
Esquizofrenia en la etapa pediátrica

Dr. José Miguel Alvarado Infante

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características de la esquizofrenia al inicio en la infancia, para la temprana identificación de casos, trayendo consigo, la rápida y eficaz intervención terapéutica. Desarrollar los modelos de intervención farmacológica, psicológica y social propuestos para estos pacientes, basados en las características individuales.

CONCEPTO

La esquizofrenia es una enfermedad de sintomatología múltiple, crónica y compleja, que se caracteriza por la aparición de síntomas denominados “positivos” (alucinaciones, ideas delirantes, agitación psicomotriz, desorganización conductual, etc.), así como de síntomas “negativos” (pobreza afectiva, apatía, abulia, aislamiento social y nula búsqueda de red de apoyo). Las anteriores manifestaciones no deben ser el resultado de una patología adyacente (desequilibrios hidroelectrolíticos, infecciones del sistema nervioso central [SNC], metabolopatías, etc.), presentan una tendencia a la cronicidad y en la mayoría de los casos se acompañan de deterioro cognitivo importante, por tal motivo uno de los primeros nombres que recibió fue el de *dementia praecox*.

En la actualidad se define como un trastorno psicótico que afecta múltiples áreas de las que destacan la percepción, el pensamiento, el afecto y la conducta, esto lleva a los pacientes a presentar un deterioro en el funcionamiento escolar, social y familiar. Es necesario que en la población infantil y adolescente exista unificación de criterios para que de manera consecuente los criterios de diagnóstico y las pautas de tratamiento farmacológico se den de manera oportuna y eficaz.

Puntos sobresalientes

- Los consensos de estudio en esquizofrenia infantil concluyen que no existen diferencias en los criterios propuestos por la *American Psychiatric Association* para el diagnóstico de esquizofrenia del adulto, en comparación con los niños y adolescentes; sin embargo, en los niños más pequeños no es posible observar todos los

síntomas debido al proceso de desarrollo cognitivo en el que se encuentran, por lo que los trastornos formales del pensamiento, del curso y del contenido se pueden dar a partir del desarrollo del pensamiento operacional es decir entre los 7 a 8 años.

- La prevalencia de la esquizofrenia a lo largo de la vida se ha reportado en cifras que oscilan el 0.3 hasta el 1.6% con una incidencia de 0.002 a 0.011%. Cerca del 30 al 40% de los pacientes con esquizofrenia inicia el padecimiento antes de los 18 años y un 6% antes de los 16 años. Muchos pacientes comienzan la fase prodrómica de la esquizofrenia por debajo de los 18 años; sin embargo, el diagnóstico se realiza hasta posteriormente lo que origina que en las estadísticas se reflejen en los grupos etarios adultos. La relación existente entre hombres y mujeres es de prácticamente 2:1.

PERIODO PREPATOGÉNICO (FACTORES DE RIESGO)

Agente-huésped

La esquizofrenia es una patología en la que se ha demostrado una importante vulnerabilidad genética, ya que los familiares de primer grado presentan un riesgo mayor que la población general de presentarla. Los estudios epidemiológicos mencionan que cuando un progenitor padece esquizofrenia, el 12 al 15% de sus hijos presentarán la enfermedad, y llega a aumentar a casi el 50% cuando ambos progenitores se encuentran afectados. Los hermanos presentan un riesgo 10% mayor de padecer la enfermedad, pero se incrementa hasta el 46% para los gemelos homocigotos. Por lo tanto ha surgido un término para la población perteneciente a hijos y hermanos de un paciente esquizofrénico y se consideran de muy alto riesgo genético para presentar la enfermedad.

Ambiente

Otros factores de riesgo asociados al desarrollo de esquizofrenia son:

- Retraso del desarrollo psicomotor, trastorno de la coordinación motora y trastorno del habla.
- Complicaciones obstétricas, sobre todo la hipoxia neonatal.
- Infecciones y restricción alimentaria asociada a malnutrición durante la gesta.
- Dificultades para la adaptación social.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Promoción de la salud

Debido a la dificultad diagnóstica, la prevención primaria está encaminada a que los clínicos en contacto primario con los niños reconozcan y canalicen de manera temprana y oportuna a los casos sospechosos de padecer esquizofrenia. Para tal motivo se recomiendan algunos signos y síntomas útiles en el clínico para la detección y derivación de los pacientes.

Dentro de estos signos y síntomas se encuentran:

- Ideas delirantes (daño, megalomanía, místico-religiosa).
- Alteraciones sensoriales alucinatorias (auditivas con mayor frecuencia, olfatorias, errores de juicio en relación a la alucinación).
- Cambio conductual evidente, conducta desorganizada (preocupación religiosa, fenómenos paranormales, místicos, extraterrestres, etc.).
- Agitación psicomotriz, desinhibición, catatonia.
- Aislamiento social que lleve a la disfunción familiar, escolar. Deterioro en el rendimiento escolar. Desinterés por lo que le rodea. Apatía.

Protección específica

Está dirigida a los familiares de primer grado que se consideren como muy alto riesgo para el desarrollo de esquizofrenia, limitando los factores de riesgo estudiados y descrito previamente, así como identificando características de personalidad.

PERIODO PATOGENICO

Etapas subclínicas.

Cambios anatomopatológicos

Las lesiones estructurales encontradas con más frecuencia no son progresivas y son el resultado de una alteración precoz en el neurodesarrollo, consecuencia de una hipoplasia y de alteraciones en la arquitectura celular del cerebro. Se ha observado que los pacientes esquizofrénicos muestran dilatación ventricular y disminución del volumen cortical, así como alteraciones en los dermatoglifos y alteraciones físicas menores, acompañados de déficits cognitivos, conductuales y psicomotores. Este hecho da cabida a la teoría de que la esquizofrenia comienza en un periodo temprano del neurodesarrollo; tanto si se enfoca como un defecto genético o como el producto de una agresión ambiental, las anomalías siempre se darían precozmente en el desarrollo. En este contexto, se ha relacionado también el origen de la esquizofrenia con una alteración que

implicaría al ectodermo. Al no existir un desarrollo adecuado del ectodermo, se producirían anomalías en los procesos de migración y eliminación axonal, con las consiguientes lesiones estructurales en el cerebro. En algunos estudios anatomopatológicos no se han encontrado gliosis en muestras de cerebro *postmortem*. Este hecho apoyaría la premisa de un trastorno precoz del desarrollo cerebral, seguramente en el periodo fetal, ya que el fenómeno de gliosis sólo se produce en cerebros maduros tras una degeneración neuronal. Los hallazgos anatomopatológicos más prominentes en la esquizofrenia incluyen la existencia de:

- a) Alteraciones cerebrales globales.
- b) Dilatación ventricular y ensanchamiento de surcos y cisuras.
- c) Patología en el sistema límbico (reducción de los componentes del tejido, citoarquitectura alterada).
- d) Patología talámica (reducción del volumen, pérdida celular).
- e) Cambios citoarquitectónicos en áreas frontal y temporal
- f) Ausencia de la asimetría estructural normal en algunas regiones corticales.

Desde el surgimiento de la esquizofrenia como entidad nosológica, los investigadores han postulado la existencia de un trastorno bioquímico como responsable de esta enfermedad. Con el avance de las neurociencias así como de los métodos de estudio, otras teorías acerca de la génesis de la esquizofrenia han surgido. Muchas de ellas han sido difíciles de comprobar debido a las divergencias metodológicas utilizadas en su estudio. Otros problemas han sido la propia heterogeneidad sintomatológica de la esquizofrenia y la falta de conocimiento sobre la fisiología básica del cerebro.

Los sistemas monoaminérgicos de mayor importancia en relación con la fisiopatología de la esquizofrenia son la dopamina (DA), la noradrenalina (NA) y la serotonina (5-HT). Existen teorías asociadas a cada neurotransmisor así como a su enzima de degradación, la monoaminoxidasa (MAO).

La hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia ha sido la teoría más persistente a lo largo de las últimas décadas. La utilización de los antipsicóticos y su modo de actuar disminuyendo la transmisión dopaminérgica central condujo a la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia. En su forma más elemental, esta teoría explica la esquizofrenia como una hiperactivación de las vías dopaminérgicas cerebrales. Sin embargo, aunque existen multitud de resultados que respaldan este planteamiento, en la actualidad no existe evidencia experimental disponible de un exceso de actividad dopaminérgica o de un aumento de niveles dopaminérgicos en las sinapsis centrales de los sujetos con esquizofrenia. Esta hipótesis se basa en que los efectos terapéuticos de los fármacos antipsicóticos son debidos a su acción sobre los receptores dopaminérgicos, bloqueándolos y, por tanto, reduciendo la transmisión dopaminérgica. El grado y potencia de este bloqueo es paralelo a su eficacia clínica. El concepto de un sistema dopaminérgico hiperactivado se respalda también por la acción de sustancias agonistas dopaminérgicas, que agravan o inducen cuadros psicóticos; entre estos agonistas se encuentra la anfetamina, la L-DOPA, el disulfiram, el metilfenidato o la fenciclidina. Asimismo, se observó que la medicación antipsicótica aumentaba el nivel de uno de los metabolitos de la DA, la 3-metoxitiramina.

La participación de la noradrenalina ha sido estudiada recientemente; los cuerpos celulares de las neuronas noradrenérgicas se localizan en el *locus coeruleus*; la noradrenalina es producida a partir de la dopamina a través de la enzima DBH (dopamina- β -hidroxilasa). En 1971, Stein y Wise formularon la teoría de que existe una pérdida de neuronas noradrenérgicas que conduce al deterioro y a los síntomas negativos de la esquizofrenia, además encontraron una disminución significativa en la actividad de la enzima dopamina β hidroxilasa (DBH) en muestras *postmortem* de cerebros enfermos, comparándolas con muestras control. En otros estudios, Hartmann ya desde 1976, sugirió que un descenso en la actividad de DBH conducía a un aumento de dopamina y una disminución de noradrenalina, y que la base neuroquímica de la esquizofrenia residía en este desajuste, en el balance de concentraciones. Van Kammen en 1983, encontró una disminución de DBH en el LCR de esquizofrénicos y lo correlacionaron con los síntomas negativos y con la reducción ventrículo-cerebro (VBR) observada también en estos pacientes. Existen dos subtipos de receptores noradrenérgicos: α -receptores (1 y 2), y β -receptores (1 y 2). Los fármacos antipsicóticos exhiben una elevada capacidad de unión a los receptores α -1 (posinápticos) y α -2 (pre-sinápticos), habiéndose correlacionado este hecho con su eficacia clínica. Asimismo, se han detectado alteraciones en la distribución de los receptores NE en el sistema límbico de los enfermos (Joyce *et al.*, 1992).

Las neuronas GABAérgicas inhiben directamente a las neuronas dopaminérgicas en los ganglios basales. En 1972, Roberts propuso que el sistema GABAérgico se encontraba alterado en la esquizofrenia, y que podría ser el responsable de la hipotética hiperactividad dopaminérgica asociada a esta enfermedad. Las interacciones entre el GABA y la dopamina en el núcleo estriado y sistema límbico han sido motivo de trabajos experimentales y se considera plausible la hipótesis de una deficiencia GABAérgica en la esquizofrenia. Los estudios *postmortem* de receptores no han revelado diferencias significativas entre controles y esquizofrénicos, aunque recientemente se ha detectado un incremento en la unión a receptores en la corteza prefrontal, el núcleo caudado y el cíngulo de los esquizofrénicos.

El glutamato es el neurotransmisor excitador por excelencia en el cerebro humano. La hipótesis glutaminérgica de la esquizofrenia fue descrita por Kim en 1980. Las bases de esta teoría se remontan a finales de los años 50, cuando se propuso un modelo de esquizofrenia basado en los efectos psicoticomiméticos de la fenciclidina, una sustancia que inducía tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia. Los efectos de la fenciclidina están mediados por los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que constituyen uno de los subtipos de receptores del ácido glutámico. La fenciclidina actúa como un antagonista no competitivo, uniéndose en un lugar distinto del receptor y bloqueando así los canales iónicos del glutamato. Así pues, la administración de fenciclidina a esquizofrénicos puede exacerbar los síntomas psicóticos. La hipótesis de la interacción dopamina-glutamato se basa en los siguientes puntos: 1) la fenciclidina proporciona un modelo muy idóneo de la enfermedad; 2) los receptores glutamatérgicos se encuentran distribuidos de modo no homogéneo en el cerebro. Se hallan en mayor concentración en las áreas que se han relacionado con la esquizofrenia como la corteza entorrinal, el hipocampo, la corteza frontal y el núcleo estriado; y 3) en algunas regiones, como en

el estriado, el sistema glutaminérgico actúa de manera antagónica con el dopaminérgico; la dopamina inhibiría la actividad de las células del estriado y el glutamato las excitaría. En conclusión, se ha planteado la existencia de una disfunción de los receptores NMDA en la aparición de síntomas negativos de la esquizofrenia. La glicina, aminoácido que actúa como modulador alostérico de los receptores NMDA, administrada en dosis altas, mejora los síntomas negativos de la enfermedad.

Etapa clínica. Síntomas y signos

La esquizofrenia se caracteriza por incluir diversos síntomas que se pueden clasificar como positivos, los cuales incluyen las ideas delirantes y las alteraciones sensoriales alucinatorias, agitación psicomotriz; negativos, como la anhedonia, la disminución de la fluidez del pensamiento, abulia, apatía; un tercer grupo frecuentemente olvidados, los síntomas afectivos (depresión o síntomas ansiosos); síntomas cognitivos (alteraciones en la memoria, juicio, desorganización).

En los pacientes en edades pediátricas la aparición de los síntomas es precedida por trastornos en el neurodesarrollo, así como en deficiencias intelectuales y déficits cognitivos, manifestando predominio de sintomatología negativa. De la misma manera que ocurre en los adultos, el inicio de la sintomatología en los niños y adolescentes es precedido por una fase prodrómica que puede durar semanas o incluso meses. Estos síntomas podrían incluir desde disminución en la concentración y en la motivación para realizar sus tareas hasta una anergia, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, ensimismamiento, pérdida del contacto social, aislamiento, suspicacia y deterioro general en el funcionamiento.

Para el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) publicado por la *American Psychiatric Association* la esquizofrenia debe cumplir con las siguientes características para realizar el diagnóstico:

1. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante el periodo de un mes (o menos si se trató con éxito):
 - a) Delirios.
 - b) Alucinaciones.
 - c) Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente).
 - d) Comportamiento muy desorganizado o catatónico.
 - e) Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia).
2. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).
3. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este periodo ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el criterio 1 (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir periodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos periodos prodró-

micos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el criterio 1 presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales).

4. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque a) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o b) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes sólo durante una mínima parte de la duración total de los periodos activo y residual de la enfermedad.
5. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.
6. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro del autismo o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).

Historia natural y pronóstico

El curso de la esquizofrenia incluye periodos de remisión aünados a exacerbaciones, aunque una minoría de pacientes persiste en estados psicóticos graves lo que empeora el pronóstico funcional de los pacientes. Existen factores asociados a mal pronóstico tales como un periodo premórbido de aislamiento social, pobre funcionamiento en cualquier ámbito, social, escolar o familiar, mayor duración de psicosis no tratada, retardo en el tratamiento del primer brote psicótico, mayor número de recaídas.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Diagnóstico precoz y tratamiento oportuno

El mecanismo de evaluación clínica de un paciente pediátrico con esquizofrenia debe incluir siempre una historia completa apoyada de entrevistas estructuradas como K-SADS-PL o el MINIKid, así como evaluar siempre la gravedad tras la confirmación del diagnóstico con una escala como aquella de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Siempre deben evaluarse las condiciones del paciente y la posibilidad de actos suicidas o de autoheteroagresión. Siempre han de considerarse a los paraclínicos como fundamentales debido a que hay patologías médicas que aünadas a un historial clínico detallado podrán ayudar a dilucidar para reconocer una psicosis secundaria a una enfermedad médica adyacente.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse con base en la sintomatología, tiempo de aparición de las manifestaciones clíni-

cas, curso. Los cuadros psicóticos secundarios a enfermedad médica o el síndrome orgánico cerebral agudo denominado también *delirium*, podrían confundirse fácilmente con una psicosis primaria como la esquizofrenia; sin embargo, el tiempo de aparición súbito, en muchas ocasiones sin premórbido, aünado a una causa evidente de los síntomas serán los estándares para la diferenciación diagnóstica y por lo tanto para las intervenciones terapéuticas.

Medidas terapéuticas

La detección temprana es muy importante para una mejoría pronóstica, es fundamental tomar en cuenta los factores de riesgo para la aparición de los síntomas psicóticos y presentar cuidado especial a las poblaciones con muy alto riesgo de desarrollarlos. Entre los factores que deben evaluarse están los antecedentes familiares de psicosis, alteraciones perinatales y del neurodesarrollo, abuso de sustancias, adolescencia y estrés. Estos factores se examinan en programas de detección temprana en los que deben participar un equipo multidisciplinario que provea la información acerca de la enfermedad, la referencia de los pacientes a centros de atención especializada para su evaluación y tratamiento y el seguimiento de los casos.

Tratamiento farmacológico

Un gran avance de la psiquiatría se dio gracias al advenimiento de la farmacoterapia y como pieza fundamental de esta historia se encuentra el tratamiento de la esquizofrenia. Uno de los primeros estudios que demostraron la eficacia comparó a la clorpromazina y el haloperidol, este medicamento posteriormente se convirtió en el prototipo de los antipsicóticos llamados "típicos". La risperidona tiene una gran evidencia de recomendación basada en ensayos clínicos abiertos, controlados con placebo y con otros antipsicóticos atípicos, como la quetiapina. La olanzapina y el aripiprazol son los antipsicóticos de más reciente aprobación para su uso en adolescentes con esquizofrenia. La clozapina fue evaluada en estudios controlados con haloperidol y olanzapina y se recomienda como tratamiento para pacientes que no han respondido a otros antipsicóticos. En la actualidad, un estudio de tratamiento para trastornos del espectro de la esquizofrenia de inicio temprano, comparó la eficacia de los antipsicóticos típicos contra los atípicos y mostró que no existen diferencias significativas entre la olanzapina y la risperidona en el seguimiento a ocho semanas o a un año, destacando que se deben vigilar los efectos de los antipsicóticos atípicos sobre el metabolismo. El tratamiento debe iniciarse con un medicamento antipsicótico que haya sido evaluado en su eficacia y seguridad en el grupo pediátrico, el cual debe administrarse en dosis adecuadas por lo menos durante seis semanas; al cabo de este tiempo deben evaluarse tanto la reducción de los síntomas como la mejoría funcional del paciente. Si se observa una buena respuesta (determinada mediante clinimetría y definida como la disminución del 30% de las escalas) el tratamiento deberá mantenerse durante al menos dos años. Cuando no se observa una buena respuesta al tratamiento después de haberse confirmado la adherencia al mismo, y el tiempo mínimo para evaluar eficacia, entonces se deberá considerar un cambio de antipsicótico. Si hay predominio de síntomas positivos deberá iniciarse un antipsicótico tí-

pico y si existe predominio de síntomas negativos un atípico. Si después de seis semanas con un segundo antipsicótico no hay respuesta se recomienda evaluar el uso de clozapina.

Al inicio del tratamiento con antipsicóticos es recomendable utilizar la dosis mínima terapéutica del medicamento, ya que las dosis altas no acortan el tiempo de recuperación del paciente, y sí incrementan el riesgo de efectos colaterales. Es trascendental que los efectos adversos como la discinesia tardía, el síndrome neuroléptico maligno, los síntomas extrapiramidales, el síndrome metabólico, la agranulocitosis, entre otros, aunque se han asociado a algunos antipsicóticos en específico, pueden presentarse con el uso de cualquier antipsicótico atípico. Por esto se recomienda realizar exámenes de laboratorio cada seis meses, así como registrar los signos vitales y el peso del paciente en cada visita.

Tratamiento psicosocial

Tiene como objetivo incrementar el conocimiento acerca de la enfermedad, 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 debe incluir 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.

La psicoterapia cognitivo-conductual ha mostrado su efectividad en la disminución de los síntomas, en el número de rehospitalizaciones y en la calidad de vida.

LIMITACIÓN DEL DAÑO

El único factor que ha demostrado la modificación positiva del pronóstico de estos pacientes es la identificación oportuna para el comienzo de las medidas terapéuticas pertinentes.

PREVENCIÓN TERCIARIA

Rehabilitación

La rehabilitación de los pacientes con esquizofrenia debe incluir el desarrollo de un programa físico, para contrarrestar los efectos metabólicos indeseables del tratamiento antipsicótico; un programa para incrementar las habilidades sociales, y el manejo personal y la rehabilitación cognitiva, particularmente en los procesos de atención, memoria y procesamiento de la información.

NIVELES DE ATENCIÓN

Primario. El clínico de primer contacto evaluará el neurodesarrollo del paciente identificando signos y síntomas premórbidos del paciente lo que le permitirá canalizar de manera

oportuna a segundo nivel de contacto. **Secundario.** El especialista en pediatría tendrá las herramientas para el diagnóstico oportuno y si es necesario comenzar el tratamiento sintomatológico y la oportuna derivación a tercer nivel de atención. **Terciario.** Confirmará, en caso necesario, los casos de difícil diagnóstico y ajustando el tratamiento para la mejoría en el pronóstico del paciente.

EVALUACIÓN

1. Todas las siguientes aseveraciones son falsas en relación a la esquizofrenia, excepto: **a)** la relación hombre: mujer oscila en 2:1; **b)** la teoría dopaminérgica explica todas las irregularidades de la esquizofrenia; **c)** los ventrículos y la corteza cerebral se encuentran sin ninguna alteración en la esquizofrenia; **d)** la edad de 15 años es el pico máximo de aparición de esquizofrenia en mujeres; **e)** son síntomas negativos de la esquizofrenia la agitación psicomotriz y la apatía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington APA. 2014.
- Aas M, Haukvik U, Djurovic S, Tesli M, Athanasiu L. Interplay between childhood trauma and BDNF val66met variants on blood BDNF mRNA levels and on hippocampus subfields volumes in schizophrenia spectrum and bipolar disorders. *Journal of Psychiatric Research*. 2014;59(1):14-21.
- Bois C, Levita L, Ripp I, Owens D, Johnstone E, Whalley H, Lawrie S. Hippocampal, amygdale and nucleus accumbens volume in first-episode schizophrenia patients and individuals at high familial risk: A cross-sectional comparison. *Schizophrenia Research*. 2015;165(1):45-51.
- Horton L, Tarbox S, Olino T, Haas G. Trajectories of premorbid childhood and adolescent functioning in schizophrenia-spectrum psychoses: A first-episode study. *Psychiatry Research*. 2015;227(2-3):339-346.
- Pina-Camacho L, García-Prieto J, Parellada M, Castro-Fornieles J, Gonzalez-Pinto A, Bombin I, Graell M, Paya B, Rapado-Castro M. Predictors of schizophrenia spectrum disorders in early-onset first episodes of psychosis: a support vector machine model. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2015;24(4):427-440.
- Ulloa-Flores R, Sauer-Vera T, Apiquian-Guitart R. Evaluación y tratamiento de la esquizofrenia en niños y adolescentes: una revisión actualizada. *Salud Mental*. 2011;34(1):429-433.
- Wagshal D, Knowlton B, Cohen J, Bookheimer S, Bilder R, Fernandez V, Franklin R. Cognitive correlates of gray matter abnormalities in adolescent siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2015;161(2-3):345-350.
- Weinsinger B, Greenstein D, Mattai A, Clasen L. Lack of Gender Influence on Cortical and Subcortical Gray Matter Development in Childhood-Onset Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2013;39(1):52-58.

RESPUESTA A LA EVALUACIÓN

1: a.