

Espectro de la esquizofrenia en niños y adolescentes



Hugo Enríquez-Sánchez^{a,*}, Marta G. Ochoa-Madrigal^b

Resumen

Introducción: La esquizofrenia aparece comúnmente en la adolescencia y la adultez temprana cuando los jóvenes cambian los hábitos y comienzan una nueva vida social. El estigma sobre la enfermedad retrasa el diagnóstico y el tratamiento. Durante este tiempo de resistencia a la ayuda médica puede pasar años, y pueden ocurrir muchas pérdidas neuronales en el cerebro y el tipo de esquizofrenia puede ser peor. La enfermedad envía señales, pero la persona no se da cuenta; sin embargo, comienza a cambiar la forma de ser. La esquizofrenia es tóxica para el cerebro y con el paso del tiempo se producen más pérdidas neuronales, lo que provoca que el cerebro pierda su rendimiento. La fragmentación del pensamiento afecta los procesos cognitivos que también se reflejan en el comportamiento y las emociones, y pueden variar. El diagnóstico precoz permite el uso de medicamentos y terapias que son capaces de combatir los síntomas y daños

causados al cerebro, así como también permiten al paciente tener una mejor calidad de vida.

Desarrollo del tema: Todos los estudios modernos han encontrado que la esquizofrenia se agrega fuertemente en las familias de los pacientes con esquizofrenia de inicio en la adultez (EIA), en relación con las familias de los controles comunitarios. La adopción y los estudios de gemelos sugieren que los factores genéticos aumentan en gran medida el riesgo de esquizofrenia. El diagnóstico se basa en cambios manifiestos en el comportamiento y el funcionamiento de una persona, con evidencias de pensamiento interrumpido evidente en el examen del estado mental. Las demoras cognitivas son comunes en la esquizofrenia de inicio temprano. Se observan déficits en la memoria, el funcionamiento ejecutivo, la atención y las deficiencias globales. Los niños que más tarde desarrollan esquizofrenia, a menudo tienen problemas premórbidos con el razonamiento verbal, la memoria de trabajo, la atención y la velocidad de procesamiento. El deterioro cognitivo generalmente ocurre en el momento del inicio de la enfermedad. Las anomalías premórbidas son evidentes en la mayoría de los jóvenes que desarrollan esquizofrenia. Las dificultades comunes premórbidas incluyen aislamiento social, trastornos del comportamiento, dificultades académicas, problemas del habla y del lenguaje y retrasos cognitivos. Debido a que la esquizofrenia en la juventud a menudo tiene un inicio insidioso, el desarrollo

^aServicio de Psiquiatría y Paidopsiquiatría. Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. ISSSTE. Ciudad de México, México.

*Autor para correspondencia: Hugo Enríquez-Sánchez.

Correo electrónico: zeusanchez@gmail.com.

Recibido: 15-enero-2019. Aceptado: 21-mayo-2019.

gradual de los síntomas psicóticos en un niño con retrasos del lenguaje premórbidos y el aislamiento social, puede ser difícil de reconocer. Su diagnóstico, según el Manual Diagnóstico de Trastornos Mentales (DSM 5), debe incluir dos o más de los siguientes síntomas: ideas delirantes, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento muy desorganizado o catatónico, síntomas negativos.

Discusión: La mayoría de los niños que informan alucinaciones, no cumplen los criterios para la esquizofrenia. Las experiencias normativas de la niñez, incluyendo imaginaciones hiperactivas y fantasías vívidas, pueden malinterpretarse como psicosis. Distinguir el trastorno del pensamiento formal de los trastornos del desarrollo que afectan la función del habla y el lenguaje, puede ser un desafío para el clínico. Se han asociado diversos factores de riesgo ambientales para desarrollar esquizofrenia a lo largo de la vida, pero el uso de nuevos métodos para la detección de genes y alteraciones anatómicas, abre la puerta para el desarrollo de nuevas teorías. Los estudios de neuroimagen siguen siendo limitados en su capacidad para proporcionar información sobre la actividad cerebral a nivel molecular, así como los tamaños de muestra relativamente pequeños, pocos estudios longitudinales y estudios poblacionales escasos en el campo, siguen siendo nuestro único acceso directo al cerebro vivo. **Conclusiones:** El estudio de la esquizofrenia de inicio en la infancia nos dará la oportunidad de comprenderla y ayudará al desarrollo de nuevas teorías y líneas de investigación respecto a las anormalidades del neurodesarrollo. Lamentablemente, el seguimiento de un número significativo de pacientes con esta enfermedad es difícil por su escasa presentación, agregándose la dificultad en el diagnóstico por manifestar sintomatología sobrepuerta con otros trastornos mentales. Siempre será de gran importancia mantener una buena relación con los padres y cuidadores, teniendo en cuenta que el estigma ser y la discriminación, a menudo están asociados con el uso de los servicios de salud mental. Se debe ser respetuoso y sensible al género, orientación sexual, discapacidad, nivel socioeconómico, edad y otros antecedentes de los niños y adolescentes, para lograr un mayor apego y mejorar el pronóstico. Actualmente, el origen de la esquizofrenia es incierto y no contamos con un estudio específico para su diagnóstico, por lo que una adecuada capacitación del personal y actualización constantes, seguirán siendo la clave en este panorama.

Palabras clave: Esquizofrenia; niñez; adolescente; psicótico.

Schizophrenia spectrum in children and adolescents

Abstract

Introduction: Schizophrenia commonly appears during adolescence or early adulthood, when young people change their habits and start a new social life. Stigma about this disease delays its diagnosis and treatment. While avoiding medical treatment, neuronal losses may occur and the disease may worsen. Schizophrenia may be sending signals to the person, but she or he may not have noticed them. However, mood alterations could already be happening. Schizophrenia is toxic to the brain and with the passage of time, more neuronal losses may occur, which diminish the performance of the brain. Fragmentary thinking affects cognitive processes that may affect behavior and emotions. An early diagnosis makes it possible for medications and therapies to combat the symptoms and brain damage, hence, increasing the quality of life of the patient.

Development: All recent studies have found that schizophrenia appears in the families of patients with schizophrenia in early adulthood (EIA), unlike the families of community controls. Adoption and twin studies suggest that genetic factors greatly increase the risk of developing schizophrenia. The diagnosis is based on overt changes in his or her behavior and interrupted thinking in the examination of the mental state. Cognitive delays are common in early-onset schizophrenia. There are deficits in memory, executive functioning, attention and global deficiencies. Children who subsequently develop schizophrenia often have premorbid problems with verbal reasoning, working memory, attention and processing speed. Cognitive impairment usually occurs at the onset of the disease. Premorbid abnormalities are evident in the majority of young people who develop schizophrenia. Common premorbid difficulties include social isolation, behavioral disorders, academic difficulties, speech and language problems, and cognitive delays. Because schizophrenia in young people often has an insidious onset, the gradual development of psychotic symptoms in a child with premorbid language delays and social isolation may be difficult to recognize. The diagnosis, according to the Diagnostic Manual of Mental Disorders (DSM 5), should include two or more of the following symptoms: delusions, hallucinations, disorganized speech, very disorganized or catatonic behavior, negative symptoms.

Discussion: The majority of children who report having hallucinations do not meet the criteria for schizophrenia. Normative childhood experiences, including overactive imagina-

tion and vivid fantasies, can be misinterpreted as psychosis. Distinguishing formal thought disorder from developmental disorders that affect speech and language function can be a challenge for the clinician. Several environmental risk factors have been associated with the development of schizophrenia but the use of new methods for the detection of genes and anatomical alterations opens the door for the development of new theories. Neuroimaging studies are still limited and cannot yet provide information on brain activity at the molecular level. The relatively small sample sizes, few longitudinal studies and scant population studies in the field remain our only direct access to the living brain.

Conclusions: Further studies in schizophrenia beginning in childhood will give us the opportunity to understand it better and will help develop new theories and lines of research regarding neurodevelopmental abnormalities. Unfortunately, the follow-up of a significant number of patients with this disease is difficult since the cases are scarce. Another complication for this kind of studies is the difficulty in making a diagnosis due to the superimposed symptoms with other mental disorders. It will always be of great importance to maintain a good relationship with parents and caregivers, bearing in mind that stigma and discrimination are often associated with the use of mental health services. We must be respectful and sensitive to gender, sexual orientation, disability, socioeconomic status, age and other background information of the patients to achieve a greater attachment to the therapy and improve prognosis. Currently, the origin of schizophrenia is uncertain, and we still do not have a specific study for its diagnosis, therefore, adequate staff training will continue to be the key in this scenario.

Key words: Schizophrenia; childhood; early-onset; psychosis.

HISTORIA

Las descripciones y relatos de la “locura” datan de la antigüedad. A principios del siglo XX, Kraepelin caracterizó dos formas de locura: enfermedad maníaco-depresiva y demencia precoz. Bleuler sustituyó el término esquizofrenia (división de la mente) por *dementia praecox*, dada la observación de que la enfermedad no estaba asociada con la demencia, sino más bien con la pérdida de asociación de los procesos de pensamiento y la interrupción del pensamiento, las emociones y el comportamiento.

Las descripciones originales del trastorno reco-

La esquizofrenia aparece comúnmente en la adolescencia y la adultez temprana. Envía señales, pero la persona no se da cuenta, aunque comienza a cambiar la forma de ser. Es tóxica para el cerebro y con el tiempo se producen más pérdidas neuronales. La fragmentación del pensamiento afecta los procesos cognitivos, que también se reflejan en el comportamiento y las emociones, y pueden variar. Su diagnóstico precoz permite el uso de medicamentos y terapias que pueden combatir los síntomas y daños causados al cerebro, así como también permite al paciente tener una mejor calidad de vida.

nocieron un patrón típico de aparición durante la adolescencia y la adultez temprana, con informes de casos raros en niños. Sin embargo, comenzando con los trabajos de Bender, Kanner y otros, el concepto de esquizofrenia infantil se amplió para incluir síndromes definidos por retrasos en el desarrollo en la maduración del lenguaje, la percepción y la motilidad (que también incluía el autismo). Las alucinaciones y los delirios no eran un criterio obligatorio. Esta nosología fue adoptada por el Manual de Diagnóstico Psiquiátrico en su segunda edición (DSM-II). Como resultado, la literatura de esquizofrenia infantil de este período se superpone con la del autismo y otros trastornos generalizados del desarrollo. El trabajo de Kolvin y Rutter estableció el carácter distintivo de las diversas psicosis infantiles y la similitud entre la esquizofrenia infantil y del adulto. Por lo tanto, comenzando con la tercera edición del Manual de Trastornos Mentales (DSM-III), el diagnóstico de esquizofrenia en la juventud se ha realizado utilizando los mismos criterios que para los adultos, independientemente de la edad de inicio^{1,2}.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una patología enigmática y con un diagnóstico difícil, ya que aparece comúnmente



en la adolescencia y la adultez temprana, cuando los jóvenes cambian los hábitos y comienzan una nueva vida social.

El estigma sobre la enfermedad retrasa el diagnóstico y el tratamiento. Durante este tiempo de resistencia a la ayuda médica, puede pasar años y pueden ocurrir muchas pérdidas neuronales en el cerebro y el tipo de esquizofrenia puede ser peor.

La enfermedad envía señales, pero la persona no se da cuenta, sin embargo, comienza a cambiar la forma de ser. La esquizofrenia es tóxica para el cerebro y con el paso del tiempo se producen más pérdidas neuronales, lo que provoca que el cerebro pierda su rendimiento. La fragmentación del pensamiento afecta los procesos cognitivos que también se reflejan en el comportamiento y las emociones, y pueden variar.

El diagnóstico precoz permite el uso de medicamentos y terapias que pueden combatir los síntomas y daños causados al cerebro, así como también permite al paciente tener una mejor calidad de vida³.

EPIDEMIOLOGÍA

Proporción de sexos

Se han informado diferencias de género en la esquizofrenia en varios aspectos del trastorno. Estas diferencias pueden contribuir a la marcada hetero-

geneidad de la presentación de la enfermedad, el curso y la respuesta al tratamiento.

Varios estudios han encontrado que las mujeres con esquizofrenia tienen síntomas negativos menos severos y un mejor pronóstico que los hombres. Otros estudios de esquizofrenia predominantemente de inicio en la adolescencia han descrito una proporción de igual sexo. En un estudio epidemiológico de los primeros ingresos por esquizofrenia y paranoia en niños y adolescentes, hubo una proporción igual de sexo para los pacientes menores de 15 años.

Los déficits en el funcionamiento social premórbido y el funcionamiento cognitivo en pacientes adultos con esquizofrenia, el ajuste académico y ocupacional, el ajuste del matrimonio y el funcionamiento premórbido general también tienden a indicar un efecto atenuante para las mujeres, leve, pero significativamente menor edad de inicio y mayores diagnósticos comórbidos de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastornos generalizados del desarrollo (TGD) en varones y menor cociente intelectual verbal en mujeres⁴.

Mortalidad

Un estudio europeo en pacientes con esquizofrenia asoció el riesgo de muerte 12 veces mayor en comparación con una edad y sexo que la población general.

La frecuencia de tendencia suicida prevalece en los jóvenes con trastornos del espectro de la esquizofrenia. En los estudios de seguimiento, al menos el 5% de las personas con esquizofrenia de origen temprano (EIT) murió por suicidio o por muerte accidental directamente debido a comportamientos influenciados por el pensamiento psicótico. Como adultos, las personas con esquizofrenia tienen un mayor riesgo de otras morbilidades, como enfermedades cardíacas, obesidad, virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis y diabetes¹.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Trauma infantil (TI), abuso y negligencia

Los niños maltratados y traumatizados tienen una mayor probabilidad de padecer psicopatología durante su vida. Se ha propuesto un vínculo causal entre el abuso infantil y la psicosis, en particular las alucinaciones en la vida adulta, pero la evidencia hasta la fecha no es concluyente.

Los metaanálisis y revisiones han identificado una alta prevalencia de TI en pacientes adultos con psicosis, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos. Algunos autores sugieren una relación dosis-respuesta entre el TI y la psicosis, lo que indica que un mayor grado de TI se asocia con más síntomas psicóticos y un peor funcionamiento cognitivo^{4,5}.

Un niño que pasa un largo período de estrés personal o familiar, puede tener trastornos del espectro esquizofrénico a lo largo de su vida o convertirse en un adulto con esquizofrenia porque el cerebro aún se está formando, ha estado expuesto al estrés durante un período prolongado, ha cambiado su entrenamiento en el sistema límbico. El sistema límbico es responsable de integrar la información sensorial con el estado mental interno y emocional, asigna un valor a esta información. Este sistema comprende estructuras cerebrales responsables del comportamiento social, emocional, sexual, aprendizaje, memoria y motivación³.

Embarazo, complicaciones del parto y desnutrición

Han sido implicados durante mucho tiempo como un factor de riesgo en la esquizofrenia. Este punto

de vista es respaldado por el hallazgo de que las personas con esquizofrenia tienen un tamaño de cabeza más pequeño al nacer, lo que probablemente sea consecuencia de defectos en el control genético del neurodesarrollo o factores ambientales más tempranos, como la exposición viral.

La deficiencia nutricional intrauterina puede aumentar el riesgo de esquizofrenia en la vida adulta. La evidencia de un aumento de dos veces para la esquizofrenia en los niños nacidos de las madres más desnutridas^{5,6}.

Índice de masa corporal (IMC)

Aunque se ha demostrado de manera convincente que el crecimiento subóptimo en la etapa pre y postnatal, está asociado con riesgos de salud física tales como enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2, otra línea de investigación sugiere que el crecimiento subóptimo también se relaciona con la salud mental, incluido el riesgo de desarrollar esquizofrenia. Los estudios observacionales han encontrado que el bajo peso al nacer y/o el crecimiento infantil se asocian con un mayor riesgo de esquizofrenia. Un estudio reciente sugiere que, en comparación con los controles sanos, los pacientes con primer episodio de esquizofrenia (vírgenes a tratamiento antipsicótico) muestran un nivel significativamente más bajo de actividad física, hábitos alimenticios más pobres y una mayor prevalencia de fumadores⁶.

Consumo de sustancias

La intoxicación aguda con cannabis y otras sustancias ilícitas como estimulantes y alucinógenos, puede precipitar síntomas psicóticos o exacerbaciones de la enfermedad psicótica existente. Existe la teoría de que el uso de cannabis es un factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia. Un metaanálisis concluyó que, a nivel individual, el cannabis duplica el riesgo de desarrollar esquizofrenia, siendo la asociación más fuerte para los consumidores de cannabis más jóvenes.

Se ha observado que el consumo de cannabis se asocia con una edad más temprana de inicio de esquizofrenia en adultos. Es posible que las alteraciones sociales y sutiles del desarrollo que preceden a la esquizofrenia, también sean factores de riesgo

La esquizofrenia se agrega fuertemente en las familias de los pacientes con EIA, en relación con las familias de los controles comunitarios. Los estudios familiares modernos mostraron un aumento de tres veces en el riesgo relativo (RR) para la esquizofrenia en padres de probandos con esquizofrenia. El riesgo mórbido para los padres de pacientes esquizofrénicos es del 6% en comparación con el 9% para los hermanos.

para el consumo de cannabis (causalidad inversa o un tercer factor). Es posible que la interacción gen-entorno por la cual la exposición al cannabis causa esquizofrenia solo en aquellos con una susceptibilidad preexistente⁵.

ESTUDIOS GENÉTICOS

Estudios de agregación familiar

Los primeros estudios genéticos de esquizofrenia de inicio en la adultez (EIA) y esquizofrenia de inicio en la infancia (EII), examinaron a los familiares de pacientes para probar la hipótesis de que los trastornos del espectro esquizofrénico y las anomalías neurobiológicas relacionadas con la esquizofrenia, mostraban transmisión familiar.

Todos los estudios modernos han encontrado que la esquizofrenia se agrega fuertemente en las familias de los pacientes (probando) con EIA en relación con las familias de los controles comunitarios. La adopción y los estudios de gemelos sugieren que los factores genéticos aumentan en gran medida el riesgo de esquizofrenia. Los estudios familiares modernos mostraron un aumento de tres veces en el riesgo relativo (RR) para la esquizofrenia en padres de probandos con esquizofrenia. El riesgo mórbido para los padres de pacientes esquizofrénicos es del 6% en comparación con el 9% para los hermanos.

Agregación familiar de los trastornos del espectro de la esquizofrenia

Los estudios familiares encuentran que muchos otros trastornos psiquiátricos tienden a acumularse en las

familias de los probandos de EIA. Los únicos dos estudios que determinaron el RR de los trastornos del espectro de esquizofrenia por separado para los padres de probandos de EIA, encontraron RR de personalidad esquizotípica y/o trastornos de personalidad paranoide de 6.611 y 3.012 en padres de probandos de EIA.

Agregación familiar de anomalías neurobiológicas

Varias anomalías neurobiológicas presentes en pacientes con esquizofrenia de inicio en el adulto también están presentes en un número sustancial de sus parientes de primer grado no psicóticos (endofenotipos). Los endofenotipos son características intermedias para el fenotipo y el genotipo de la esquizofrenia y, por lo tanto, la hipótesis es que están más cerca de los efectos de los genes de la esquizofrenia.

Las anomalías encontradas en los parientes de primer grado no psicóticos de pacientes con AOS, incluyen alteraciones en el funcionamiento neurocognitivo, anomalías en los movimientos oculares de seguimiento suave, estructura cerebral, actividad eléctrica cerebral y actividad autónoma.

Los familiares no psicóticos de primer grado de pacientes con EII, mostraron alteraciones en la medida de la atención/función ejecutiva y en el seguimiento ocular sin problemas, y los hermanos no psicóticos de probandos con EII, mostraron déficits en una tarea de aprendizaje de habilidades de procedimiento respaldada por una red córtico-estriada. Un estudio longitudinal encontró que antes de la adolescencia, los hermanos no psicóticos de pacientes con EII muestran una reducción de la sustancia gris cortical en las áreas prefrontales temporales superiores, pero que esta reducción se normaliza durante la adolescencia.

Estudios de alelos comunes

Esta hipótesis propone que los polimorfismos comunes, definidos clásicamente como variantes genéticas presentes en más del 1% de la población, podrían contribuir a la susceptibilidad a enfermedades comunes.

Debido a la baja incidencia de EII, hay pocos

estudios genéticos moleculares. De los estudios existentes, la mayoría utilizó un enfoque de gen candidato para examinar si los polimorfismos genéticos comunes están asociados con EII. El enfoque del gen candidato utilizó un número limitado de polimorfismos de un solo nucleótido (PSN) para etiquetar variaciones comunes en los genes seleccionados.

Los resultados indicaron que EII se asoció significativamente con polimorfismos comunes en G72/G30, GAD1, disbindina y NRG1. Las personas con EII con los alelos de riesgo NRG1 mostraron un mayor volumen de materia gris y blanca en la infancia, y una mayor tasa de disminución del volumen en la adolescencia en comparación con las personas con EII sin estos alelos de riesgo. El polimorfismo GAD1 se asoció de manera similar con una mayor tasa de pérdida de volumen de la materia gris frontal. Los alelos de riesgo G72/G30 se asociaron con una edad de inicio más tardía y un mejor funcionamiento premórbido en estos individuos. EII se asoció con un polimorfismo en el gen de triptófano hidroxilasa en una muestra japonesa y con el polimorfismo ValVal del gen BDNF en una muestra rusa.

Estudios de asociación genómica

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association study*) usan una matriz más amplia de polimorfismos de un solo nucleótido para examinar sistemáticamente el genoma independientemente de cualquier hipótesis previa sobre los genes de susceptibilidad. Los enfoques de GWAS son importantes porque el conocimiento limitado sobre la patología de este trastorno restringe severamente la capacidad de elegir genes candidatos de alta calidad. Las revisiones recientes y metaanálisis de estudios GWAS han concluido que:

1. Existe una asociación significativa de todo el genoma entre EIA y el locus de histocompatibilidad principal en el cromosoma 6p, así como también con TCF4, un factor de transcripción neuronal implicado en la neurogénesis.
2. Los datos apoyan un modelo poligénico de EIA, involucrando cientos de genes con pequeños efectos individuales; las variantes poligénicas

representan en conjunto aproximadamente el 30% de la variación total en la responsabilidad genética frente a la esquizofrenia.

3. Existe una superposición genética de la esquizofrenia con el autismo y trastorno bipolar.

Estudios de alelos raros (tabla 1)

Una alternativa al modelo de la enfermedad común es el modelo del alelo raro, que se definen clásicamente como variantes genéticas con un alelo menor que ocurre en menos del 1% de la población.

El primer estudio importante de variantes estructurales raras (microduplicaciones y microscópicas mutaciones genéticas con pérdida de material genético) en la esquizofrenia comparó la frecuencia general de variaciones en el número de copias (VNC) en pacientes con EIA, EII y controles emparejados por ascendencia. El 15% de los pacientes con esquizofrenia con inicio después de los 18 años, tenían variantes estructurales novedosas en comparación con el 5% de los controles. Los pacientes con edades de aparición más tempranas tenían frecuencias aumentadas de variantes estructurales novedosas. El 20% de los pacientes con esquizofrenia con inicio antes de los 18 años, y 28% de los pacientes con EII tenían una o más variantes estructurales raras. Casi todas las variantes estructurales raras identificadas en los pacientes fueron únicas. Las mutaciones encontradas en pacientes con esquizofrenia afectaron desproporcionadamente a los genes implicados en las redes de señalización que contro-

Tabla 1. Anomalías más significativas en estudios de alelos raros

Eliminación de 3 Mb 22q11.21
Anomalías cromosómicas sexuales
Duplicaciones de 500 kb en 16p11.2
Duplicaciones nuevas que alteran el gen <i>MYT1L</i> en el cromosoma 2p25.3
Supresión de 2.5-Mb en el cromosoma 2q31.2-31.3
Eliminación de 115 kb en <i>NRXN1</i>
Duplicación de exones de 120 kb en el gen <i>SRGAP3</i> en el cromosoma 3p25.3
Mutación de novo en <i>UPF3B</i>
Mutación sin cambio de sentido en el gen que codifica <i>SHANK335</i> y una delación de Novo 3q29 de 1.58 Mb en numerosos genes

lan el desarrollo del cerebro, especialmente las que involucran las vías de neuregulina y glutamato.

SUPERPOSICIÓN CON AUTISMO

La variación en un gen puede dar lugar a múltiples fenotipos (pleiotropía). Por ejemplo, en humanos, el cáncer de colon/pulmón y la enfermedad de Parkinson familiar están asociados con variaciones en el gen PARK2. Al menos 20 genes se asociaron positivamente con el autismo y la esquizofrenia, dos genes fueron positivos para el autismo y no para esquizofrenia, 11 genes fueron positivos para esquizofrenia y no para autismo. Además, hay tasas aumentadas de variación del número de copias poco comunes que a veces se superponen en niños con autismo y esquizofrenia⁸.

NUEVAS TEORÍAS

Metabolismo

Los estudios indican que no se producen enzimas para el uso de ácido linoleico y ácido alfa-linolénico. Este fracaso causa un fracaso físico para mantener la integridad de las estructuras cerebrales, mismas estructuras cerebrales en la edad adulta y aún más fundamental en el momento del entrenamiento es en la infancia o la adolescencia. Otro elemento importante es la melatonina, que es responsable de los ciclos de sueño y vigilia y sueño de calidad. Se observó que en las personas con esquizofrenia, hay una falla en la producción de melatonina, hecho que contribuye a tener pérdida neuronal y, por lo tanto, fallas de aprendizaje y memorización.

Las oscilaciones del azúcar en el cerebro joven pueden afectar su desarrollo y el estrés prolongado con un alto nivel de cortisol es tóxico para él. La enfermedad celíaca puede afectar los nutrientes para el cerebro y la absorción de los medicamentos. Las diferencias en el metabolismo provocan diferencias en las sustancias circulantes como la dopamina, que es más alta en los cerebros de los individuos con esquizofrenia. Los estudios han demostrado que el estrés oxidativo en pacientes que padecen esquizofrenia, tiene grandes cantidades de elementos pro-oxidantes y cantidades reducidas de antioxidantes, lo que se asocia con deterioro cognitivo. Como resultado, la comunicación entre las células

se altera, lo que puede ayudar a explicar el “disparo” en las neuronas de una persona con esquizofrenia.

Nutrición

El déficit de GABA y alanina se ha demostrado en estudios como un factor que contribuye a la falta de nutrición cerebral que se produce en quienes tienen esquizofrenia. Además, los péptidos y las alergias a los alimentos, como el gluten, la caseína y otros, que pueden empeorar y prolongar los brotes de esquizofrenia. Cuando el paciente tiene una nutrición adecuada, libre de alergias, su calidad de vida hace una diferencia en su estado psíquico y esta relación hace la diferencia en su metabolismo. Si la nutrición del embarazo no es buena, con las vitaminas, minerales o poca energía, esto también puede causar cambios morfológicos en el cerebro del niño.

Ambiente

El ambiente contaminado con metales pesados y tierra contaminada, de la misma manera, proporciona un alimento y aguas contaminadas para la mujer embarazada que está generando un niño y estos metales afectarán el cerebro del feto para que su citoarquitectura pueda cambiar irreversiblemente, así como capas de neuronas. Exposición de mujeres embarazadas o del niño a virus y bacterias, alcohol, drogas y medicamentos psicotrópicos, puede ser suficiente para dañar el entrenamiento del cerebro frágil. Estas exposiciones virales o microbianas incluyen el virus del herpes zóster y el *Toxoplasma gondii*³.

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Debido a que la mayoría de los pacientes con esquizofrenia no desarrolla la enfermedad hasta la edad adulta, pocos estudios tienen la oportunidad de rastrear a los pacientes durante los cambios cerebrales significativos que alteran la vida de la adolescencia o la infancia. Los estudios longitudinales de los pacientes con EII y sus hermanos no afectados, pueden ayudar a responder algunas preguntas.

Las aberraciones cerebrales estructurales más consistentemente reportadas en adultos con esquizofrenia, incluyen un aumento en el volumen del

ventrículo lateral y una disminución en el hipocampo, el tálamo y el volumen del lóbulo frontal. La esquizofrenia de inicio temprano se asocia con anomalías similares, con estructuras límbicas que parecen desempeñar un papel particularmente importante. Los jóvenes con EIT exhiben disminuciones significativas en los volúmenes de materia gris y disminución del plegamiento cortical. Las anormalidades corticales parecen ser más profundas en EII.

La aparición de la tecnología funcional de imágenes cerebrales ha brindado una oportunidad única para vincular los síntomas y los déficits cognitivos en la esquizofrenia con la actividad cerebral subyacente, encontrando relación entre síntomas negativos y déficits de la función ejecutiva cognitiva con actividad frontal anormal, síntomas de desorganización con actividad del cíngulo anterior, alteraciones de memoria con corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), y trastorno de pensamiento/ alucinaciones con actividad en la circunvolución temporal superior.

La edad de inicio de la enfermedad puede ser extremadamente importante, ya que puede afectar la maduración de la memoria de trabajo durante un momento crítico en el desarrollo cognitivo.

Se ha propuesto que la conectividad funcional frontoparietal puede substraer los déficits de memoria de trabajo observados en EII. El rendimiento de la memoria operativa de los hermanos no psicóticos fue comparable al de los participantes control, aunque su precisión fue generalmente menor que la de los controles; sus perfiles de activación funcional fueron intermedios entre sus hermanos afectados y los controles.

Varios estudios de neuroimagen funcional en pacientes con EIA han mostrado anomalías en las cortezas prefrontal y parietal, así como activación aberrante en otras regiones. Estos estudios generalmente han encontrado hipofrontalidad durante las tareas de memoria operativa, aunque algunos han encontrado hiperactivación, que puede estar influenciada en parte por la dificultad relativa de la tarea de memoria operativa. En otras palabras, en controles sanos, la activación aumenta hasta que se convierte en una tarea de memoria demasiado difícil.

Varios estudios de resonancia magnética funcional (fMRI) de la memoria de trabajo en personas con EIA, han encontrado una conectividad reducida en varias redes, incluidas la conectividad frontoparietal y córtico-estriada¹.

En un estudio de tomografía por emisión de positrones (PET) en personas con EII, la prueba de rendimiento continuo (PRC), se informó activación reducida en comparación con controles sanos en la circunvolución frontal media y superior, y aumento de la activación en la circunvolución supramarginal e ínsula.

La espectroscopía de resonancia magnética (MRS) es una técnica de imagen que se puede utilizar para extraer información *in vivo* sobre procesos bioquímicos dinámicos a nivel neuronal. El protón (1H) MRS se centra en los cambios en el marcador neuronal N-acetylaspartato (NAA). Los estudios en pacientes adultos con esquizofrenia han mostrado reducciones en la NAA en el área del hipocampo y en la corteza prefrontal dorsolateral. Se han informado reducciones similares en las proporciones de NAA específicas del hipocampo y DLPFC y la materia gris frontal en la esquizofrenia de inicio en la infancia.

Los estudios cuantitativos morfométricos postmortem mostraron cambios en los cerebros de personas con esquizofrenia, con diferencias en la arquitectura de las células de estas áreas con una disminución general del volumen, peso y reducciones localizadas en las áreas frontales y temporales. El cerebro afectado de esquizofrenia es eléctricamente diferente, con mayor potencial eléctrico en reposo que el cerebro estándar. Se ha encontrado en estudios, un aumento general del poder EEG en cerebros con esta enfermedad en reposo, en el electrodo frontal izquierdo a bajas frecuencias y el estímulo auditivo sugiere que la plasticidad es anormal. Este estudio apoya la idea sobre la función hipoglucemia de la corteza frontal y el lóbulo temporal que se correlaciona con los estudios de imágenes realizados.

Mientras que los estudios de neuroimagen siguen siendo limitados en su capacidad para proporcionar información sobre la actividad cerebral a nivel molecular, así como los tamaños de muestra

relativamente pequeños, pocos estudios longitudinales y estudios poblacionales escasos en el campo, siguen siendo el único acceso directo al cerebro vivo^{5,9}.

CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO (tablas 2 y 3)

El diagnóstico de esquizofrenia en la infancia puede ser difícil. La rareza del trastorno disminuye el valor predictivo de cualquier criterio de diagnóstico¹⁸. También se cree que hay diferencias fenomenológicas y que requiere un cierto nivel de desarrollo/madurez cognitiva para manifestar síntomas positivos complejos. En comparación con la esquizofrenia adolescente o adulta, las ideas delirantes son menos frecuentes, particularmente en niños menores de 10 años. Solo alrededor del 50% de los casos mostrarán ideas delirantes y es probable que sean menos complejas y no sistematizadas. Las alucinaciones auditivas ocurren más comúnmente y se informan en alrededor del 80% de los casos¹⁹. Las alucinaciones en la infancia se describen con mayor frecuencia como localizadas internamente,

por lo que es difícil distinguir tales experiencias del habla interna o pensamientos²⁰. Tales variaciones de desarrollo en la presentación y expresión de la enfermedad, pueden llevar a una serie de dilemas diagnósticos y ambigüedades, y pueden dificultar determinar cuándo comenzó la enfermedad².

Los síntomas no son una manifestación de otra condición de salud y no se deben al efecto de una sustancia o medicamento, incluida la abstinencia.

Recomendaciones. Preguntas como “¿alguna vez te engaña la mente?”, “¿oyes voces que te hablan cuando no hay nadie?”, y “¿alguna vez tu mente se siente confundida?”, ayudan a provocar posibles síntomas. Los jóvenes con esquizofrenia de inicio temprano generalmente pueden describir aspectos relevantes de sus síntomas psicóticos, aunque algunos estarán demasiado desorganizados, confundidos y/o paranoicos para proporcionar detalles precisos o antecedentes relevantes. Al evaluar a los jóvenes, especialmente a los niños menores de 12 años, el clínico debe asegurarse de que el niño comprenda la pregunta y de que se tengan en cuenta las consi-

Tabla 2. Criterios diagnósticos DSM-5

DSM 5 (duración 6 meses)
<ul style="list-style-type: none"> • Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3): • Delirios • Alucinaciones • Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente) • Comportamiento muy desorganizado o catatónico • Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia)

Tabla 3. Criterios diagnósticos CIE-11

CIE-11. 6 A20 (duración 1 mes)
<ul style="list-style-type: none"> • La esquizofrenia se caracteriza por alteraciones en múltiples modalidades mentales, que incluyen: • Pensamiento (delirios) • Percepción (alucinaciones) • Experiencia propia (sentimientos, impulsos, pensamientos o comportamiento están bajo el control de una fuerza externa) • Cognición (deterioro de la atención, memoria verbal y cognición social) • Volición (pérdida de motivación) • Afeto (expresión emocional embotada) • Comportamiento (respuestas emocionales extrañas o sin propósito, impredecibles o inapropiadas) • Las alteraciones psicomotoras, incluida la catatonia, pueden estar presentes. Los delirios persistentes, las alucinaciones persistentes, el trastorno del pensamiento y las experiencias de influencia, pasividad o control se consideran síntomas centrales

*Nota. Esta propuesta clasificatoria no ha sido aprobada por la OMS, en su caso, entrará en vigor en el año 2020.

deraciones de desarrollo. Los verdaderos síntomas psicóticos generalmente confunden al individuo y se experimentan como fenómenos externos angustiantes más allá del control del individuo. Los informes altamente descriptivos, detallados, organizados y/o específicos de la situación tienen menos probabilidades de representar una verdadera psicosis.

No hay pruebas de neuroimagen, psicológicas o de laboratorio que establezcan un diagnóstico de esquizofrenia. La evaluación médica se centra en descartar las causas no psiquiátricas de la psicosis y establecer los parámetros de laboratorio de referencia para controlar la terapia con medicamentos. Se recomienda una evaluación más extensa para las presentaciones atípicas, como un gran deterioro de las capacidades cognitivas y motoras, síntomas neurológicos focales o delirio¹.

ESCALAS

Escala de impresión clínica global - CGI (1976)
Evalúa tanto la gravedad de la enfermedad como la mejoría clínica. Es un sistema de siete puntos que generalmente se usa con puntuaciones bajas que muestran una disminución de la gravedad y/o una mejora general.

Escala de evaluación global de niños - CGAS (1983)

Se utiliza para proporcionar una medida global del nivel de funcionamiento en niños y adolescentes. La medida proporciona solo una calificación global única, en una escala de 0-100. Al hacer su calificación, el clínico utiliza los detalles del glosario para determinar el significado de los puntos en la escala.

Escala de calificación psiquiátrica breve - BPRS (1962)

Esto se usa para evaluar la gravedad del estado mental anormal. La escala original tiene 16 ítems, pero se usa comúnmente una escala revisada de 18 ítems. Cada ítem se define en una escala de siete puntos que varía de “no presente” a “extremadamente grave”, puntuando entre 0-6 o 1-7. Las puntuaciones pueden oscilar entre 0 y 126, y las puntuaciones más altas indican síntomas más graves.

Escala de evaluación psicopatológica completa - CPRS (1979)

Subescala de extensión para la esquizofrenia que contiene 16 elementos. El puntaje alto indica síntomas más severos.

Escala de síntomas positivos y negativos - PANSS (1987)

Esta escala de 30 ítems, cada uno de los cuales se puede definir en un sistema de siete puntos. Esta escala se puede dividir en tres subescalas para medir la gravedad de la psicopatología general, los síntomas positivos (PANSS-P) y los síntomas negativos (PANSS-N). Un puntaje bajo indica una gravedad menor.

Escala de clasificación de la psicosis Bunney -Hamburg (1963)

Escala de 15 puntos que proporciona una calificación clínica de la gravedad de la psicosis que va desde ningún síntoma hasta síntomas incapacitantes. Los puntajes varían desde 1, sin síntomas de psicosis, hasta 15, síntomas incapacitantes de psicosis.

Escala de Simpson Angus - SAS (1970)

Escala de calificación de 10 ítems que se ha utilizado para la evaluación de los trastornos del movimiento inducidos por medicamentos neurolépticos en entornos de investigación. Consiste en un elemento que mide la marcha (hipocinesia), seis elementos que miden la rigidez y tres elementos que miden el golpeteo, el temblor y salivación².

PATOGENIA

La psicosis se define como la interrupción severa del pensamiento y el comportamiento que resulta en la pérdida de las pruebas de realidad. El diagnóstico se basa en cambios manifiestos en el comportamiento y el funcionamiento de una persona, con evidencias de pensamiento interrumpido evidente en el examen del estado mental. Aunque los síntomas psicóticos son característicos de la esquizofrenia, también pueden presentarse con otras enfermedades, incluidos los trastornos del estado de ánimo (p. ej. depresión), las afecciones neurológicas y la intoxicación aguda por consumo de sustancias.

La mayoría de los niños que informan alucinaciones no cumplen los criterios para la esquizofrenia. Las experiencias normativas de la niñez, incluyendo imaginaciones hiperactivas y fantasías vívidas, pueden malinterpretarse como psicosis. Distinguir el trastorno del pensamiento formal de los trastornos del desarrollo que afectan la función del habla y el lenguaje puede ser un desafío.

Las demoras cognitivas son comunes en la esquizofrenia de inicio temprano. Se observan déficits en la memoria, el funcionamiento ejecutivo, la atención y las deficiencias globales. Los niños que más tarde desarrollan esquizofrenia a menudo tienen problemas premórbidos con el razonamiento verbal, la memoria de trabajo, la atención y la velocidad de procesamiento. El deterioro cognitivo generalmente ocurre en el momento del inicio de la enfermedad.

Las anormalidades premórbidas son evidentes en la mayoría de los jóvenes que desarrollan esquizofrenia, especialmente aquellos con EII. Las dificultades comunes premórbidas incluyen aislamiento social, trastornos del comportamiento, dificultades académicas, problemas del habla y del lenguaje y retrasos cognitivos. Debido a que la esquizofrenia en la juventud a menudo tiene un inicio insidioso, el desarrollo gradual de los síntomas psicóticos en un niño con retrasos del lenguaje premórbidos y el aislamiento social puede ser difícil de reconocer.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Si bien, en promedio, un cociente intelectual más bajo se asocia con la esquizofrenia en cualquier etapa de la vida, esta asociación parece ser más fuerte en la infancia²¹. En un estudio, el 70% de los niños con inicio de esquizofrenia antes de la edad de 10 años, tenían discapacidades motoras y del lenguaje significativas en la infancia. Un subgrupo de estos niños también tenía síntomas autísticos y cumplía los criterios de trastorno generalizado del desarrollo antes del inicio de la esquizofrenia²². Tales alteraciones del desarrollo son más comunes en los niños con la aparición de la enfermedad antes de los 13 años.

Se reconoce que una proporción de niños presentarán dificultades de desarrollo y síntomas psicóticos, pero no cumplirán los criterios de diagnóstico basados en adultos para la esquizofrenia².

Los predictores de malos resultados en las psicosis afectivas de inicio en la adolescencia, incluyen alteraciones sociales y cognitivas premórbidas, un primer episodio psicótico prolongado, duración prolongada de la psicosis no tratada y síntomas negativos⁵.

Agitación psicomotriz

La agitación en términos más generales se puede describir como “comportamiento motor o verbal excesivo que interfiere con la atención del paciente, la seguridad del paciente o el personal y las terapias médicas”²³. La agitación es una condición que se puede ver más como un grupo de síntomas (o síndrome), a diferencia de un diagnóstico, y que puede tener una etiología multifactorial¹⁰.

La agitación que surge de la frustración también se puede ver en aquellos con otras dificultades de comunicación como la afasia, la disartria o las barreras del lenguaje. Puede ser un intento de expresar sentimientos y necesidades que no se pueden verbalizar, así como el llanto en un niño muy pequeño comunica hambre, miedo o dolor. Este mismo concepto de agitación en el contexto de la incapacidad para comunicar dolor o malestar físico, se aplica a pacientes con trastornos del desarrollo.

La agitación asociada con la psicosis o el trastorno explosivo intermitente pueden incluir movimientos o verbalizaciones más intencionales y puede ser peligroso a veces, por ejemplo, en el caso de un paciente que grita obscenidades y arroja sillas o, de repente, sin provocación, golpea a la persona más cercana¹¹.

TRATAMIENTOS

No farmacológico

Carol Anderson desarrolló un modelo psicoeducativo para la esquizofrenia, que luego adaptó a los trastornos afectivos²⁴. William McFarlane es responsable del modelo psicoeducativo ilustrado, que también fue diseñado para familias que enfrentan la esquizofrenia²⁵. En su modelo, varias familias con miembros esquizofrénicos se reúnen para la psicoeducación. Los métodos psicoeducativos están encontrando aplicaciones continuas de esquizofrenia con apoyo empírico, así como también condiciones fuera de los trastornos del pensamiento.

Tratamiento psicosocial

Tiene como objetivos incrementar el conocimiento acerca de la enfermedad, promover la adaptación a la misma, mejorar el funcionamiento psicosocial, reducir la comorbilidad y prevenir las recaídas. Las estrategias para este tratamiento incluyen la psicoeducación, la psicoterapia y la rehabilitación, que se aplican en programas integrales de tratamiento. El proceso de psicoeducación incluye el conocimiento de las características de la enfermedad y sus causas, las opciones de tratamiento disponibles y los factores que favorecen o dificultan la recuperación de los pacientes. Además, se brindan herramientas para el manejo del estrés y para la detección oportuna de los síntomas en caso de recaída¹².

El psicoanálisis y otras terapias orientadas a la introspección han demostrado poco valor en esta enfermedad. Por otra parte, la relación médico-paciente es tan crítica para el tratamiento con éxito de esta enfermedad como lo es en cualquier otro lugar de la medicina. Dicha relación aspira a seguir el curso de la enfermedad, estimular las relaciones sociales, desarrollar los intereses, conservar el empleo y ayudar al paciente y la familia a conocer la enfermedad⁵.

Farmacológico

Los agentes antipsicóticos también se consideran tratamiento de primera línea para los trastornos del espectro de la esquizofrenia en la juventud, siendo los de segunda generación los tratamientos de primera elección. Se recomienda que se utilicen junto con intervenciones psicoterapéuticas.

Risperidona, aripiprazol, haloperidol, quetiapina, paliperidona y olanzapina han sido los más utilizados y están aprobados por la FDA para tratar la esquizofrenia en adolescentes de 13 años en adelante.

El objetivo es mantener el medicamento en la dosis efectiva más baja para minimizar los posibles eventos adversos. Muchos jóvenes continuarán experimentando algún grado de síntomas positivos o negativos, que requieren un tratamiento continuo. La carga general de la medicación del paciente debe volver a evaluarse con el tiempo, con el objetivo de mantener dosis efectivas y minimizar los efectos





secundarios. Los ajustes en los medicamentos deben ser graduales, con un control adecuado de los cambios en la gravedad de los síntomas. Después de una remisión prolongada, un pequeño número de personas puede suspender los medicamentos antipsicóticos sin reaparición de la psicosis. En estas situaciones, la monitorización longitudinal periódica todavía se recomienda porque algunos de estos pacientes pueden eventualmente experimentar otro episodio psicótico.

Los medicamentos adjuntos comúnmente usados en la práctica clínica incluyen agentes antiparkinsonianos (para corregir los efectos secundarios extrapiramidales), beta bloqueadores (para acatisia), eutimizantes (para la inestabilidad del estado de ánimo, agresión), antidepresivos (para la depresión,

síntomas negativos) y/o benzodiacepinas (para la ansiedad, insomnio, acatisia).

Se ha sugerido que los ácidos grasos omega 3 son potencialmente útiles como tratamiento adyuvante para la esquizofrenia o como terapia preventiva, pero no hay evidencia concluyente.

La clozapina es el único agente antipsicótico para el que existe una superioridad establecida sobre otros. Para la esquizofrenia de inicio temprano refractaria al tratamiento, la clozapina fue más beneficiosa que el haloperidol o la dosis alta de olanzapina para los síntomas positivos y negativos, y superior a la olanzapina para los síntomas negativos. Un estudio de seguimiento de EIT encontró que la clozapina es más efectiva que el haloperidol, la risperidona o la olanzapina. Sin embargo, debido a los posibles efectos secundarios (agranulocitosis, aumento ponderal, síndrome metabólico), está reservada para casos refractarios al tratamiento².

Adherencia terapéutica

Los pacientes con esquizofrenia se han estudiado intensamente con respecto a su adherencia al tratamiento, en gran parte debido a los riesgos asociados con la falta de adherencia al tratamiento. Un análisis agrupado post-hoc de 1,627 pacientes con psicosis tratados con antipsicóticos atípicos informó que el 53% discontinuaron su medicación poco después de comenzar el tratamiento debido a sus percepciones de mala respuesta y empeoramiento de los síntomas (36%), seguidos de una tolerabilidad deficiente de medicamentos (12%).

Las razones informadas por el paciente para no generar adherencia, incluyen sentirse estigmatizado al tomar medicamentos, tener reacciones adversas a medicamentos, ser olvidadizo y falta de relación social¹⁰.

CONCLUSIONES

El estudio de la esquizofrenia de inicio en la infancia, nos dará la oportunidad de comprenderla y ayudará al desarrollo de nuevas teorías y líneas de investigación respecto a las anormalidades del neurodesarrollo. Lamentablemente, el seguimiento de un número significativo de pacientes con esta enfermedad es difícil por su escasa presentación,

agregándose la dificultad en el diagnóstico por manifestar sintomatología sobrepuerta con otros trastornos mentales.

Siempre será de gran importancia mantener una buena relación con los padres y cuidadores, teniendo en cuenta que el estigma y la discriminación a menudo están asociados con el uso de los servicios de salud mental. Se debe ser respetuosos y sensibles al género, orientación sexual, discapacidad, nivel socioeconómico, edad y otros antecedentes de los niños y adolescentes, para lograr un mayor apego y mejorar el pronóstico.

Actualmente el origen de la esquizofrenia es incierto y no contamos con un estudio específico para su diagnóstico, por lo que una adecuada capacitación del personal de salud y actualización constantes, seguirán siendo la clave en este panorama. ●

REFERENCIAS

1. McLellan J, Stock S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2013;52(9):976-90.
2. Kennedy E, Kumar A, Datta SS. Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3).
3. Voichcoski BM, Machado VN. Schizophrenia: Interaction between factors. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, June 7, 2015, Toronto, Canada, IFMBE Proceedings 51.
4. Ordóñez AE, Loeb FF, Zhou X, Shora L, Berman RA, Broadnax DD, et al. Lack of Gender-Related Differences in Childhood-Onset Schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016 Sep;55(9):792-9. doi: 10.1016/j.jaac.2016.05.022.
5. Rutter M, et al. Rutter's Child and Adolescent Psychiatry. Fifth edition, 2011.
6. Sorensen HJ, Gamborg M, Sørensen TIA, Baker JL, Mortensen EL. Childhood body mass index and risk of schizophrenia in relation to childhood age, sex and age of first contact with schizophrenia. *European Psychiatry*. 2016;34:64-9.
7. Mørkved N, Winje D, Dovran A, Arefjord K, Johnsen E, Kroken RA, et al. Childhood trauma in schizophrenia spectrum disorders as compared to substance abuse disorders. *Psychiatry Res*. 2018 Mar;261:481-7.
8. Asarnow RF, Forsyth JK. Genetics of Childhood-onset Schizophrenia. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*. 2013;22:675-87.
9. Ordóñez AE, Luscher ZI, Gogtay N. Neuroimaging findings from childhood onset schizophrenia patients and their non-psychotic siblings. *Schizophrenia Research* 2016;173:124-31.
10. Sublette EM. *Handbook of Medicine in Psychiatry*. Chapter 3, 2006.
11. Stern T, Fava M, Wilens T, Rosenbaum J. *Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry*. Second edition, 2015.
12. Ulloa RE, Sauer TR, Aripian R. Evaluación y tratamiento de la esquizofrenia en niños y adolescentes: una revisión actualizada. *Salud Mental*. 2011;34:429-33.
13. Kirsten E.S. Craddock, Xueping Zhou, Siyuan Liu, Peter Gochman, Dwight Dickinson, Judith L. Rapoport. Symptom dimensions and subgroups in childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2018;197:71-7.
14. Frazier JA. Adults With Childhood-Onset Schizophrenia and Their Siblings: Do Age of Onset and Familiality Affect Performance on and the Neural Signature of Working Memory Tasks? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2018;57(3).
15. Bipolar disorder, psychosis and schizophrenia in children and young people. *Guía Clínica*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
16. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5™. APA 2014.
17. ICD-11. Mental, behavioural or neurodevelopmental Disorders. Capítulo 6. Schizophrenia or other primary psychotic disorders. Organización Mundial de la Salud; 2018.
18. Cannon M, Walsh E, Hollis C, Kargin M, Taylor E, Murray RM, Jones PB. Predictors of later schizophrenia and affective psychosis among attendees at a child psychiatry department. *The British journal of psychiatry*. 2001; 178(5):420-6.
19. Volkmar FR. Childhood schizophrenia: developmental. *Schizophrenia in children and adolescents*. 2001;60.
20. Garralda ME. Hallucinations in children with conduct and emotional disorders: I. The clinical phenomena. *Psychological medicine*. 1984;14(3):589-96.
21. Hollis C. Adult outcomes of child-and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(10):1652-9.
22. Watkins JM, Asarnow RF, Tanguay PE. Symptom development in childhood onset schizophrenia. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1988;29(6):865-78.
23. Smith RC, Hussain MI, Chowdhury SA, Stearns A. Stability of neurological soft signs in chronically hospitalized schizophrenic patients. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 1999;11(1):91-6.
24. Anderson CM, Hogarty GE, Reiss DJ. Family treatment of adult schizophrenic patients: a psycho-educational approach. *Schizophrenia Bulletin*. 1980;6(3):490.
25. McFarlane WR, Lukens E, Link B, Dushay R, Deakins SA, Newmark M, et al. Multiple-family groups and psycho-education in the treatment of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 1995;52(8), 679-87.