



Universidad de Valladolid

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**ESTUDIO DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA
EN NIÑOS CON TRASTORNOS DEL
NEURODESARROLLO Y RIESGO
GENÉTICO DE ESQUIZOFRENIA**

AUTORA: Blanca García Díez

TUTORA: María A. Parrilla Escobar

FACULTAD DE MEDICINA

2018 - 2019

ÍNDICE

| | |
|----------------------------------------------------|----|
| RESUMEN..... | 1 |
| INTRODUCCIÓN..... | 2 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 6 |
| REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA..... | 6 |
| MUESTRA Y PROCEDIMIENTO..... | 6 |
| ESTUDIO OBSERVACIONAL DESCRIPTIVO TRANSVERSAL..... | 7 |
| RESULTADOS..... | 8 |
| DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MUESTRA..... | 9 |
| RESULTADOS ESCALA BRIEF-2 FAMILIA..... | 10 |
| DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN..... | 15 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 18 |
| ANEXO 1. PÓSTER..... | 20 |

RESUMEN

Muchas son las investigaciones que se han centrado en el estudio de la carga genética en la esquizofrenia y de los déficits del neurodesarrollo como potenciales endofenotipos de la enfermedad con el fin de encontrar sujetos predispuestos a un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia en un futuro que podrían ser una interesante ventana terapéutica, modificando el curso y la intensidad de la enfermedad. Dentro de estos déficits, se ha avanzado mucho en el estudio de la función ejecutiva y su relación con la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos graves. Su reconocimiento como base y principal factor pronóstico de los trastornos psicóticos convierte a la disfunción ejecutiva en una importante diana terapéutica a tener en cuenta. Todo esto junto con los prometedores resultados de los recientes estudios sobre la intervención y la adquisición de habilidades para la mejora de la disfunción ejecutiva hace que sea fundamental seguir investigando, principalmente en etapas precoces de la enfermedad, en la infancia y adolescencia, pues en este momento la mayor plasticidad cerebral podrá derivar en mejores resultados.

Este trabajo tiene como objetivo la búsqueda de alteraciones en la función ejecutiva, mediante la escala BRIEF-2 Familia, en una muestra de niños diagnosticados de algún trastorno del neurodesarrollo y riesgo genético de esquizofrenia.

Para ello contamos con una muestra de 21 niños obtenida a partir del Servicio de Psiquiatría Infante Juvenil del HCUV. A partir de la muestra, se lleva a cabo un estudio observacional descriptivo transversal.

Se observan puntuaciones elevadas en parte de la muestra en todas las escalas del BRIEF-2 Familia, siendo el Índice de regulación cognitiva y la Memoria de trabajo las escalas con mayor número de sujetos con elevación clínicamente significativa. Además al dividir la muestra según los diagnósticos clínicos de los sujetos, se observan alteraciones clínicamente significativas en las subescalas Iniciativa, Memoria de trabajo y Supervisión de la tarea, fundamentalmente en los niños con TDAH.

Palabras clave: Esquizofrenia, endofenotipo, función ejecutiva, niños, fase premórbida

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave e incapacitante que afecta al 1% de la población. Este tipo de trastorno psicótico está clasificado como de dependencia funcional alta, requiriendo cuidados diarios. Normalmente su inicio tiene lugar entre la adolescencia y la edad adulta.

Los criterios diagnósticos, contemplados en el DSM-5, incluyen:

- Aparición de al menos dos de los siguientes síntomas característicos durante un mes:
 - Ideas delirantes
 - Alucinaciones
 - Lenguaje desorganizado
 - Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
 - Síntomas negativos
- Disfunción social/laboral durante una parte significativa del tiempo, en áreas como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo.
- Duración: Persistencia de signos continuos de alteración durante al menos seis meses que debe incluir al menos un mes de síntomas del primer criterio.
- Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado del ánimo con síntomas psicóticos.
- Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica.
- Si se relaciona con un trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico de esquizofrenia solo se hará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos un mes.

Se considera un trastorno complejo, de herencia multifactorial en cuya génesis intervienen factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Desde el punto de vista genético se considera que en la esquizofrenia no se encuentra alterado un solo gen, sino varios genes o, incluso, conjuntos de genes lo cual dificulta enormemente la investigación y el estudio de los mecanismos etiopatogénicos.(1)

De esta dificultad surge la estrategia del uso de endofenotipos potenciales de la enfermedad. Los endofenotipos se definen como déficits cuantitativos que reflejan los mecanismos neurobiológicos subyacentes en la patología y que pueden evaluarse objetivamente. Para que un endofenotipo sea fiable y útil debe caracterizarse por la heredabilidad y la estabilidad a lo largo del tiempo, así como que su presencia indique vulnerabilidad para padecer esquizofrenia.

La importancia de la estrategia de los endofenotipos radica en la relevancia que ha ido adquiriendo en las últimas dos décadas la detección e intervención temprana en la fase prodrómica de la enfermedad, antes de la transición a psicosis franca.

Se ha definido un “Estado Clínico de Alto Riesgo (CHR)” que es un estado prodrómico de la psicosis caracterizado por síntomas positivos atenuados. En la última década, se han publicado cinco meta-análisis de intervenciones en individuos en fase CHR(2). En ellos se concluye, con resultados estadísticamente significativos, que la detección e intervención precoces en sujetos en esta etapa de inicio de la enfermedad puede tener éxito para retrasar e incluso prevenir un primer episodio de psicosis, por lo que podría considerarse una interesante ventana terapéutica.

Estos prometedores resultados dan pie a la idea aún más ambiciosa de que intervenciones todavía más precoces, durante la infancia, en la denominada fase premórbida, podrían prevenir el desarrollo de la esquizofrenia.

Por este motivo, otras investigaciones(3) se han centrado en definir el desarrollo premórbido en la infancia y adolescencia de pacientes que posteriormente presentan esquizofrenia en la edad adulta y, además, lo han comparado con otras patologías en las que aparece psicosis como el trastorno bipolar.

En estos estudios se ha objetivado que los sujetos que posteriormente fueron diagnosticados de esquizofrenia mostraron durante la infancia importantes desviaciones del neurodesarrollo, sobre todo déficit en el rendimiento neurocognitivo y escolar. Además demostraron peor capacidad intelectual, dificultades en la lectura, más trastornos en la conducta y un profundo y severo deterioro de la función social tendiendo al retraimiento y aislamiento social.

Algunos de estos déficits también aparecieron en los sujetos que posteriormente fueron diagnosticados de trastorno bipolar en comparación con el grupo control, aunque en menor magnitud que en la esquizofrenia.

Por tanto, el curso longitudinal de la esquizofrenia comienza muchas veces con alteraciones del desarrollo en la infancia o síntomas premórbidos inespecíficos, seguidos de síntomas prodrómicos en forma de psicopatología distinta a la psicosis en la adolescencia y posteriormente síntomas cada vez más específicos con el inicio de la edad adulta que llevan al desarrollo de la psicosis franca.

Se ha postulado(4) que la esquizofrenia se debe a una desregulación oxidativa que altera las redes neuronales que implican áreas cerebrales como la corteza prefrontal, el hipocampo y varias estructuras de la corteza parietal. Los déficits neurocognitivos están

muy relacionados con la alteración de estas mismas áreas. Esta conexión refuerza su uso como endofenotipos de la esquizofrenia.

Dentro de los déficits neurocognitivos, uno de los más afectados y que ha sido objeto de numerosos estudios es la alteración de la función ejecutiva.

Se engloban dentro del funcionamiento ejecutivo habilidades relacionadas con la atención, la memoria de trabajo, la planificación y organización de tareas o la flexibilidad cognitiva.

En estudios recientes(5) se ha investigado sobre la presentación de estos déficits característicos de la esquizofrenia en familiares de primer grado no afectados que afectan sobre todo a las áreas de la atención, la velocidad de procesamiento, el aprendizaje verbal, la memoria y el funcionamiento ejecutivo.

Un estudio publicado en el Indian Journal of Psychological Medicine(5) comparó la atención y funcionamiento ejecutivo de hermanos adultos de pacientes con esquizofrenia con el de un grupo control sin antecedentes. Los resultados demostraron déficits estadísticamente significativos en el grupo con riesgo genético.

El hecho de que estas alteraciones características de la esquizofrenia también estén presentes de manera significativa en familiares de primer grado no afectados hace que puedan considerarse endofenotipos potenciales de la enfermedad y a los familiares de primer grado, como sujetos de alto riesgo con una tasa de conversión a esquizofrenia de hasta un 40%.

Los resultados de una reciente investigación(6) realizada en Turquía también respaldaron la idea de que tener un paciente con esquizofrenia en la familia predice un peor desempeño de las funciones ejecutivas en los familiares sanos del sujeto y que a mayor número de familiares con la enfermedad, mayor disfunción ejecutiva.

En dicho estudio se comparó la función ejecutiva en base a la carga genética y, además, se analizó qué área dentro de la función ejecutiva estaba más afectada y suponía un rasgo endofenotípico más fuerte.

Se realizaron cuatro pruebas: Tarjetas de Winsconsin, Stroop, Trail Making Test y Fluidez verbal.

Los resultados mostraron peor rendimiento de los sujetos con carga genética en todas las pruebas, siendo de mayor magnitud en sujetos con más de un familiar afectado de esquizofrenia. Además, la prueba más discriminativa fue el Trail Making Test, considerándose el rasgo endofenotípico más fuerte.

Recientes estudios se han centrado en la evaluación de la función ejecutiva en niños y jóvenes.

En un artículo publicado en la revista *Psychiatry and Clinical Neurosciences*(7) se señala la posibilidad de considerar algunas funciones neurocognitivas como predictores de la psicosis temprana en niños y su desarrollo global funcional. Las funciones neurocognitivas se evaluaron mediante la Escala BACS-J, en concreto, la función ejecutiva mediante la tarea de la Torre de Londres y para la evaluación del funcionamiento global se utilizó la Escala GAF. Los resultados de la investigación concluyeron de manera estadísticamente significativa que, dentro de las funciones neurocognitivas, tanto la función ejecutiva como la atención y velocidad de procesamiento podían considerarse predictores del resultado funcional global en la psicosis desarrollada.

Otro estudio(8) incide en el deterioro de las funciones ejecutivas en jóvenes con síntomas psicóticos con la peculiaridad de que las divide en funciones ejecutivas “calientes” y “frías” y compara su asociación con los síntomas psicóticos. Considera las “calientes” aquellas que contienen emociones y las “frías”, aquellas que no contienen emociones y se basan en la lógica. En los resultados se objetiva sólida asociación entre los síntomas psicóticos y las funciones ejecutivas “calientes” mientras que con las funciones ejecutivas “frías” no pudo demostrarse una relación significativa.

En conclusión, muchas son las investigaciones que se han centrado en el estudio de la carga genética en la esquizofrenia y de los déficits del neurodesarrollo como potenciales endofenotipos de la enfermedad con el fin de encontrar sujetos predispuestos a un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia en un futuro que podrían ser una interesante ventana terapéutica, modificando el curso y la intensidad de la enfermedad. Sin embargo, estos estudios se han visto limitados por el tamaño muestral en algunos casos y, en la mayoría, por la metodología utilizada ya que para evaluar las anormalidades de la fase premórbida el método idóneo es el estudio prospectivo pero al no ser factible, se han utilizado estudios retrospectivos que aumentan la aparición de sesgos.

MATERIAL Y MÉTODOS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Para la búsqueda de información se ha realizado una revisión de la literatura disponible utilizando PubMed, una base de datos online.

Se han utilizado términos como “función ejecutiva”, “esquizofrenia” y “niños”, acotando la búsqueda a artículos de los últimos 5 años y eligiendo los de mayor relevancia.

Por último, se establece la bibliografía definitiva mediante la elección de los artículos que más se corresponden al tema del trabajo.

MUESTRA Y PROCEDIMIENTO:

Para la realización de este estudio, utilizamos una base de datos donde se recogieron datos de niños entre 7 y 16 años con antecedentes de primer o segundo grado de esquizofrenia que habían estado o estaban actualmente en seguimiento por el Servicio de Psiquiatría Infantil del HCUV por presentar un trastorno del neurodesarrollo u otra clínica relevante con afectación funcional (CGAS < 70).

Criterios de exclusión: CI < 70, trastorno neurológico, antecedentes de TCE severo y psicosis establecida.

Previo al desarrollo del estudio, todos los padres firmaron el consentimiento informado y recibieron una copia del mismo.

Los datos de la base de datos se obtuvieron a partir de la historia clínica de los pacientes y de la realización, por parte de uno o los dos padres, de la Escala BRIEF-2 Familia.

Los datos adquiridos a partir de la historia clínica fueron: sexo, fecha de nacimiento, edad actual, antecedentes familiares de primer y segundo grado de psicosis del espectro de la esquizofrenia, diagnósticos del niño (trastornos del neurodesarrollo y otros) según DSM-5 y el CI total resultante en la prueba WISC-V.

El cuestionario BRIEF-2 está diseñado para evaluar las funciones ejecutivas en niños y adolescentes de entre 5 y 18 años. Se compone de 63 ítems que se responden en una escala tipo Likert de frecuencia (nunca, a veces, frecuentemente) en aproximadamente 10 minutos. Cuenta con dos versiones, BRIEF-2 Familia, hecha para que la respondan la madre, el padre u otro familiar y BRIEF-2 Escuela, creada para ser respondida por los profesores o profesoras del niño evaluado. En nuestro estudio hemos utilizado la versión BRIEF-2 Familia.

Los datos que se obtienen mediante la Escala BRIEF-2 Familia fueron 3 índices con sus respectivas subescalas y un índice global de la función ejecutiva:

- Índice de regulación conductual
 - Inhibición
 - Supervisión de sí mismo
- Índice de regulación emocional
 - Flexibilidad
 - Control emocional
- Índice de regulación cognitiva
 - Iniciativa
 - Memoria de trabajo
 - Planificación y organización
 - Supervisión de la tarea
 - Organización de materiales
- Índice global de la función ejecutiva

En total se recogieron los datos de 21 pacientes que habían sido diagnosticados de uno o más trastornos del neurodesarrollo.

ESTUDIO OBSERVACIONAL DESCRIPTIVO TRANSVERSAL

A partir de los datos obtenidos, se realiza un estudio observacional descriptivo transversal: búsqueda de déficits en la función ejecutiva en niños con trastornos del neurodesarrollo y antecedentes familiares de esquizofrenia.

Este tipo de estudios tienen como objeto describir las características y la frecuencia de un problema de salud de manera observacional, sin la intervención de un investigador.

Los estudios transversales analizan la relación entre una enfermedad y unas variables en un momento concreto del tiempo y pretenden encontrar una posible relación entre un factor de riesgo y una enfermedad que posteriormente tendrá que ser corroborado por un estudio analítico. Es útil en el estudio de las enfermedades crónicas.

RESULTADOS

Se comenzó con una muestra de 87 niños y la revisión de sus historias clínicas. En un primer momento se excluyeron 41 niños por falta de antecedentes familiares de esquizofrenia, reduciéndose la muestra a 46. De los niños con antecedentes, se excluyeron 8 por no cumplir criterios de inclusión (CI < 70, antecedente de TCE, > 17 años o falta de diagnóstico) quedando una muestra de 36 niños. A todos ellos se les ofreció participar en el estudio, 21 aceptaron y firmaron el consentimiento informado constituyendo la muestra final de nuestro estudio.

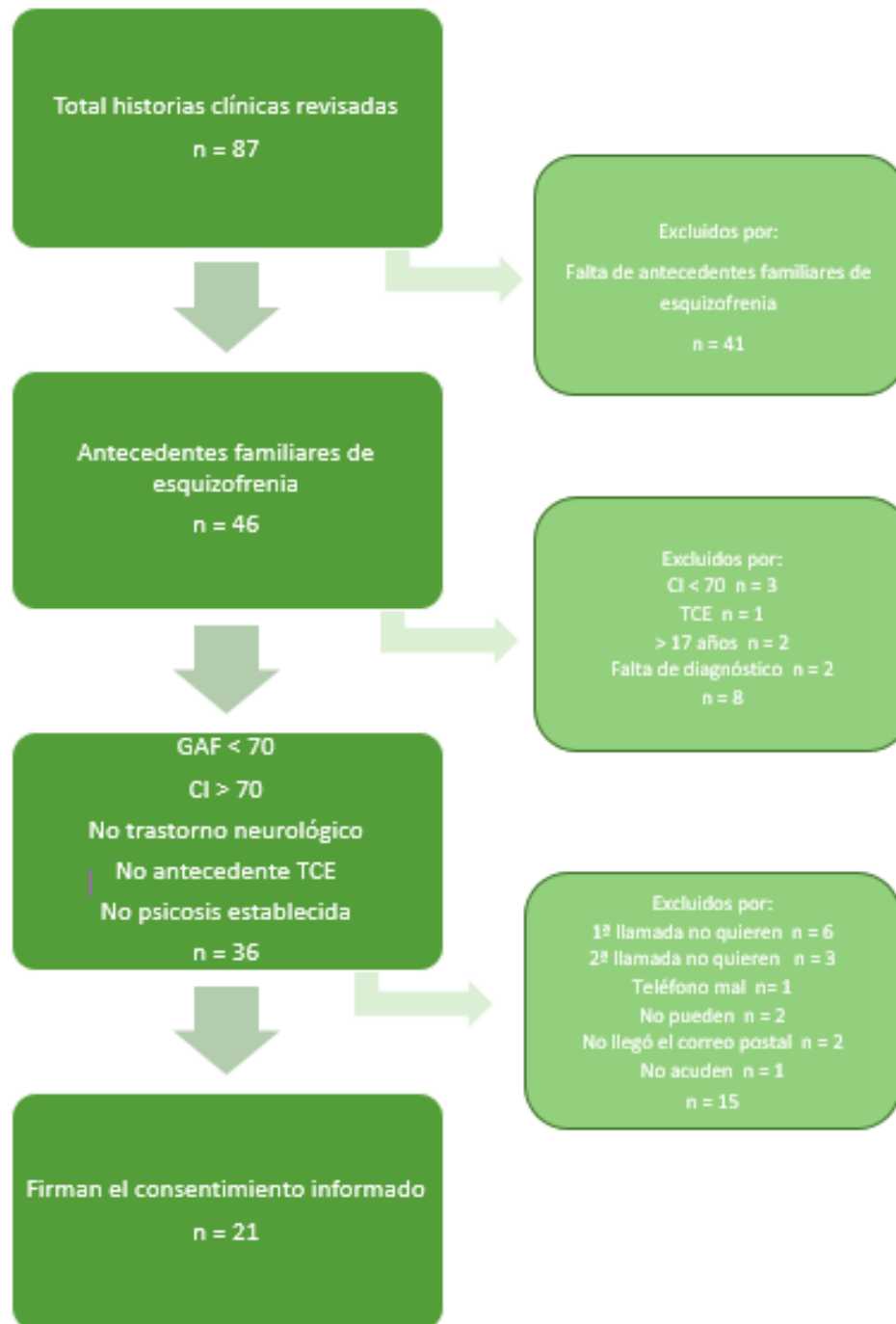


Gráfico 1. Diagrama de flujo. Proceso de selección de la muestra.

Con la información obtenida a partir de la base de datos de la muestra se han obtenido importantes resultados. Primero, detallaremos los datos epidemiológicos y a continuación, los datos obtenidos en la escala BRIEF-2 Familia.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MUESTRA

Distribución de la edad actual de la muestra: Con media 11,43 y DE 2,541, en un rango entre 7 y 16 años.

En cuanto al sexo, la distribución de la muestra fue de 16 hombres (76,2%) y 5 mujeres (23,8%).

Con respecto a los diagnósticos, en nuestra base de datos se podían recoger hasta 3 diagnósticos psicopatológicos clasificados según criterios de la DSM-5. El total de la muestra presentaba al menos 1 diagnóstico, 11 presentaban 2 diagnósticos y 5 tenían 3 diagnósticos.

| Diagnóstico 1 | n (%) | Diagnóstico 2 | n (%) | Diagnóstico 3 | n (%) |
|------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------|------------------------|----------|
| TDAH total | 13 (62%) | TDAH – DA | 1 (4,8%) | Tr. aprendizaje | 1 (4,8%) |
| · TDAH – DA | 3 (14,3%) | Tr. comunicación | 1 (4,8%) | Fobia | 1 (4,8%) |
| · TDAH – HIP | 1 (4,8%) | Tr. del aprendizaje | 3 (14,3%) | TAG | 1 (4,8%) |
| · TDAH Comb | 9 (42,9%) | Tr. desregulación ánimo | 1 (4,8%) | Tr. acumulación | 1 (4,8%) |
| TCS | 1 (4,8%) | TOC | 2 (9,5%) | TND | 1 (4,8%) |
| TEA | 2 (9,5%) | Tr. acumulación | 1 (4,8%) | | |
| Tr. del aprendizaje | 2 (9,5%) | TND | 1 (4,8%) | | |
| TEPT o Tr. adaptación | 1 (4,8%) | Tr. explosivo intermitente | 1 (4,8%) | | |
| TC inicio infancia | 2 (9,5%) | | | | |

Tabla 1. Diagnósticos de la muestra según criterios DSM-5.

En cuanto a los antecedentes familiares de trastornos del espectro de la esquizofrenia, los 21 sujetos tenían antecedentes de 1º o 2º grado. De ellos, 2 presentaban antecedentes de 1º y 2º grado, 3 tenían antecedentes de 1º grado y 16 tenían antecedentes de 2º grado.

| ANTECEDENTES FAMILIARES | n (%) |
|------------------------------------------|------------|
| Antecedentes familiares de 1º y 2º grado | 2 (9,5%) |
| Antecedentes familiares de 1º grado | 3 (14,3%) |
| Antecedentes familiares de 2º grado | 16 (76,2%) |

Tabla 2. Antecedentes familiares de esquizofrenia de la muestra.

RESULTADOS ESCALA BRIEF-2 FAMILIA

Primero, calculamos la media y la DE de las puntuaciones T obtenidas en las escalas y subescalas que evalúa la escala BRIEF-2 Familia del total de la muestra a estudio. Resultados por debajo de 60 puntos no tienen significación clínica aparente, este rango de puntuación T se objetivó en la escala Índice de regulación conductual y sus subescalas, en la escala Índice de regulación emocional y su subescala Control emocional, así como en algunas subescalas del Índice de regulación cognitiva, aunque en este caso muy cerca del resultado clínicamente relevante. Las puntuaciones que se encontraron dentro del rango de puntuaciones T entre 60 y 64 que corresponde a elevación clínica leve son el Índice de regulación cognitiva y dentro de éste, la Memoria de trabajo y Planificación y organización y el Índice global de función ejecutiva. También una subescala perteneciente al Índice de regulación emocional, la Flexibilidad, presentaba una elevación clínica leve.

| ESCALA BRIEF-2 | MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR |
|----------------------------------------|--------------|----------------------------|
| Índice regulación conductual | 56,86 | 13,429 |
| Inhibición | 57,10 | 11,781 |
| Supervisión de sí mismo | 55,24 | 14,690 |
| Índice Regulación emocional | 59,86 | 15,265 |
| Flexibilidad | 60,45 | 11,450 |
| Control emocional | 56,50 | 10,900 |
| Índice Regulación Cognitiva | 62,90 | 13,011 |
| Iniciativa | 57,95 | 14,770 |
| Memoria de trabajo | 63,43 | 11,557 |
| Planificación y organización | 61,81 | 11,426 |
| Supervisión de la tarea | 59,29 | 12,697 |
| Organización de materiales | 59,86 | 15,295 |
| Índice global función ejecutiva | 62,57 | 13,299 |

Tabla 1. Resultados descriptivos de las diferentes escalas que evalúa la escala BRIEF-2 Familia de la muestra del estudio.

Se comparó la media de las puntuaciones T de nuestra muestra con las medias de muestras de distintos grupos clínicos (TDAH combinado, TDAH inatento, TEA y dificultades de aprendizaje y TDAH) y con desarrollo típico según baremos estandarizados de la adaptación española de la escala y se observó bastante similitud en los resultados de las puntuaciones (ver gráfico 1.1).

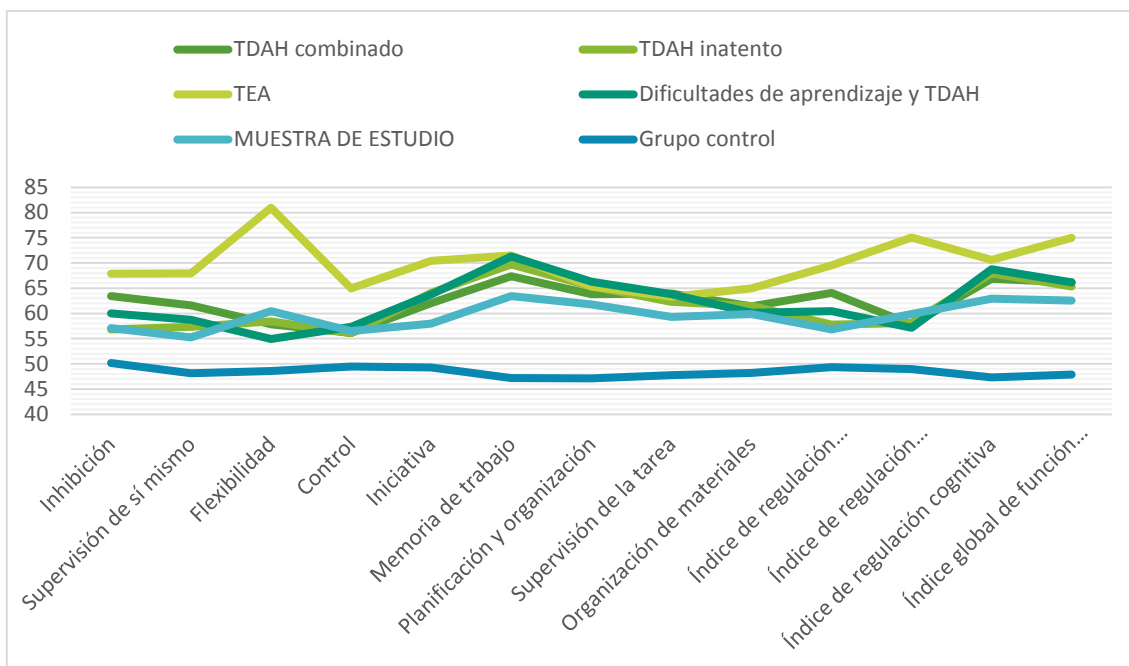


Gráfico 1.1. Media de las puntuaciones T en las escalas clínicas de BRIEF-2 Familia en la muestra objeto de estudio en comparación con muestras de distintos grupos clínicos y con desarrollo típico de la adaptación española.

En todas las escalas parte de la muestra presentaba una puntuación T elevada lo que se traduce en problemas en el área representada por dicha escala. La subescala Iniciativa fue la más alterada en el rango de 65 – 70 puntos que corresponde a una elevación potencialmente clínica. El Índice de regulación cognitiva y la Memoria de trabajo fueron las escalas con mayor número de sujetos con una puntuación T por encima de 70 que corresponde a una elevación clínicamente significativa.

| ESCALA BRIEF-2 | Sin significación clínica | Elevación leve | Elevación potencialmente clínica | Elevación clínicamente significativa |
|-------------------------------------------|---------------------------|----------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| | <=60 | 60-64 | 65-70 | >70 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Índice de regulación conductual | 15 (71,4%) | 0 (0%) | 2 (9,5%) | 4 (19%) |
| Inhibición | 13 (61,9%) | 3 (14,3%) | 2 (9,5%) | 3 (14,3) |
| Supervisión de sí mismo | 14 (66,7%) | 2 (9,5%) | 1 (4,8%) | 4 (19%) |
| Índice de regulación emocional | 11 (52,4%) | 2 (9,5%) | 2 (9,5%) | 6 (28,6%) |
| Flexibilidad | 11 (52,4%) | 2 (9,5%) | 2 (9,5%) | 6 (28,6%) |
| Control emocional | 10 (47,6%) | 5 (23,8%) | 4 (19%) | 2 (9,5%) |
| Índice de regulación cognitiva | 7 (33,3%) | 3 (14,3%) | 4 (19%) | 7 (33,3%) |
| Iniciativa | 8 (38,1%) | 3 (14,3%) | 7 (33,3%) | 3 (14,3%) |
| Memoria de trabajo | 6 (28,6%) | 5 (23,8%) | 3 (14,3%) | 7 (33,3%) |
| Planificación y organización | 9 (42,9%) | 3 (14,3%) | 3 (14,3%) | 6 (28,6%) |
| Supervisión de la tarea | 9 (42,9%) | 4 (19%) | 3 (14,3%) | 5 (23,8%) |
| Organización de materiales | 12 (57,1%) | 2 (9,5%) | 2 (9,5%) | 5 (23,8%) |
| Índice global de función ejecutiva | 9 (42,9%) | 1 (4,8%) | 5 (23,8%) | 6 (28,6%) |

Tabla 2. Distribución de frecuencias de las puntuaciones T, de las escalas de BRIEF-2 Familia.

Además comparamos los cuatro índices entre sí. El Índice de regulación conductual tuvo el mayor número de muestra dentro del rango sin significación clínica con 15 sujetos, seguido del Índice de regulación emocional. En cuanto al número de sujetos con elevación clínicamente significativa (>70), el Índice de regulación cognitiva fue el más alterado con 7 sujetos, seguido del Índice global de la función ejecutiva (ver gráficos 2.1., 2.2., 2.3. y 2.4.)

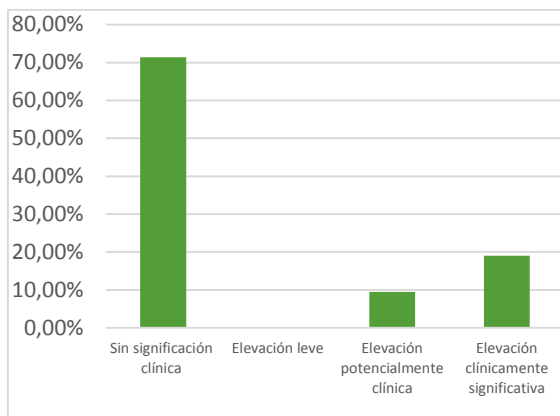


Gráfico 2.1. ÍNDICE DE REGULACIÓN CONDUCTUAL.
Porcentajes de la muestra en cada grupo.

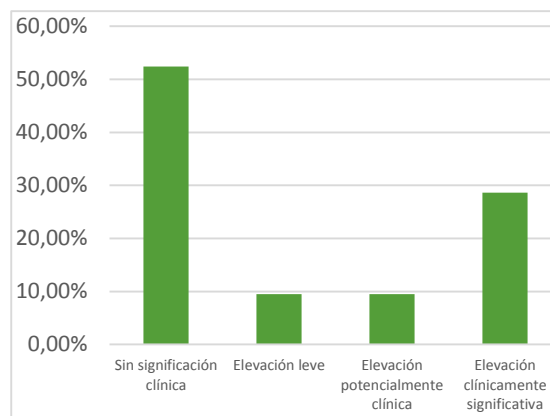


Gráfico 2.2. ÍNDICE DE REGULACIÓN EMOCIONAL.
Porcentajes de la muestra en cada grupo.

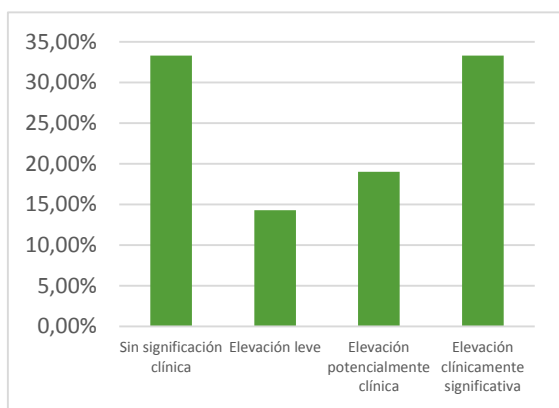


Gráfico 2.3. ÍNDICE DE REGULACIÓN COGNITIVA.
Porcentajes de la muestra en cada grupo.

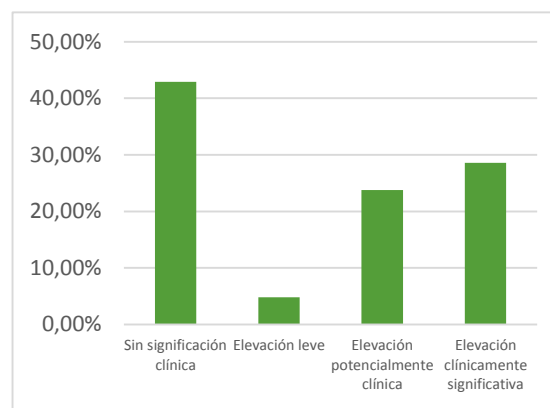


Gráfico 2.4. ÍNDICE GLOBAL DE FUNCIÓN EJECUTIVA.
Porcentajes de la muestra en cada grupo.

Para finalizar, se compararon las puntuaciones T de las escalas dividiendo la muestra según los diagnósticos clínicos de los sujetos en: TDAH (combinado e hiperactivo), TDAH (déficit de atención), trastorno del aprendizaje, TCS y TEA y otros. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas con $p < 0,05$ en las subescalas Iniciativa, Memoria de trabajo y Supervisión de la tarea. En los niños con diagnóstico de déficit de atención se encuentra más afectación en Iniciativa que en el resto de los grupos, con el 100% de los sujetos con este diagnóstico con puntuaciones por encima de 65. Lo mismo ocurre con las subescalas Memoria de trabajo y Supervisión de la tarea.

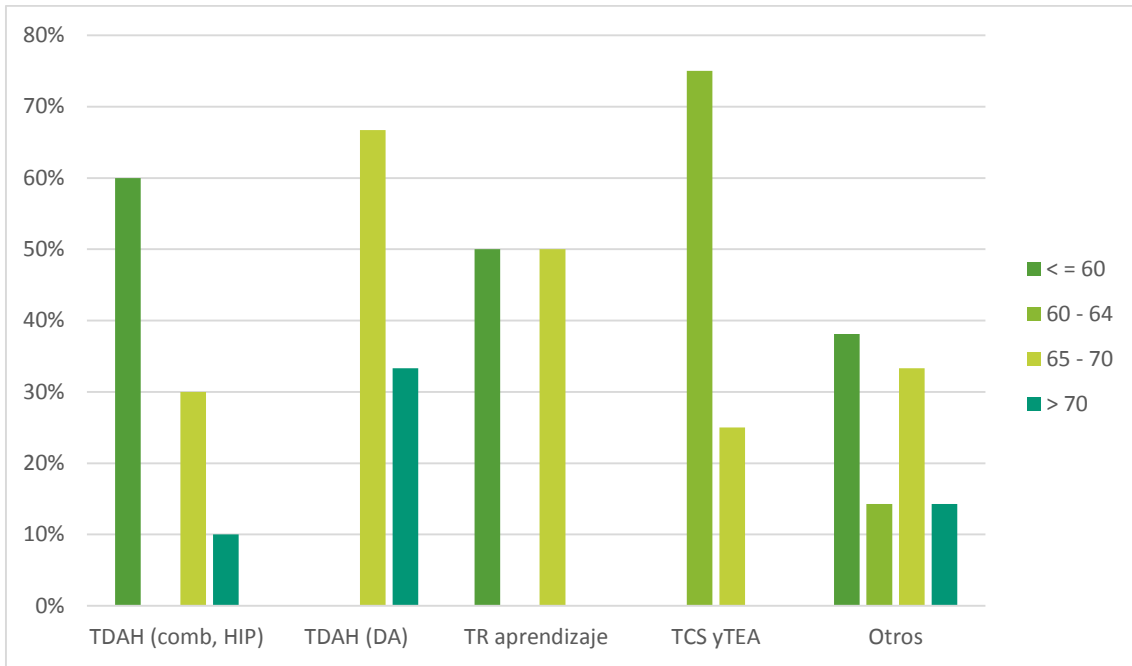


Gráfico 3.1. Diferencias en la subescala INICIATIVA en relación al diagnóstico clínico. Test de comparación de medias (significación estadística).

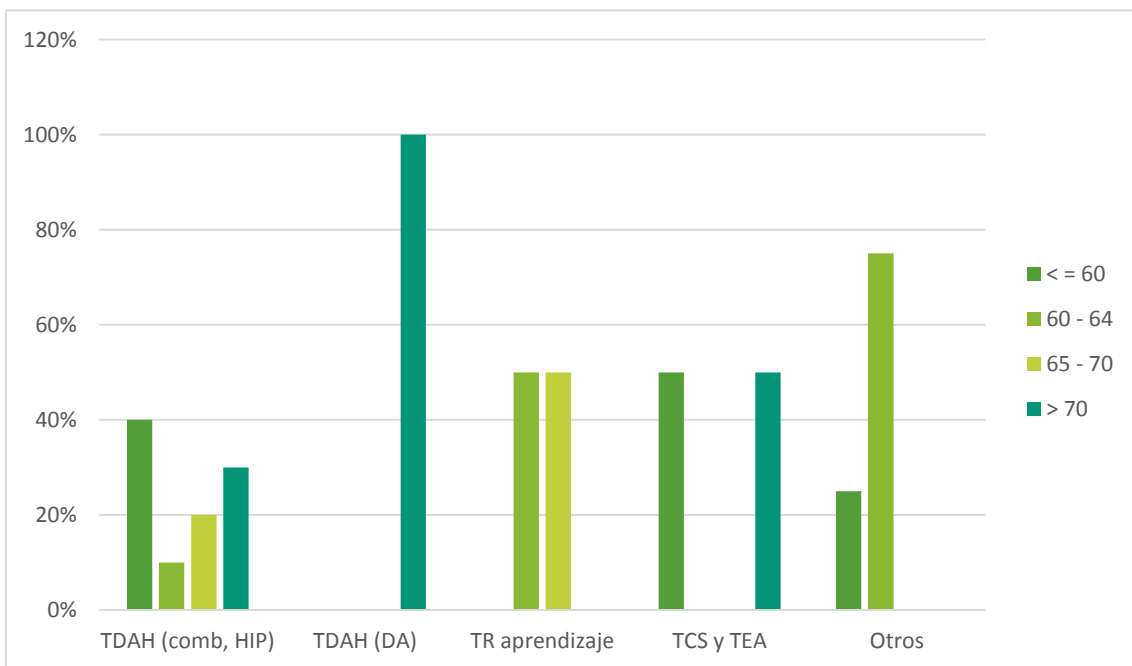


Gráfico 3.2. Diferencias en la subescala MEMORIA DE TRABAJO en relación al diagnóstico clínico. Test de comparación de medias (significación estadística).

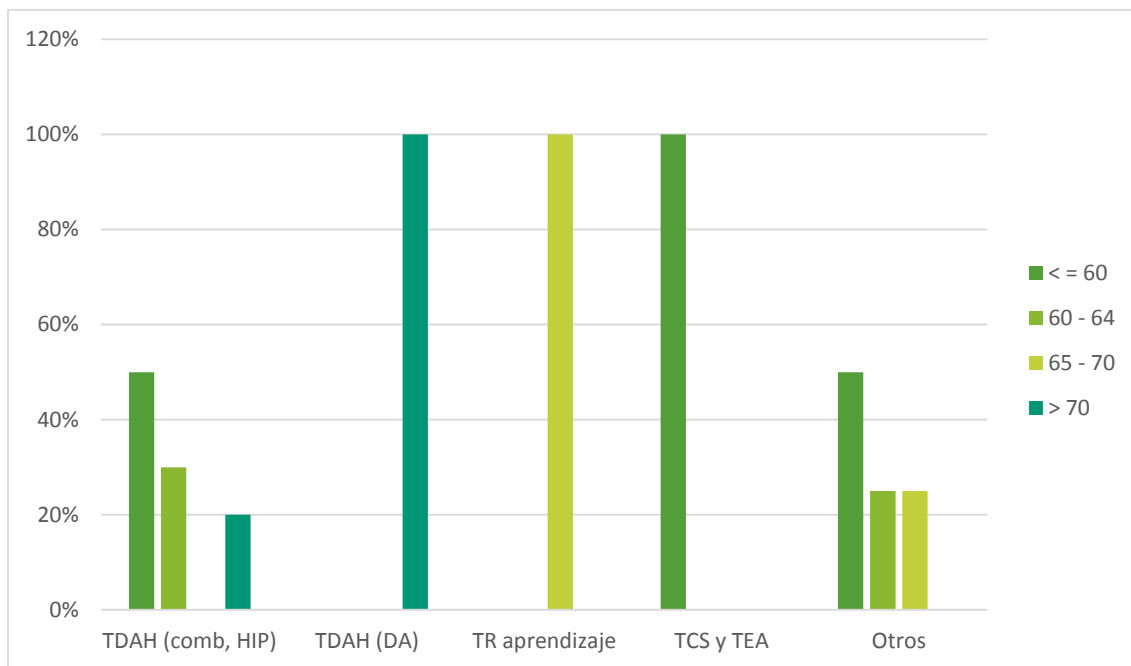


Gráfico 3.3. Diferencias en la subescala SUPERVISIÓN DE LA TAREA en relación al diagnóstico clínico. Prueba T de comparación de medias (significación estadística).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En nuestra muestra se han objetivado puntuaciones T elevadas en todas las escalas e índices del BRIEF-2 Familia. Puntuaciones > 60 indican disfunción ejecutiva y a mayor puntuación T, mayor grado de disfunción. En todas las escalas hay sujetos con puntuaciones por encima de 70 que corresponden a una elevación clínicamente significativa. Este resultado coincide con un reciente estudio (9) en el que se ha visto que la función ejecutiva junto con la capacidad de atención y la velocidad de procesamiento son funciones gravemente alteradas que aparecen desde el inicio de la enfermedad en personas diagnosticadas de un trastorno psicótico.

Además este estudio afirma que hasta ahora el tratamiento de la esquizofrenia se ha centrado en disminuir los síntomas positivos dejando los déficits cognitivos en un segundo plano y, sin embargo, lo que más influye en la calidad del día a día de estos pacientes y que determina de un 20 a un 60% su pronóstico funcional son dichos déficits. Por todo esto, se propone la rehabilitación cognitiva como parte importante del tratamiento de la esquizofrenia para lograr mejorar el funcionamiento global del sujeto.

Al comparar las puntuaciones T de la función ejecutiva entre los distintos diagnósticos de nuestra muestra, se objetiva una mayor disfunción en los sujetos con TDAH subtipo

déficit de atención, llegando a ser estadísticamente significativa ($p < 0,05$) para las escalas Iniciativa, Memoria de trabajo y Supervisión de la tarea. Un estudio(10) publicado en el Chinese Medical Journal corrobora la asociación entre TDAH y disfunción ejecutiva. Además defiende que es tan necesario el tratamiento farmacológico destinado a disminuir los síntomas como una intervención conductual para adquirir habilidades que disminuyan el deterioro de la función ejecutiva.

En este estudio de casos y controles concluyen que tras un entrenamiento de las funciones ejecutivas, los sujetos TDAH obtienen resultados iguales a los controles e, incluso, en algunas áreas de la función ejecutiva, superiores. Asimismo, se da mucha importancia a la participación de los padres como factor positivo para conseguir el máximo beneficio.

Últimamente, está adquiriendo relevancia la intervención en el deterioro de la función ejecutiva. Esta importancia radica en que la función ejecutiva interviene en muchos aspectos importantes de la vida diaria como la toma de buenas decisiones, la resolución de problemas o el correcto razonamiento de las cosas. Una mala regulación de la misma, puede afectar a la calidad de vida y al funcionamiento global del sujeto.

Una reciente investigación(11) apoya que las disfunciones ejecutivas pueden mejorar mediante la práctica y la adquisición de nuevas habilidades que fortalezcan una adecuada función ejecutiva. Para ello defiende que la intervención correcta debe basarse en dos principios: realizarse durante la infancia cuando las áreas cerebrales implicadas todavía se están desarrollando e incorporar ese aprendizaje dentro de las actividades del día a día de los niños para que así ayuden de verdad en su vida diaria (validez ecológica).

Un ejemplo práctico es la educación Montessori(12) y las Herramientas de la Mente que estimulan las habilidades en la función ejecutiva mediante juegos estructurados y actividades dirigidas que llevan al niño a mejorar su autorregulación. Varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado una mejora de la función ejecutiva e, incluso, de las habilidades académicas con estos métodos.

Los mecanismos neurobiológicos y las áreas cerebrales que intervienen en la función ejecutiva son clave. Las áreas del cerebro asociadas a la función ejecutiva(11) se encuentran en la corteza prefrontal y sus circuitos neuronales implican otras regiones (amígdala, hipocampo) que forman parte del sistema límbico y que se asocian con las emociones y el estrés. El circuito corteza prefrontal – sistema límbico está conectado mediante neurotransmisores como la dopamina o la serotonina. Una correcta estimulación de la corteza prefrontal se traduce en un buen funcionamiento de la función

ejecutiva. Una situación de estrés o sobreestimulación, aumenta la concentración de neurotransmisores y provoca una disminución de la actividad prefrontal y un mal funcionamiento ejecutivo. Los pacientes con esquizofrenia y los sujetos con alto riesgo de psicosis(13) tienen un umbral menor ante el estrés reaccionando con mayor ansiedad y excitación que una persona normal. Esto explica que los pacientes con esquizofrenia tengan alterada gravemente la función ejecutiva pero también que sujetos con disfunción ejecutiva sean más vulnerables a protagonizar un cuadro psicótico desencadenado por una situación estresante. Por ello, una intervención que proporcione un buen control de la función ejecutiva puede retrasar e, incluso, prevenir un episodio psicótico.

Varios estudios con nivel de evidencia IA analizaron el programa de Terapia de Recuperación Cognitiva (TRC) que pretendía rehabilitar la capacidad de atención, las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo. Las mejoras fueron significativas aunque, salvo la memoria de trabajo, el resto no fueron muy duraderas. Actualmente, las investigaciones se están enfocando en los cambios cerebrales producidos por la terapia y un estudio realizado(14) en 30 pacientes esquizofrénicos demostró un aumento de la red neuronal implicada y de la sustancia blanca del cuerpo calloso que se correlacionaba con mejoras funcionales de los déficits cognitivos.

El problema es que con los estudios que se han llevado a cabo hasta día de hoy, todavía no se conoce cuál sería la práctica más beneficiosa y más duradera en el tiempo ya que la mayoría de las investigaciones solo se han seguido hasta un máximo de 6 meses(9). Además, las prácticas realizadas hasta ahora han supuesto una mejora en las áreas entrenadas y en tareas similares (transferencia cercana) pero no se han visto grandes resultados en aspectos más generales e importantes de la vida de los sujetos (transferencia a gran escala) que es lo que realmente se busca(11).

Nuestro estudio cuenta con bastantes limitaciones. A pesar de obtenerse resultados estadísticamente significativos, está bastante limitado por el pequeño tamaño muestral. Además, al ser el BRIEF-2 Familia una escala destinada a que la rellenen los padres, las respuestas pueden estar influidas por la subjetividad de los mismos.

Podemos concluir que han sido muchos los avances a los que se ha llegado en el estudio de la función ejecutiva y su relación tanto con los trastornos del neurodesarrollo como con la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos graves. Su reconocimiento como base y principal factor pronóstico de los trastornos psicóticos convierte a la disfunción ejecutiva en una importante diana terapéutica a tener en cuenta. Todo esto junto con los prometedores resultados de los recientes estudios sobre la intervención y la adquisición

de habilidades para la mejora de la disfunción ejecutiva hace que sea fundamental seguir investigando, principalmente en etapas precoces de la enfermedad, en la infancia y adolescencia, pues en este momento la mayor plasticidad cerebral podrá derivar en mejores resultados y mejoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull.* enero de 2007;33(1):21-32.
2. Seidman LJ, Nordentoft M. New Targets for Prevention of Schizophrenia: Is It Time for Interventions in the Premorbid Phase? *Schizophr Bull.* julio de 2015;41(4):795-800.
3. Parellada M, Gomez-Vallejo S, Burdeus M, Arango C. Developmental Differences Between Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull.* 21 de 2017;43(6):1176-89.
4. Do KQ, Cuenod M, Hensch TK. Targeting Oxidative Stress and Aberrant Critical Period Plasticity in the Developmental Trajectory to Schizophrenia. *Schizophr Bull.* julio de 2015;41(4):835-46.
5. Harave VS, Shivakumar V, Kalmady SV, Narayanaswamy JC, Varambally S, Venkatasubramanian G. Neurocognitive Impairments in Unaffected First-degree Relatives of Schizophrenia. *Indian J Psychol Med.* junio de 2017;39(3):250-3.
6. Aydin E, Cansu Ülgen M, Tabo A, Devrim Balaban Ö, Yeşilyurt S, Yumrukçal H. Executive function and genetic loading in nonpsychotic relatives of schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* febrero de 2017;248:105-10.
7. Sawada K, Kanehara A, Sakakibara E, Eguchi S, Tada M, Satomura Y, et al. Identifying neurocognitive markers for outcome prediction of global functioning in individuals with first-episode and ultra-high-risk for psychosis. *Psychiatry Clin Neurosci.* mayo de 2017;71(5):318-27.
8. MacKenzie LE, Patterson VC, Zwicker A, Drobinin V, Fisher HL, Abidi S, et al. Hot and cold executive functions in youth with psychotic symptoms. *Psychol Med.* diciembre de 2017;47(16):2844-53.
9. Rodríguez-Blanco L, Lubrini G, Vidal-Mariño C, Ríos-Lago M. Efficacy of cognitive rehabilitation of attention, executive functions, and working memory in psychotic disorders: A systematic review. *Actas Esp Psiquiatr.* julio de 2017;45(4):167-78.
10. Shuai L, Daley D, Wang Y-F, Zhang J-S, Kong Y-T, Tan X, et al. Executive Function Training for Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Chin Med J (Engl).* 5 de marzo de 2017;130(5):549-58.
11. Blair C. Educating Executive Function. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci [Internet].* enero de 2017 [citado 3 de junio de 2019];8(1-2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5182118/>

12. Preschool Program Improves Cognitive Control [Internet]. [citado 3 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2174918/>
13. 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* [Internet]. 21 de marzo de 2019 [citado 3 de junio de 2019];13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6448042/>
14. Penadés R, Pujol N, Catalán R, Massana G, Rametti G, García-Rizo C, et al. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. *Biol Psychiatry*. 15 de mayo de 2013;73(10):1015-23.

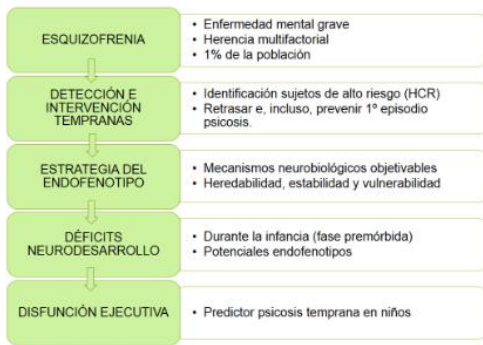


ESTUDIO DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA EN NIÑOS CON TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO Y RIESGO GENÉTICO DE ESQUIZOFRENIA



AUTOR: Blanca García Díez
TUTOR: María A. Parrilla Escobar

INTRODUCCIÓN



MATERIAL Y MÉTODOS



MUESTRA:

Criterios de inclusión: Pacientes derivados a USMIJ con al menos un trastorno del neurodesarrollo, CGAS < 70 y antecedentes familiares (primer o segundo grado) de trastorno del espectro de la esquizofrenia.

Criterios de exclusión: CI < 70, trastorno neurológico, antecedentes de TCE severo y psicosis establecida.

PROCEDIMIENTO:

Padres completan escala BRIEF-2 Familia (Evaluación conductual de la función ejecutiva)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se aplica prueba T de comparación de medias de muestras independientes y Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

- ✓ **Muestra:** 21 niños y adolescentes (16 niños y 5 niñas). **Edad media:** 11,43 (rango 7 - 16).
- ✓ **Antecedentes familiares:** 2 con antecedentes de 1º y 2º grado de esquizofrenia, 3 con antecedentes de primer grado y 16 con antecedentes de 2º grado.
- ✓ **Diagnóstico clínico:** Al menos 1 diagnóstico según DSM-5, siendo el más frecuente TDAH. 11 niños presentaban 2 diagnósticos y 5 tenían 3 diagnósticos (Tabla 1).

| Diagnóstico 1 | n (%) | Diagnóstico 2 | n (%) | Diagnóstico 3 | n (%) |
|--------------------------|-----------|-----------------------------------|----------|----------------------------|----------|
| TDAH total | 13 (62%) | TDAH - DA | 1 (4,8%) | Tr. del aprendizaje | 1 (4,8%) |
| TDAH - DA | 3 (14,3%) | Tr. de la comunicación | 3 | Fobia | 1 (4,8%) |
| TDAH - HIP | 1 (4,8%) | Tr. del aprendizaje | 14,3% | TAG | 1 (4,8%) |
| TDAH - Comb | 9 (42,9%) | Tr. desregulación ánimo | 1 (4,8%) | Tr. acumulación TND | 1 (4,8%) |
| TCS | 1 (4,8%) | Tr. desregulación ánimo | 2 (9,5%) | | |
| TEA | 2 (9,5%) | TOC | 1 (4,8%) | | |
| Tr. del aprendizaje | 2 (9,5%) | Tr. acumulación TND | 1 (4,8%) | | |
| TEPT o Tr. de adaptación | 2 (9,5%) | Tr. explosivo intermitente | | | |

| ESCALA BRIEF-2 | Sin significación clínica <=60 | Elevación leve 60-64 | Elevación potencialmente clínica 65-70 | Elevación clínicamente significativa >70 |
|-------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Índice de regulación conductual | 15 (71,4%) | 0 (0%) | 2 (9,5%) | 4 (19%) |
| Inhibición | 13 (61,9%) | 3 (14,3%) | 2 (9,5%) | 3 (14,3%) |
| Supervisión de sí mismo | 14 (66,7%) | 2 (9,5%) | 1 (4,8%) | 4 (19%) |
| Índice de regulación emocional | 11 (52,4%) | 2 (9,5%) | 2 (9,5%) | 6 (28,6%) |
| Flexibilidad | 11 (52,4%) | 2 (9,5%) | 2 (9,5%) | 6 (28,6%) |
| Control emocional | 10 (47,6%) | 5 (23,8%) | 4 (19%) | 2 (9,5%) |
| Índice de regulación cognitiva | 7 (33,3%) | 3 (14,3%) | 4 (19%) | 7 (33,3%) |
| Iniciativa | 8 (38,1%) | 3 (14,3%) | 7 (33,3%) | 3 (14,3%) |
| Memoria de trabajo | 6 (28,6%) | 5 (23,8%) | 3 (14,3%) | 7 (33,3%) |
| Planificación y organización | 9 (42,9%) | 3 (14,3%) | 3 (14,3%) | 6 (28,6%) |
| Supervisión de la tarea | 9 (42,9%) | 4 (19%) | 3 (14,3%) | 5 (23,8%) |
| Organización de materiales | 12 (57,1%) | 2 (9,5%) | 2 (9,5%) | 5 (23,8%) |
| Índice global de función ejecutiva | 9 (42,9%) | 1 (4,8%) | 5 (23,8%) | 6 (28,6%) |

Tabla 2. Distribución de frecuencias de las puntuaciones T, de las escalas de BRIEF-2 Familia. El índice de regulación cognitiva y la memoria de trabajo fueron las escalas con mayor número de sujetos con elevación clínicamente significativa.

Disfunción ejecutiva en los sujetos TDAH subtipo DA, estadísticamente significativa ($p < 0,05$) para las subescalas **iniciativa**, **memoria de trabajo** y **supervisión de la tarea**.



CONCLUSIONES

- ✓ Una evaluación neuropsicológica y seguimiento más completos en niños con trastornos del neurodesarrollo y antecedentes familiares de esquizofrenia puede ayudar en un futuro a detectar perfiles de riesgo de desarrollo de psicosis durante la infancia, en la etapa premórbida de la esquizofrenia.
- ✓ La disfunción ejecutiva se considera base y principal factor pronóstico de los trastornos psicóticos lo que la convierte en una diana terapéutica a tener en cuenta.
- ✓ Se han encontrado elevaciones estadísticamente significativas en las subescalas del BRIEF-2 Familia "Iniciativa", "Memoria de trabajo" y "Supervisión de la tarea" por lo que su uso en la clínica puede ser de gran utilidad.

- Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull.* enero de 2007;33(1):21-32.

- Seidman LJ, Narendorf M. New Targets for Prevention of Schizophrenia: Is It Time for Interventions in the Premorbid Phase? *Schizophr Bull.* julio de 2015;41(4):795-800.

- Harave VS, Shivakumar V, Kalmady SV, Narayanaswamy JC, Varambally S, Venkatasubramanian G. Neurocognitive Impairments in Unaffected First-degree Relatives of Schizophrenia. *Indian J Psychol Med.* junio de 2017;39(3):250-3.

- Aydın E, Cansu Ülgen M, Tabo A, Devrim Balaban Ö, Yeşilyurt S, Yumrukal H. Executive function and genetic loading in nonpsychotic relatives of schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* febrero de 2017;248:105-10.

- Shuai L, Daley D, Wang Y-F, Zhang J-S, Kong Y-T, Tan X, et al. Executive Function Training for Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Chin Med J [Engl].* 5 de marzo de 2017;130(5):549-58.

