

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y PSICOLOGÍA MÉDICA



TESIS DOCTORAL

**Caracterización fenotípica de una muestra clínica de
pacientes con síndrome de delección 22q11**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Marta Bravo Sánchez

DIRECTORES

Celso Arango López
David Fraguas Herráez

Madrid, 2018

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

Departamento de Psiquiatría y Psicología médica



TESIS DOCTORAL

**“Caracterización fenotípica de una muestra
clínica de pacientes con síndrome de
deleción 22q11”**

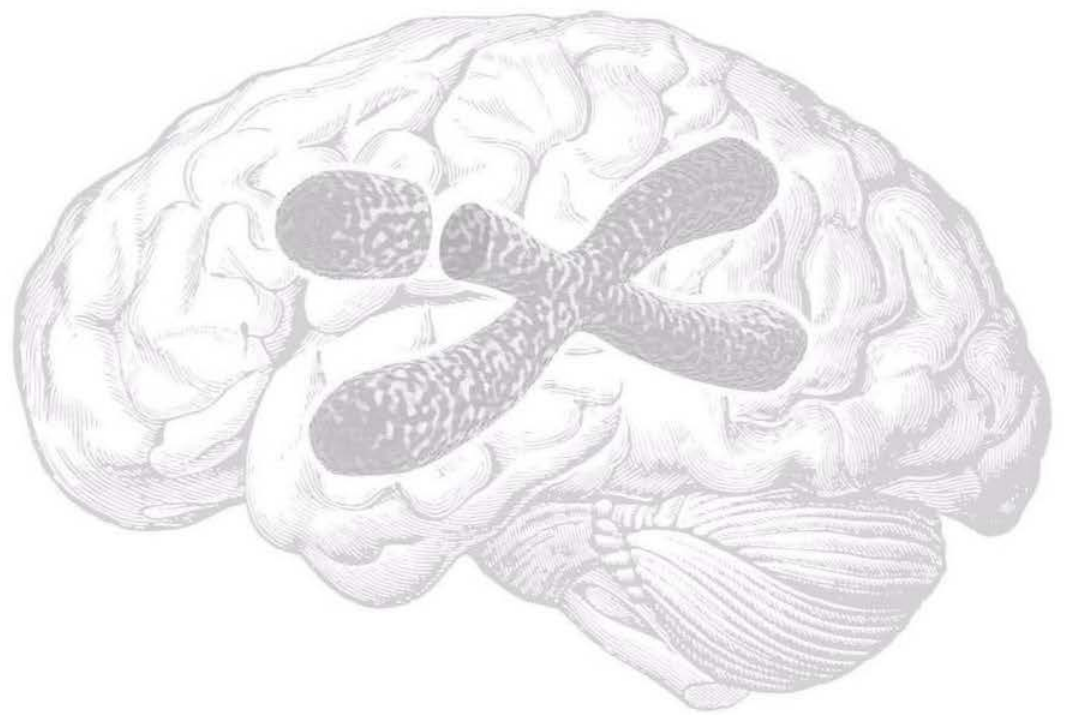
MARTA BRAVO SÁNCHEZ

Directores:

Dr. Celso Arango López

Dr. David Fraguas Herráez

Madrid, 2017



AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

Dr. Celso Arango López, especialista en psiquiatría y doctor en medicina. Actualmente es Jefe de Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, profesor titular de psiquiatría en la Universidad Complutense de Madrid, Catedrático de psiquiatría en la Universidad de Maryland y Catedrático de psiquiatría en la Universidad de California.

Dr. David Fraguas Herráez, especialista en psiquiatría y doctor en historia de la ciencia por la Facultad de Medicina (Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública). Investigador principal de varios proyectos con financiación competitiva desarrollados en el grupo de investigación en el Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM). Autor de numerosos artículos científicos y libros.

Informan

que MARTA BRAVO SÁNCHEZ ha realizado bajo su dirección y tutela el trabajo que presenta para optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid, titulado: **“Caracterización fenotípica de una muestra clínica de pacientes con síndrome de delección 22q11”**, cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación como Tesis Doctoral.

Por todo ello se considera que el trabajo presentado es merecedor de ser aceptado como trabajo de Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado de Investigación Biomédica de la Universidad Complutense de Madrid.

Autorizan :

La presentación de la tesis doctoral.

En Madrid, 7 de abril de 2017



Fdo. Dr. Celso Arango López



Fdo. Dr. David Fraguas Herráez

Para mi familia

AGRADECIMIENTOS:

Mi primer agradecimiento, como no podía ser otro, es para todas las personas que han participado de manera desinteresada en el estudio y a la asociación 22q11 de Madrid en particular.

A todos los pacientes que he tenido la oportunidad de tratar durante mi carrera profesional. Todos ellos son mi verdadera motivación, y el motor que impulsa los deseos de seguir mejorando y aprendiendo, dando sentido al esfuerzo que hay detrás de todo ello.

Al Dr. Celso Arango, por confiar en mí desde el primer día que comencé mi residencia en el hospital, por haberme enseñado tanto sobre el neurodesarrollo y por haberme permitido estar a su lado en la consulta, aprendiendo día a día cómo evolucionar como profesional. Al Dr. David Fraguas, por su apoyo y por su esfuerzo constante en ayudarme a llevar a cabo este estudio. A destacar su motivación y su entusiasmo por la investigación y por aunar la misma con una medicina traslacional, de cara a que sea implementada correctamente. En ambos debo destacar su disponibilidad, su rigor, y su esfuerzo constante para ayudarme a intentar ser mejor investigadora, y con ello mejor psiquiatra.

A todos mis compañeros del Gregorio Marañón, Puente de Vallecas y Arganda, que siempre han estado disponibles. Y aunque ya deje atrás mi época de residente debo agradecer a los tutores que me guiaron en el camino, en ocasiones arduo y con ciertas complicaciones, y siempre estuvieron allí para apoyarme, y en especial a Lola. A aquellos compañeros que han ocupado un lugar especial en mi formación tanto a nivel profesional como personal, a los que me apoyan cada día y de los que sigo aprendiendo hoy en día destacando a Olga, Emilio y Marisa.

A Ana, por cuidarme y enseñarme a confiar en mí, por encontrar siempre las palabras de apoyo que necesitaba en cada momento, por su cariño y comprensión.

A Enrique García Bernardo, por su preocupación, sus enseñanzas, y su ayuda incondicional en todos estos años. Por haberme dado mi primera oportunidad laboral y por preocuparse día a día por el desempeño de la misma.

A Francesco Bongiorno, por tu aportación artística al trabajo doctoral de manera desinteresada, siendo todo un honor que su gran trabajo forme parte del mío.

A mis padres, por su motivación constante al esfuerzo, por su apoyo y ayuda en los momentos de mayor debilidad. A mis abuelos por sus enseñanzas de vida basada en la honestidad y el trabajo.

Y por último mi mayor agradecimiento es para Mario, por compartir conmigo cada día desde hace años. Por haberse convertido en mi mejor amigo, amante y compañero. Por estar siempre ahí, ya sea en los buenos y malos momentos, por su arenga constante en momentos de bloqueo. No hubiera podido realizar este trabajo sin tí.

A todos muchas gracias

.

Abreviaturas y Acrónimos

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
ANCOVA	Análisis de Covarianza
ANOVA	Análisis de Varianza
Array-CGH	Array-Comparative Genomic Hybridization
AVE	Acontecimientos Vitales Estresantes
CAFS	Síndrome Facial de Anomalía Cronotruncal
CATCH22	Cardiac defects, Abnormal facial features, Thymic hypoplasia, Cleft palate and Hypocalcemia from a deletion within chromosome 22q11
CDI	Children's Depression Inventory
CEIC	Comité de Ética e Investigación Clínica
CGI	Clinical Global Impression scale-
CGI-OCS	CGI for Global Severity of OCD
CGI-SS	Clinical Global Impression scale- Suicide Severity
CI	Cociente Intelectual
CIT	Cociente Intelectual Total
CNV	Copy Number Variation
CO	Complicaciones Obstétricas
COMT	Catecol-O-Metiltransferasa
CPRS-48	Conners' Parent Rating Scale-48
CTCL1	Clathrin Heavy Polypeptide Like 1
CV	Comprensión Verbal
CY-BOCS	Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scales
DA	Dopamina
DGCR8	DiGeorge syndrome chromosomal [or critical] region 8
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EEAG	Escala de Evaluación de la Actividad Global
EMRP	Estado Mental de Riesgo de Psicosis
ESEP	Estado Socioeconómico Parental
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
GABA	Ácido Gamma Amino Butírico
GAF	Global Assessment of Functioning
G1	Grados de libertad
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HP1	Hiperprolinemia tipo 1
HP2	Hiperprolinemia tipo 2
K-SADS-PL	Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime version
LCR	Low Copy Repeats
Mb (= Mbp)	Mega Base Pairs (Millones de pares de bases)
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MOCI	Maudsley Obsessional Compulsive Inventory
MT	Memoria de Trabajo
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIMH-OC	National Institute of Mental Health Global Obsesive Compulsive Scale
NMDA	N-metil-D-aspartato
OR	Odds ratio
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PRODH	Proline dehydrogenase/Oxidase
PSYRATS	Psychotic Symptom Rating Scale
RD	Real Decreto
RP	Razonamiento perceptivo
RTN4R	Reticulon 4 receptor/Nogo

SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV
SCQ	Social Communication Questionnaire
SD	Síndrome de Delección
SD22q11	Síndrome de Delección 22q11.2
SDG	Síndrome de DiGeorge
SDQ	Strengths and Difficulties Questionnaire
SIPS/SOPS	Structured Interview for Prodromal Syndromes/Scale of Prodromal Symptoms
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SNV	Single Nucleotide Variant
SPSU	Síntomas Psicóticos Subumbrales
SSP	Sin síntomas psicóticos
SVCF	Síndrome Velocardiofacial
TDAH	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
TE	Tamaño del efecto
TEA	Trastornos del Espectro Autista
TOC	Trastorno Obsesivo Compulsivo
TP	Trastorno Psicótico
UHR	Ultra High Risk Psychosis
VCramer	Coficiente V de Cramer
VE	Varianza explicada
VP	Velocidad de procesamiento
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale
WHO DAS-S	World Health Organization Short Disability Assessment Schedule
WISC-IV	Wechsler Intelligence Scale for Children
Y-BOCS	Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale
YMRS	Young Mania Rating Scale

ZDHHC8 Zinc Finger DHHC-type containing 8

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	9
Abreviaturas y Acrónimos	11
Índice	17
RESUMEN EN ESPAÑOL	23
ENGLISH SUMMARY	29
1. Introducción	35
1.1. Definición.....	37
1.2. Anomalías de la estructura genética y cromosómica	38
1.2.1. Impronta genómica	42
1.2.2. Anomalías en la estructura cromosómica a nivel de la región 22q11.2	43
1.3. Consecuencias a nivel del desarrollo embrionario en SD22q11	45
1.3.1. Desarrollo general	45
1.3.2. Neurodesarrollo	46
1.4. Síndrome de delección 22q11.2	50
1.4.1. Recorrido histórico del SD22q11	50
1.4.2. Manifestaciones Clínicas	52
1.4.3. Genética en la región 22q11.2	55
1.4.4. Neuroanatomía y SD22q11	65
1.4.5. Caracterización fenotípica del neurodesarrollo	65
1.5. Síndrome de duplicación 22q11	74
Justificación	77

2. Objetivos	81
3. Hipótesis	87
4. Material y Métodos	89
4.1. Diseño del estudio	91
4.2. Selección de participantes	91
4.2.1 Reclutamiento de los participantes:	91
4.2.2. Criterios de inclusión.....	92
4.2.3. Criterios de exclusión	92
4.2.4 Cuestiones éticas	92
4.3. INSTRUMENTOS DE MEDIDA	93
4.3.1 Introducción	93
4.3.2. Instrumentos de evaluación en datos sociodemográficos y clínicos	93
4.3.3. Instrumentos de evaluación diagnóstica	95
4.3.4. Escalas clínicas y funcionales	98
4.3.5. Escalas de estresores ambientales	107
4.3.6. Cociente Intelectual	108
4.4. Análisis de datos	112
4.4.1. Descripción de la muestra	112
4.4.2. Estratificación por grupos	112
5. Resultados	117
5.1. Descripción de la muestra	119
5.1.1. Evaluación de las características sociodemográficas de la muestra de pacientes con SD22q11.	119

5.1.2. Evaluación de las características pre y perinatales, así como la presencia de complicaciones obstétricas y el alcance de los hitos del desarrollo en la muestra clínica	120
5.1.3. Evaluación de la psicopatología existente en la muestra clínica.	122
5.2. Evaluar las diferencias existentes en tres grupos de personas con SD22q11 en función de la sintomatología psicótica existente.	127
5.2.1. Caracterización de factores relacionados con el embarazo y el parto.	129
5.2.2. Caracterización de hitos del desarrollo en los grupos SSP, SPSU y TP	130
5.2.3. Distribución de las diferentes características a nivel psicopatológico en la muestra clínica y en función de grupos.	131
5.2.4. Resultados de CIT y subdominios cognitivos	134
5.2.5. Tratamiento psicofarmacológico.	134
5.2.6. Análisis estadístico de las características de la muestra en los tres grupos de estudio	135
5.2.7. Análisis de Covarianza	138
5.3. Desarrollo de un modelo predictivo piloto de grupo	139
5.4. <i>Bullying</i> y su relación con la muestra clínica	141
5.5. Resumen de los resultados	144
6. Discusión	147
6.1. Prevalencia-vida de alteraciones psicopatológicas o de trastorno mental en la muestra clínica.	149
6.2. Diferencias encontradas respecto al análisis por grupos en función de sintomatología psicótica	159
6.3. Modelo de predicción	161

6.4. <i>Bullying</i>	162
6.5. Limitaciones al estudio	163
6.6. Fortalezas del estudio	165
7. Conclusiones	167
Bibliografía	171
Anexos	187
Anexo 1: Consentimiento informado	189
Anexo 2: Coeficiente V de Cramer	199
Anexo 3: Correlaciones entre los dominios cognitivos	203
Anexo 4: Análisis secundarios de las variables a estudio	207
Anexo 5: Resultados de la escalas de síntomas positivos y negativos (PANSS) en el grupo de síntomas psicóticos subumbrales y trastorno psicótico	225
Anexo 6: Resultados del cuestionario de capacidades y dificultades en función de los grupos generados por la presencia de sintomatología psicótica	229

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Manifestaciones clínicas presentes en personas con SD22q11.	53-55
Tabla 2 Genes localizados en la región crítica de 1,5 Mb en SD22q11.....	56-57
Tabla 3 Genes localizados fuera de la región crítica pero dentro de la delección de 3 Mb..	58
Tabla 4 Instrumentos utilizados según edad.....	111
Tabla 5 Características sociodemográficas de la muestra clínica.....	119
Tabla 6 Características pre y perinatales e hitos del desarrollo	121
Tabla 7 Puntuaciones de las escalas evaluadas en la muestra clínica.....	124
Tabla 8 Diferencias existentes en la muestra clínica en dos subconjuntos de pacientes, mayores y menores de edad en características sociodemográficas y psicopatológicas.	126
Tabla 9 Diferencias en función de la edad de cociente intelectual y subdominios cognitivos.	127
Tabla 10 Distribución en función de los tres grupos de características sociodemográficas y variables obstétricas.....	129
Tabla 11 Distribución en función de los tres grupos respecto a hitos del desarrollo.	130
Tabla 12 Valores medio de cociente intelectual en los 3 grupos.....	134
Tabla 13 Variables con diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los tres grupos propuestos.....	136
Tabla 14 Variables con diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los subgrupos SPSU-TP.....	137
Tabla 15 Variables con diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los grupos SSP-TP.....	138
Tabla 16 ANCOVA controlado por edad, sexo y CIT.	139
Tabla 17 Relación de variables con la presencia de <i>bullying</i>	142-143
Tabla 18 Resumen de las proporciones de los diferentes trastornos psíquicos en personas con 22q11 y población general.....	158

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Idiograma del cromosoma 22 que ilustra la región de delección	37
Figura 2 Translocación cromosómica	39
Figura 3 Fenómeno de inversión cromosómica	40
Figura 4 Delección de segmento cromosómico	41
Figura 5 Duplicación de segmento cromosómico	41
Figura 6 Distribución de la muestra según edad y sexo.....	120
Figura 7 Distribución de los trastornos del eje I en la muestra clínica.	122
Figura 8 Distribución de frecuencias de los principales grupos de psicofármacos empleados.....	123
Figura 9 Distribución de la muestra en función de los 3 grupos generados	128
Figura 10 Distribución de edades según muestra clínicas	128
Figura 11 Proporción de historia de trastornos del eje I según DSM-IV-TR.....	131
Figura 12 Distribución de los valores de la escala SCQ en función de la sintomatología psicótica.....	132
Figura 13 Correlación SCQ y PANSS Negativa en los grupos SSP y SPSU	133
Figura 14: Proporciones en tratamiento psicofarmacológico en cada grupo.....	135

RESUMEN EN ESPAÑOL

1. Introducción

La región cromosómica 22q11.2 es una región particularmente susceptible a la génesis de reorganizaciones aberrantes generando deleciones o duplicaciones del material genético, produciendo un conjunto de anomalías del desarrollo que se producen por la pérdida (delección o microdelección) o duplicación de una región específica del brazo largo del cromosoma 22. El síndrome de delección 22q11 (SD22q11) es el síndrome por microdelección intersticial más prevalente, afectando a 1 de cada 2000-4000 nacidos vivos. La mayoría de los casos descritos son esporádicos, denominándose *de novo*, sin embargo entre un 5-15% de personas lo heredan como un rasgo autosómico dominante.

Este síndrome es una de las causas genéticas más comunes de discapacidad intelectual y existen múltiples estudios que relacionan el síndrome con un amplio abanico de fenotipos psicopatológicos, relacionándose con el trastorno por déficit de atención (TDAH), los trastornos de ansiedad y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) entre otros. Así mismo, actualmente se ha convertido en uno de los factores de riesgo más conocidos para desarrollar sintomatología psicótica y se ha estimado un riesgo aproximadamente 20 veces mayor de desarrollar esquizofrenia que en la población general.

2. Justificación

El objetivo principal es la caracterización del fenotipo a nivel psicopatológico en una muestra clínica de personas con dicho síndrome, así como la evaluación de las diferencias existentes entre los sujetos de la muestra en función de la existencia o no de

sintomatología psicótica a nivel de características sociodemográficas, consecución de hitos del desarrollo, complicaciones pre y perinatales y presencia de otras alteraciones psicopatológicas. Hasta el día de hoy no existen estudios en la población española con SD22q11.

3. Material y métodos

Se seleccionaron 59 personas con alteraciones genéticas de la región 22q11.2, 55 con SD22q11 y 4 con duplicación de la misma. Los 4 sujetos con duplicación fueron excluidos de los análisis al presentar importantes factores de confusión. Los sujetos fueron reclutados de manera consecutiva en la consulta del “Programa de genética y salud mental” del Servicio de Psiquiatría del Niño y el Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Como criterios de inclusión los dos únicos requisitos eran la existencia de alteraciones genéticas en la región 22q11.2 corroborada por pruebas citogenéticas, y la aceptación a participar en el estudio mediante consentimiento informado entregado y firmado por escrito por el paciente adulto o por su representante legal si era un menor o adulto incapacitado. No era necesario que existiera una demanda explícita a nivel psicopatológico por parte de las personas con SD22q11 o de sus familiares.

Se recogieron datos de características sociodemográficas, de posibles complicaciones a nivel obstétrico, de los hitos del desarrollo, de los psicofármacos prescritos y de la presencia de acoso escolar. Se evaluó la existencia de psicopatología mediante entrevistas semiestructuradas, K-SADS o SCID, en función de la edad de los participantes, valorando la presencia actual o pasada de trastornos psiquiátricos (prevalencia-vida). Así mismo se recogió información de alteraciones en el

neurodesarrollo y funcionamiento social en primera infancia (cuestionario de comunicación social, SCQ), y en menores de edad se recogieron datos de la visión de los progenitores sobre sus hijos mediante cuestionarios autoaplicados (cuestionario de capacidades y dificultades (SDQ), versión padres) y en menores de edad pero edad adolescente (11-16 años) igualmente se obtuvo el SDQ versión propia. Junto a ello se calculó el cociente intelectual de cada paciente. Se evaluó la presencia de sintomatología psicótica prodrómica mediante la SIPS, y en caso de existencia de la misma se procedió a continuar la exploración a través de la PANSS.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra en un primer apartado y posteriormente se dividieron los sujetos en tres grupos en función de la existencia de sintomatología psicótica (1. Sin síntomas psicóticos (SSP); 2. Síntomas psicóticos subumbrales (SPSU); 3. Trastorno psicótico (TP)), y se realizó un análisis comparativo de las características sociodemográficas, de las complicaciones obstétricas, así como de la existencia de otras alteraciones psicopatológicas. Tras ello se realizó un análisis exploratorio mediante un modelo predictivo piloto con el fin de estimar la probabilidad de que un caso se sitúe en uno de los tres grupos.

4. Resultados

Se observaron proporciones elevadas de alteraciones a nivel psicopatológico (trastornos de ansiedad 65,50%, sintomatología psicótica 42%, 16,40% de ellos cumplieron criterios de trastorno psicótico, 34,50% TOC y 41,8% TDAH). La media del cociente intelectual total se corresponde con un cociente intelectual límite. Nuestra muestra mostró una alta proporción de retraso psicomotor (83,6%) y dificultades en el desarrollo del lenguaje en las primeras palabras (67,30%) y el 74,50% mostró retraso del lenguaje con respecto a la adquisición de las primeras frases.

En el análisis por grupos en función de la sintomatología psicótica hallada en la muestra clínica se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad, con una varianza explicada de aproximadamente el 30%, en la existencia de un retraso en la adquisición de las primeras palabras, así como en los valores del cuestionario de comunicación social y en el de capacidades y dificultades, con mayor anormalidad en el grupo de psicosis frente al grupo síntomas psicóticos subumbrales y sin síntomas psicóticos. La gravedad en la escala de síntomas psicóticos fue mayor tanto para los síntomas positivos, como para los negativos en el grupo de personas con SD22q11 y trastorno psicótico frente al grupo de síntomas psicóticos subumbrales, todo ello demostrando significación estadística. En ambos grupos, SPSU y TP, predominó la sintomatología psicótica negativa frente a la positiva. En el análisis exploratorio de modelos predictivos de clasificación de grupo en función de la sintomatología psicótica, en el grupo SSP frente al grupo de TP, se obtuvo como variable significativa de predicción el cuestionario de comunicación social (SCQ) con un razón de momios (en inglés *odds ratio* (OR)) de 1,16.

La presencia de bullying fue del 47,30 % y se relacionó de manera significativa con la existencia de trastornos de ansiedad y TOC.

5. **Discusión**

El dato de mayor relevancia que pone de manifiesto este estudio es la alta tasa de prevalencia-vida de trastornos mentales que presentan los niños, adolescentes y adultos con SD22q11 de la muestra. Se hipotetiza que el presentar la delección de varios genes implicados en el funcionamiento del sistema nervioso central e implicados en el neurodesarrollo esto conlleva la aparición de diferentes endofenotipos resultantes.

Los resultados del modelo exploratorio de predicción realizado mediante regresión logística mostraron la posibilidad de predicción de pertenencia a grupo, en el modelo de SSP-TP, de la escala SCQ con una OR de 1,16. Por lo que la puntuación SCQ está relacionada con un aumento significativo de riesgo de estar en el grupo de TP frente a no estarlo, con un exceso de riesgo del 16%.

La existencia de un 47,30% de acoso escolar muestra que las personas con SD22q11 tienen una especial vulnerabilidad para ser víctimas del mismo, por lo que sería recomendable el establecimiento de medidas de prevención de acoso escolar en esta población. Además el *bullying* se correlaciona con un aumento de psicopatología, en especial de trastornos de ansiedad y TOC.

Por todo lo anteriormente expresado, parece necesario un seguimiento estrecho de todos los pacientes de manera preventiva, ya que un diagnóstico temprano y adaptado a las circunstancias personales, mediante la denominada “medicina personalizada” podría llevar a conducir al desarrollo de nuevas opciones de tratamiento para trastornos mentales y mejorar los resultados, consiguiendo una menor pérdida de calidad de vida y de años de vida ajustados por discapacidad.

6. Conclusiones

Los resultados obtenidos destacan la importancia de realizar un seguimiento estrecho por parte de salud mental en personas con el SD22q11, con el objetivo de detectar y aplicar un tratamiento a las enfermedades en estadios tempranos.

ENGLISH SUMMARY

1. **Background**

The chromosomal region 22q11.2 is particularly vulnerable to aberrant rearrangements, generating deletions or duplications, and producing a set of developmental anomalies. The 22q11 deletion syndrome (22q11DS) occurs at a frequency of around 1 in every 2,000-4,000 live births, making it the most common known interstitial deletion in humans. Most individuals (85-95%) have de novo mutations, however 5-15% of them are inherited from an affected parent as an autosomal dominant form.

This syndrome is one of the most common genetic causes of intellectual disability and there are many studies that relate the syndrome to a wide range of psychopathological phenotypes, thus it is associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), anxiety disorders and obsessive-compulsive disorder (OCD) among others. It has also become one of the most known risk factors for developing psychotic symptoms and it has been estimated that the risk of developing a schizophrenia for an individual with 22q11DS approaches 20 times the risk in the general population.

2. **Purpose**

The main objective is the phenotypic characterization at a psychopathological level in a clinical sample of people with this syndrome, as well as the evaluation of the differences between the subjects of the sample based on the existence or not of psychotic symptoms at the level of their sociodemographic characteristics, the achievement of developmental milestones, pre and perinatal complications and the presence of other psychopathological alterations. To date, there are no studies in Spanish population with 22q11DS.

3. Methods

59 individuals with genetic anomalies in the 22q11.2 region were selected for this study, 55 with 22q11DS and 4 with duplication of this region. The 4 subjects with duplication 22q11 were excluded from the analysis because of the presence of important confounding factors. The subjects were recruited consecutively from the outpatient unit "Genetics and Mental Health Program" of Child and Adolescent Psychiatry Service of *Hospital General Universitario Gregorio Marañón*, Madrid.

As inclusion criteria, the only two requirements were the existence of genetic anomalies in the 22q11.2 region corroborated by cytogenetic tests, and the acceptance to participate in the study by written and signed informed consent in an adult patient, or his legal tutor when the patient was a minor or a disabled adult. There was no need for an explicit psychopathological claim by people with 22q11DS or their relatives.

Data collection was about sociodemographic characteristics, possible obstetric complications, developmental milestones, psychotropic drugs prescribed and presence of school bullying. The existence of psychopathology was evaluated through semi-structured interviews, K-SADS or SCID, according to the age of participants. It was evaluated the past or current presence of psychiatric disorders (lifetime-prevalence).

Likewise, data on neurodevelopment and social functioning in early childhood (social communication questionnaire, SCQ) were collected, and data on parents' perception of their children were evaluated through self-administered questionnaires (skills and Difficulties Questionnaire (SDQ), parents version) and in adolescences (11-16 years-old) also obtained the SDQ own version. Along with this, the intellectual quotient of each patient was calculated. The presence of psychotic and prodromal

symptoms was evaluated by SIPS, and if they exist, we proceeded the evaluation using PANSS.

A descriptive analysis of the sample was carried out in a first section and the subjects were later divided into three groups according to the existence of psychotic symptoms (1. No Psychotic symptoms (NPS); 2. Psychotic subthreshold symptoms (PSTS); Psychotic disorder (PD)), and a comparative analysis of sociodemographic characteristics, obstetric complications, and the existence of other psychopathological alterations. After that, an exploratory analysis was performed using a pilot predictive model to estimate the probability of a case being placed in one of the three groups.

4. **Results**

There were high lifetime-prevalence of psychopathological disorders (65.50% anxiety disorders, psychotic symptomatology 42%, 16.40% fulfill criteria of psychotic disorder, 34.50% OCD and 41.8% ADHD). The average of the intelligence quotient corresponds to a borderline score. Our sample showed a high proportion of psychomotor delay (83.6%), difficulties in the development of language milestones with a delay in achievement first words (67.30%), and 74.50% showed a delay in achievement first sentences.

In the analysis by groups, based on psychotic symptoms, significant differences were found in terms of age, with an explained variance of approximately 30%, in the delay in language development of first words, as in the social communication questionnaire score and the skills and difficulties questionnaire, with a greater abnormality in the group of psychosis compared with the group of subthreshold psychotic symptoms and the group without psychotic symptoms. Likewise, the severity of PANSS scale was greater both, in positive and negative symptoms, in the group of people with 22q11DS

and psychotic disorder compared to the group of subthreshold psychotic symptoms, all these results reached statistical significance. Negative symptoms predominated in both groups. In the exploratory analysis of predictive models of classification by groups according to the psychotic symptoms, in the group without psychotic symptoms versus the psychotic disorder group, it was obtained the social communication questionnaire (SCQ) results as a significant predictor variable with an Odds Ratio (OR) of 1.16.

The presence of bullying was 47.30% and was significantly related to the existence of anxiety disorders and OCD.

5. Discussion

The most relevant data revealed by this study is the high prevalence rate of mental disorders presented in children, adolescents and adults with 22q11DS in the sample. It is hypothesized that the deletion of several genes involved in central nervous system functioning and in neurodevelopment leads to the appearance of different clinical endophenotypes.

The results of the exploratory predictive group membership model was performed by logistic regression and it showed the possibility of predicting group membership, in the NPS-PD model, thanks to the SCQ with OR of 1.16. Therefore, the SCQ score is related to a significant increased risk of being in the PD group, with an excess of the risk of 16%.

The existence of a high proportion of bullying (47.30%) shows that people with 22q11DS have a special vulnerability to be victims of that, so it would be commendable to establish bullying preventive measures in this population. As well as bullying is correlated with an increase of psychopathology, especially of anxiety disorders and OCD.

On the basis of the above information it can be said that it seems necessary to follow closely all patients for preventive reasons, as an early diagnosis and adapted to the personal circumstances, through the so-called "personalized medicine" could lead to the development of new treatment options for mental disorders and improve the results, achieving a lower loss of quality of life and disability-adjusted life-years.

6. **Conclusions**

These results highlight the importance of a close monitoring of people with 22q11DS in mental health services, with the aim of early detection and treatment of diseases in early stages.

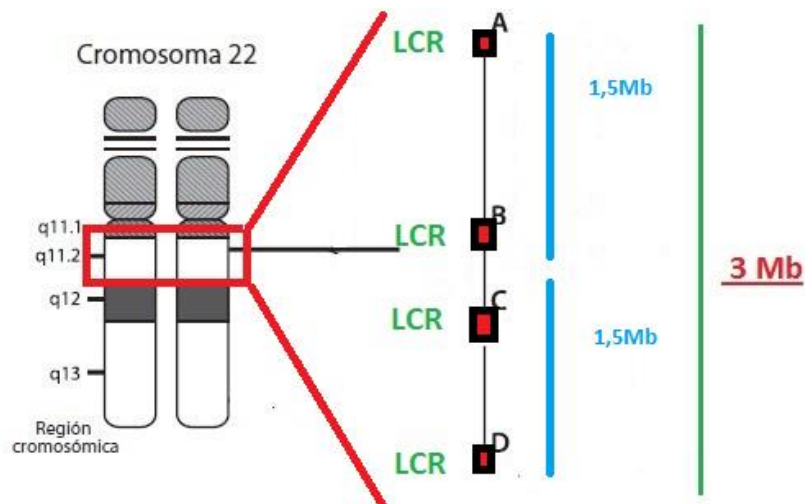
Introducción

Introducción

1.1. Definición

El síndrome de deleción 22q11.2 (SD22q11) define a un conjunto de anomalías del desarrollo que se producen por la pérdida (deleción o microdeleción) de una región específica del cromosoma 22, denominada 22q11.2 (sub-sub-banda 2, sub-banda 1, banda 1 del brazo largo del cromosoma 22). Se trata del síndrome por microdeleción intersticial más prevalente, que afecta a 1 de cada 2000-4000 nacidos vivos (1, 2); aunque algunos estudios recientes llegan a estimar una prevalencia de 1/992 embarazos (3). La pérdida del material genético deriva en una haploinsuficiencia de unos 3 millones de pares de bases (3 Mb) de longitud en las deleciones típicas, lo que supone una pérdida de aproximadamente 60 genes (4).

Figura 1: Idiograma del cromosoma 22 que ilustra la región de deleción.



LCR: low copy repeat, Mb: megabases

1.2. Anomalías de la estructura genética y cromosómica

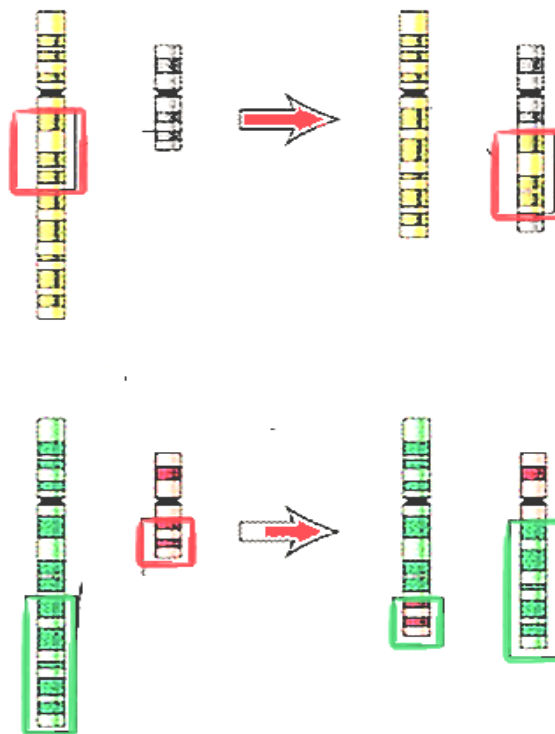
Las anomalías a nivel genético pueden afectar a un solo gen o comprometer a varios de ellos. Junto a ello se tiene que tener en cuenta el concepto de *pleiotropía*, término que hace referencia al fenómeno por el cual un solo gen es responsable de fenotipos distintos y no relacionados.

Hoy en día han adquirido gran relevancia las variaciones en la secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN). Cuando estas variaciones comprometen a un único nucleótido y afectan al menos al 1% de la población reciben el nombre de *single nucleotide polymorphysm*, polimorfismo de un nucleótido simple (SNP), en ocasiones estas variaciones de nucleótido único se asocian a otro término conocido como *Single Nucleotide Variant* (SNV), que a diferencia de los SNPs carece de limitaciones de frecuencia. Si el segmento genómico es mayor de mil pares de bases (es decir, un tamaño ≥ 1 kb) actualmente se designan con el término de *copy number variation*, variaciones en el número de copia (CNV). Estas variaciones (SNP, SNV y CNVs) influyen en la variabilidad fenotípica de la población (5), aunque no son consideradas como generadores principales etiopatogénicos, sino más bien como modificadores del riesgo de desarrollar determinadas enfermedades, así como de la respuesta existente a determinadas intervenciones farmacológicas (6). Las CNV se han convertido cada vez más frecuentemente en el foco de investigación en genética clínica y su investigación ha sido particularmente crucial en la caracterización de los fundamentos genéticos de endofenotipos del neurodesarrollo (7-9).

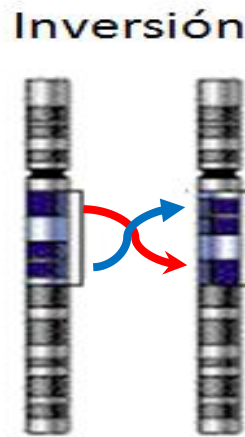
Existen anomalías de la estructura cromosómica relacionadas con una alteración simple de un gen específico. Sin embargo, la gran mayoría se deben a la reordenación cromosómica afectando a un gran conjunto de genes. Estas reordenaciones pueden consistir en translocación, inserción, deleción o duplicación (10):

- Una *translocación* es el intercambio de material genético entre cromosomas no homólogos: Se pueden a su vez dividir entre translocaciones equilibradas (sin pérdida de material genómico), desequilibradas y robertsonianas. Las translocaciones equilibradas representan una de las aberraciones cromosómicas más comunes en los seres humanos, que ocurren en 1 de cada 500 a 1000 individuos (11).

Figura 2: Translocación cromosómica.



- Una *inversión* es el resultado de dos roturas en un cromosoma seguido por la re inserción del fragmento intermedio en su sitio original pero en orden invertido. Si la inversión incluye el centrómero, se denomina inversión pericéntrica. Inversiones que no implican el centrómero se denominan inversiones paracéntricas. Al igual que las translocaciones equilibradas, las inversiones son un reajuste estructural equilibrado. Por lo tanto, rara vez producen enfermedad en el portador de inversión pero su descendencia presenta alto riesgo de duplicaciones o deleciones.

Figura 3: Fenómeno de inversión cromosómica.

- Las deleciones, por su parte, son un tipo especial de anomalía estructural cromosómica que consiste en la pérdida de material genético por pérdida de un fragmento acéntrico de un cromosoma. Esta pérdida origina un desequilibrio, por lo que las deleciones están incluidas dentro de las reordenaciones estructurales desequilibradas. El portador de una deleción es haploinsuficiente respecto a la información genética del segmento correspondiente del homólogo normal. El origen de las deleciones puede ser una sencilla rotura cromosómica, o el resultado de un entrecruzamiento desigual entre cromosomas homólogos o cromátidas hermanas mal alineadas. Según dónde tenga lugar la pérdida del material genético, se pueden clasificar en:

- *Deleción proximal:* El segmento cromosómico ausente se encuentra cerca del centrómero.
- *Deleción distal:* La pérdida del material genético tiene lugar cerca de los telómeros.

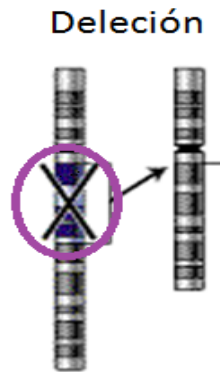
Según el número de puntos de ruptura en el cromosoma:

- *Deleción terminal:* Se produce solo una ruptura en el cromosoma y todo el material genético se pierde desde la misma.

- *Delección intersticial*: Hay dos puntos de rotura en el brazo del cromosoma, provocando un acortamiento del brazo pero con el mismo principio y fin.

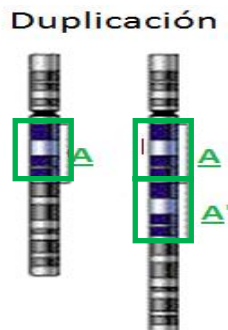
Hoy en día gracias a los avances en citogenética molecular, y en concreto a técnicas como *fluorescence in situ hybridization* (FISH), *array-Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (array-MLPA) y *array-Comparative Genomic Hybridization* (array-CGH) se han podido identificar deleciones de pequeño tamaño denominadas *microdeleciones* (< 5Mb).

Figura 4: Delección de segmento cromosómico



- Las *duplicaciones* se producirían con el mismo mecanismo que la delección pero, en este caso, se produce una repetición de un fragmento del cromosoma. Tienen a producir consecuencias menos graves que las deleciones.

Figura 5: Duplicación de segmento cromosómico.



La incidencia del reordenamiento genético varía dependiendo de la región cromosómica implicada. En los últimos años se han identificado en distintas regiones del genoma, secuencias de ADN repetitivas, duplicaciones segmentarias, en inglés *low-copy repeats* (LCR), que predisponen a recombinaciones homólogas desiguales, y, por tanto, son las responsables de reorganización genómica anómala (aneusomía segmentaria). Las LCR son secuencias de ADN de más de 1Kb de longitud, y con más de 90% de homología en su secuencia, la gran mayoría tienen una estructuración compleja. Se considera demostrado que pueden ser causales de una inestabilidad genómica y, por lo tanto, estimulan la formación de CNV, apareciendo de manera no balanceada dentro de los individuos de una misma especie. Cuando dos LCR tienen una homología de más de un 97% de su secuencia y la distancia entre ellos es menor a unos 10Mb, podría producir un alineamiento inadecuado del segmento cromosómico durante la gametogénesis, llegando a producir recombinaciones homólogas no alélicas y, por tanto, deleciones, duplicaciones, o inversiones del segmento del genoma entre ambos LCR (12).

Algunos síndromes derivados de dicho reordenamiento son poco frecuentes, sin embargo el SD22q11 es el más frecuente de ellos, y el segundo en frecuencia si tenemos en cuenta las aneuploidías, solo superado en frecuencia por el síndrome de Down (1 por 1000 nacidos vivos) (13, 14).

1.2.1. Impronta genómica

Existe otra fuente que contribuye a la variabilidad observada a nivel fenotípico, se denomina impronta genómica, y se refiere a la diferente expresión de alelos dependiendo del progenitor de origen. El material genético heredado del gameto paterno y materno no son equivalentes a nivel funcional, de hecho el genoma heredado de la

madre parece ser más importante para el desarrollo fetal, mientras que el heredado del padre es más importante para el desarrollo de los tejidos extraembrionarios (15). Todo ello se debe a las diferencias en la actividad transcripcional genética ya sea de material genético heredado por vía materna o paterna (16).

La evidencia más robusta de este fenómeno se observa en la delección 15q11-13, generando el síndrome de Prader-Willi si la falta o inactivación es de origen paterno (caracterizado habitualmente por alteraciones morfológicas a nivel craneofacial, problemas de comportamiento, sensación continua de hambre, discapacidad intelectual leve-moderada), y el síndrome de Angelman si es de origen materno (caracterizado habitualmente por, entre otras aspectos, epilepsia, y discapacidad intelectual moderada-grave (17, 18)). Se considera que al menos un 1% de los genes humanos tienen un nivel de improntación, y los efectos de la delección dependerán del mismo (18).

1.2.2. Anomalías en la estructura cromosómica a nivel de la región 22q11.2

En la región 22q11.2 existen varios conjuntos de LCR, de aproximadamente unos 200 kb cada una (12, 19, 20) (Figura 1), lo cual le convierte en una región particularmente susceptible a la génesis de reorganizaciones aberrantes generando la delección o duplicación del material genético durante la meiosis (21). La mayoría de los casos descritos son esporádicos, denominándose *de novo*, sin embargo entre un 5-15% de los pacientes se hereda como un rasgo autosómico dominante (22).

Aproximadamente en el 85-90% de las personas con SD22q11 aparece una *región típicamente borrada* (RTB) de aproximadamente 3 millones de pares de bases (Mb), que abarca aproximadamente unos 58 genes conocidos, siendo las mismas esencialmente idénticas, eliminando el segmento entre los LCR más proximales y distales. En un subconjunto de personas, en un 8-12% de los mismos, la delección

consiste en una supresión de menor tamaño, de alrededor de unos 1.5 Mb-2Mb (con una pérdida genética de alrededor de 28 genes) (12, 21, 23, 24), y excepcionalmente se presenta en forma de pequeñas deleciones fuera de la RTB. Así mismo, existen diferentes estudios que identifican translocaciones en dicha región que podrían estar relacionadas con el síndrome, todas ellas pertenecerían a otro subconjunto que se denomina deleciones atípicas (10, 12, 20, 23-27). Los desajustes pueden ocurrir dentro de un solo segmento cromosómico, lo que genera pérdida de material genético de un cromosoma, mientras que el otro cromosoma permanece intacto. Alternativamente, los desajustes entre LCRs en ambos pares cromosómicos pueden conducir a una deleción en un cromosoma, con una duplicación recíproca en su par cromosómico. Aunque la mayoría de los pacientes (~ 85%) presentan deleciones mediadas por LCR más distales o proximales, un número menor tiene supresiones atípicas mediadas por el LCR mediano (10, 12, 19). Igualmente es de destacar que las duplicaciones son también muy comunes en la región 22q11.2 (28).

Durante años se ha considerado que las deleciones de 1,5 Mb contenían a los genes responsables de la mayor parte de la sintomatología del síndrome y en especial del riesgo incrementado de padecer un trastorno mental (23, 29). Es interesante señalar que durante los últimos años se ha investigado la existencia de una correlación entre la gravedad clínica del síndrome y el tamaño de la deleción, lo cual no parece estar directamente interrelacionado (10, 30).

Existe una gran variedad fenotípica en relación a este tipo de alteración genética. La variedad viene documentada, como se explicará posteriormente, tanto a nivel de implicación de diferentes estructuras y órganos, así como de gravedad en los mismos lo que conlleva una gran diversidad sintomatológica, variando significativamente entre unas personas y otras (10). Sin embargo, a pesar de esta variabilidad fenotípica, la

heterogeneidad a nivel de los tipos de deleciones no es tan significativa, siendo el distintivo fundamental la microdelección hemicigota del segmento 22q11.2.

En el SD22q11 la relación con la impronta genética es ambigua (31). La impronta genómica podría tener al menos relevancia a nivel estructural cerebral, donde deleciones de la región 22q11.2 de material genético materno se ha relacionado con una mayor reducción volumétrica a nivel de sustancia gris cerebral que en las deleciones de origen paterno (32). Por lo tanto, aunque la impronta genómica no es una causa fundamental de la variabilidad, sí que podría contribuir a la misma.

En conclusión, aunque el tamaño, la posición y el origen pueden contribuir a aumentar el grado de variabilidad del síndrome, estamos ante un síndrome nuclearmente variable, existiendo diferentes estudios con gemelos homocigotos, con idéntica supresión y fenotipo variable (33, 34). Por tanto la variabilidad fenotípica vendrá determinada aparte de por la alteración genética, por el entorno y otros factores estocásticos.

1.3. Consecuencias a nivel del desarrollo embrionario en SD22q11

1.3.1. Desarrollo general

Gran parte de las personas con SD22q11 presentan anomalías en diferentes órganos, con una gravedad que puede ir de leve a grave, generando frecuentemente alteraciones en multitud de sistemas, así mismo las más frecuentes son las alteraciones craneofaciales, cardiacas, endocrinológicas, así como las del neurodesarrollo.

Para el desarrollo de cada una de estas estructuras se requiere de un mecanismo denominado “señalización inductiva”(35). La función celular de dicho mecanismo es la obtención, formación y modelado de estructuras maduras a partir de los tejidos embrionarios. Dicho mecanismo se ha observado en el desarrollo de los diferentes

órganos corporales, así en el embrión las interacciones entre el tejido mesenquimal y el tejido epitelial del esbozo de las extremidades, arcos branquiales y arcos aórticos son fundamentales para el correcto desarrollo y modelado de los miembros, órganos y glándulas en su totalidad.

1.3.2. Neurodesarrollo

1.3.2.1. Introducción

Ese mismo mecanismo subyacente en la formación del tejido musculoesquelético, de los órganos y diferentes glándulas, se pone de manifiesto a nivel del modelado del tejido neural, en especial a nivel de prosencéfalo (36, 37). Por tanto, resulta sustancial el relacionar las diferentes manifestaciones clínicas del síndrome con las probables anomalías a nivel del neurodesarrollo, ya que las manifestaciones de las mismas en ocasiones son sutiles y menos evidentes para clínicos no especializados.

1.3.2.2. Migración neuronal en neurodesarrollo

El tejido mesenquimal ejerce un papel decisivo en la señalización “inductiva” que conduce a la formación de las extremidades, el desarrollo facial, cardiaco y resto de órganos y sistemas.

Las células mesenquimales tienen su origen en la formación de la cresta neural, así en el desarrollo temprano, en la 4ª semana de desarrollo embrionario, las células localizadas dorsalmente en la cresta neural, mientras se encuentra formándose el tubo neural primitivo, migran a posiciones adyacentes a estas estructuras para continuar su desarrollo (38).

Se ha realizado un importante progreso en la comprensión de los mecanismos que regulan la migración neuronal en los últimos años mediante la identificación de diferentes señalizadores para diferentes clases de neuronas migratorias. Así mismo

nuestro conocimiento de los mecanismos subyacentes a la biología celular de la migración neuronal se está expandiendo rápidamente, destacando que está altamente polarizada en la dirección de su movimiento. La migración neuronal puede ser dividida en radial o tangencial. La migración radial emplea a la glía radial mientras que en la tangencial las neuronas migran paralelamente a la superficie cortical (39). En los dos tipos hay formación de neuritas, translocación somática y nucleocinesis. Existe un microambiente de señalización que participan en la migración tangencial: semaforinas, neuropilinas, moléculas de adhesión celular, neuregulinas, quimiocinas y moléculas atrayentes y repelentes de las familias slit y robo (40).

El ciclo migratorio de las neuronas incluye la translocación del soma con movilización de material perinuclear, organelos y del núcleo. Así mismo, dicho ciclo aparece con morfología bien definida en una variedad de neuronas lo que refleja adaptación a ambientes específicos. De tal modo que las señales de inducción influyen en la frecuencia y orientación de la emergencia dendrítica, que a su vez permite a las neuronas migrantes cambiar de dirección (41). La estabilidad del mecanismo depende de la organización microtubular que asocia el borde celular con el soma; ya que el sistema de microtúbulos apoya dicho mecanismo y también permite el flujo de vesículas (42). Sin embargo, aún quedan múltiples cuestiones por resolver, por ejemplo, se desconocen los mecanismos que coordinan la orientación neuronal con el movimiento del núcleo. Del mismo modo, ignoramos cómo se integran las señales de guía mediante la ramificación dendrítica o cómo el proceso de guía se disocia en las neuronas que migran y que extienden los axones a medida que se mueven. Todo ello promete un futuro apasionante para la investigación en este campo.

Si dichas alteraciones en biología celular las traducimos por un lado a nivel genético, teniendo en cuenta la epigenética, y por otro en manifestaciones funcionales en forma

de trastornos del neurodesarrollo, existe una fuente significativa de conocimiento, aun por completar en su totalidad, respecto a la aparición de los trastornos psiquiátricos al existir una interrupción de un desarrollo neuronal normal (43). Se han estudiado multitud de síndromes que se han relacionado con alteraciones del neurodesarrollo, en concreto con la discapacidad intelectual, uno de los más evidenciados hasta la fecha ha sido el síndrome de Down, sin embargo actualmente existen múltiples trastornos con afectación neuropsiquiátrica, como por ejemplo los trastornos del espectro autista, los cuales podrían servir de modelos para planteamientos futuros (10, 44, 45) .

1.3.2.3. Genética y Neurodesarrollo

Para el correcto funcionamiento cerebral se requiere una formación de los circuitos cerebrales que involucra a multitud de genes, implicados tanto en la formación de adecuadas proteínas estructurales, así como en la emisión de segundos mensajeros y de transferencia de información (46). Esto convierte al funcionamiento cerebral en un órgano extremadamente complejo, donde el fallo en una de estas secuencias génicas podría conllevar una desestructuración de la homeostasis necesaria para un correcto funcionamiento cerebral y con ello la aparición de una determinada alteración del funcionamiento, ya sea a nivel de capacidad cognitiva, como a nivel psicopatológico, generando diferentes trastornos de la esfera psicótica o afectiva (47, 48). Actualmente aún está por determinar la relación de diferentes enfermedades psiquiátricas con alteraciones de un gen individual concreto (por ejemplo síndrome de delección 22q13, conocido como síndrome Phelan-McDermid) (48), existiendo diferentes hipótesis y relacionando diferentes loci genéticos. Sin embargo, sí que se relaciona la pérdida de mayor número de genes, como es la delección 22q11.2 u otros síndromes genéticos, con un mayor riesgo de aparición de enfermedades psiquiátricas, tales como autismo, esquizofrenia, trastorno bipolar o alteraciones conductuales (49).

1.3.2.4. Neurodesarrollo y SD22q11

Se piensa que al menos parte de las anomalías que caracterizan al SD22q11 se producen derivadas de una inadecuada migración y/o función de células procedentes de la cresta neural, pudiendo generar un incorrecto desarrollo a diferentes niveles (2, 10). Ya que el origen del cerebro anterior o prosencéfalo se encuentra igualmente en una población similar de células mesenquimales procedentes de la cresta neural, se produciría una inadecuada formación y/o función de la red neuronal cerebral, conduciendo probablemente a los déficits cerebrales que aparecen en personas con SD22q11 (36, 37). A pesar de ello, aún están por determinar con exactitud los déficits cerebrales involucrados en el síndrome, trasladándose la atención en la última década al estudio de la expresión génica de los genes implicados en la delección, con el objetivo de determinar cuáles de ellos son fundamentales para el desarrollo de la cresta neural, así como los presentes en la génesis de señales inductivas en la interacción de tejido epitelial y mesenquimal.

La posible vinculación existente entre las anomalías a nivel físico y la presencia de psicopatología va más allá de un modelo genético específico, de hecho existen estudios realizados con pacientes con esquizofrenia y anomalías físicas evidentes donde no se ha detectado una alteración genética específica (50), pudiendo estar relacionado con trayectorias anómalas en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) (51). Todas ellas son hipótesis de trabajo para investigaciones futuras ya que aún están por determinar cuáles son los cambios cerebrales o las trayectorias anómalas de desarrollo del SNC que contribuyen a la aparición de psicopatología, si bien nos encontramos en un momento próspero a nivel de investigación de la etiopatogenia existente en diferentes enfermedades del ámbito psiquiátrico y sus alteraciones a nivel de circuitos cerebrales y genes subyacentes (52-55).

1.4. Síndrome de delección 22q11.2

El SD22q11 es un trastorno genético que puede generar alteración en múltiples órganos y sistemas, con alta variabilidad endofenotípica, basado en la pleiotropía anteriormente citada, incluyendo más de 180 características diferentes, pudiendo ir desde alteraciones leves a muy graves, en especial cuando existe alteración cardiovascular. También presenta frecuentemente clínica del sistema otorrinolaringológico, endocrinológica, junto con alteraciones en la inmunidad, craneofaciales, manifestaciones cognitivas y sintomatología comportamental (56).

1.4.1. Recorrido histórico del SD22q11

Debido a su pleiotropía sindrómica, y dado que anteriormente no existían técnicas de citología molecular, los primeros casos en la literatura médica relacionados con lo que hoy conocemos como SD22q11 fueron publicados en 1955 y 1967 por la Dra. Sedlačková, quien describe una serie de casos de niños con un discurso dislálico con hipernasalidad derivado de un acortamiento en la longitud del paladar blando, junto con tendencia a la hipomimia con restricción emocional acompañante (57, 58).

De forma paralela, durante los últimos años de la década de 1960, un endocrinólogo llamado Angelo DiGeorge describió una asociación entre la existencia de hipoplasia/aplasia tímica, hipocalcemia por hipoparatiroidismo y cardiopatías de origen congénito en niños, denominándose síndrome de DiGeorge (SDG). En dicha época existía una alta mortalidad de dichos pacientes, con baja probabilidad de alcanzar una vida adulta (59), lo que generaba que los probables síntomas cognitivos así como la psicopatología acompañante pasaran desapercibidos, o no llegaran a identificarse. DiGeorge apuntó a un origen embriológico en una alteración en el desarrollo del tercer

y cuarto arco branquial, con la consiguiente malformación en las diferentes estructuras que dependen de ellos.

En 1969, Cayler describió una serie de casos los cuales presentaban anomalías cardíacas conotruncales y facies de llanto asimétrico. El cuadro fue denominado “Síndrome de Cayler” o “Síndrome cardiofacial”. Aunque existen dudas fehacientes de que todos ellos presentaran un SD22q11, la mayoría podrían considerarse como pertenecientes a este cuadro clínico (60).

En 1978, Shprintzen acuñó el término de “Síndrome velocardiofacial”, gracias a la descripción de 12 niños con un cuadro clínico consistente en la agrupación de cardiopatía congénita, rinolalia abierta, paladar hendido, trastornos de aprendizaje y aspecto facial característico. Shprintzen relacionó el síndrome con una posible herencia genética específica, al describir el cuadro en una madre y una hija afectada (61). Algunos autores han considerado a Shprintzen como el pionero en dicha manifestación. Sin embargo, William Strong en 1968 había publicado un artículo atendiendo a una sola familia con múltiples miembros afectados, que, aunque recibió poco interés, se considera la primera publicación que confirmó que lo que se ha llamado durante décadas síndrome velocardiofacial era un trastorno genético hereditario que junto a los datos cardiacos, otorrinolaringológicos, endocrinológicos y faciales, presentaba manifestaciones cognitivas y sintomatología comportamental acompañante (62).

Así mismo, aparecen semejantes descripciones en la literatura médica procedente de Japón donde se denomina “Síndrome de Takao” o “Síndrome facial de anomalía conotruncal” (CAFS) en 1976 (63).

Hoy en día, se asume que las descripciones realizadas por Shprintzen, DiGeorge, Kinouchi, Cayler y Sedláčková corresponden todas ellas a un mismo trastorno, en el que la expresión fenotípica es altamente variable. Si bien hay que tener en cuenta que

algunas de ellas, tales como el SDG, que correspondería con un diagnóstico clínico, podrían ser igualmente causadas por otras reagrupaciones citogenéticas, tales como una deleción en 10p y 17p, también objetivado en lactantes de madres diabéticas, en el síndrome de Zellwegger y en los trastornos peroxisomales (64). Por tanto hoy en día, se considera SD22q11 cuando exista un hallazgo genético que confirme un fenotipo probable.

La primera referencia que se realizó como probable causa de dichas alteraciones a una microdeleción intersticial en el brazo largo del cromosoma número 22 vino de la mano de Scambler en 1992 (65). Un año después apareció otro artículo publicado donde se relacionó igualmente al SDG y/o al SVCF con la deleción de parte del cromosoma 22 (66).

En ese momento las diferentes agrupaciones sindrómicas anteriormente mencionadas, con sus diferentes nombres dependiendo del momento histórico, así como la localización poco a poco se fueron relacionando con dicha genopatía. Por ello en un esfuerzo por aunar y simplificar la literatura científica Wilson propuso la utilización del acrónimo “CATCH 22” (de *conotruncal heart defect, abnormal face, T-cell deficiency, clefting, and hipocalcemia*, todo ello derivado de una anomalía del cromosoma 22) (67). Sin embargo, dicha denominación fue recibida con gran controversia debido a la homonimia con una novela publicada por Joseph Heller en 1962, por ello se decidió el uso del término “Síndrome 22q11”, aunque aún el término “CATCH 22” es usado por diferentes clínicos e investigadores.

1.4.2. Manifestaciones Clínicas

Como anteriormente se ha indicado, el espectro clínico del SD22q11 es marcadamente amplio, abarcándola mayor parte de las estructuras y órganos biológicos del ser humano, alterando los mismos de forma estructural o funcional.

Existen más de 180 características diferentes asociadas al síndrome que se enumeran a continuación resumiéndose en la siguiente tabla (45-48):

Tabla 1: Manifestaciones clínicas presentes en personas con SD22q11 (continúa en páginas siguiente)

Alteraciones Craneofaciales (> 90% de los casos)		Alteraciones Otorrinolaringológicas (75%)		Alteraciones cardiovasculares (50-75%) (Conotruncales/otros) Quirúrgicas (30-40 %)
Retrognatia	Helix plegado superior	Habla hipernasal y/o regurgitación nasal (>90 %)	Membrana laríngea	Defecto septal ventricular
Platibasia	Lóbulos adheridos	Paladar hendido submucoso, paladar ojival ±Insuficiencia velopalatina	Fístula traqueoesofágica	Comunicación interauricular
Facies asimétrica al llanto en primera infancia	Puente nasal prominente	Trastornos del lenguaje	Atresia esofágica	Atresia pulmonar o estenosis
Asimetría facial estructural y funcional	Punta nasal bulbosa	Dientes pequeños	Adenoides ausentes o pequeñas	Tetralogía de Fallot
Facies adenoidea o síndrome de la cara larga	Cúpulas nasales ligeramente separadas	Anodoncia parcial (de uno o varios)	Laringomalacia	Aorta en posición derecha
Perfil facial recto	Fosas nasales estrechas	Hipoplasia del esmalte en dentición primaria	Hiperplasia aritenóide	Truncus arterioso
Hipotonía facial		Comisuras bucales inclinadas hacia abajo	Hipotonía faríngea	Ductus arterioso permeable
Microcefalia		Labio leporino (poco común)	Movimiento faríngeo asimétrico	Aorta interrumpida tipo B
Fosa craneal posterior reducida		Otitis media crónica y/o exudativa	Parálisis unilateral de la cuerda vocal	Coartación de la aorta
Fositas/papilomas preauriculares		Conducto auditivo externo estrecho		Anomalías de la válvula aórtica
Microtia/anotia vs orejas protuberantes		Pérdida auditiva neurosensorial y/o conductiva (30-50 %, generalmente unilateral)		Arterias subclavias aberrantes Atresia tricuspídea
				Transposición de grandes vasos Arritmias (pc)

pc: poco común

Tabla 1: Manifestaciones clínicas presentes en personas con SD22q11 (continuación)

Anomalías vasculares	Alteraciones en Inmunidad	Alteraciones digestivas	Alteraciones genitourinarias
Carótidas internas tortuosas o desplazamiento medial o ausencia unilateral	Infecciones recurrentes de vía aérea alta y baja (35-40%)	Dificultades en alimentación durante los primeros meses de vida	Anomalías estructurales del tracto urinario (31 %)
Ausencia de arteria vertebral (unilateral)	Función disminuida y/o discapacidad de linfocitos T	Reflujo gastroesofágico	Evacuación urinaria disfuncional (11 %)
Bifurcación baja de la carótida común	Aplasia o hipoplasia tímica	Dismotilidad/disfagia (35 %)	Agenesia renal unilateral (10 %)
Anomalías de la vena yugular	Enfermedades autoinmunes (Celiaquía, ARJ...)	Estreñimiento Colelitiasis (20 %)	Riñones displásicos multiquisticos (10 %); ecogénicos/hipoplásicos (pc)
Arterias vertebrales tortuosas	Deficiencia de IgA	Hernia umbilical/inguinal	Riñón duplicado (pc)
Fenómeno de Raynaud	Inmunodeficiencia grave (0,5-1 %)	Ano imperforado (pc)	Nefrocalcinosis (pc)
Venas pequeño tamaño		Malrotación intestinal (pc)	Reflujo vesicoureteral(pc) Agnesia uterina (pc)
Anomalías del círculo de Willis			Hipospadias (pc) Criptorquidia (pc)
			Hidronefrosis(pc)
Alteraciones endocrinas	Alteraciones Hemato y Oncológicas	Alteraciones oftalmológicas	Alteraciones traumatológicas
Hipocalcemia y/o hipoparatiroidismo(>60%)	Trombocitopenia (30%)	Estrabismo (15%)	Escoliosis (45 %; 6 % cirugía)
Hipotiroidismo (20 %), hipertiroidismo (5 %)	Esplenomegalia (10%)	Errores refractivos	Anomalías cervicales (fusiones), torácicas en mariposa
Obesidad (35 % adultos)	Síndrome de Bernard-Soulier (pc)	Embriotoxon posterior	Dolores idiopáticos en las piernas durante la niñez
Deficiencia de la hormona de crecimiento	Neutropenia autoinmune(pc)	Vasos retinianos tortuosos	Espina bífida oculta Hoyuelo sacral
Diabetes Mellitus tipo I-II	Leucemia, linfoma, hepatoblastoma (pc)	Fosas palpebrales estrechas	Dislocaciones articulares y articulaciones laxas
Glándula pituitaria menor a la normalidad (pc)	Polimicrogiria (pc) Migrañas (pc)	Disco óptico pequeño Cataratas	Siringomielia (pc)
		Esclerocórnea	Osteopenia
		Ptosis	“Anomalía de Sprengel”
		Nódulos en el iris	Pie equinovaro o plano
		Hipertelorismo orbital leve	Contracturas Fusión costal
		Distopia orbital vertical	Craneosinostosis (pc) Polidactilia (pc)
		Coloboma (iris, retina) (pc)	Pulgares trifalángicos (pc)
			Compresión de la médula espinal (pc)
Alteraciones Dermatológicas			
Dermatitis seborreica			
Abundante cuero cabelludo			
Piel delgada			
Morfea			

ARJ: artritis reumatoide juvenil; IgA: inmunoglobulina A; pc: poco común.

Tabla 1: Manifestaciones clínicas presentes en personas con SD22q11 (continuación)

Alteraciones neurológicas Pruebas de imagen	Alteraciones neuropsiquiátricas (60%)
Convulsiones recurrentes (a menudo hipocalcémicas) (40 %)	Trastornos afectivos (depresión, distimia)
Epilepsia espontánea (5 %)	TEA
Quistes periventriculares (sobre todo en cuernos anteriores)	Discapacidad Intelectual
Vermis cerebeloso de pequeño tamaño	Pensamiento concreto, dificultad para la elaboración de pensamiento abstracto
Hipoplasia / disgenesia cerebelosa	Trastornos del aprendizaje (conceptualización matemática, comprensión lectora)
Hipotonía generalizada	Fobias (social y específica)
Ataxia cerebelosa	Alteraciones en cognición social
Polimicrogiria (pc)	Trastornos de ansiedad
Migrañas (pc)	TDAH
Mielomeningocele/espina bífida (pc)	Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (>20 %)
Cisura del Silvio amplia (pc)	Trastorno bipolar (espectro)
	TOC

pc: poco común; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TEA: Trastorno del espectro autista; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo;

1.4.3. Genética en la región 22q11.2

1.4.3.1. Genes implicados en la región 22q11.2

Los genes implicados en la región 22q11 se resumen en la siguiente tabla, las casillas en blanco respecto a la expresión en tejido nervioso pueden deberse a ausencia de expresión o que se encuentran en proceso de estudio (68).

Tabla 2: Genes localizados en la región crítica de 1,5 Mb en SD22q11 (continúa siguiente página).

Gen	Nombre gen completo	Expresado en tejido nervioso	Hipótesis funcional
DGCR6	diGeorge Syndrome Critical Region Gene 6	Sí	Desconocida
PRODH	Proline Dehydrogenase (Oxidase)	Sí	Degradación de L-Prolina
DGCR5	diGeorge Syndrome Critical Region Gene 5 (non-coding)		non-coding RNA
DGCR9	diGeorge Syndrome Critical Region Gene 9		Desconocida
DGCR1	diGeorge Syndrome Critical Region Gene 1		Desconocida
DGCR2	kiaa163 Gene Product	Sí	Genera una proteína de adhesión receptorial
DGCR11	diGeorge Syndrome Critical Region Gene 11		Desconocida
DGCR14	diGeorge Syndrome Critical Region Gene 14	Sí	Proteína componente del espliceosoma
TSSK2	Testis-Specific Serine Kinase 2	Sí	Miembro de la familia serina/treonina cinasas
GSC2	Goosecoid-like	Sí	Homeodominio
SLC25A1	Solute Carrier Family 25, Member 1	Sí	Transportador mitocondrial
CLTCL1	Clathrin, Heavy Polypeptide-like1		Proteína del endosoma y vesículas
HIRA	Hir Histone Cell Cycle Regulation Defective Homolog A	Sí	Chaperona que podría jugar un papel importante en la formación de heterocromatina silenciada a nivel transcripcional
MRPL4	Nuclear Localization Signal	Sí	Proteína ribosómica mitocondrial
C22orf39	Hypothetical Protein loc128977		Desconocido
UFD1L	Ubiquitin Fusion Degradation 1- like (<i>S. cerevisiae</i>)	Sí	Necesaria para la degradación de proteínas ubiquitinadas
CDC45L	cdc45 Cell Division Cycle 45-like (<i>S. cerevisiae</i>)	Sí	Necesario para el inicio de replicación de ADN
CLDN5	Claudin 5 (Transmembrane Protein Deleted in Velocardiofacial Syndrome)	Sí	Necesario para la adhesión celular en células endoteliales
LOC15185			Desconocida
SEPT5	Septin 5	Sí	Regulación del citoesqueleto
GP1BB	Glycoprotein Ib (platelet), Beta Polypeptide	Sí	
TBX1	t-box 1	Sí	Familia de factores de transcripción. Responsable de múltiples síntomas somáticos en SD22q11

Gen	Nombre gen completo	Expresado en tejido nervioso	Hipótesis funcional
GNB1L	Guanine Nucleotide Binding Protein (G- Protein), Beta Polypeptide 1-like	Sí	Codifica una proteína G
C22orf29	Hypothetical Protein flj21125		Desconocida
TXNRD2	Thioredoxin Reductase 2	Sí	Señalización intracelular
COMT	Catechol-o-Methyltransferase	Sí	Degradación de catecolaminas
ARVCF	Armadillo Repeat Gene Deletes in Velocardiofacial Syndrome	Sí	Familia de las cateninas
C22orf25	Chromosome 22 Open Reading Frame 25	Sí	Desconocida
DGCR8	diGeorge Syndrome Critical Region Gene 8	Sí	“Microprocesador” crea microRNA, genera morfología dendrítica anormal si hemocigosis
TRMT2A		Sí	Desconocida
RANBP1	Ran Binding Protein 1	Sí	Proteína Ran (GTPasa)
ZDHHC8	Zinc Finger, DHHC-type Containing 8	Sí	Codifica enzima palmitoil transferasa. En hemocigosis crea morfología dendrítica anormal
LOC15197			Desconocida
RTN4R	Reticulon 4 Receptor / Nogo	Sí	Inhibición del crecimiento axonal. Hipoactividad, disminución de la coordinación.
DGCR6L	diGeorge Syndrome Critical Region Gene 6-like receptor 1	Sí	Plasticidad neuronal, y crecimiento axonal

Tabla 3: Genes localizados fuera de la región crítica pero dentro de la deleción de 3 Mb.

Gen	Nombre gen completo	Expresado en tejido nervioso	Hipótesis funcional
PI4KAP1			Desconocida
RIMBP3	RIMS binding protein 3		Desconocida
ZNF74	Zinc Finger Protein 74 (cos52)		Factor de transcripción
SCARF2	Scavenger Receptor Class F, Member 2		Degradación de lipoproteínas
KLHL22	Kelch-like 22 (D. melanogaster)		Desconocida
MED15	Trinucleotide Repeat Containing 7	Sí	Coactivación de factor de transcripción de RNA
TMEM191A	Hypothetical Protein dkfzp434n35		Desconocida
PI4KA	Phosphatidylinositol 4-Kinase, Catalytic, Alpha Polypeptide		Fosfatidil-inositol cinasa
SERPIND1	Serpin Peptidase Inhibitor, Clade D (Heparin Co- factor), Member 1		Relacionado con el cofactor-II heparina
SNAP29	Synaptosomal-associated Protein, 29kDa		Relacionada con síndrome de CEDNIK
CRKL	v-crk Sarcoma Virus ct1 Oncogene Homolog(Avian)-like	Sí	Activa a la cinasa RAS y JUN
AIFM3	Apoptosis-Inducing Factor-like		
LZTR1	Leucine-Zipper-like Transcription Regulator 1	Sí	Localizada en el aparato de Golgi
THAP7	thap Domain-containing 7		
FLJ39582	Hypothetical Protein flj39582		
MGC1673			Desconocida
P2RX6	Purinergic receptor P2X6		Receptor ionotropo
SLC7A4	Solute Carrier Family 7 (Cationic Amino Acid Transporter, y+ System), Member 4		
P2RX6P			Desconocida
LOC4891	Similar to Chromosome 14 Open Reading Frame166b		Desconocida
POM121L8P			Desconocida
RIMBP3C	RIMS binding protein 3C		Desconocida
RIMBP3B	RIMS binding protein 3B		

1.4.3.2. Modelos genéticos y SD 22q11

Los modelos genéticos animales pueden ayudar a una comprensión del SD22q11, igualmente pueden ayudar al entendimiento y a la génesis relacional de determinado tipo de genes con la aparición o no de un determinado tipo de enfermedad, a través de múltiples experimentos que no podrían llevarse a cabo con seres humanos (29).

Se han realizado múltiples estudios que intentan interrelacionar diferentes genes con problemática cognitiva o alteración neuroanatómica, adquiriendo especial relevancia el uso de modelos animales que presentan un SD22q11 de cara a conseguir un marco de referencia para futuras investigaciones ya que hasta la fecha el conocimiento etiopatogénico de las diferentes enfermedades psiquiátricas es todavía escaso (69).

Junto a estos modelos animales, existen otros basados fundamentalmente en la fisiopatología de la enfermedad, generando alteraciones a niveles receptoriales (NMDA, GABA, etc.) (70, 71) o lesiones concretas en diversas estructuras cerebrales o en circuitos neuronales, por ejemplo el de la dopamina (DA) (72), los cuales pueden ser informativos, sin embargo el uso de mutaciones genéticas se está convirtiendo en una herramienta cada vez más usada en la investigación a nivel de salud mental (69, 73).

La región 22q11.2 en humanos es sinténica con una región del cromosoma 16 del ratón, lo que permite una adecuada representación de la delección generando un modelo animal. Basándose en esta condición se han generado delecciones genéticas, así como la inactivación génica de los genes individualmente pertenecientes a esta región (29, 74). Con ello utilizamos los modelos genéticos en dos vías diferentes, por un lado evaluamos cada gen individualmente y como su inactivación genera diversas alteraciones, pero por otro, dado el grado de complejidad de la delección, se hace necesario el estudio de mayor rango de genes implicados utilizando técnicas de ingeniería cromosómica para generar

deleciones parecidas a la humana con el objetivo de evaluar la interrelación entre los diferentes genes y las consecuencias de su daño (68).

Como se ha expresado anteriormente, se ha sugerido que la deleción de menor tamaño, de 1,5 Mb, contiene todos los genes cruciales en el desarrollo de las alteraciones del SD22q11. La similitud genética entre el modelo animal y el humano es incuestionable con excepción del gen, *CLTCL1*, por lo que el trabajo de investigación con el mismo se torna más dificultoso y arduo. El *CLTCL1* codifica una proteína similar a las cadenas pesadas de clatrina, desempeñando un papel fundamental en la endocitosis mediada por receptor y en la transducción de señales (75), habiéndose descrito un caso en 1997 en el que una translocación de la región 22q11 generaba una alteración a nivel del gen *CLTCL1* dando lugar a un fenotipo con características similares (76). Además, hay que tener en cuenta que los genes están dispuestos en órdenes ligeramente diferentes.

A pesar de estas diferencias se han generado dos modelos animales (el modelo *Df* (16) *A+/-* (77) y el modelo *LgDel/+*(78), los cuales contienen la totalidad de la región mínimamente crítica (1,5 Mb), de *Dgcr2* a *Hira*, lo que se corresponde con 1,3 Mb en el ratón murino (68).

En resumen, las investigaciones realizadas con modelos animales han puesto de manifiesto sutiles diferencias en corticogénesis, en la compleja red dendrítica y sináptica. Junto a ello se ha sugerido un detrimento de la comunicación entre hipocampo y corteza prefrontal medial. La pregunta clave en el momento actual será determinar cuáles de estos fenómenos, solos o en combinación, se corresponden con las correspondientes alteraciones psicopatológicas. Las limitaciones son obvias, al existir diferencias anatómicas y fisiológicas entre ambas especies por lo que los modelos animales no pueden representar fielmente el modelo humano.

1.4.3.3. Genes implicados en disfunción cognitiva y psicopatología en personas con SD22q11

El descubrimiento de los mecanismos etiopatogénicos y genómicos en las enfermedades del neurodesarrollo es altamente complejo. A finales del siglo XX y principios del siglo XXI comenzaron a relacionarse diversas enfermedades del espectro de la psiquiatría con alteraciones genéticas, en concreto, en un primer momento los investigadores se centraron en la esquizofrenia y su relación con diferentes loci cromosómicos (79). En 1999 comienza a relacionarse la aparición de sintomatología psicótica con la delección de parte del material genético del cromosoma 22, consiguiendo una correlación firme entre ambas entidades, llegando a denominarse al SD22q11 como un “subtipo de esquizofrenia” (80). Siempre teniendo en cuenta el origen multicausal de la entidad diagnóstica “esquizofrenia”, siendo dicha etiopatogenia genética una parte que contribuye a la misma, pero no una parte esencial y necesaria, relacionándose hasta la fecha con otras entidades genéticas (81).

La disección de los mecanismos moleculares contenidos en los genes de la región crítica de la delección (1,5 Mb) es de especial relevancia para la posterior comprensión de los fenotipos resultantes, ya sean anatómicos, fisiológicos o comportamentales. La mayoría de estos genes se expresan a nivel cerebral aunque aún están escasamente definidos, salvo el gen *COMT* (gen que codifica la enzima Catecol-o-Metiltransferasa (COMT)) y el *RTN4R*, por lo que, en un futuro cercano, se hará necesario el estudio del papel de cada uno en las alteraciones neurobiológicas (82).

La hipótesis genética actual es que existen genes con mayor impacto fenotípico y otros que actuando sinérgicamente con éstos y pueden, por tanto, contribuir a un desarrollo anómalo cerebral, aumentando el riesgo de aparición de una enfermedad del espectro psiquiátrico (29). Así mismo, la regulación de la expresión de genes a nivel

transcripcional, ya sea en cis o en trans puede contribuir a la variabilidad cognitiva y psicopatológica del síndrome (68).

Los genes implicados en las manifestaciones neuropsiquiátricas más estudiados actualmente son cuatro:

- *COMT*: codifica una enzima importante en el catabolismo monoaminérgico.
- *PRODH*: codifica una enzima necesaria en el metabolismo de la prolina.
- *ZDHHC8*: codifica la enzima palmitoil-transferasa.
- *DGCR8*: Clave en la vía sintética del microRNA.

Los dos últimos genes utilizan múltiples sustratos generando efectos muy divergentes sobre la función cerebral. Éstos están aún por determinar y se corresponde con uno de los desafíos de las diferentes investigaciones actuales con modelos animales fundamentalmente.

1.4.3.3.1. *COMT*

Es un gen con alto polimorfismo, localizado aproximadamente en el centro de la región crítica de la deleción, que codifica la enzima citosólica catecol-O-metiltransferasa, clave en la degradación numerosas monoaminas neuroactivas, adquiriendo especial relevancia, como la DA. Se expresa fundamentalmente en neuronas corticales (escasamente en la glía), en especial en las capas II, III, IV de la corteza prefrontal (83-86).

Existen dos formas de la enzima COMT, una forma soluble diluida en el citosol celular, y otra insertada en la membrana con su sitio activo probablemente dirigido hacia el compartimiento citosólico (87).

Gran parte de la investigación en esquizofrenia se ha visto guiada por una hipótesis dopaminérgica en la génesis de psicosis. Dicha hipótesis propone la existencia de una

hiperactividad de DA en sistema límbico que sería responsable de la sintomatología psicótica productiva (alucinaciones y delirios), con una hipoactividad en regiones frontales responsables de la sintomatología negativa (apatía, abulia, disfuncionalidad cognitiva...) (88, 89). Estudios actuales destacan la alteración en la síntesis, liberación y concentración presináptica más que a un nivel receptorial o en los transportadores (90). A nivel neurocognitivo, la dopamina se vería implicada en procesos de señalización y realización de pensamiento ejecutivo (91).

En los últimos años, los estudios clínicos se han centrado en el papel que desempeña la existencia de diferentes polimorfismos de la COMT, existiendo una variante de la misma denominado “variante 158”, alterando la actividad enzimática de la misma. Existen dos variantes, una isoforma de alta actividad, denominada Val 158, y otra de baja actividad, Met 158. Dichos polimorfismos en el gen de la *COMT* pueden alterar las concentraciones de DA en las diferentes áreas cerebrales, con la consiguiente alteración en la actividad cognitiva, a nivel fundamentalmente de la corteza prefrontal. Así mismo se considera que podría condicionar la gravedad de sintomatología psicótica más que aumentar el riesgo de aparición de psicopatología (91-94).

1.4.3.3.2. *PRODH*

Se trata de un gen que codifica la prolina deshidrogenasa (*PRODH*), se localiza en el extremo centromérico de la microdelección 22q11.2. La *PRODH* es una enzima expresada a nivel mitocondrial, e interviene en la degradación del aminoácido prolina, un agonista de los receptores glutamatérgicos y un potenciador de sinapsis excitatorias. La existencia de una delección de dicho gen, como ocurre en SD22q11, conlleva una hiperprolinemia tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo, lo que lleva a

manifestaciones neuropsiquiátricas, objetivándose una prevalencia de hiperprolinemia en el 50% de los casos en SD22q11(95, 96).

Existen dos tipos diferentes de hiperprolinemia (2-10 veces los niveles basales):

- Tipo 1 (HP1), causada por la delección o inhabilitación del gen *PRODH*.
- Tipo 2 (HP2), resultado de la delección del gen *P5C-deshidrogenasa*.

En ambos casos, existe riesgo de epilepsia, deterioro intelectual, alteraciones psiquiátricas y conductuales, estando la gravedad de dichas alteraciones directamente relacionadas con la gravedad de la hiperprolinemia (96, 97)

Sin embargo, aún está por determinar con exactitud los sistemas cerebrales implicados en las manifestaciones neuropsiquiátricas, pero se han objetivado polimorfismos comunes en el gen *PRODH* en personas con diagnóstico de esquizofrenia sin SD22q11 que generan pseudogenes y con ello una disfuncionalidad (98). Diferentes estudios sugieren una actuación de la prolina como neurotransmisor, o al menos interfiriendo en la actuación de diferentes neurotransmisores, en especial en las vías glutamatérgicas y gabaérgicas (99, 100).

1.4.3.3.3. Epistasia genética en SD22q11

Actualmente se investiga la relación existente entre los hipotéticos genes implicados en la asociación SD22q11 y psicopatología. Se considera una epistasia relevante entre el gen *COMT* y *PRODH*, proporcionando ambos una doble regulación alterada de los sistemas dopaminérgicos y con ello una hiperdopaminergia que podría predisponer a la aparición de sintomatología psicótica (95, 101). La evidencia inicial apoyando una interacción epistática entre ambos genes provino de un estudio de Gogos et al en 1999, donde un ratón deficiente en *PRODH*, presentaba niveles elevados de *COMT*,

habiéndosele denominado una respuesta compensatoria al déficit de PRODH (101, 102).

1.4.4. Neuroanatomía y SD22q11

A pesar del gran número de publicaciones científicas en relación a los cambios que pudieran existir tanto en forma como en función cerebral, los datos recogidos son, hasta la fecha, inconsistentes respecto a especificidad de estructuras neuronales alteradas. Todo ello en parte se debe a los diferentes protocolos de medida de las pruebas de neuroimagen utilizadas, así como a las muestras relativamente pequeñas de sujetos.

Existen dos grupos de investigación que han sugerido cierto patrón neuroanatómico en personas con SD22q11 con presencia o no de síntomas psicóticos (29). Las alteraciones más frecuentemente encontradas en diferentes muestras han sido:

- En *niños y adolescentes* se ha encontrado una reducción volumétrica del cerebelo (en especial en vermis, lóbulos anteriores y neocerebelo), de las regiones posteriores cerebrales, con agrandamiento de regiones anteriores y estructuras subcorticales, incluyendo núcleo caudado, tálamo y cuerpo caloso y reducción del hipocampo.
- En *adultos* se ha objetivado una reducción de la región frontotemporal, y una desorganización difusa de la sustancia blanca de los circuitos parieto-parietales, fronto-frontales y fronto-temporales (68, 103-107).

1.4.5. Caracterización fenotípica del neurodesarrollo

Uno de los primeros trastornos del ámbito de la psiquiatría relacionado en personas con SD22q11, y que comenzó a despertar el interés de los investigadores clínicos, fue la esquizofrenia. Se considera que en el 0,30 % de los casos de esquizofrenia la causa

viene determinada por una delección a nivel del cromosoma 22q11.2 (108, 109). De un modo inverso se ha observado que hasta un tercio de los portadores de la delección durante la adolescencia o en la juventud temprana desarrollaban sintomatología psicótica (esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo), lo que conlleva un riesgo entre 25 y 30 veces superior que la población general (108, 110). Este riesgo tan solo es superado por la condición de tener un gemelo monocigoto diagnosticado de esquizofrenia y por el hecho de presentar ambos progenitores un diagnóstico igualmente de esquizofrenia, donde el riesgo de desarrollarla se convierte en aproximadamente en el 50%. Por el tanto, se convierte en la entidad genética hasta la fecha conocida con mayor riesgo de producción de sintomatología psicótica.

Además, es de destacar que gracias al desarrollo de diferentes intervenciones quirúrgicas y de nuevos fármacos, las personas, en especial con graves defectos cardiovasculares, sobreviven a la edad adulta, y por ello los problemas cognitivos y psiquiátricos se han ido haciendo cada vez más evidentes.

El fenotipo psíquico característico implica alta tasa de trastornos neuropsicológicos, de la comunicación, conductuales y psiquiátricos.

1.4.5.1. Disfunción cognitiva

Se ha objetivado una gran prevalencia de alteraciones cognitivas derivadas de la delección 22q11.2, llegando incluso a un 90% si se tiene en cuenta las dificultades en lenguaje y aprendizaje (111, 112). Actualmente se presenta como un modelo para comprender la interrelación entre alteraciones cognitivas y posterior aparición de psicopatología (113). En un estudio realizado a 66 niños con SD22q11 en edad escolar en el año 2007 (114) se objetivó un rango en la escala de cociente intelectual (CI) de 50 a 109 con una media de 73, por lo que la mayoría de los niños se encuadraban dentro de

la categoría “Cociente intelectual límite” (CI= 71-85), seguido de otra proporción más pequeña (36%) pertenecientes a la categoría “retraso mental leve” (CI=55-70). Existe una proporción menor de personas con SD22q11.2 con una inteligencia dentro de valores normales (CI >85). Niveles más graves de detrimento intelectual son excepcionales (3,9%) (114). Así mismo, diferentes estudios apuntan un detrimento de 7 puntos en cuanto a puntuación global del cociente intelectual entre los 8 y los 24 años de edad que podría estar en relación con la aparición de fenómenos psicóticos (115).

Es importante destacar la existencia de un perfil cognitivo caracterizado por una dificultad evidente en el razonamiento matemático, que impresiona de estar en relación con un detrimento en memoria y percepción visuoespacial, dificultades de atención (especialmente en atención dividida más que en atención sostenida), importantes dificultades en lenguaje receptivo y mayor detrimento en lenguaje expresivo, mejor rendimiento en memoria verbal en comparación con memoria visuoespacial. En diferentes estudios realizados se ha puesto de manifiesto diferencias significativas respecto al índice de comprensión verbal y el índice de razonamiento perceptivo, siendo éste frecuentemente menor en niños con un SD22q11 (68, 113).

Se ha sugerido que el deterioro de la atención podría ser el moderador del perfil cognitivo en el SD22q11 ya que es fundamental en razonamiento no verbal. Igualmente se ha puesto de manifiesto la existencia de dificultades en la identificación e interpretación de información espacial y temporal, lo que genera una menor capacidad de integración de información visuoespacial. Del mismo modo la capacidad de razonamiento matemático se ve mermada al presentar mayores dificultades en memoria espacial (116). Estas alteraciones sugieren la existencia de una disfuncionalidad a nivel de región parietal derecha (117). Así mismo se ha demostrado la presencia de una capacidad de planificación más lenta que los pacientes control mediante la prueba “Test

de la Torre de Londres”, reflejando alteraciones en el funcionamiento del lóbulo frontal (118).

Dichas alteraciones no suelen producir dificultades a nivel académico hasta la segunda mitad de la educación primaria, cuando el uso del pensamiento abstracto se hace más relevante (119).

Junto a la disfunción propiamente cognitiva aparece una disfunción motora evidente tanto en psicomotricidad fina como grosera, generando detrimento en coordinación y equilibrio (120, 121).

1.4.5.2. Cognición Social y Habilidades Sociales

El funcionamiento social en SD22q11 también parece estar afectado, tendiendo al aislamiento social y a un patrón introyectivo de sentimientos en la adolescencia, lo que contrasta con algunos pacientes que en su niñez presentan problemas de atención y concentración, que podría conducir a la desinhibición y a la impulsividad. Existen diferentes desencadenantes secundarios para el aislamiento social, como por ejemplo, la disfunción velofaríngea, ya que genera dificultades en la comunicación verbal con terceros, así como las limitaciones neurocognitivas previamente descritas (122).

En el año 2012, fue publicado un artículo en el que se hipotetizó que el uso de las habilidades cognitivas a nivel social podría ser un predictor de la aparición de sintomatología psicótica tanto positiva como negativa, resultando como mejor predictor de sintomatología positiva un detrimento en Teoría de la Mente, mientras que la velocidad de procesamiento fue el mejor indicador de los síntomas negativos de la psicosis (123). Otros autores consideran que parte de los déficits existentes respecto a cognición social derivan de un estado psicopatológico mórbido (trastorno por déficit de

atención e hiperactividad (TDAH), ansiedad, trastornos del humor...) que se mitigarían al tratar adecuadamente cada caso (124).

1.4.5.3. Susceptibilidad psicopatológica en personas con SD22q11

Las personas con SD22q11 presentan una mayor susceptibilidad para la gran mayoría de las entidades diagnósticas a nivel de psiquiatría como se ha expuesto anteriormente.

1.4.5.3.1. Trastornos Psicóticos

Dicha susceptibilidad es especialmente significativa en esquizofrenia, comenzando la mayor parte de ellas al final de la adolescencia o juventud temprana (110). Actualmente se estima que el SD22q11 presenta altas tasas de semiología psicótica, considerando algunos autores al fenotipo psicótico procedente de la delección indistinguible del cuadro típico sintomatológico de la esquizofrenia (125), sin embargo otros autores consideran que existen algunas diferencias (126).

Esta evidente interrelación ha generado la búsqueda de signos y síntomas prodrómicos o factores de riesgo de cara a realizar una adecuada prevención secundaria (7). Se han llegado a identificar como factores de riesgo para el desarrollo posterior de un cuadro de esquizofrenia las dificultades de funcionamiento a nivel social o patrones desadaptativos de actuación ante frustraciones, las cuales se han identificado en personas con SD22q11 en una proporción de entre el 30 y el 50% según muestra clínica (127-129), así mismo, otros factores de riesgo relacionados han sido la existencia de trastornos de ansiedad y/o del estado de ánimo como procesos comórbidos (115, 130, 131).

Las estimaciones actuales de riesgo del espectro de la esquizofrenia (incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo o trastorno psicótico no especificado) en SD22q11

oscilan entre 22 y 26% (110,132, 133). Igualmente existe un alto porcentaje de pacientes pertenecientes a grupo de alto riesgo de desarrollo de psicosis (*ultra high risk* (UHR), lo que supone un mayor riesgo de evolución a psicosis de un 20% a los 2 años con una edad media de debut entre los 14 y los 22 años en el 82,6 % de los casos (130, 134, 135).

La primera descripción de cuadros psicóticos en adolescentes y adultos en el grupo de pacientes con SD22q11 fue realizado en 1992 por Shprintzen, aproximadamente 15 años después de que ese mismo grupo hubiera descrito el SVCF (136). Desde entonces, la evidencia ha ido creciendo sustancialmente, adquiriendo marcada relevancia, convirtiendo al SD22q11 por un lado en un factor de riesgo importante para el desarrollo de psicosis (el 3º en importancia tras tener un gemelo monocigoto con psicosis y ambos padres con trastornos psicóticos) y por otro convirtiéndolo en un modelo humano prometedor para el estudio etiopatológico de los fenómenos psicóticos.

Si bien el fenotipo neuropsiquiátrico más asociado al síndrome ha sido el psicótico se ha estimado una incidencia de riesgo de aparición de psicopatología a lo largo de la vida en pacientes con este síndrome que varía entre estudios, por un lado algunos estudios estiman un 42 y un 50% (137), con comorbilidad psiquiátrica en un 60% de los casos, sin embargo en un reciente estudio basado en una cohorte poblacional se deduce un riesgo de incidencia acumulada durante 14 años de un 30,32%, con una tasa de incidencia de 15,8 (138).

1.4.5.3.2. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Se estima una prevalencia en personas con SD22q11 entre aproximadamente un 30% en niños y un 15,59% en personas mayores de 18 años, existiendo una diferenciación de género manifiesta con un mayor porcentaje diagnóstico en varones (60,87%) frente al 39,13% en mujeres (131). La disminución del porcentaje diagnóstico en adultos, podría

venir motivada por las dificultades en la determinación de instrumentos evaluadores adecuados. Se estima una tasa de incidencia respecto a cohorte poblacional de 2,03 (138). Existe cierta diferenciación entre el TDAH idiopático y el TDAH en relación a SD22q11, hipotetizándose una mayor prevalencia del subtipo inatento frente al hiperactivo impulsivo o frente al combinado (139). Además, los niños con SD22q11 y TDAH son más propensos a presentar problemas sociales y dificultades en pensamiento abstracto, según lo calificado por sus padres, frente a los niños con TDAH idiopático, los cuales presentan mayores probabilidades de ser diagnosticados de depresión mayor y trastornos de conducta (112).

1.4.5.3.3. Trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad son los trastornos psiquiátricos más frecuentes, con una frecuencia promedio estimada de alrededor del 39%, lo más frecuente son las fobias específicas (a la oscuridad y a los animales), seguidas del trastorno de ansiedad generalizada, ansiedad de separación y fobia social. La prevalencia disminuye con la edad, salvo en lo que se refiere al trastorno de pánico, y son más frecuentes en el sexo femenino, aunque solo adquiere significación estadística en edad adulta (131, 140). Sin embargo teniendo en cuenta el estudio reciente publicado en 2017, los trastornos de ansiedad tendrían menos incidencia acumulada que los trastornos psicóticos, con un 7,03 (138). Igualmente se estima un riesgo aumentado de presentar correlación entre trastorno de ansiedad y SD22q11 ante la existencia de una discapacidad cognitiva, llegando a un riesgo 2,5 veces mayor en las personas que presentan bajo CI y SD22q11 frente las personas que presentan SD22q11 pero su CI se encuentra en límites de normalidad (141).

1.4.5.3.4. Trastorno obsesivo compulsivo

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) pertenece al grupo de trastornos de ansiedad según DSM-IV-TR (142), sin embargo actualmente ha sido eliminado de dicho grupo en el DSM-5 (143). Se estima una prevalencia en personas que portan un SD22q11 de un 5,52 % en infancia, con una edad media de aparición de 13,1 años. Los síntomas más frecuentes que se relacionaron con 22q11 y TOC fueron: preguntas reiterativas, miedos de contaminación con compulsiones de lavado, acumulación y coleccionismo, obsesiones de hetero y autoagresividad (144).

1.4.5.3.5. Trastornos afectivos

Las primeras publicaciones que pusieron en relación la presencia de un SD22q11 con los trastornos afectivos se remontan a 1996, donde un artículo lo relacionaba con diferentes diagnósticos del espectro bipolar (145). En dicha muestra de pacientes existía un inicio más precoz de sintomatología prodrómica, con una edad promedio de 12 años. En muestras más contemporáneas describen una prevalencia progresivamente mayor a medida que la edad avanza, consiguiendo aproximadamente un 4% de prevalencia en edad adulta (131).

Igualmente, existe una mayor incidencia de trastornos afectivos de tipo depresivo, presentándose entre un 12-29% de los pacientes (8% trastorno depresivo mayor), con un pico de incidencia en la adolescencia temprana entre los 12 y 15 años y con mayor proporción afecta al sexo femenino (131, 140), con una incidencia acumulada de 14,56 % en 14 años de seguimiento longitudinal (138). Se considera de inicio más precoz que en población general, cuyo pico de incidencia se encuentra en torno a los 30 años, considerándose como factores relacionados los déficits sociales y menores habilidades de resiliencia que predisponen a mayor baja autoestima y consecuentemente aparición de trastornos de ansiedad y depresivos (140).

1.4.5.3.6. Trastornos del espectro autista

Las dificultades de cognición social, el patrón de intereses restringido y la alteración de la comunicación son hallazgos frecuentes en personas con SD22q11. La prevalencia estimada difiere entre unas publicaciones y otras, ya que pueden cumplir diferentes criterios en DSM-IV pero solo un porcentaje se corresponde con un trastorno del espectro autista (TEA) propiamente dicho (146). En el estudio publicado en 2014, se estimó una prevalencia del 12.77% en niños, significativamente mayor en adolescentes menores de 18 años (26,54%), bajando hasta el 16,11 % en juventud emergente (131), con una incidencia acumulada del 15,05 % a los 14 años de seguimiento (138). Un estudio ha estimado que personas con SD22q11 y TEA comórbido presentan otro trastorno psiquiátrico en un 90% de los casos, siendo el más frecuente de ellos el TDAH subtipo inatento (147). No se ha estimado un mayor riesgo de evolución a psicosis en personas con TEA y SD22q11 comórbido (148).

1.5. Síndrome de duplicación 22q11

Al contrario que el SD22q11, el síndrome de duplicación 22q11.2 consiste en la duplicación de la fracción génica 3Mb común, siendo ésta la más frecuente, aunque también existen duplicaciones de 1.5Mb de la zona proximal del brazo largo del cromosoma 22 en la región q11 en tándem, o más amplias llegando a las 6Mb (138).

Se trata de una condición descrita recientemente, con un primer informe publicado en 2003 (149, 150).

El fenotipo de duplicación 22q11.2 presenta, al igual que el SD22q11, importante heterogeneidad, no siendo suficientemente distintivo como para ser sospechado clínicamente. Globalmente se trata de una condición de gravedad más moderada que la delección del segmento génico, pudiéndose encontrar fenotipos resultantes que van desde aparentemente normalidad hasta la presencia de retraso en hitos evolutivos (67%), discapacidad intelectual o dificultades de aprendizaje (97%), retraso en el crecimiento (63%) e hipotonía muscular (43%) (151). Actualmente existen diferentes estudios que lo relacionan así mismo con la existencia de insuficiencia velopalatina, alteraciones cardíacas, problemas de conducta y trastornos neuropsiquiátricos, en especial trastorno del espectro autista y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (28, 152). Con respecto a los trastornos psicóticos, existe un artículo donde se ha sugerido que la presencia de una duplicación a nivel del cromosoma 22q11 podría proteger de padecer sintomatología psicótica, aunque el riesgo de presentarla no es nulo (153). Un reciente estudio expresa la similitud respecto a tasa de incidencia de enfermedades neuropsiquiátricas con respecto a SD22q11, salvo en el riesgo de trastornos psicóticos, y por tanto justifica la necesidad de seguimiento de personas con la duplicación de dicho segmento cromosómico (138).

La duplicación puede ser heredada de forma autosómica dominante u ocurrir como una condición *de novo*, sin embargo la mayoría de las personas diagnosticadas con duplicación 22q11.2 han heredado la duplicación de uno de sus progenitores, lo que lleva a la deducción que la mayoría de los mismos albergaban la duplicación sin un fenotipo discernible (154). Dada la escasez de datos y dificultades para establecer si y en qué medida una duplicación 22q11.2 modifica el fenotipo, no es posible determinar si existe una diferencia predecible entre la duplicación recurrente mayor (3 Mb) y la duplicación recurrente más pequeña (1,5 Mb).

A pesar de los avances tecnológicos y genéticos, aun no es posible determinar el fenotipo derivado de una duplicación 22q11(151).

Justificación

Justificación

Hoy en día la combinación de paradigmas genómicos con paradigmas dentro de un enfoque neuropsiquiátrico y neurocomportamental es fundamental para avanzar en la comprensión de la patogénesis de las enfermedades dentro de un encuadre de salud mental.

Desde hace más de una década se estima un riesgo considerable de desarrollar trastornos psiquiátricos, y en concreto, esquizofrenia en adolescentes y adultos jóvenes con SD22q11. Se ha considerado que la presencia de sintomatología psicótica en personas con SD22q11 es similar a la que presentan las personas con esquizofrenia sin SD22q11.

A través del estudio de la caracterización fenotípica del neurodesarrollo en personas con SD22q11, se pretende investigar los mecanismos a nivel neuroanatómico y genético que intervienen en la patogénesis de dichos fenotipos y así examinar, más en concreto, las variantes genéticas compartidas que influyen en el funcionamiento cerebral y en la expresión de sintomatología psicótica.

En 2013 fue creado el *International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome*, consorcio del que formamos parte y que agrupa a 22 instituciones de Norteamérica y Europa, un proyecto internacional sin precedentes, con el objetivo de ampliar el número de personas evaluadas para lograr una mejor comprensión de los fenotipos existentes en personas con SD22q11, de cara a identificar y poder extrapolar las vías que conducen a la psicopatología en la población general.

Hay que tener en cuenta que los trastornos mentales emergen comúnmente en la adolescencia y en la adultez temprana con efectos devastadores en calidad de vida, y dado que las personas con SD22q11 presentan alto riesgo de presentar a lo largo de su patobiografía un trastorno de índole psiquiátrica, se torna necesario un estudio exhaustivo para conseguir una detección temprana de los mismos, junto con el objetivo de comprender las causas que conduce a su génesis.

Objetivos

2. Objetivos

2.1. Evaluar las características sociodemográficas, psicopatológicas y cognitivas en una muestra clínica de pacientes con SD22q11.

2.1.1. Evaluar las características sociodemográficas de la muestra.

2.1.2. Evaluar las características pre y perinatales, teniendo en cuenta edad de los padres, complicaciones obstétricas, historia de consumo de sustancias durante el embarazo y estatus socioeconómico parental.

2.1.3. Evaluar la consecución de hitos del desarrollo psicomotor y del lenguaje.

2.1.4. Evaluar los diferentes fenotipos psicopatológicos en la muestra clínica y su relación a nivel etario, así como el cociente intelectual y sus subdominios.

2.2. Evaluar las diferencias existentes en tres grupos de pacientes con SD22q11 en función de presencia de síntomas psicótico (1.- personas con SD22q11 sin síntomas psicóticos; 2.- personas con SD22q11 con síntomas psicóticos positivos atenuados o subumbrales, y 3.- personas con SD22q11 con trastorno psicótico) con respecto a:

2.2.1. Caracterización pre y perinatal, teniendo en cuenta edad de los padres, complicaciones obstétricas, historia de consumo de sustancias durante el embarazo y estatus socioeconómico parental.

2.2.2. Consecución de hitos del desarrollo psicomotor y del lenguaje.

2.2.3. Historia de comorbilidad psicopatológica (prevalencia-vida), incluyendo consumo de sustancias.

2.2.4. Cociente intelectual y sus subdominios.

2.2.5. Historia de tratamiento psicofarmacológico.

2.3. Desarrollar un modelo predictivo piloto de grupo respecto a los 3 grupos anteriormente expuestos (1.- personas con SD22q11 sin síntomas psicóticos; 2.- personas con SD22q11 con síntomas psicóticos positivos atenuados o subumbrales, y 3.- personas con SD22q11 con trastorno psicótico) con los datos recogidos que permita estimar el riesgo de pertenecer a cada una de las tres categorías indicadas.

2.4. Evaluar la presencia de acoso escolar (*bullying*) y su correlación con la psicopatología existente.

2.4.1. Evaluar si la presencia de dislalia puede estar relacionado con la presencia de acoso escolar.

2.4.2. Evaluar la relación entre *bullying* y cociente intelectual.

2.4.3. Evaluar la relación de *bullying* y psicopatología.

Hipótesis

3. Las hipótesis de la tesis son:

- 3.1. La prevalencia de psicopatología en la muestra de personas con SD22q11 será mayor que el promedio de prevalencia de psicopatología en grupos etarios equivalentes de la población general.
- 3.2. Los pacientes con trastorno psicótico presentarán, con respecto a los pacientes sin síntomas psicóticos o con síntomas psicóticos positivos subumbrales:
 - 3.2.1. Mayor prevalencia de retraso en el desarrollo psicomotor y retraso en la adquisición del lenguaje.
 - 3.2.2. Mayor prevalencia de trastornos de ansiedad y trastornos afectivos.
 - 3.2.3. Peor rendimiento cognitivo evaluado mediante cociente intelectual total y sus subdominios cognitivos.
 - 3.2.4. Mayor prevalencia de uso de psicofármacos.
- 3.3. Existirá una correlación positiva entre *bullying* pasado o actual con:
 - 3.3.1. La presencia de dislalia y bajo cociente intelectual.
 - 3.3.2. La presencia de psicopatología en forma de trastornos de ansiedad, afectivos y psicóticos.

Métodos

4. Material y métodos

4.1. Diseño del estudio

Estudio transversal realizado entre el 1 de septiembre de 2014 y el 2 de noviembre de 2016, con evaluación de 59 pacientes con CNVs de la región 22q11.2, reclutados de manera consecutiva en la consulta del “Programa de genética y salud mental” del Servicio de Psiquiatría del Niño y el Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

4.2. Selección de participantes

4.2.1. Reclutamiento de los participantes:

Los participantes fueron reclutados en la consulta externa monográfica de referencia de la Comunidad de Madrid del “Programa de genética y salud mental” del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. A dicha consulta fueron derivados pacientes procedentes del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario La Paz, centro referente de enfermedades raras de la Comunidad de Madrid con el que llevamos años manteniendo una estrecha colaboración (en especial con el Dr. Sixto García-Miñaur), así como desde el servicio de genética y de cardiología infantil del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Los pacientes fueron derivados ante la existencia clínica de un SD22q11 confirmado por pruebas citogenéticas, sin que tuviera que existir una demanda psiquiátrica explícita acompañante. Este estudio se ha realizado en colaboración con el *International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome*, un consorcio entre 22 instituciones diferentes de Norteamérica y Europa, coordinado y financiado por el

Instituto de Salud Mental de Estados Unidos, proponiéndoles a los participantes la inclusión en dicho estudio multicéntrico, con el objetivo de relacionar los paradigmas genómicos con las alteraciones neuropsiquiátricas y neurocomportamentales para avanzar en la comprensión de la patogénesis de la esquizofrenia y fenotipos relacionados (<http://www.22q11-ibbc.org/home>).

4.2.2. Criterios de inclusión:

1) Diagnóstico de SD22q11 o de duplicación 22q11.2 confirmado mediante las técnicas *FISH*, *array-MLPA* o *CGH-array*.

2) Consentimiento por escrito del participante en caso de adulto o menor maduro y consentimiento por escrito del representante legal en caso de menores de edad o adultos incapacitados (Anexo 1).

4.2.3. Criterios de exclusión:

1) Rechazo a participar en el estudio.

4.2.4. Cuestiones éticas

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dado la participación de menores en el estudio, se informó al Ministerio Fiscal de la realización del estudio (RD 223/2004). El desarrollo del estudio ha seguido las normas de Buena Práctica Clínica y cumple con los principios éticos de la Declaración de Helsinki (155).

Se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes y/o sus representantes legales tras la explicación detallada y completa del protocolo del estudio. El estudio fue

calificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) como estudio no-EPA.

Los datos recogidos se manejaron preservando la confidencialidad que dictamina la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal. Los datos obtenidos para cada participante fueron utilizados para el presente estudio y además los datos de especial relevancia puestos de manifiesto durante la exploración fueron comentados con los facultativos responsables del seguimiento de los participantes de modo que, en los casos necesarios, la evaluación permitiera aportar información clínicamente relevante.

4.3. INSTRUMENTOS DE MEDIDA

4.3.1. Introducción

Se procedió a realizar una entrevista clínica exhaustiva que recogió la siguiente información:

4.3.2. Instrumentos de evaluación en datos sociodemográficos y clínicos

4.3.2.1. Datos sociodemográficos y clínicos

Los datos sociodemográficos incluyeron las variables edad, sexo, etnia, estatus migratorio, tipo y nivel educacional. Así mismo se recogieron datos sobre antecedentes personales e historia del trastorno, antecedentes psiquiátricos, antecedentes familiares, uso de sustancias/drogas.

4.3.2.2. Estatus socioeconómico parental

El Estatus socioeconómico parental (ESEP) fue determinado mediante la escala de Hollinshead y Redlich, escala diseñada específicamente para evaluar la influencia de la clase social tanto a la hora de aparición de sintomatología psiquiátrica futura, así como

la relación existente entre el estatus y la calidad de tratamiento percibido cuando aparece sintomatología (156).

La escala permite el cálculo del ESEP a partir del nivel educacional y el nivel ocupacional parental. Cada una de estas 2 variables está estratificada, y permite igualmente categorizar al sujeto en función del resultado de mayor a menor en alto, intermedio-alto, alto, intermedio bajo y bajo. En el estudio se ha utilizado esta variable dicotomizada en dos grupos, uno englobando estatus socioeconómico alto e intermedio alto, y otro con intermedio, intermedio-bajo y bajo.

4.3.2.3. Instrumento de evaluación de los antecedentes de complicaciones obstétricas

Durante la entrevista se realizó un registro retrospectivo de las complicaciones obstétricas (CO) haciendo uso de la Escala de Lewis-Murray (157). La creación de la misma deriva de un consenso de 6 escalas anteriores, teniendo en cuenta 3 factores, el primero la “hipótesis del neurodesarrollo” en la etiopatogenia de cuadros psicóticos, la segunda el fácil recuerdo materno de estas CO, y el tercero y último que fuera una escala de fácil manejo. La escala consiste en la recogida de 15 CO, 4 de ellas en el parto y 11 en el parto, clasificadas en “Definitivo”, “Dudoso”, “Ausente” o “No Evaluable”. La validez y fiabilidad de los registros realizados de manera retrospectiva mediante el recuento materno han sido confirmadas en diferentes estudios tanto de pacientes con psicosis como ante ausencia de la misma (158, 159).

En el estudio se ha tenido en cuenta por un lado las CO en período prenatal, las CO en período perinatal y CO total (prenatal y perinatal). Se han dicotomizado en dos grupos, presencia de CO frente a ausencia de las mismas, en cualquiera de los dos períodos de tal forma que aunque existiera sólo una CO de las 4 en período prenatal dicha variable se correspondería con presencia de la misma. De igual manera si existía

una CO en período perinatal de las 6 posibles utilizaríamos la variable CO perinatal positiva. La variable CO total podría ser positiva simplemente con el hecho de aparición de una CO independientemente del período de la misma, ya sea pre o perinatal.

4.3.3. Instrumentos de evaluación diagnóstica

4.3.3.1. Entrevistas diagnósticas semiestructuradas

Durante el estudio se realizó una entrevista clínica semiestructurada que en función de la edad del paciente se correspondía con la *Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL), para menores de 18 años, y *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID) para mayores de 18 años.

Las entrevistas estructuradas se han desarrollado para aumentar la fiabilidad diagnóstica a través de la estandarización del proceso de evaluación, para aumentar la validez diagnóstica mediante la facilitación de la aplicación de los criterios diagnósticos del DSM-IV y para la indagación sistemática de síntomas que de otra forma podrían pasar desapercibidos.

4.3.3.1.1. K-SADS-PL

Es una entrevista diagnóstica semiestructurada diseñada en 1996 por Kaufman para valorar psicopatología existente tanto del pasado como en el presente de niños y adolescentes de 6 a 18 años, de acuerdo con los criterios diagnósticos del DSM III-R y DSM-IV. Incluye los trastornos del eje I del DSM-IV para niños y adolescentes (160).

El clínico que realiza la evaluación puntúa cada ítem en función de la respuesta obtenida, tanto del sujeto como del progenitor, en ausente, subumbral y umbral. En algunos casos la obtención de una puntuación de “umbral” requiere el uso de

suplementos para obtener un diagnóstico certero en función de la evaluación global. Pueden existir discrepancias entre la información obtenida por parte del progenitor y del sujeto, por lo que el entrevistador tendrá que hacer uso de su juicio clínico. Junto al diagnóstico la entrevista permite obtener, por otra parte, la edad de comienzo, la duración de los síntomas, la existencia de tratamientos previos, así como de la necesidad de hospitalización.

Se decidió igualmente el uso del suplemento de sintomatología psicótica a aquellos sujetos que presentaban puntuación a dicho nivel con valor “2, subumbral” y “3, umbral”.

4.3.3.1.2. SCID-I

Es una entrevista semiestructurada destinada a realizar los diagnósticos más importantes del eje I del DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*) en personas mayores de 18 años. Es un instrumento eficiente y de fácil manejo para especialistas en salud mental. Fue traducida al español por el Dr. J. Blanch i Andreu en el año 1999 (161). Al igual que la K-SADS-PL, tiene varios módulos para categorías diagnósticas del eje I, clasificando los síntomas en presentes, subclínicos o ausentes (162).

4.3.3.2. Escala de ajuste premórbido

La escala de ajuste premórbido (*premorbid adjustment scale*) se trata de una escala que recoge de manera retrospectiva el funcionamiento general en el ámbito social y académico en el desarrollo temprano a lo largo de cuatro etapas vitales diferentes, infancia (hasta los 11 años), adolescencia temprana y tardía (12-15 años y 17-18 años respectivamente) y adulto (≥ 19 años) (163).

4.3.3.3. Cuestionario de Capacidades y Dificultades

El cuestionario de capacidades y dificultades (SDQ, por las siglas en inglés de *Skills and difficulties questionnaire*) se trata de un breve cuestionario de detección de patrones de conducta en niños y adolescentes creado en 1997 (164). Se han utilizado dos versiones, una cumplimentada por los progenitores en menores con una edad entre los 4 y los 16 años y otra autocumplimentada por pacientes entre los 11 y los 16 años (165).

Cada test consta de 25 ítems, que a su vez se dividen en 5 categorías:

- Síntomas emocionales.
- Problemas de conducta.
- Hiperactividad e inatención.
- Problemática en la relación con pares.
- Comportamiento prosocial.

El SDQ está adecuadamente adaptado para los estudios de población general, habiendo sido ampliamente utilizado en diferentes estudios epidemiológicos, por ser éste una medida dimensional (166) .

Igualmente se ha estimado el uso del SDQ, de cara a la estimación de proporciones de subpoblaciones de riesgo (167), convirtiendo en el momento actual al SDQ en una herramienta clínica y de investigación (en estudios de neurodesarrollo, genéticos, sociales, y educativos). En muestras comunitarias, los SDQs de múltiples informantes pueden predecir la presencia de un trastorno psiquiátrico con buena especificidad y moderada sensibilidad (168).

4.3.4. Escalas clínicas y funcionales

4.3.4.1. Escala de Evaluación de gravedad de la enfermedad

La escala de evaluación de gravedad de la enfermedad (CGI, por las siglas en inglés *Clinical Global Impression*), es uno de los instrumentos de evaluación breves más ampliamente utilizados en psiquiatría que mide la gravedad de la enfermedad. Fue desarrollada para el uso en ensayos clínicos proporcionando una evaluación breve y autónoma de la visión del clínico sobre el funcionamiento global del paciente antes y después de iniciar un medicamento de estudio. La escala CGI proporciona una medida de resumen general determinada por el clínico, teniendo una visión integradora de cada paciente, tanto a nivel clínico, psicosocial y funcional. Se utiliza una escala Likert de 7 puntos de intensidad de menor a mayor en gravedad (1 = normal y 7 = entre los pacientes más graves) (169, 170).

4.3.4.2. Impresión Clínica Global para Gravedad de Riesgo Suicida

La escala de impresión clínica global de gravedad suicida (CGI-SS, del inglés *Clinical Global Impression Of Severity Of Suicidality Scale*) fue desarrollada inicialmente por Lindenmayer et al para evaluar la magnitud de la ideación suicida y el comportamiento en sujetos en riesgo de suicidio (171). Es un componente del ISST-Plus. Al igual que la CGI-S, la CGI-SS es una escala ordinal con seis niveles de gravedad global para suicidio (0 = no suicida en absoluto a 5 = extremadamente suicida).

4.3.4.3. Cuestionario de comunicación social

El cuestionario de comunicación social (SCQ, por las siglas en inglés, *Social Communication Questionnaire*) fue inicialmente desarrollado por primera vez en 1999 como un cuestionario de cribaje de autismo (172). El cuestionario evalúa presencia de alteraciones en el neurodesarrollo, engloba 40 ítems con respuesta dicotómica (Sí/No), cumplimentado por padres o cuidadores principales, valorando comportamiento social, comunicacional o estereotipado, así como uso inadecuado del lenguaje. Los sujetos que obtengan una puntuación >15 se considerarán en riesgo de padecer un TEA y se recomienda realizar pruebas con mayor especificidad. Se ha considerado que presenta una sensibilidad de 0,96 y una especificidad de 0,80 (172-174).

4.3.4.4. Escala de Evaluación para Depresión de Hamilton (HDRS)

La escala de evaluación para depresión de Hamilton (HDRS, del inglés *Hamilton Depression Rating Scale*), es una escala heteroaplicada, diseñada en 1960 para ser utilizada en pacientes diagnosticados previamente de depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente deprimido con tratamiento (175). Fue traducida en 1986 a su versión castellana (176). Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica y acepta información complementaria de otras fuentes secundarias. Existen varias versiones, se ha utilizado la versión de 21 ítems (existiendo otra de 17 ítems), cada ítem cuenta con entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 ó de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52. Pueden usarse diferentes puntos de corte a la hora de clasificar el cuadro depresivo.

La Guía de Práctica Clínica elaborada por el NICE recomienda utilizar los siguientes puntos de corte (177):

No deprimido: 0-7

Depresión ligera/menor: 8-13

Depresión moderada: 14-18

Depresión grave: 19-22

Depresión muy grave: >23

Dado que no existe una versión adecuadamente validada para niños y adolescentes, dicha escala se ha utilizado si los participantes contaban con más de 18 años.

4.3.4.5. Escala de depresión infantil

La escala de depresión infantil (CDI, por las siglas en inglés de *Children depression inventory*) es una de las escalas autoaplicadas más utilizadas para evaluar sintomatología depresiva en población infantil y adolescente, recomendándose su uso en niños de 7 a 17 años. Esta escala fue creada en 1992 a partir de la escala *Beck Depression Inventory* para ser aplicable a población escolar (178). La CDI consta de 27 ítems. Cada ítem se responde en una escala de Likert de tres puntos con una puntuación total que va de 0 a 54. Kovacs estableció una puntuación bruta de 20 como punto de corte para indicar problemas de depresión (78). En el año 2004 se publicó la versión española (179), reduciendo el punto de corte a 19. Respecto a sus propiedades psicométricas, en muestras de población general se encontraron valores de alfa de Cronbach entre 0.75 y 0.94. La fiabilidad test-retest osciló entre 0.83 en un intervalo de una semana y 0.84 para un intervalo de dos semanas (180).

4.3.4.6. Escala de Young para la evaluación de la manía

La escala de Young para la evaluación de la manía (YMRS, por las siglas del inglés, *Young mania rating scale*) es una escala heteroaplicada elaborada en 1978, y traducida al castellano en el año 2002 (181, 182).

Evalúa síntomas del espectro fenomenológico de la manía. Cuenta con 11 ítems, con 5 opciones de respuesta cada uno, correspondiéndose con los diferentes grados de intensidad en los síntomas. Los niveles de gravedad se obtienen a través del informe subjetivo del paciente obtenido en las 48 horas anteriores, y en la observación clínica a lo largo de la entrevista. Para puntuar dispone de una escala de intensidad que oscila unas veces entre 0 y 4, y otras veces entre 0 y 8 (ítems 5, 6, 8 y 9). Estos 4 ítems tienen el doble de valor para compensar la escasa cooperación de los pacientes maníacos graves. En todos los casos el valor 0 hace referencia a la ausencia del síntoma, y el valor más alto a su presencia en gravedad extrema. En relación a su interpretación, se proporciona una puntuación total que es la suma de las puntuaciones en los 11 ítems. Esta puntuación total oscila entre 0 y 60 puntos. En general se acepta que una puntuación: menor o igual a 6 es compatible con eutimia; entre 7 y 20 es compatible con episodio mixto; mayor de 20 es compatible con episodio maníaco.

4.3.4.7. Escala Yale-Brown para valoración de síntomas obsesivos-compulsivos

La Y-BOCS, por las siglas del inglés, *Yale-Brown obsessive and compulsive scale*, es un instrumento que consiste en una escala heteroaplicada para la valoración de la gravedad de síntomas obsesivo-compulsivos. Fue creada en 1989 y se utiliza para medir la gravedad del TOC, así como los cambios ocurridos tras el tratamiento (183). No se trata de un instrumento adecuado para realizar el diagnóstico de TOC, ya que no existen puntos de corte. El listado de síntomas es útil para la identificación sistemática de

síntomas, pero no debe emplearse para obtener puntuación. La corrección es manual, por plantilla y fácilmente automatizable. Posee una buena validez convergente cuando se compara con los resultados de otras escalas similares (*National Institutes of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale* (NIMH-OC), la *CGI for Global Severity of OCD* (CGI-OCS) y el *Maudsley Obsessional Compulsive Inventory* (MOCI) y una buena validez discriminante con las escalas de ansiedad y depresión de Hamilton.

La escala posee una alta consistencia interna (alfa de Cronbach: 0.60-0.91), una buena validez inter-observador ($r:0.98$), así como una variable correlación de cada ítem con la puntuación total de la escala ($r:0.36-0.77$) (183). Validada al castellano en el año 2002 (184).

4.3.4.8. Escala Infantil Yale-Brown para valoración de síntomas obsesivos-compulsivos

La CY-BOCS, del inglés *Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*, es una versión de la anterior en población infantil (niños y adolescentes) creada en 1997. Se trata igualmente de un cuestionario heteroaplicado diseñado para evaluar los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo, contiene unas 80 preguntas sobre sintomatología y una gradación en cuanto a gravedad se refiere en un escala de 0-4 de menor a mayor gravedad (185). Ha sido valorada como estadísticamente válida y fiable y se considera el *gold standard* para la valoración de sintomatología TOC en este grupo etario (186). Igualmente fue validada al castellano en el año 2004 (187).

4.3.4.9. Escala de Conners para padres

La escala de Conners para padres, (CPRS-48, por las siglas en inglés *Conners' parent rating scale*) es un listado de conductas para cumplimentar por los padres de niños de 3 a 17 años con el objetivo de valorar problemas de atención e hiperactividad

creada en 1989 (188). Validada al castellano en el año 1997 (189). Existe una versión para maestros, pero no se ha utilizado en este estudio.

Las respuestas son tipo Likert con cuatro opciones: 0 nunca, 1 poco, 2 bastante, y 3 mucho. Los ítems se agrupan en 4 subcategorías: problemas de comportamiento, desatención/pasividad, hiperactividad e índice de TDAH. Este último índice indica el riesgo de que un niño/a cumpla criterios DSM para el trastorno. Las puntuaciones de cada escala son transformadas a una puntuación típica, que es diferente según sexo y edad del niño. Las puntuaciones típicas que se encuentren por encima de 65 indicarían problemas a dicho nivel. En un estudio del año 2002 se objetivó que los niños diagnosticados según los subtipos de TDAH (subtipo desatento, hiperactivo-impulsivo y tipo combinado) presentaban perfiles del Connors diferentes. Por ejemplo, el subtipo combinado era el que presentaba mayores puntuaciones en todas las escalas del instrumento en comparación con el resto de subtipos, mientras que el subtipo desatento obtenía puntuaciones mayores en problemas de aprendizaje que el subtipo hiperactivo-impulsivo (190).

4.3.4.10. Escala Breve de Evaluación de la Discapacidad

La Escala Breve de Evaluación de la Discapacidad (WHO DAS-S, por las siglas en inglés de *World Health Organization Disability Assessment Schedule*) es un instrumento diseñado en 1996 que evalúa el funcionamiento psicológico y social de personas afectadas por un trastorno mental.

Recoge información sobre cuatro áreas (cuidado personal, ocupación, familia y funcionamiento social) mediante una escala Likert de 0 a 5, de menor a mayor grado de discapacidad, no existiendo punto de corte. Es importante delimitar el período en el que se está dando la evaluación, en nuestro caso se optó por rendimiento actual.

Muestra una correlación intraclase entre 0,40 respecto a la categoría familia/vivienda y 0,74 en la de cuidado personal. Mostrando así, la mitad de áreas especificadas, valores kappa superiores a 0,50, y la otra mitad entre 0,40 y 0,50 (191).

4.3.4.11. Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG)

La EEAG (o GAF, por las siglas del inglés *Global Assessment of Functioning*) valora el funcionamiento general de los pacientes psiquiátricos mayores de 18 años a lo largo de un continuum de salud-enfermedad en forma de escala con valores desde el 1 (expectativa manifiesta de muerte) al 100 (actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado por los problemas de su vida, es valorado por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas). Forma parte del eje V en el DSM-IV-TR (142). Esta escala ha sido criticada porque en algunos criterios operativos que facilita se incorporan síntomas mezclándolos con discapacidad, sin embargo diferentes estudios refieren que fiabilidad y validez del instrumento es adecuada, aunque menor en las rutinas de práctica clínica (192, 193). Como limitación a la escala hemos de expresar que existen escasos estudios empíricos sobre su sensibilidad.

4.3.4.12. Escala global de evaluación para niños

La escala global de evaluación para niños (*C-GAS*, por las siglas del inglés, *Children's Global Assessment Scale*) es una adaptación de la EEAG para adultos, presentándose igualmente como un continuum entre salud-enfermedad. Ha demostrado fiabilidad y validez tanto discriminante como concurrente (194).

4.3.4.13. Escala de síntomas prodrómicos (SIPS/SOPS)

El equipo de investigación de síntomas prodrómicos de la Universidad de Yale generó dos instrumentos de cara a una evaluación tanto transversal como longitudinal de los 3 síndromes de psicosis descritos por el grupo de Australia (195).

- 1) Síntomas positivos de psicosis breves e intermitentes que no podían encuadrarse en una psicosis franca.
- 2) Síntomas psicóticos atenuados.
- 3) Deterioro funcional asociado a riesgo genético.

Estos dos instrumentos fueron, la entrevista estructurada para síndromes prodrómicos (*Structured Interview for Prodromal Syndromes, SIPS*) (196), complementada por la escala de síntomas prodrómicos (*Scale of Prodromal Symptoms, SOPS*) (197), siendo ésta una traducción numérica de la sintomatología puesta de manifiesto mediante la SIPS. La SIPS igualmente incluye los criterios DSM-IV para trastorno esquizotípico de la personalidad, así como una escala de funcionalidad (*GAF*).

En la escala se incluyen 19 ítems en cuatro dimensiones (sintomatología positiva, negativa, de desorganización y general). La puntuación oscila del 0 (“ausente”) al 6, siendo éste el de mayor gravedad y clasificado como “grave y psicótico” en la subescala de síntomas positivos, y “extremo” en las otras 3 subescalas.

4.3.4.14. Evaluaciones realizadas si el sujeto presentaba síntomas psicóticos

Se obtuvieron puntuaciones de 2 escalas diferentes cuando se cumplía la condición de que uno de los ítems en la subescala positiva de la SIPS fuera \geq a 3 y estas escalas fueron:

4.3.4.14.1. Escala de síntomas positivos y negativos

La PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) es una escala creada en 1987 basada en la *Brief Psychiatric Rating Scale*, pero ampliada en la evaluación de síntomas negativos, validada al castellano en 1994 (198, 199). Se considera un test con utilidad manifiesta en la valoración de la gravedad de síntomas y monitorización de respuesta al tratamiento prescrito.

Consta de 30 ítems agrupados en 3 apartados y genera 3 subescalas:

1. PANSS-P-Positiva (7 ítems)
2. PANSS-N-Negativa (7 ítems)
3. PANSS-PG-Psicopatología General (16 ítems)

Las puntuaciones de cada ítem van de 1 -ausente a 7 extremo.

Se trata de una escala con adecuada fiabilidad interobservador, con adecuada consistencia interna y estabilidad test-retest.

4.3.4.14.2. Escala para la valoración de los síntomas psicóticos

La escala para la valoración de los síntomas psicóticos (PSYRATS, por las siglas en inglés, *Psychotic Symptom Rating Scales*) es un instrumento creado en 1999 (200), validada al castellano en 2003 (201), con el objetivo de evaluar la gravedad de los fenómenos sensoperceptivos, en especial de las alucinaciones auditivas, así como la gravedad de la ideación delirante sufrida. Está compuesto por un total de 17 ítems con respuestas tipo Likert que van de 0 a 5, y agrupados en dos escalas:

- Evaluación de alucinaciones auditivas, agrupados en tres dimensiones: repercusión emocional, características físicas de las alucinaciones y dimensión cognitiva.

- Evaluación de la ideación delirante, así como su repercusión emocional.

La puntuación final se obtiene a través de la suma de las puntuaciones en cada ítem. Puede oscilar entre 0 y 44. A mayor puntuación, mayor gravedad. Presenta adecuada fiabilidad interobservador (200).

4.3.4.14.3. Otros:

Así mismo, se recogió información de la historia previa de síntomas psicóticos, así como el marco temporal de inicio y fin de los mismos.

4.3.5. Escalas de estresores ambientales

4.3.5.1. Escala de acontecimientos vitales estresantes (AVE)

Se recogió información mediante diferentes cuestionarios autocumplimentados según edad (niños y adolescentes) con un global de 62 y 80 AVE respectivamente, así como otro cuestionario cumplimentado por sus progenitores que cuenta también con 80 AVE. Allí se recogen datos de eventos vitales adversos relativos a sí mismo y a otras personas significativas, que pueden ser experimentados por el niño o adolescente en sus diferentes contextos vitales (familia, escuela o grupo de iguales).

4.3.5.2. Escala de reajuste social de Holmes y Rahe

Esta escala tiene en cuenta 43 acontecimientos asociados con diferentes grados de alteración y estrés en la vida de una persona (202). Es uno de los instrumentos más utilizados para medir la magnitud de estrés que ha experimentado una persona durante un tiempo determinado. Al promedio del puntaje asignado se denomina “Unidad de Cambio de Vida” indicando la magnitud de estrés vital experimentado por una persona.

En una gran cantidad de estudios se ha demostrado que la acumulación de estrés vital se relaciona con la propensión de las personas a adquirir una enfermedad o que ésta se agrave (203).

4.3.5.3. Cuestionario sobre acoso escolar (*Bullying*)

El *bullying* es cualquier forma de maltrato psicológico, verbal o físico producido entre escolares de forma reiterada a lo largo de un tiempo determinado, tanto en el aula, como a través de las redes sociales. Estadísticamente, el tipo de violencia dominante es el emocional y se da mayoritariamente en el aula y patio de los centros escolares. Los protagonistas de los casos de acoso escolar suelen ser niños y niñas en proceso de entrada en la adolescencia, siendo ligeramente mayor el porcentaje de niñas en el perfil de víctimas. Numerosos investigadores han analizado las consecuencias del *bullying* para la salud general de los individuos y sus repercusiones a nivel psicopatológico (204).

Se obtuvo información de la existencia o no de acoso escolar, del tipo del mismo (psicológico, físico o ambos), de las repercusiones emocionales.

4.3.6. Cociente Intelectual (CI)

Para la evaluación del cociente intelectual se ha utilizado el Test de inteligencia Wechsler para adultos (WAIS-III) (205) o para niños o adolescentes (WISC-IV) (206). Obteniendo resultados de CI total, CI verbal, CI manipulativo, comprensión verbal, memoria de trabajo, razonamiento perceptivo y velocidad de procesamiento.

Resumen de datos recogidos en la evaluación

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

Datos sociodemográficos

Estatus Sociodemográfico (Hollin的角度-Redlich)

Datos clínicos

Historia del trastorno

Escala de complicaciones obstétricas de Lewis y Apgar

Consumo de fármacos y tóxicos durante el embarazo

Edades de los padre y posición en la familia

Antecedentes familiares

Tratamientos somáticos: Estrés medico

Tratamiento psicofarmacológico previo

Tratamiento psicofarmacológico actual

Tratamientos no psicofarmacológicos actuales

Rendimiento escolar (si procede)

Uso de drogas

EVALUACIONES DIAGNÓSTICAS

Entrevista Kiddie Schedule for Children and Adolescents-Revised (K-SADS)

Entrevista Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)

Escala de Cannon-Spoor de Evaluación del Ajuste premórbido (PAS)

Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ)

ESCALAS CLÍNICAS Y FUNCIONALES

Escala CGI de Evaluación de gravedad de la enfermedad (CGI-S)

Impresión Clínica Global para Gravedad de Riesgo Suicida (CGI-SS)

Escala de síntomas prodrómicos (SIPS/SOPS)



SI SÍNTOMAS PRODRÓMICOS O PSICÓTICOS

Historia Previa de Síntomas

Escala de síntomas positivos y negativos(PANSS)

Escala para la valoración de síntomas psicóticos (Pysrats)

Cuestionario de comunicación social (SCQ)

Escala de valoración psiquiátrica de Hamilton para la depresión (HDRS)

Escala de depresión infantil (CDI)

Escala de Young para la evaluación de la manía (YMRS)

Escala Yale-Brown de síntomas obsesivos-compulsivos (Y-BOCS)

Escala Infantil Yale-Brown de síntomas obsesivos-compulsivos (CY-BOCS)

Escala de evaluación de Hiperactividad de Conners (CPRS-48)

Escala breve de evaluación de la discapacidad (WHO-DAS-S)

Escala de funcionamiento global en adultos (GAF)

Escala global de evaluación para niños (C-GAF)

ESCALAS DE ESTRESORES AMBIENTALES

Escala de acontecimientos vitales estresantes (Niños y adolescentes)

Escala de reajuste social de Holmes y Rahe

Cuestionario sobre *Bullying*

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Wechsler Adult Intelligence Scale (*WAIS-IV*)

Wechsler intelligence scale for children (*WISC-IV*)

Las escalas a realizar venían determinadas en función de la edad:

Tabla 4: Instrumentos utilizados según edad.

Niños	Adolescentes	Adultos (>18)
Datos sociodemográficos y clínicos	Datos sociodemográficos y clínicos	Datos sociodemográficos y clínicos
KSADS	KSADS	SCID
PAS	PAS	PAS
SDQ	SDQ	
CGI-G	CGI-G	CGI-G
CGI-SUICIDIO	CGI-SUICIDIO	CGI-SUICIDIO
SIPS/SOPS	SIPS/SOPS	SIPS/SOPS
Historia Previa de Síntomas psicóticos	Historia Previa de Síntomas psicóticos	Historia Previa de Síntomas psicóticos
PANSS	PANSS	PANSS
Psyrats	Psyrats	Psyrats
SCQ	SCQ	SCQ
CDI (>7)	CDI	HDRS
	YMRS	YMRS
CY-BOCS	CY-BOCS	Y-BOCS
CPRS-48	CPRS-48	
DAS	DAS	DAS
C-GAF	C-GAF	GAF
Escala de acontecimientos vitales estresantes	Escala de acontecimientos vitales estresantes	Escala de reajuste social de Holmes y Rahe
Cuestionario sobre <i>Bullying</i>	Cuestionario sobre <i>Bullying</i>	Cuestionario sobre <i>Bullying</i>

En rojo se señala la evaluación realizada si los sujetos presentaban sintomatología psicótica

4.4. Análisis de datos

4.4.1. Descripción de la muestra:

De los 59 casos evaluados, 55 presentaban una delección 22q11.2 y 4 una duplicación 22q11.2. Se analizaron los datos recogidos para la muestra de 55 pacientes con SD22q11. Los sujetos con síndrome de duplicación 22q11.2 (4 sujetos) fueron descartados del análisis al presentar un tamaño de la muestra excesivamente pequeño, junto con la existencia de posibles factores de confusión al presentar relación familiar de primer grado en 3 de los sujetos (madre y sus 2 hijos), los cuales han sufrido eventos traumáticos intrafamiliares que podría actuar como factor de confusión en los resultados obtenidos.

Para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas se calculó el ratio de asimetría y de curtosis (índice de asimetría/índice de curtosis dividida entre su error típico). Si los valores obtenidos se encontraban entre ± 2 y ± 7 respectivamente la distribución de las variables se consideraba normal (207). En uno de los grupos de análisis la distribución de la edad, así como el peso de recién nacido obtuvo una distribución fuera de la normalidad, por lo que se realizó una transformación a rango usando un método estadístico tipo ANOVA (208, 209) consiguiendo una distribución normal. Por tanto, dado que las variables cumplían una distribución normal de acuerdo con dichos criterios, se utilizaron pruebas paramétricas en los sucesivos análisis estadísticos.

4.4.2. Estratificación por grupos

Los análisis se estratificaron en diferentes grupos:

4.4.2.1. Estratificación por edad

En un primer apartado la muestra clínica se dividió en menores de 18 años y mayores de 18 años, donde se estimó la presencia pasada o actual de trastornos del ámbito psiquiátrico, así como las diferencias existentes en cuanto a sexo, ESEP, CO pre/perinatales y total, retraso en el desarrollo psicomotriz, retraso a diferentes niveles del desarrollo del lenguaje (primeras palabras, frases, escritura y lectura). Igualmente se analizó la existencia o no de diferencias significativas en las diversas escalas realizadas, y en cuanto a CI y a sus subdominios cognitivos se refiere.

4.4.2.2. Estratificación por sintomatología psicótica y su gravedad

En un segundo apartado se dividió la muestra en 3 grupos diferentes en función de los resultados en la subescala de sintomatología positiva de la SIPS resultando los siguientes grupos:

- ✓ Sin síntomas psicóticos o leves, denominado **“sin síntomas psicóticos” (SSP)**. Formaron parte de este grupo los sujetos que habían obtenido una puntuación en cualquiera de las subescalas de síntomas prodrómicos positivos ≤ 2 .
- ✓ Con **síntomas psicóticos subumbrales o atenuados (SPSU)**, aquellos que presentan una puntuación en la subescala de síntomas positivos de la SIPS/SOPS ≥ 3 y < 6 . Aunque se ha considerado un “Estado mental de riesgo de psicosis” (EMRP) no se evaluó la pérdida de funcionalidad, por lo que se denominará SPSU (210, 211).
- ✓ **Trastorno Psicótico (TP)**, si la puntuación obtenida en alguno de los apartados de la subescala de síntomas prodrómicos positivos de la SIPS/SOPS era igual a 6 ó presentaba un trastorno psicótico ya diagnosticado

Se procedió a realizar un análisis comparativo entre los diferentes grupos en función de las características sociodemográficas, pre- y perinatales y características clínicas (hitos del desarrollo, psicopatología y tratamiento). Se valoró la presencia de psicopatología en función de la prevalencia de vida de cada trastorno (es decir, el número de individuos en una población estadística que en algún punto en su vida (hasta el momento de la evaluación) experimentaron un "caso", comparado con el número total de individuos).

Se realizaron pruebas chi-cuadrado de Pearson para las variables dicotómicas y categóricas, t-student (mayor o menor de edad; SSP-TP; SSP-SPSU; SPSU-TP) y análisis de la varianza (ANOVA) de los tres grupos para las variables cuantitativas. Igualmente se calculó la correlación existente entre variables cuantitativas, con especial interés en el CI y sus subdominios, y la correlación de SCQ con sintomatología negativa.

Se estableció el valor de significación estadística cuando los resultados aportaban una $p < 0,05$. Igualmente se señaló en los resultados obtenidos si la significación estadística encontrada correspondía con una $p < 0,05$, $p < 0,01$ o $p < 0,001$.

Para los análisis post-hoc se utilizaron las pruebas Tukey-b o Games-Howell en función de si se cumplía o no el supuesto de homogeneidad de varianzas, previamente comprobado mediante el test de Levene. Se estimó la varianza explicada, así como el tamaño del efecto en análisis univariante para cada una de las relaciones significativas, así mismo se estimó el coeficiente V de Cramer de cara a la valoración de asociación en las pruebas de χ^2 (Anexo 2) (212)

Para las comparaciones que resultaron significativas se realizaron los análisis de covarianza (ANCOVA) ajustando por edad (transformado en rangos), sexo y cociente

intelectual total (CIT), no se utilizaron otros subdominios cognitivos, ya que la correlación existente entre ellos se encuentra cercana al uno (Anexo 3).

Con el fin de estimar la probabilidad de que un caso se sitúe en cada uno de los 3 grupos se realizó un análisis exploratorio, mediante un modelo predictivo piloto, utilizando tres análisis de regresión logística binaria, con método de pasos sucesivos con $p < 0.05$ como nivel de significación estadística y $p > 0.1$ como límite para la exclusión de variables de los modelos obtenidos. Así se obtuvieron 3 modelos diferentes en función de la variable dependiente (SSP-SPSU; SSP-TP; SPSU-TP) con 5 variables independientes (SCQ total; CO total; ESEP; sexo y retraso en la adquisición de las primeras palabras). Se decidió no utilizar el cociente intelectual en un primer momento dado que podría actuar como factor de confusión al no obtener un CI premórbido. Igualmente no se utilizó la edad dado que el trastorno psicótico y la edad están íntimamente interrelacionadas con una edad media de aparición entre los 15 y los 24 años (213, 214), apuntando como limitación el hecho que este estudio es transversal y dado la edad media de personas que en él participan, puede existir variaciones de grupo en un futuro.

Debido a que los análisis se realizaron de acuerdo con hipótesis específicas (la prevalencia de psicopatología en la muestra de personas con SD22q11 será mayor que el promedio de prevalencia de psicopatología en grupos etarios equivalentes de la población general, las personas con SD22q11 y trastorno psicótico presentarán, con respecto a los pacientes sin síntomas psicóticos o con síntomas psicóticos positivos subumbrales mayor prevalencia de retraso en el desarrollo psicomotor y retraso en la adquisición del lenguaje, mayor prevalencia de trastornos de ansiedad y trastornos afectivos, peor rendimiento cognitivo evaluado mediante cociente intelectual total y sus subdominios cognitivos, mayor prevalencia de uso de psicofármacos, y por último

existirá una correlación positiva entre *bullying*, pasado o actual, con la presencia de dislalia, bajo cociente intelectual y con la presencia de psicopatología, generando trastornos de ansiedad, afectivos y psicóticos) o en el contexto de un análisis exploratorio (modelo predictivo piloto, utilizando tres análisis de regresión logística binaria, con método de pasos sucesivos en 3 modelos diferentes en función de la variable dependiente (SSP-SPSU; SSP-TP; SPSU-TP) con 5 variables independientes (SCQ total; CO total; ESEP; sexo y retraso en la adquisición de las primeras palabras). Se decidió no realizar corrección de Bonferroni por comparaciones múltiples.

Se realizaron análisis bivariados de cada una de las variables utilizadas (edad, sexo, diagnóstico psiquiátrico (grupo de trastornos de ansiedad, fobia específica, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastornos afectivos, trastornos psicóticos, síntomas psicóticos subumbrales, TDAH, TOC), psicofármacos, de retraso en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, CO, CI, escalas de la PANSS, SCQ y SDQ, *bullying*) con el fin de evaluar la relación entre las mismas.

En todos los contrastes se ha asumido un nivel de confianza bilateral del 95% ($p < 0.05$). Igualmente se señaló en los resultados obtenidos si la significación estadística encontrada correspondía con una $p < 0,05$, $p < 0,01$ o $p < 0,001$. Así mismo, cuando los valores obtenidos presentaban una $p < 0,05$ se aportará igualmente el tamaño del efecto.

El programa estadístico utilizado para los análisis presentados es el Statistical Package for Social Science (SPSS), versión 18.

Resultados

5. Resultados

5.1. Descripción de la muestra

5.1.1. Evaluación de las características sociodemográficas de la muestra de pacientes con SD22q11

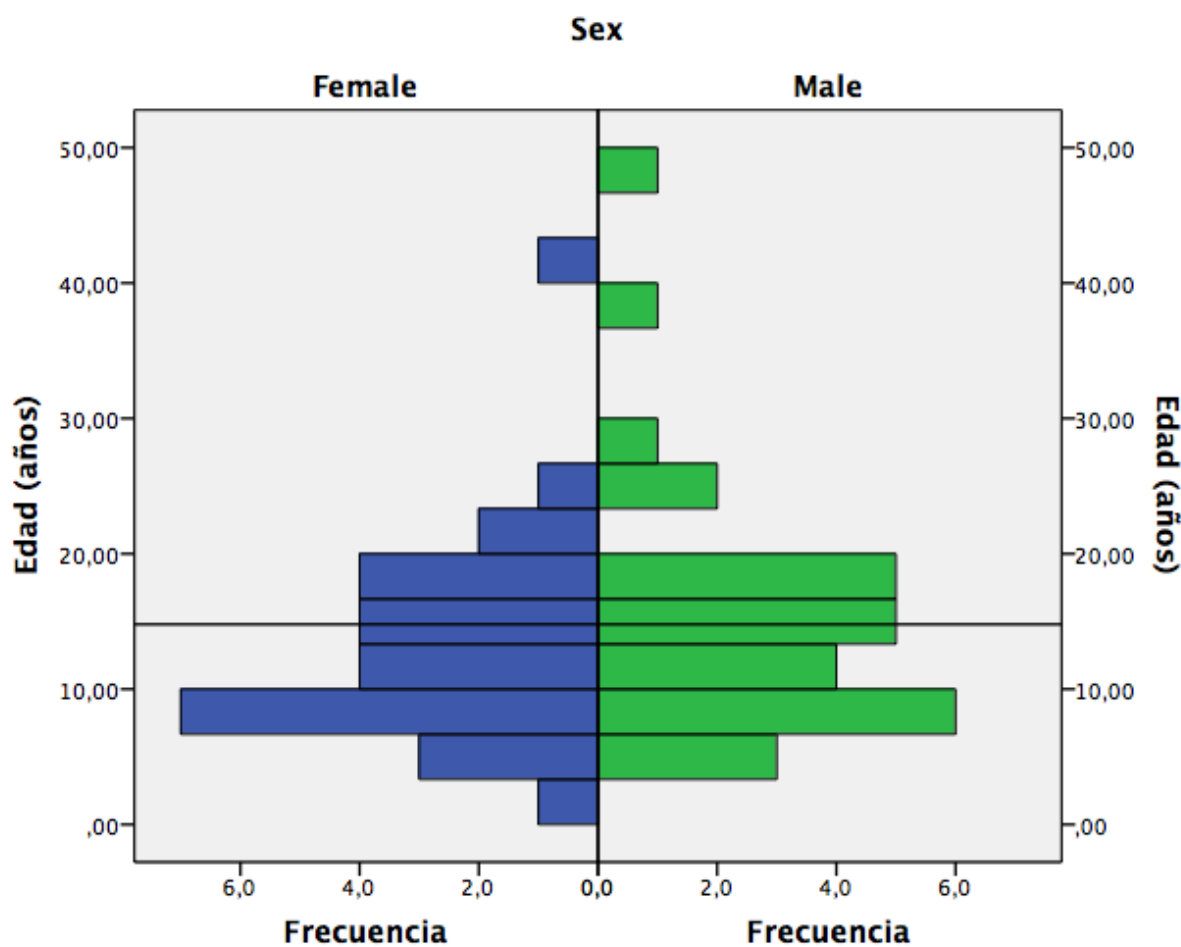
Inicialmente se evaluaron 59 personas con CNV de la región cromosómica 22q11.2, 55 personas con SD22q11, y 4 de ellas con duplicación en la región 22q11.2. Las personas con duplicación fueron excluidas del análisis por el hecho de su escaso número y ante la existencia de importantes factores de confusión en la muestra clínica, dado que tres de ellos son familiares de primer grado (una madre y sus dos hijos), donde ha existido un acontecimiento vital estresante de alta intensidad emocional.

Finalmente la muestra clínica, por tanto, contó con 55 sujetos con SD22q11, con un rango de edad entre 2,75 a 47,67 años (**tabla 5 y figura 6**).

Tabla 5: Características sociodemográficas de la muestra clínica.

Variable	MUESTRA COMPLETA
N	55
Edad (media±DE)	14,79±8,95
Rango	2,75-47,67
Sexo (mujer, %)	27 (49,10%)
Etnia caucásica (sí, %)	51 (92,70%)
ESEP (Alto, %)	18 (32,70%)
ESEP estratificado (Alto-Intermedio-alto, %)	34 (61,80%)
Adoptado (Sí, %)	1 (1,7%)

ESEP: estatus socioeconómico parental; DE: desviación típica.

Figura 6: Distribución de la muestra según edad y sexo.

La línea de interpolación se corresponde con la edad media

5.1.2. Evaluación de las características pre y perinatales, así como la presencia de complicaciones obstétricas y el alcance de los hitos del desarrollo en la muestra clínica

En la **tabla 6** se resumen las proporciones de complicaciones obstétricas, así como la edad media de los progenitores y el desarrollo psicomotor y del lenguaje. Se consideró consumo de sustancias en el embarazo el consumo, aunque fuera puntual, de tabaco, alcohol, tetrahidrocannabinol, cocaína, heroína, anfetaminas o alucinógenos.

Tabla 6: Características pre y perinatales e hitos del desarrollo.

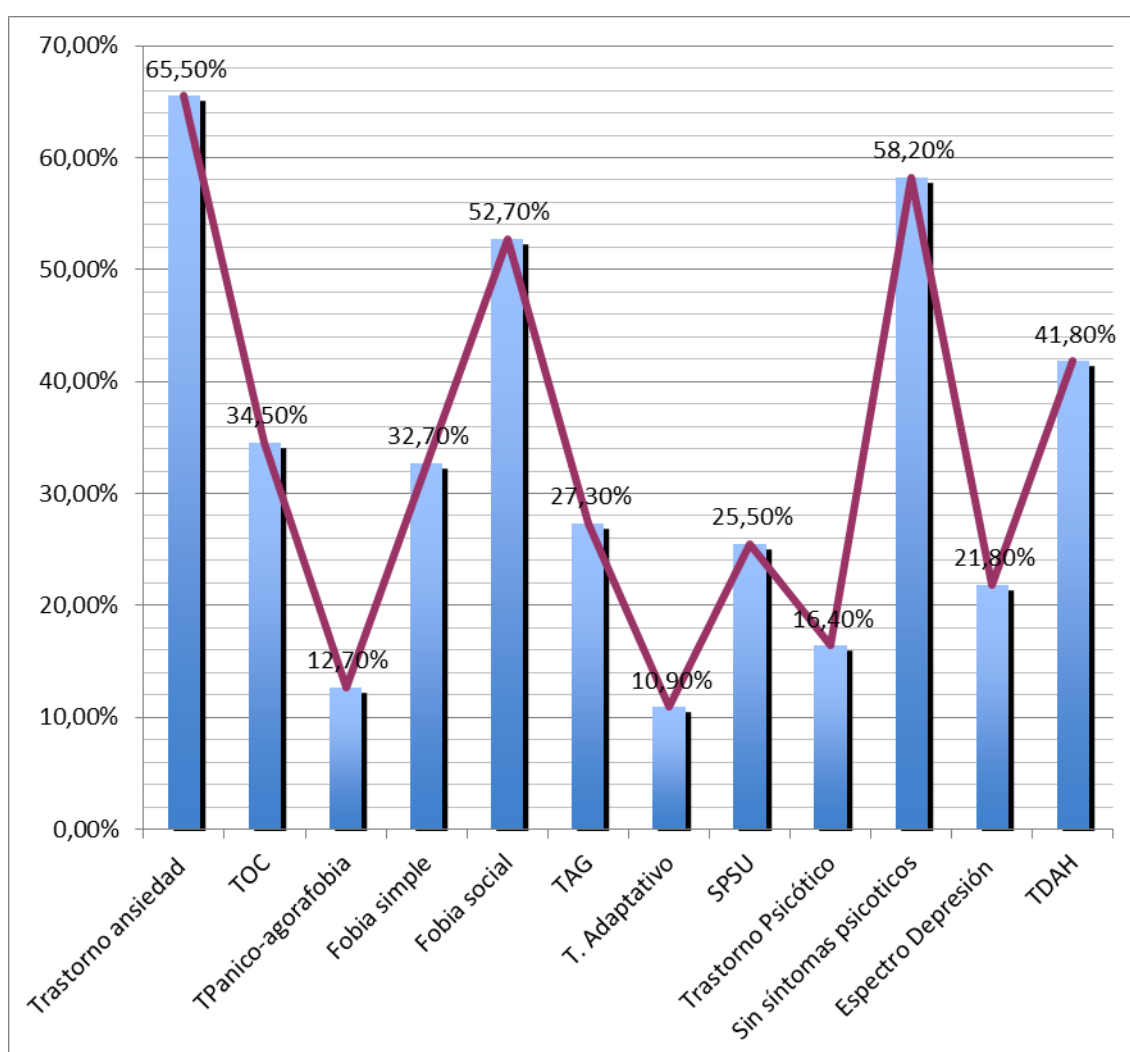
Variable	MUESTRA COMPLETA (N:55)
Peso al nacer (g) (media±DE, rango)	2832,55 ± 629,41, 900-4250
CO total (presencia de una o más CO, %)	22 (40,00%)
CO perinatal (presencia de una o más CO, %)	21 (38,2%)
CO Prenatal (presencia de una o más CO, %)	9 (16,40%)
Consumo de sustancias durante el embarazo (sí, %)	10 (18,20%)
Edad madre nacimiento (media±DE, rango)	31,59±5,44, 22-49 años
Edad padre nacimiento (media±DE, rango)	33,94±6,46 22-58 años
Retraso Psicomotor (sí, %)	46 (83,60%)
Trastorno de lenguaje (primeras palabras después de los 2 años) (sí, %)	37 (67,30%)
Dislalia (sí, %)	45 (83,6%)
Trastorno del lenguaje (primeras frases después de los 3 años) (sí, %)	41 (74,50%)
Retraso en lectura (sí, %)	41 (74,50%)
Retraso en escritura (sí, %)	41 (74,50%)

CO: complicaciones obstétricas; DE: desviación típica.

5.1.3. Evaluación de la psicopatología existente en la muestra clínica

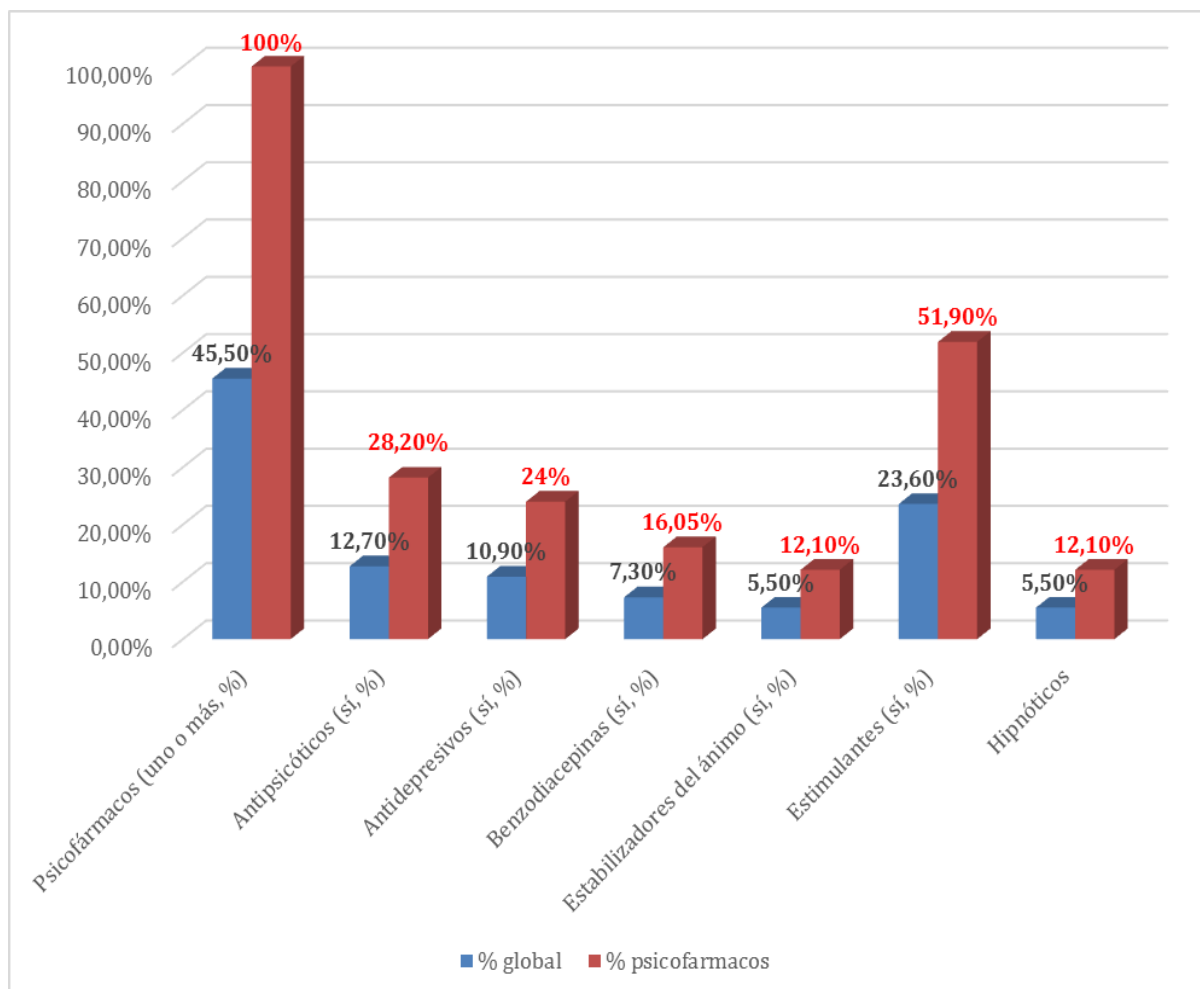
En la **figura 7** se muestran los valores en frecuencia de los diferentes endofenotipos a nivel psicopatológico en función de los principales trastornos del eje I, según DSM-IV-TR, existentes en los pacientes, ya sean pasados o actuales, evaluados con la K-SADS y con SCID. En la **figura 8** se muestra la frecuencia respecto a la historia de psicofármacos prescritos, y el porcentaje dentro de los psicofármacos.

Figura 7: Distribución de los trastornos del eje I en la muestra clínica.



TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; TPánico-agorafobia: trastorno del pánico con o sin agorafobia; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; T. Adaptativo: trastorno adaptativo; SPSU: síntomas psicóticos subumbrales; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Figura 8: Distribución de frecuencias de los principales grupos de psicofármacos empleados.



En la **tabla 7** se exponen los resultados de las diferentes escalas empleadas, PANSS para síntomas psicóticos (23 pacientes en total, 14 con SPSU y 9 con un trastorno psicótico), SCQ (puntuación total), así como la valoración de la discapacidad intelectual en forma de cociente intelectual.

Tabla 7: Puntuaciones de las escalas evaluadas en la muestra clínica.

Variables clínicas y neuropsicológicas	Puntuaciones(n)
PANSS total (media±DE, IC 95%)	73,04±15,51 (23) 70,12-84,58
PANSS Positiva	15,17±4,31 (23) 13,62-17,61
PANSS Negativa	23,78±7,39 (23) 21,91-28,46
PANSS General	34,09±6,82 (23) 33,10-38,52
CIT (media±DE, IC 95%)	71,62±14,58 (47) 67,53-76,31
CV	79,00±26,29 (41) 75,84-82,97
MT	77,95±16,47 (41) 74,45-83,92
RP	73,33±16,65 (41) 69,69-79,88
VP	79,80±14,28 (41) 74,95-85,73
SCQ Total (media±DE, IC 95%)	9,35±7,29 (55) 7,84-12,10

DE: desviación típica; IC: intervalo de confianza; SCQ: social communication scale; CIT: cociente intelectual total; CV: Comprensión verbal; MT: Memoria de trabajo; RP: Razonamiento perceptivo; VP: Velocidad procesamiento.

Se realizaron análisis bivariados de cada una de las variables utilizadas (edad, sexo, diagnóstico psiquiátrico (grupo de trastornos de ansiedad, fobia específica, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastornos afectivos, trastornos psicóticos, síntomas psicóticos subumbrales, TDAH, TOC), psicofármacos, de retraso

en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, CO, CI, escalas de la PANSS, SCQ y SDQ, *bullying*) con el fin de evaluar la relación entre las mismas (Anexo 4)

5.1.3.1. Evaluación de las diferencias en características psicopatológicas en función de la edad de la muestra

Se dividió la muestra en dos subconjuntos (niños y adolescentes <18 años y adultos \geq 18 años) y se relacionó con la historia de alteración psicopatológica y trastorno psíquico.

No existieron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a sexo, ni ESEP.

Igualmente no existieron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de SSP o de SPSU, existiendo diferencias significativas con un tamaño del efecto medio para el espectro de trastornos psicóticos, siendo más relevante en el grupo de adultos. A nivel del espectro afectivo se objetivó igualmente una significación estadística con un tamaño del efecto (VCramer de 0,596) alto. Igualmente se objetivó mayor proporción de TDAH en el grupo de menores de 18 años, a pesar que se tiene en cuenta la historia retrospectiva de existencia de TDAH en infancia en el grupo de adultos.

A nivel de la PANSS no se obtuvieron diferencias con significación estadística, sin embargo sí existen diferencias significativas con respecto a la puntuación de CI total, y en el subdominio cognitivo de memoria de trabajo.

Se exponen los datos en la **tabla 8 y 9**.

Tabla 8: Diferencias existentes en la muestra clínica en dos subconjuntos de pacientes, mayores y menores de edad en características sociodemográficas y psicopatológicas.

N total=55	<18 años (n=41)	≥ 18 años (n=14)	Niños/adolescentes- Adultos (p, VE%, TE)
Edad media (±DE, IC)	10,83±4,04; 9,24-12,07	26,37±9,40 18,32-47,67	
Sexo (mujer,%)	20 (48,80%)	7 (50,00%)	p>0,05
ESEP (Alto-Inter- alto, %)	25 (61,00%)	9 (64,30%)	p>0,05
Psicopatología			
SSP	26 (63,40%)	6 (42,90%)	p>0,05
SPSU	12 (29,30%)	2 (14,30%)	p>0,05
Psicosis	3 (7,3%)	6 (42,90%)	p<0,01 (VCramer:0,418; gl:1)
Trastorno ansiedad	26 (63,40%)	10 (71,40%)	p>0,05
TOC	15 (36,60%)	4 (28,60%)	p>0,05
Trastorno pánico+agorafobia	5 (12,60%)	2 (14,30%)	p>0,05
Fobia simple	10 (24,40%)	8 (57,10%)	p<0,05 (VCramer:0,304; gl:1)
Fobia social	21 (51,20%)	8 (57,10%)	p>0,05
TAG	9 (22,00%)	6 (42,90%)	p>0,05
Trastorno adaptativo	0 (0,0%)	6 (42,90%)	p<0,001 (VCramer:0,599; gl:1)
Espectro de Depresión	3 (7,3%)	9 (64,30%)	p<0,001 (VCramer:0,601; gl:1)
TDAH	22 (51,20%)	3 (18,80%)	p<0,05 (VCramer: 0,292;gl:1)
PANSS Total (media±DE, IC 95%)	72,43±12,45 61,46-86,57	78,71±18,62 63,60-90,00	p>0,05
PANSS Positiva	15,21±3,98 13,56-15,99	16±5,16 11,70-18,99	p>0,05
PANSS Negativa	23,21±7,03 19,76-27,77	26±6,43 21,85-30,96	p>0,05
PANSS General	34,00±6,00 32,02-38,60	36,71±7,70 30,05-41,18	p>0,05
SCQ Total	8,28±5,72 6,13-13,35	12,43±10,23 7,36-19,98	p>0,05

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza VE: varianza explicada; EtaSq: Eta square: TE: tamaño del efecto; gl: grados de libertad; VCramer: Coeficiente V de Cramer.; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; T. Adaptativo: trastorno adaptativo; SPSU: síntomas psicóticos subumbral; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad. SCQ: escala de comunicación social.

Tabla 9: Diferencias en función de la edad de cociente intelectual y subdominios cognitivos.

N total=55	<18 años (n=41)	≥ 18 años (n=14)	Niños/adolescentes- Adultos (p, VE%, TE)
CIT	74,31±12,63 64,02-74,73	65,75±17,49 49,43-73-95	p<0,05 (VE:8,2%;EtaSq: 0,102)
CV	80,44±14,30 (27) 73,83-85,85	75,75±20,41 (12) 69,19-88,57	p>0,05
MT	82,07±16,33(28) 75,38-8,80	70,46±15,70 (12) 61,35-80,07	p<0,05 (VE: 8,4%, EtaSq: 0,108)
RP	81,52±15,54 (27) 71,09-82,15	64,67±12,54 (12) 60,48-76,85	p<0,05 (VE:10%; EtaSq:0,124)
VP	82,85±13,82 (27) 75,20-87,78	74,77±15,93 (12) 65,81-76,87	p<0,05 (VE:6,7%; EtaSq:0,089)

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza VE: varianza explicada; EtaSq: Eta square: TE: tamaño del efecto; gl: grados de libertad; VCramer: Coeficiente V de Cramer.; CIT: cociente intelectual total; CV: comprensión verbal; MT: memoria de trabajo. RP: razonamiento perceptivo. VP: velocidad de procesamiento.

5.2. Evaluar las diferencias existentes en tres grupos de personas con SD22q11 en función de la sintomatología psicótica existente

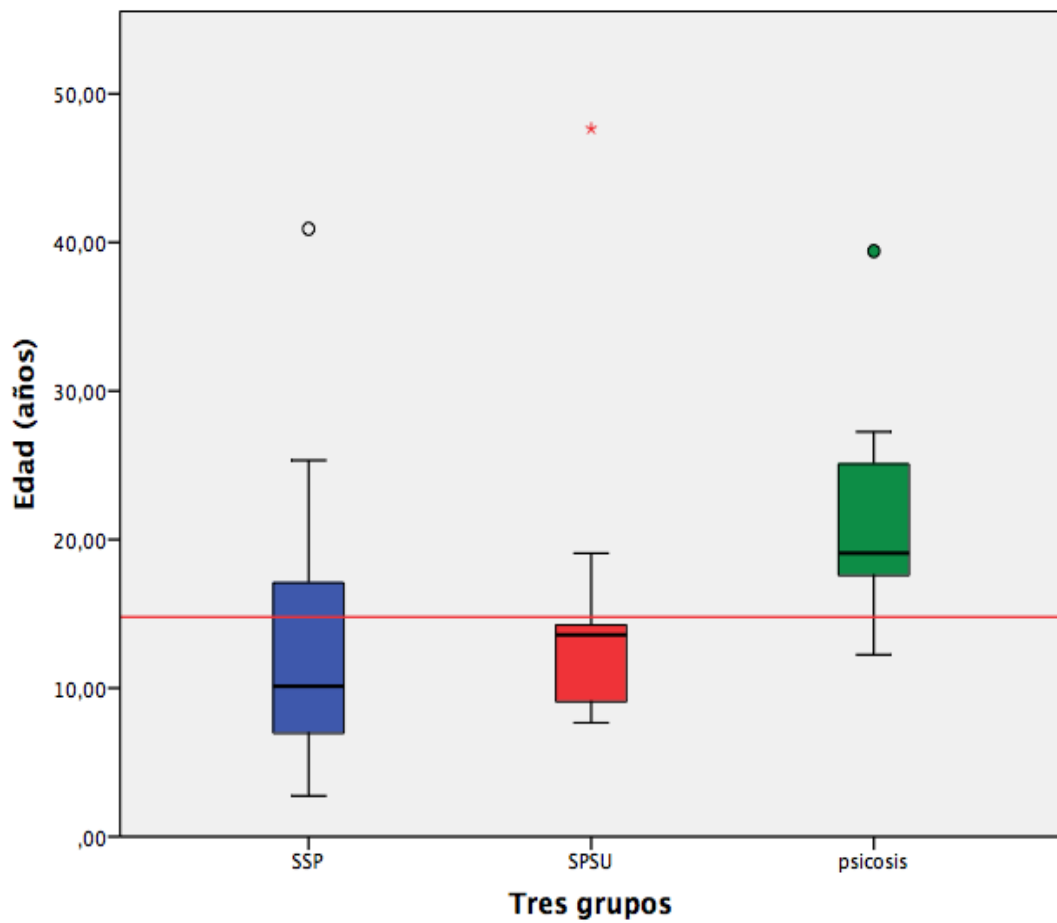
Como se mencionó en el apartado de análisis de datos se seleccionaron tres grupos de personas en función de la presencia y gravedad de la sintomatología psicótica en las mismas, tal y como se objetiva en la **figura 9** y su distribución por edades en la **figura 10**:

- Sin síntomas psicóticos o leves (SSP)
- Síntomas psicóticos positivos atenuados o subumbrales (SPSU)
- Historia de sintomatología psicótica franca pasada o actual. Grupo de trastorno psicótico (TP)

Figura 9: Distribución de la muestra en función de los 3 grupos generados.



Figura 10: Distribución de edades según muestra clínicas.



SSP: sin síntomas psicóticos; SPSU: síntomas psicóticos subumbral. Línea roja se corresponde con la línea media.

5.2.1. Caracterización de factores relacionados con el embarazo y el parto

En la **tabla 10** se exponen las características y proporciones de las complicaciones obstétricas, edad de los progenitores, consumo de sustancias en el embarazo, así como el alcance de los hitos del desarrollo con anomalía.

Tabla 10: Distribución en función de los tres grupos de características sociodemográficas y variables obstétricas.

Variables	SSP	SPSU	TP
N	32	14	9
Edad (media±DE; rango)	12,86±7,96 2,75-41 años	14,77±10,01 7,67-47,67 años	21,67±8,02 12,25-39,5 años
Sexo (mujer, %)	47,20%	64,30%	33,30%
Etnia caucásica (sí, %)	91,70%	100%	88,90%
Peso al nacer (media±DE; IC)	2770,97±660,47; 2466,28-2945,97	2815,77±700,44 2368,95-3212,75	3068,89±353,96; 2862,50-3271,22
CO total (presencia de una o más CO, %)	41,70%	38,50%	50%
CO perinatal	40%	38,50%	50%
CO prenatal	14,30%	23,10%	25%
Consumo de sustancias en embarazo (sí, %)	14,30%	21,40%	25%
Edad madre nacimiento (media±DE; rango)	32,47±4,87; 24-42	31,79±6,67 23-49	27,75±4,062 22-35
Edad padre nacimiento (media±DE rango)	34,07±5,10 22-45	33,86±8,734 23-58	33,63±7,386 22-50
ESEP (Alto-Intermedio-alto, %)	71,90%	50,00%	44,40%

CO: complicaciones obstétricas; DE: desviación típica; IC: intervalo de confianza; ESEP: estatus socioeconómico parental. SSP: sin síntomas psicóticos; SPSU: síntomas psicóticos subumbral; TP: trastorno psicótico.

5.2.2. Caracterización de hitos del desarrollo en los grupos SSP, SPSU y TP

En la **tabla 11** se muestra la proporción de retraso en la consecución de los hitos del desarrollo y su distribución por grupos.

Tabla 11: Distribución en función de los tres grupos respecto a hitos del desarrollo.

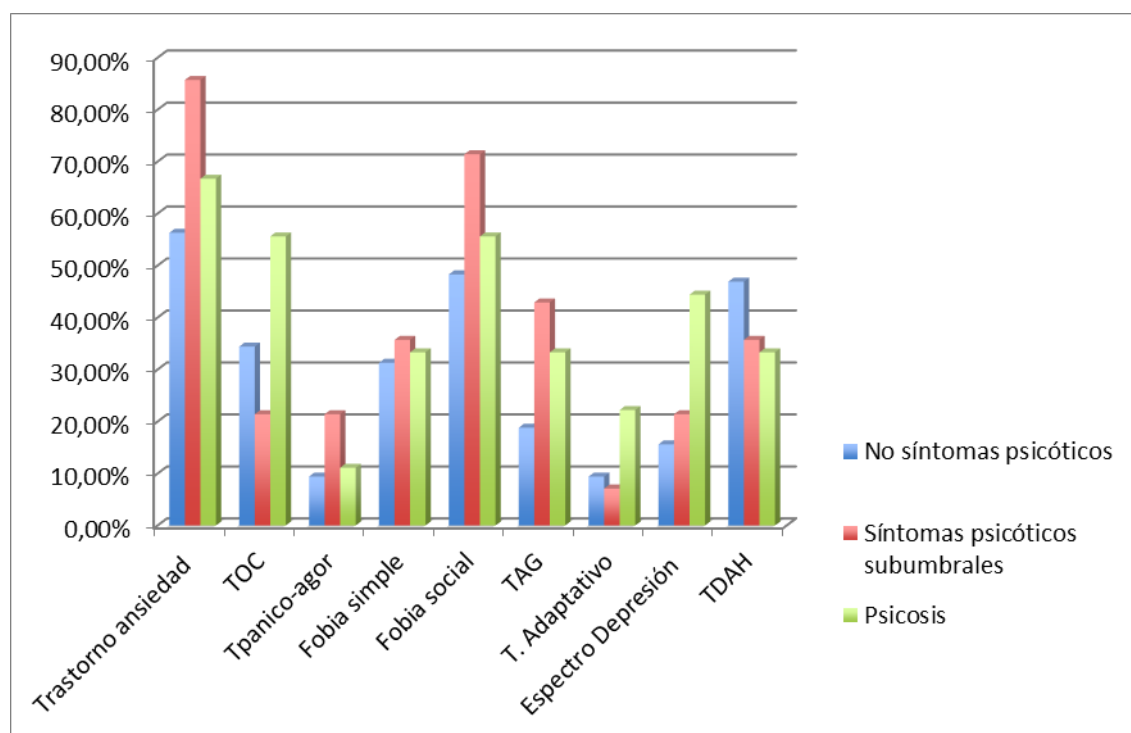
Variables	SSP	SPSU	TP
N	32	14	9
Retraso psicomotor(sí,%)	84,40%	84,60%	88,90%
Retraso en 1^{as} palabras (sí, %)	59,40%	64,30%	100,00%
Dislalia (sí, %)	87,50%	78,60%	77,80%
Retraso en frases (sí,%)	71,00%	78,60%	88,90%
Retraso en lectura (sí, %)	74,20%	78,60%	87,50%
Retraso en escritura (sí,%)	73,30%	78,60%	88,90%

SSP: sin síntomas psicóticos; SPSU: síntomas psicóticos subumbral; TP: trastorno psicótico.

5.2.3. Distribución de las diferentes características a nivel psicopatológico en la muestra clínica y en función de grupos

Se representa en la siguiente figura el porcentaje de trastornos psíquicos en función de la prevalencia-vida existente en cada subconjunto de pacientes.

Figura 11: Proporción de historia de trastornos del eje I según DSM-IV-TR.



TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; TPánico-agor: trastorno del pánico con o sin agorafobia; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; T. Adaptativo: trastorno adaptativo; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

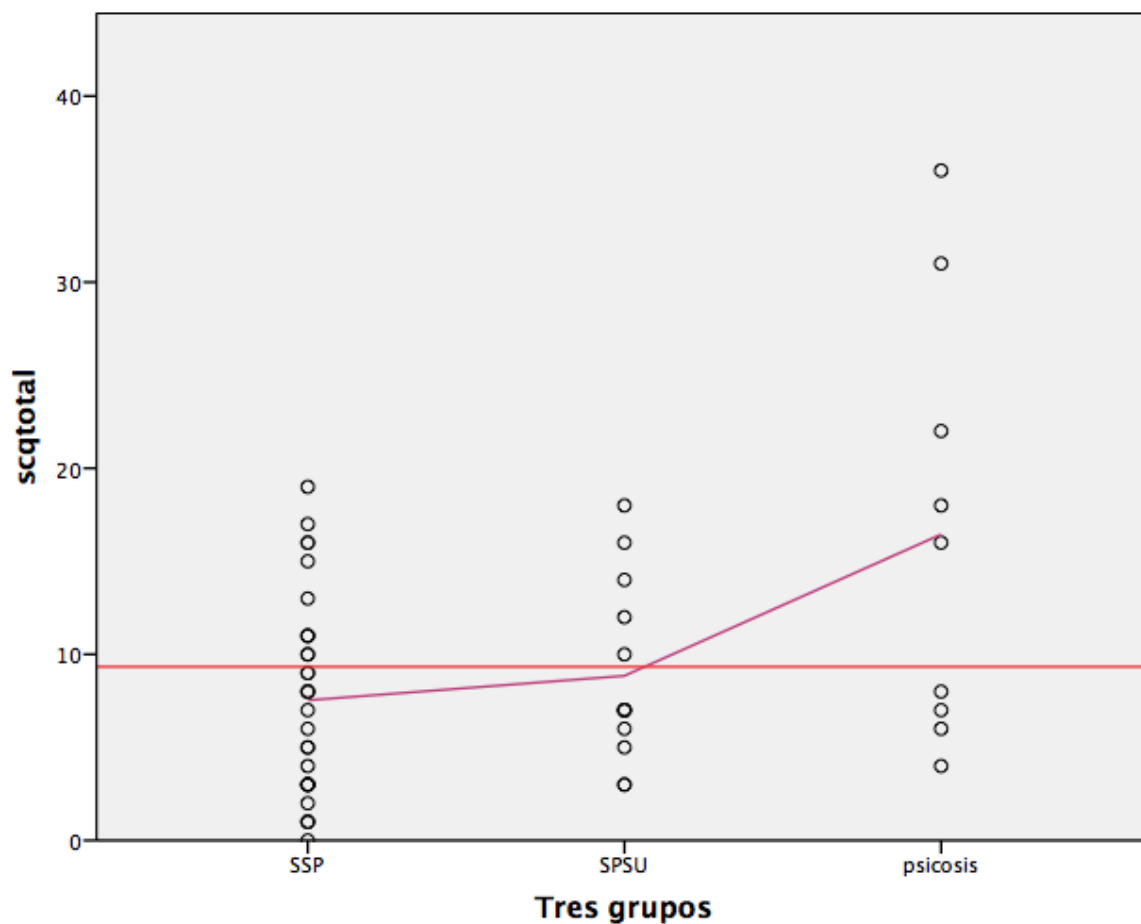
No existió abuso o dependencia de sustancias en ninguno de los grupos de la muestra clínica.

Se exponen los resultados en las puntuaciones en la escala PANSS, puntuación global y en tanto por uno en el anexo 5

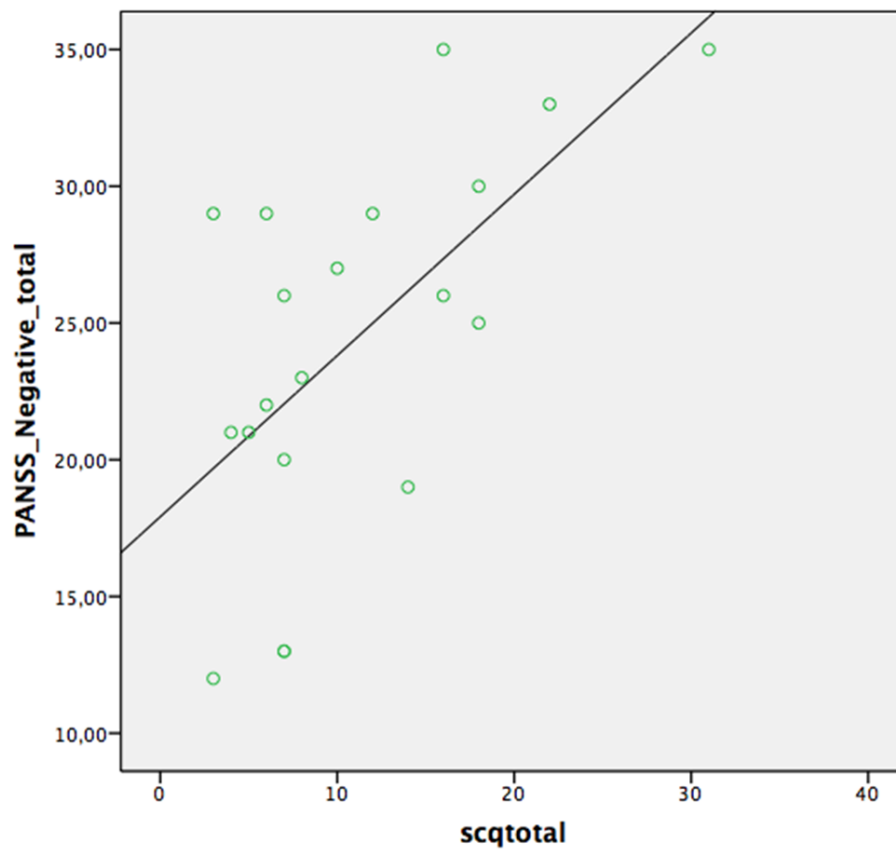
5.2.3.1. Valores del SCQ en los tres grupos de estudio

En la **figura 12** se muestran los valores de la escala SCQ en cada uno de los grupos junto con la puntuación media (línea de color rojo) de la muestra clínica y la línea de interpolación que se corresponde con el valor medio de cada grupo (línea morada). En la **figura 13** se expone la relación entre los valores SCQ y los valores de la subescala negativa de la PANSS.

Figura 12: Distribución de los valores de la escala SCQ en función de la sintomatología psicótica.



SSP: sin síntomas psicóticos; SPSU: síntomas psicóticos atenuados;
TP: trastorno psicótico

Figura 13: Correlación SCQ y PANSS Negativa en los grupos SSP y SPSU.

Se exponen en el anexo 6 los resultados de la escala SDQ y su porcentaje de anormalidad en los diferentes grupos.

5.2.4. Resultados de CIT y subdominios cognitivos

En la **tabla 12** se muestran los valores medio, junto con la desviación típica de los resultados de CI junto con cada uno de sus subdominios en los tres grupos de estudio.

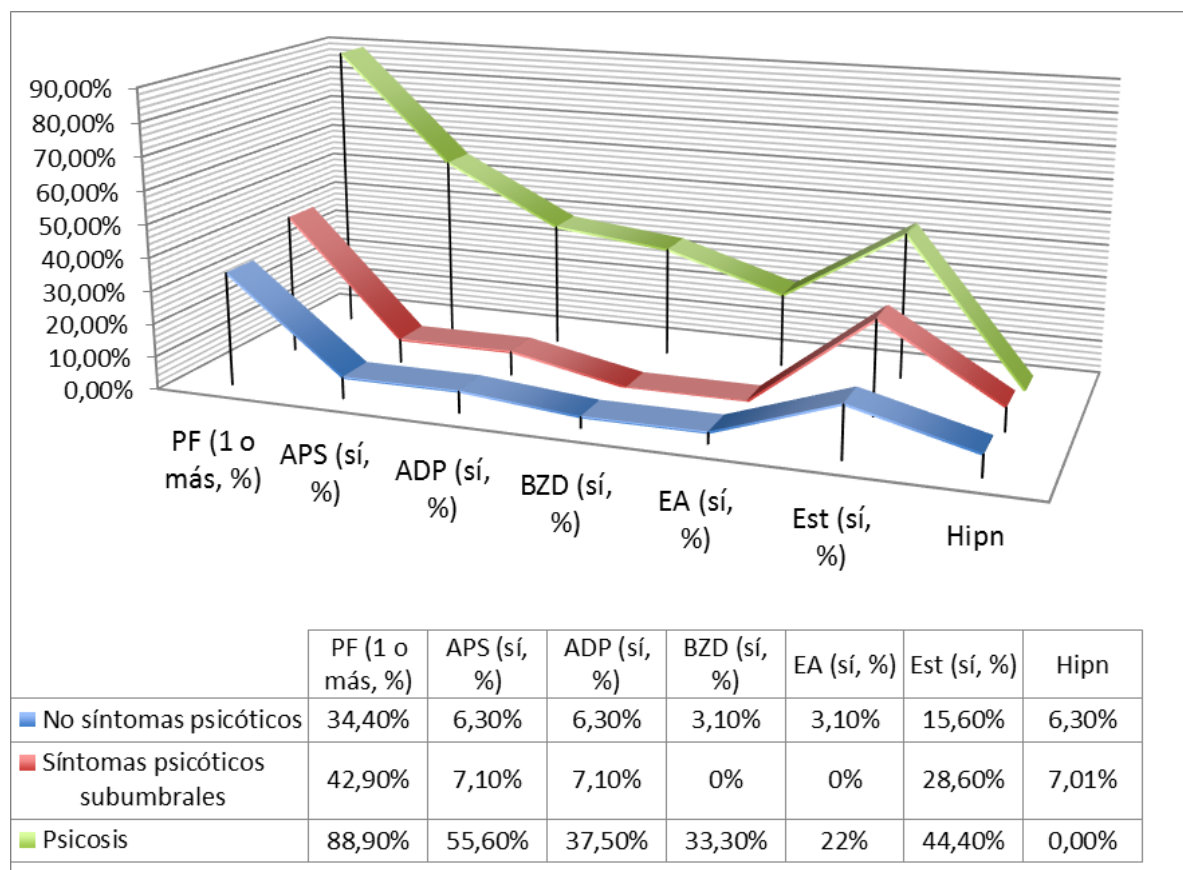
Tabla nº 12: Valores medio de cociente intelectual en los 3 grupos.

		SSP	SPSU	TP
CIT	Media	75,35	68,38	61,17
	DE	14,57	12,30	14,55
CV	Media	81,68	79,45	68,33
	DE	15,25	18,60	13,35
MT	Media	78,90	78,91	72,67
	DE	17,12	13,86	20,16
RP	Media	77,23	71,45	62,50
	DE	19,17	10,32	11,71
VP	Media	82,26	75,83	76,67
	DE	15,01	10,90	16,69

SSP: sin síntomas psicóticos; SPSU: síntomas psicóticos subumbral; TP: trastorno psicótico; CIT: cociente intelectual total; CV: comprensión verbal; MT: memoria de trabajo. RP: razonamiento perceptivo. VP: Velocidad de procesamiento. DE: desviación típica.

5.2.5. Tratamiento psicofarmacológico.

En la **figura 14** se muestra la proporción de pacientes que han tenido previamente o en el momento actual tratamiento con psicofármacos en general, y posteriormente se muestra el porcentaje de pacientes con cada uno de los grupos de psicofármacos más relevantes.

Figura 14: Proporciones en tratamiento psicofarmacológico en cada grupo.

PF: Psicofármacos; APS: antipsicóticos; ADP: antidepresivos; BZD: benzodiazepinas; EA: estabilizadores del ánimo; Est: estimulantes; Hipn: hipnóticos.

5.2.6. Análisis estadístico de las características de la muestra en los tres grupos de estudio

A continuación se exponen las diferencias estadísticamente significativas encontradas en la muestra clínica en función de los tres grupos de estudio y de las variables anteriormente expuestas.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función de sexo, ESEP, complicaciones obstétricas, edades de progenitores al nacimiento, a nivel de retraso en la adquisición de motricidad fina y gruesa.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a comorbilidad, así como en las escalas de cociente intelectual.

Tabla 13: Variables con diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los tres grupos propuestos.

	valor p	V cramer (gl)
n: 55		
Edad	p<0,001*	
Retraso de lenguaje (primeras palabras después de los 2 años) (sí, %)	p<0,05	0,312 (2)
Psicofármacos (uno o más, %)	p<0,05	0,392 (2)
Antipsicóticos (sí, %)	p<0,001	0,571 (2)
Benzodiacepinas (sí, %)	p<0,01	0,447 (2)
Estabilizadores del ánimo (sí, %)	p<0,05	0,332 (2)
SCQ Total	p<0,01**	
SDQ Emocional Padres (anormal, %)	p<0,05	0,419 (2)
SDQ Conducta Padres (anormal, %)	p<0,05	0,414 (2)
SDQ Total Padres (anormal, %)	p<0,05	0,472 (2)

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza VE: varianza explicada; EtaSq: Eta square: TE: tamaño del efecto; gl: grados de libertad; VCramer: Coeficiente V de Cramer.; SCQ: Escala de comunicación social. SDQ: cuestionario de capacidades y dificultades.

Edad* VE: 32,3%; TE: EtaSquare: 0,348

SCQtotal** VE: 17,3%; TE: EtaSquare: 0,205

5.2.6.1. Análisis estadístico por pares de los diferentes grupos

5.2.6.1.1. Comparación entre SSP-SPSU

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables previas, salvo en trastorno de ansiedad con un nivel de significación de $p<0,05$, con un coeficiente V de Cramer de 0,285 con gl: 1, la subescala de conducta de la escala SDQ versión parental con una $p<0,05$ y un coeficiente V de Cramer de 0,419 con un grado de libertad, y SDQ total versión parental con una $p<0,05$, V Cramer: 0,343, gl:1.

5.2.6.1.2. Comparación entre SPSU-TP

No se encontraron igualmente diferencias clínicamente significativas en función de la edad, sexo, ESEP, factores relacionados con el embarazo y parto y a nivel de comorbilidad psiquiátrica. Tampoco se obtuvieron diferencias clínicamente significativas en función de CI total, ni en ninguna de sus subdominios cognitivos.

No se obtuvieron diferencias estadísticas significativas en la subescala de sintomatología negativa de la PANSS.

Los resultados se muestran en la **tabla 14**.

Tabla 14: Variables con diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los subgrupos SPSU-TP.

n: 23	Comparación SPSU-TP			
	valor p	VE (%)	TE EtaSq	V Cramer (gl)
Retraso de lenguaje (primeras palabras después de los 2 años) (sí, %)	p<0,05			0,423 (1)
Psicofármacos (uno o más, %)	p<0,05			0,460 (1)
Antipsicóticos (sí, %)	p<0,05			0,538 (2)
Benzodiacepinas (sí, %)	p<0,05			0,483 (1)
Estabilizadores del ánimo (sí, %)	p<0,05			0,385 (1)
SCQ Total	p<0,05	14,7%	0,187	
SDQ conducta Niño (anormal, %)	p<0,05			0,661 (1)
PANSS Total	p<0,05	33%	0,364	
PANSS Positiva	p<0,05	28,5%;	0,320	
PANSS General	p<0,05	19,6%	0,237	

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza VE: varianza explicada; EtaSq: Eta square: TE: tamaño del efecto; gl: grados de libertad; VCramer: Coeficiente V de Cramer; SCQ: escala de comunicación social; SDQ: cuestionario de capacidades y dificultades.

5.2.6.1.3. Comparación entre SSP-TP

No existieron diferencias estadísticamente significativas en función de sexo, ESEP, complicaciones obstétricas, desarrollo psicomotriz y morbilidad psíquica.

No se evaluó diferencias en PANSS dado que no se realizó dicha escala si no existían síntomas psicóticos subumbrales.

Los resultados se muestran en la **tabla 15**.

Tabla 15: Variables con diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los grupos SSP-TP.

	Comparación SSP-TP			
	valor p	VE (%)	TE EtaSq	VCramer (gl)
n: 41				
Edad	p<0,001	25,5%,	0,273	
Edad madre nacimiento	p<0,05	12,1%;	0,143	
Retraso de lenguaje (primeras palabras después de los 2 años) (sí, %)	p<0,05			0,361 (1)
Psicofármacos (uno o más, %)	p<0,01			0,452 (1)
Antipsicóticos (sí, %)	p<0,001			0,614 (1)
Antidepresivos (sí, %)	p<0,05			0,343 (2)
Benzodiacepinas (sí, %)	p<0,01			0,421 (1)
SCQ Total	p<0,01	20,6%;	0,226	
CIT	p<0,05	10,1%;	0,128	
SDQ Emocional Padres (n=27)	p<0,05			0,430 (1)
SDQ Total Padres (n=27)	p<0,01			0,525 (1)

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza VE: varianza explicada; EtaSq: Eta square: TE: tamaño del efecto; gl: grados de libertad; VCramer: Coeficiente V de Cramer.; CIT: cociente intelectual total; SCQ: escala de comunicación social; SDQ: cuestionario de capacidades y dificultades.

5.2.7. Análisis de Covarianza

Se realizó un ANCOVA controlado por edad (transformado en rango ya que a nivel del grupo de SPSU no sigue una distribución normal), sexo y CIT para las variables con significancia estadística.

Se realizó una correlación entre los diferentes dominios del CI, existiendo una correlación estadísticamente significativa con un valor de relación fuerte cercano al 1 (Anexo 3)

Se obtuvieron los siguientes resultados que se muestran en la **tabla 16**.

Tabla 16: ANCOVA controlado por edad, sexo y CIT.

Variable	Comparación tres grupos (valor p, TE)	SSP-SPSU (valor p, TE)	SSP-TP (valor p, TE)	SPSU-TP (valor p, TE)
PANSS Positiva	p<0,01 (EtaSq: 0,612)	NA	NA	p<0,01 (EtaSq:0,612)
PANSS Negativa	p<0,05 (EtaSq: 0,530)	NA	NA	p<0,05 (EtaSq: 0,530)
PANSS General	p<0,01 (EtaSq: 0,610)	NA	NA	p<0,01 (EtaSq: 0,610)
PANSS Total	p<0,001 (EtaSq: 0,694)	NA	NA	p<0,001 (EtaSq: 0,694)
SCQ Total	p<0,001 (EtaSq: 0,452)	p<0,01 (EtaSq:0,369)	p<0,001 (EtaSq: 0,449)	p<0,05 (EtaSq: 0,553)
SDQ Total Padres	p<0,05 (EtaSq:0,329)	NS	NS	NS
Antipsicóticos pasado o actual	p<0,05 (EtaSq: 0,267)	NS	p<0,01 (EtaSq:0,338)	NS
Trastornos de ansiedad	NS	p<0,05 (Etasq:0,245)	NS	NS

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza VE: varianza explicada; EtaSq: Eta square: TE: tamaño del efecto; gl: grados de libertad; VCramer: Coeficiente V de Cramer.; SCQ: escala de comunicación social. SDQ: cuestionario de capacidades y dificultades. CIT: cociente intelectual total; NA: no aplica; NS: no significativo.

5.3. Desarrollo de un modelo predictivo piloto de grupo

Se estimó un modelo de predicción de grupo mediante una regresión logística binaria en función de 5 variables independientes:

- ✓ SCQ total
- ✓ CO total
- ✓ ESEP
- ✓ Sexo
- ✓ Retraso en la adquisición de las primeras palabras.

No se tuvo en cuenta la edad ya que existe una relación muy significativa con el inicio de episodios psicóticos, y de cara a establecer modelos predictores más allá de la edad, que pudieran indicarnos un mayor riesgo de evolución a psicosis, estableciendo como limitación que al ser un estudio transversal y al estar la edad media en 14,69 años, la pertenencia a los grupos podrían variar en un estudio longitudinal. Igualmente tampoco se expuso el CIT al no contar con un CI premórbido de la muestra clínica, pudiendo presentar menor CI los pacientes con psicosis derivado de la propia psicosis.

5.3.1. Modelo nº1: Uso de variable dicotómica SSP-TP como variable dependiente (N=41)

En este modelo se propuso como variable dependiente el grupo SSP frente a TP y como variables independientes se utilizaron las anteriormente expresadas (SCQ total, CO total, ESEP, sexo y retraso en la adquisición de las primeras palabras).

Únicamente contribuyó de forma significativa al modelo la variable SCQ, con los siguientes resultados:

	B	Significación	Exp (B)	IC
Paso1 (SCQ total)	0,149	0,015	1,160	1,029-1,309

Exp(B): Odds ratio; IC: intervalo de confianza.

El resto de variables no contribuyeron de manera significativa en el mismo.

5.3.2. Modelo n°2: Uso de variable dicotómica SSP-SPSU como variable dependiente (N=46)

En este modelo se propuso como variable dependiente el grupo SSP frente a SPSU y como variables independientes se utilizaron las anteriormente expresadas (SCQ total, CO total, ESEP, sexo y retraso en la adquisición de las primeras palabras).

Ninguna variable contribuyó de manera significativa al modelo.

5.3.3. Modelo n°3: Uso de variable dicotómica SPSU-TP como variable dependiente (N=23)

En este modelo se propuso como variable dependiente el grupo SPSU frente a TP y como variables independientes se utilizaron las anteriormente expresadas (SCQ total, CO total, ESEP, sexo y retraso en la adquisición de las primeras palabras).

Ninguna variable contribuyó de manera significativa al modelo.

5.4. *Bullying* y su relación con la muestra clínica

Se relacionaron las diferentes variables sociodemográficas y clínicas de la muestra con la presencia de acoso escolar (físico y/o emocional) y con maltrato escolar a nivel exclusivamente físico.

La prevalencia de *bullying* en la muestra fue de 49,12%, un 12% si se tiene en cuenta solo el abuso físico de pares. No existió una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos (SSP/SPSU/TP) tanto en abuso físico como emocional.

Los resultados se muestran en la **tabla 17**.

Tabla 17: Relación de variables con la presencia de *bullying* (continúa siguiente página).

Variables	Bullying	Bullying físico
Edad	NS	NS
Sexo (mujer, %)	NS	NS
Etnia caucásica (sí, %)	NS	NS
Peso al nacer	NS	NS
CO total (presencia de una o más CO, %)	NS	NS
CO perinatal	NS	NS
Co prenatal	NS	NS
Consumo de sustancia durante el embarazo (sí, %)	NS	NS
Edad madre nacimiento	NS	NS
Edad padre nacimiento	NS	NS
Retraso Psicomotor	NS	NS
Trastorno del lenguaje (primeras palabras)	NS	NS
Dislalia	NS	p<0,001 (V Cramer: 0,515; gl:1)
Trastorno del lenguaje (frases) (Sí, %)	NS	NS
Retraso lectura	NS	NS
Retraso en la escritura	NS	NS
ESEP (Alto, %)	NS	NS
ESEP_estratificado (Alto-Intermedio-alto)	NS	NS
Tratamiento psicofarmacológico (uno o más, %)	NS	NS
Antipsicóticos	NS	NS
Antidepresivos	NS	NS
Benzodiacepinas	NS	NS
Estabilizadores del ánimo	NS	NS
Estimulantes	NS	NS
Hipnóticos	p<0,05 (V cramer: 0,227; gl:1)	NS

VE: Varianza explicada; EtaSq: Eta square; TE: tamaño del efecto; gl: grados de libertad; VCramer: coeficiente V de Cramer; NS: No significativo; CO: complicaciones obstétricas; ESEP: estatus socioeconómico parental.

Tabla 17: Relación de variables con la presencia de *bullying* (continuación).

Variables	<i>Bullying</i>	<i>Bullying físico</i>
Psicopatología		
Trastornos de ansiedad	p<0,01 (VCramer: 0,382; gl:1)	NS
TOC	p<0,01 (VCramer: 0,384; gl:1)	NS
Trastorno de pánico ± agorafobia	NS	NS
Fobia simple	p<0,05 (VCramer: 0,271; gl:1)	NS
Fobia social	p<0,001 (VCramer: 0,459; gl:1)	NS
TAG	NS	NS
Trastorno adaptativo	NS	NS
Depresión	NS	NS
TDAH	NS	NS
PANSS Total	NS	NS
PANSS Positiva	NS	NS
PANSS Negativa	NS	NS
PANSS General	NS	NS
CIT	NS	NS
CV	NS	NS
MT	p<0,05 (VE: 10,6%; EtaSq: 0,130)	NS
RP	NS	NS
VP	NS	p<0,05 (VE: 7,5%; EtaSq: 0,096)

VE: varianza explicada; EtaSq: Eta square; TE: tamaño del efecto; gl: grados de libertad; VCramer: Coeficiente V de Cramer. NS: no significativo; SCQ: escala de comunicación social. TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; CIT: cociente intelectual total. CV: comprensión verbal; MT: memoria de trabajo. RP: razonamiento perceptivo. VP: Velocidad de procesamiento. DE: desviación típica.

5.5. Resumen de los resultados

5.5.1. Existieron altas proporciones de alteraciones a nivel psicopatológico junto con consumo de psicofármacos. En la estratificación por edad se obtuvieron valores estadísticamente significativos respecto a la prevalencia-vida de trastornos psicóticos, fobia simple y trastornos afectivos, con mayor prevalencia-vida en el grupo de adultos, frente a la presencia de trastorno por déficit de atención e hiperactividad, que fue significativamente mayor en el grupo de menores de 18 años. El cociente intelectual total medio se corresponde con un cociente intelectual límite. Nuestra muestra mostró alta proporción de retraso psicomotor y dificultades en el desarrollo del lenguaje. Se encontraron en la muestra global de niños, adolescentes y adultos con síndrome de delección 22q11.2 proporciones similares de hombres y mujeres.

5.5.2. En el análisis por grupos en función de la sintomatología psicótica hallada en la muestra clínica se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad, con una varianza explicada de aproximadamente el 30%, el retraso en el desarrollo de las primeras palabras, así como los valores del cuestionario de comunicación social y el de capacidades y dificultades, con mayor anormalidad en el grupo de psicosis frente al grupo síntomas psicóticos subumbrales y sin síntomas psicóticos. Igualmente la gravedad en la escala de síntomas psicóticos fue mayor tanto para los síntomas positivos, como también para los síntomas negativos y los generales en el grupo de personas con síndrome de delección 22q11.2 y trastorno psicótico frente al grupo de síntomas psicóticos subumbrales, todo ello demostrando significación estadística. En ambos grupos predominó la sintomatología negativa frente a la positiva y la general.

5.5.3 El análisis exploratorio de modelos predictivos de clasificación en grupos en función de la sintomatología psicótica, en el grupo sin síntomas psicóticos frente al

grupo de trastorno psicótico, obtuvo como variable significativa de predicción el cuestionario de comunicación social (SCQ) con un OR de 1,16.

5.5.4. La presencia de *bullying* se relacionó de manera significativa con la existencia de trastornos de ansiedad, así como la presencia de dislalia con el *bullying* de características físicas.

Discusión

6. Discusión

6.1. Prevalencia-vida de alteraciones psicopatológicas o de trastorno mental en la muestra clínica

6.1.1. Introducción

El primer aspecto importante a destacar es que este es el primer estudio sobre alteraciones psicopatológicas existente en una población de personas con SD22q11 en España.

El dato de mayor relevancia que pone de manifiesto este estudio es la alta tasa de prevalencia de trastornos mentales que presentan los niños, adolescentes y adultos con SD22q11. Como se ha expresado en el apartado de introducción, en las últimas décadas se han publicado un gran número de estudios sobre la interrelación entre SD22q11 y la predisposición para la aparición de psicopatología, vinculándolo con un aumento de la tasa de trastornos de la ansiedad, trastornos afectivos, psicosis, TDAH, TOC y TEA. La prevalencia de trastornos psiquiátricos varía entre los diferentes estudios realizados, en función de la edad media de la muestra, fuentes de reclutamiento y sesgo cultural fundamentalmente (119). Estas cifras son sensiblemente superiores a las que aparecen en muestras de población general.

Se enumeran a continuación los diferentes trastornos psíquicos y su comparativa con otros estudios realizados con personas con SD22q11 y población general.

6.1.2. Trastornos de Ansiedad

Los trastornos psiquiátricos más frecuentes como grupo son los trastornos de ansiedad según la mayoría de los estudios realizados en personas con SD22q11, con una prevalencia promedio estimada del 62,2%, siendo el cuadro más frecuente las fobias específicas (a la oscuridad y a los animales), seguidas del trastorno de ansiedad

generalizada, ansiedad de separación y fobia social (140). En otros estudios se ha objetivado que la prevalencia disminuía con la edad, salvo en lo que se refería al trastorno de pánico, más frecuentes en el sexo femenino, aunque solo adquiriría significación estadística en edad adulta (131, 140). Igualmente se ha estimado en un estudio un riesgo aumentado de presentar correlación entre trastorno de ansiedad y SD22q11 ante la existencia de una discapacidad cognitiva, llegando a un riesgo 2,5 veces mayor frente al que presentaba un cociente intelectual dentro de la normalidad (141).

En relación con la presente muestra, donde se ha obtenido una prevalencia-vida de 65,50%, teniendo en cuenta que se ha eliminado el TOC de este apartado, la proporción de trastornos de ansiedad hubiera resultado aún mayor. Si bien es cierto que el rango de edad difiere del anterior estudio ya que en el presente estudio la edad media de la muestra es de 14,79 frente al anteriormente citado que presenta una edad media de 11,9 (138). No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad o sexo. Por el contrario, se observó una relación significativa, al igual que en el estudio publicado en 2012 (141), con la presencia de un menor CI. Igualmente se ha relacionado de manera significativa, en este estudio, con puntuaciones más elevada en la cuestionario SCQ, lo que nos llevaría a plantearnos si un déficit en el neurodesarrollo y en específico en cognición social, supone una menor adaptación en la relación con pares y mayor ansiedad, hecho que debería estudiarse en un estudio longitudinal, ya que al ser éste un estudio transversal no es posible establecer relaciones de causalidad. Así mismo, los trastornos de ansiedad se relacionaron de manera significativa con la presencia de acoso escolar emocional o físico, no existiendo una relación significativa a nivel estadístico con el *bullying* físico si se toma como entidad aislada, pudiendo ser una consecuencia del mismo y aumentar las dificultades sociales ya de por sí mermadas.

En nuestro estudio el trastorno de ansiedad con mayor prevalencia-vida fue la fobia social, con una mayor prevalencia en el grupo de síntomas psicóticos subumbrales, con una prevalencia estimada del 71,4% en dicho grupo frente al 52,7% de la muestra completa. La prevalencia-vida de la fobia específica fue del 32,70% quedando en segundo lugar por detrás de la fobia social. La presencia de fobia específica se relacionó ($p < 0,05$) con el pertenecer a un ESEP alto o intermedio alto.

Sin embargo, todos estos datos contrastan de manera llamativa con un reciente estudio realizado en Dinamarca publicado en el año 2017, en el cual los trastornos de ansiedad tendrían una incidencia acumulada, a lo largo de 14 años, de un 7,03, menor que los trastornos psicóticos (138). Sin embargo este estudio se basaba en los registros diagnósticos realizados a nivel psiquiátrico daneses, donde el diagnóstico es realizado por psiquiatras a nivel clínico, no incluyendo condiciones menores que no llegan a nivel especializado, y probablemente infraestimando condiciones de mayor levedad y sobreestimando los de mayor gravedad clínica como la existencia de un trastorno psicótico (138), a diferencia del presente estudio, en el que se utilizaron entrevistas semiestructuradas diagnósticas a personas con SD22q11 con o sin demanda explícita por sospecha de psicopatología.

Si se relaciona con población general los resultados son aún más llamativos. En el año 2000 el *International Consortium in Psychiatric Epidemiology (ICPE)* (215), estimó unas prevalencias a lo largo de la vida que variaron ampliamente entre unos países y otros llegando a presentar $> 40\%$ de prevalencia de cualquier trastorno mental en Países Bajos (216) frente al 12% en Turquía. Posteriormente en el año 2007 se publicaron las encuestas realizadas por la *World Health Organization (WHO)'s World Mental Health (WMH)* (217), que estimó una prevalencia a lo largo de la vida entre 4.8-31.0% para trastornos de ansiedad. A nivel de la sociedad española se estimó una

prevalencia-vida del 20% para cualquier trastorno mental, siendo el más prevalente con un 10,5% el episodio depresivo mayor, seguido de la fobia específica (4,52%), la distimia (3,65%) y el trastorno por abuso de alcohol (3,55%). Como grupo, los trastornos de ansiedad son ligeramente más frecuentes que los depresivos según los datos de prevalencia-año (un 6,2 frente a un 4,3%), aunque esta relación se invierte en la prevalencia-vida (un 9,3 frente al 11,4%) (218). Los tres estudios se han realizado en muestras de sujetos mayores de 18 años, el primero con un rango de edad de 18 a 54, el segundo con un rango etario de 18 a 65, y el basado en población española con una edad media de 45,64 años respectivamente. El *ICPE* sugería mediante informes retrospectivos que los trastornos mentales típicamente tenían edades de inicio tempranas, con una mediana estimada de 15 años para trastornos de ansiedad, 21 para trastorno por abuso de sustancias y 26 años para el espectro de trastornos afectivos. Todo ello es de marcada importancia en la comparativa con la muestra presentada, ya que la edad media del estudio es inferior incluso a la edad estimada de inicio de un trastorno de ansiedad y a pesar de ello la prevalencia es 7 veces superior.

6.1.3. Trastorno obsesivo-compulsivo

Respecto al TOC, se decidió evaluarlo como entidad independiente, al no encontrarse en el momento actual, según DSM-5 (143), englobado en el conjunto de trastornos de ansiedad.

Se ha estimado una prevalencia en personas con SD22q11 de un 5,52 % en infancia, con una edad media de aparición de 13,1 años. En otra muestra con cierta similitud a la presente, realizada hace 10 años (con una edad media de 18,3 años) los pacientes presentaban una prevalencia del 32,6% de TOC. Los síntomas más frecuentes que se relacionaron con SD22q11 y TOC fueron: preguntas reiterativas, miedos de

contaminación con compulsiones de lavado, acumulación y coleccionismo, obsesiones de hetero- y autoagresividad (144). En este estudio es de destacar la obtención de una prevalencia-vida de 34,50%, sin diferencias significativas en cuanto a edad, sexo o pertenencia al grupo de trastornos psicóticos, si bien es cierto se objetivó mayor porcentaje de diagnóstico de TOC en el grupo de trastornos psicóticos (55,9%), no llegando a alcanzar significación estadística. Este aumento de prevalencia puede estar en relación con datos previos obtenidos en pacientes con trastornos psicóticos (sin SD22q11) donde la tasa de prevalencia agrupada reportada para TOC fue del 12% y para síntomas obsesivo-compulsivos del 30% (219).

Igualmente la presencia de TOC, en esta muestra clínica, se relacionó significativamente, al igual que en el grupo de trastornos de ansiedad, con la presencia de acoso escolar y con los valores obtenidos en la escala SCQ, a mayor valor, mayor probabilidad de presentar TOC. Podría llevarnos a argumentar que el TOC podría ser el resultado de una patología del neurodesarrollo como se ha hipotetizado en diferentes trabajos previos (220, 221). Igualmente podría estar en relación con un aumento de dificultades en cognición social (SCQ), como un síntoma manifiesto más de alteración en el neurodesarrollo.

Con respecto al TOC en población general, se ha estimado una prevalencia de 2,3% a lo largo de la vida, basada en muestras de sujetos de mayores de 18 años (222). En adolescentes se ha calculado una prevalencia entre 0,35 y 4% en diferentes muestras de diversos países (223), y en una muestra de escolares a nivel de España se estimó una prevalencia del 1,8% de TOC, 5,5 % subclínico (224).

6.1.4. Trastornos afectivos

Con respecto a los trastornos afectivos tipo bipolar en muestra de personas con SD22q11 se ha descrito una prevalencia progresivamente mayor con la edad, consiguiendo aproximadamente un 4% de prevalencia en edad adulta (131). Igualmente, estudios previos han destacado una mayor incidencia de trastornos afectivos de tipo depresivo, presentándose entre un 12-29% de los pacientes, con un pico de incidencia en la adolescencia temprana entre los 12 y 15 años y con mayor proporción de mujeres (131, 140), con una incidencia acumulada (en 14 años) de 14,56 % en el estudio de 2017 de personas con SD22q11 realizado en Dinamarca (138). Se ha considerado que presentan un inicio más precoz que en población general, cuyo pico de incidencia se encuentra en torno a los 30 años, considerándose como factores relacionados los déficits sociales y menores habilidades de resiliencia que predispondrían a una menor baja autoestima y consecuentemente a la aparición de trastornos de ansiedad y depresivos (140).

En el presente estudio se objetivó una prevalencia a lo largo de la vida de 21,80 %, con un diferencia estadísticamente significativa entre la población infantil y adolescente donde el porcentaje de sujetos con patología del espectro afectivo depresivo engloba un 7,3% frente al 64,30% en adultos ($p < 0,01$). Al contrario que muestras previas, no se encontraron diferencias respecto al sexo, con tendencia a la equidad en el diagnóstico. Se objetivaron diferencias significativas en cuanto a CI (anexo 3), lo cual al ser un estudio transversal podría tener dos lecturas diferentes, o bien el presentar un CI limitado les predispone a presentar episodios afectivos tipo depresivo a medida que los requerimientos cognitivos aumentan con la edad, o bien el estado depresivo genera detrimento de CI ya sea puntual o permanente.

En población general se ha estimado una prevalencia-vida de 3.3-21.4% en trastornos del estado de ánimo (ICPE) (215), 10,5% el episodio depresivo mayor en las *WNH surveys* (217). Si tenemos en cuenta que toda esta población general era adulta, con una edad media de aproximadamente 40 años, la prevalencia en nuestro estudio es impactante.

6.1.5. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Las estimaciones realizadas en los diferentes estudios con muestras de personas con SD22q11 son de una prevalencia del 30% en niños y con una disminución al 15,59% en mayores de 18 años, existiendo una diferenciación en sexo manifiesta con un mayor porcentaje diagnóstico en varones (60,87%) frente al 39,13% en mujeres (131). La disminución del porcentaje diagnóstico en adultos podría venir motivada por las dificultades en la determinación de instrumentos evaluadores adecuados. Se estima una tasa de incidencia respecto a cohorte poblacional de 2,03 (138). Como se ha expresado anteriormente existe cierta diferenciación entre el TDAH idiopático y el TDAH en relación a SD22q11, hipotetizándose una mayor prevalencia del subtipo inatento frente al hiperactivo impulsivo o combinado (139). Además, los niños con SD22q11 y TDAH son más propensos a presentar problemas en la relación con pares y a nivel de cognición social, junto con dificultades en pensamiento abstracto, según lo calificado por sus padres frente a los niños con TDAH idiopático, los cuales presentan mayores probabilidades de ser diagnosticados de depresión mayor y trastornos de conducta (112). Actualmente se considera el TDAH como un trastorno del neurodesarrollo y por ello podría tener mayor prevalencia en personas con SD22q11 al afectar la delección a genes implicados en el neurodesarrollo y en el funcionamiento cerebral (225).

Con respecto al TDAH en población general, las tasas de prevalencia varían por criterios diagnósticos, número y tipo de informantes, edad, sexo, así como el grado de discapacidad que conlleva, y en función del tipo de población y cohortes clínicas versus comunitarias, calculándose una prevalencia con un rango amplio desde 2.2% al 17.8% en niños y adolescentes (226) y del 2,8% en adultos en población de diferentes países, 3,3 % en la muestra realizada en España (227). Con respecto a la prevalencia-vida se ha calculado en un 7,11% en un estudio realizado con población canadiense adulta (18-29 años) (228).

En el presente estudio se obtiene una prevalencia-vida del 41,8% de la muestra. Cuando se ha estratificado por edad, objetivamos que la prevalencia en el grupo de niños y adolescentes es mayor con un 51,2% de presencia de TDAH en ese grupo etario, descendiendo a 18,80% en la muestra de adultos, alcanzando significación estadística ($p < 0,05$). Dado que los porcentajes expresan la prevalencia-vida es llamativo objetivar que en el grupo de adultos se obtenga un tercio de la prevalencia que en niños, puede deberse a que el diagnóstico retrospectivo de TDAH en la infancia desde la visión del adulto pueda producir un sesgo de memoria (229), o quizás pueda relacionarse con el incremento de diagnóstico de los últimas décadas del TDAH (230). Se obtuvieron, igualmente, diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, con mayor proporción en varones (60,7%) que en mujeres (22,2%). No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a CI u otras variables de interés. En función de los grupos de estudio de la muestra en función de los síntomas psicóticos existió un 46,9% en el grupo de SSP, 35,9% en SPSU y 33,30% en TP

6.1.6. Trastornos psicóticos

Con respecto a la sintomatología psicótica, en población general se ha estimado una prevalencia de vida de experiencias psicóticas del 5,8%, con un riesgo proyectado a lo largo de la vida del 7,8% (DE: 0,3) (218) y una prevalencia a lo largo de la vida de trastornos psicóticos del 3,06 al 3,48% (233).

Se obtuvo en este estudio una prevalencia-vida de trastorno psicótico de un 16,40%, algo inferior a la prevalencia existente en estudios previos, con un 25,50 % de sujetos con sintomatología psicótica subumbral frente a las estimaciones actuales de riesgo del espectro de trastorno psicótico en SD22q11 oscilando entre 22 y 26% en edad adulta (110, 132, 133), habiéndose estimado una prevalencia de sintomatología psicótica alcanzando o no rango psicótico en menores de 18 años del 26,7% (231). Ello podría estar en relación a la edad media del estudio presentado en esta tesis doctoral, con un valor de 14,79 años, lo que indica que es de especial importancia el seguimiento de estas personas a corto y medio plazo, ya que es al inicio de la adolescencia y en la edad adulta temprana cuando el riesgo de desarrollo de psicosis es mayor.

Con respecto al grupo de pacientes procedentes de UHR, un reciente estudio longitudinal publicado en el año 2016, calcula un riesgo de evolución a psicosis de un 20% a los 2 años con una edad media de debut entre los 14 y los 22 años en el 82,6 % de los casos (130, 134, 135). Lo que hace especialmente vulnerable al grupo de síntomas psicóticos subumbral, aunque el riesgo está presente también en el grupo de sin síntomas psicóticos.

Actualmente se estima que el SD22q11 presenta altas tasas de semiología psicótica, considerándose la variante con mayor riesgo a nivel genético de presentar esquizofrenia (232), comenzando la mayor parte de ellas al final de la adolescencia o juventud temprana (110). Ello podría tener relación con dicho factor genético, el cual puede

generar una alteración en el neurodesarrollo y una predisposición para sufrir episodios psicóticos, por lo que se tienen que tener en cuenta factores estresantes ambientales que puedan desencadenar episodios psicóticos, como por ejemplo, el *bullying*.

En la siguiente tabla se muestra el resumen de los datos obtenidos en este estudio con respecto a los datos de prevalencia vida existentes en población general, en población española y en otras muestras de personas con SD22q11.

Tabla 18: Resumen de las proporciones de los diferentes trastornos psíquicos en personas con 22q11 y población general.

	Población general		Población SD22q11	Población 22q11 en este estudio
	Población global	Población española		
Trastornos de ansiedad	4,8-31% (rango: 18-65)	9,3% (EM: 45,64)	62,2%* (EM: 11,9)	65,50%** (EM: 14,79)
TOC	2,3% (rango:18-65)	1,8%*** (rango: 12-18)	32,6% (EM: 18,3)	34,50% (EM:14,79)
Espectro depresión	3,3-21,4% (rango: 18-65)	11,4% (EM: 45,64)	12-29% (EM: 18,78) (rango 6-68)	21,80% (EM:14,79)
TDAH	7,1% (rango 18-29)	3,3% (rango 18-65)	30% en niños 15,59% adultos	41,8% (EM:14,79)
Síntomas psicóticos Subumbrales	5,8% (EM:45,64)		26;70% (rango: 9-18)	25,50% (EM:14,79)
Trastorno psicótico	3,06-3,48%(233) (rango: 30-80)		25,50***% (rango: 6-68)	16,40 % (EM:14,79)

TOC: trastorno obsesivo compulsivo; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad. SPSU: síntomas psicóticos subumbrales; TP: trastorno psicótico; EM: edad media.

*Incluye TOC; **Sin TOC; *** prevalencia, no prevalencia vida.

6.2. Diferencias encontradas respecto al análisis por grupos en función de sintomatología psicótica

6.2.1. Evaluación de características sociodemográficas y psicopatológicas

Se decidió dividir a los sujetos en función de la presencia de síntomas psicóticos subumbrales o umbrales. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo, CO, consumo de sustancias en embarazo o ESEP. Es de destacar que dado que la edad y el cociente intelectual son factores predisponentes de la aparición de síntomas psicóticos tanto en población general como en población con SD22q11 (110, 115) se decidió controlar los grupos por edad y CI obteniendo diferencias significativas en la gravedad de sintomatología positiva y negativa, y los valores del cuestionario de comunicación social, que mide las habilidades de comunicación con otras personas. Así mismo presentan diferencias significativas en el porcentaje de anormalidad del cuestionario de capacidades y dificultades en la versión de los progenitores en los niños de 4 a 17 años, mostrando mayor porcentaje de anormalidad el grupo de TP, obteniendo significación estadística en el análisis por pares de los tres grupos, con una varianza explicada de 38,3% en el análisis de los tres grupos como conjunto, con un tamaño del efecto de 0,452 (considerado alto, ver anexo 3).

Algunos autores consideran al endofenotipo psicótico procedente de la delección indistinguible del cuadro típico sintomatológico de la esquizofrenia (125), sin embargo, otros autores consideran que existen algunas diferencias (126). De manera característica estudios previos han destacado que la predominancia de síntomas negativos frente a los positivos y una mayor gravedad en los síntomas negativos es una característica clínica de la psicosis en el SD22q11 (234, 235), hecho que se replicó en la muestra presentada,

obteniendo mayor gravedad de sintomatología negativa tanto en el grupo de SPSU como en el grupo de TP, frente a la sintomatología positiva.

Las dificultades de funcionamiento en cognición social o patrones desadaptativos ante frustraciones se han identificado en personas con SD22q11 en una proporción entre el 30 y el 50%, identificándose como factores de riesgo para el desarrollo posterior de un cuadro de esquizofrenia (127-129), así como la existencia de trastornos de ansiedad y/o del estado de ánimo como procesos comórbidos (115, 130, 131). Así se replicó en el estudio un alto porcentaje de trastorno del estado de ánimo comórbido con psicosis, con un porcentaje de 44,4%, frente al 21,40% en SPSU y 15,60% en SSP, no alcanzando valores estadísticamente significativos, por lo que sería recomendable aumentar la muestra de estudio.

En la presente muestra es de destacar la relación existente entre la puntuación de la SCQ con las puntuaciones de las subescalas de la PANSS en especial para sintomatología negativa con $r=0,627$ y $p<0,001$, considerando que la SCQ ofrece una estimación aproximada de cognición social, frente al uso en otros estudios de la subescala de síntomas negativos del cuestionario de personalidad esquizotípica (*negative dimension of the Schizotypal Personality Questionnaire, SPQ*) (236).

6.2.2. Psicosis y CI

En el estudio se planteó la hipótesis que los pacientes con TP presentarían peor rendimiento cognitivo, hecho que fue replicado en el estudio, aunque sólo alcanzaba significación estadística en la comparativa entre TP (61,37) y SSP (75,35), no existiendo diferencias significativas entre TP-SPSU y SSP-SPSU. Este hallazgo podría indicar o bien que un bajo CI predisponga en estos pacientes a una evolución hacia la psicosis (237), o que la propia psicosis produzca un detrimento cognitivo (238).

6.3. Modelo de predicción

Los resultados del modelo exploratorio de predicción realizado mediante regresión logística mostraron la posibilidad de predicción, en el modelo de SSP-TP, de la escala SCQ con una razón de momios (en inglés *odds ratio* (OR)) de 1,16. Por lo que la puntuación SCQ está relacionada con un aumento significativo de riesgo de estar en el grupo de TP frente a no estarlo, con un exceso de riesgo del 16%. Se ha utilizado dicho cuestionario como medidor del neurodesarrollo (valorando el comportamiento social, comunicacional o estereotipado, así como un uso inadecuado del lenguaje), por lo que indica que la presencia de alteraciones del neurodesarrollo se asocia con mayor riesgo de presentar psicosis. De hecho existen estudios que sugieren que las alteraciones precoces a nivel cerebral producen alteraciones dinámicas que se manifiestan a través de trayectorias anómalas cerebrales con posteriores manifestaciones en el neurodesarrollo mucho antes del inicio de los síntomas psicóticos. Por lo que se recomienda la búsqueda de dichas trayectorias anormales y su correlación con fenotipos clínicos (239).

Teniendo en cuenta que se trata de un cuestionario SCQ en autoaplicado por los progenitores sobre el estado de los pacientes a la edad de 4 ó 5 años (bien, de manera retrospectiva o contingente con esa edad en los casos de participantes con 4-5 años), podría ser un instrumento de fácil manejo en personas con SD22q11 para la valoración de alteraciones tempranas del neurodesarrollo.

6.4. *Bullying*

El acoso escolar, *bullying* en inglés, puede definirse como una forma de violencia ejercida por uno o varios alumnos sobre otro u otros compañeros de manera reiterada y sistemática, con intención de hacer daño, sin que medie provocación previa y donde la diferencia de poder entre las partes es evidente, dificultando la posibilidad de defensa por parte de la víctima (240). Aunque ha sufrido cambios a lo largo del tiempo, la definición mantiene sus características diferenciales: la persistencia en el tiempo, la intencionalidad y el desequilibrio de poder entre el agresor y la víctima. Se estima que aproximadamente un 10-15% de los niños lo experimentan durante más de seis meses a lo largo de su vida (240). Esta prevalencia se ve incrementada significativamente en los grupos de niños más vulnerables (discapacidad, problemas de aprendizaje, retraso mental) (241, 242).

Hasta la fecha no existe ningún estudio que evalúe la presencia o no de *bullying* en una muestra de personas con SD22q11, y su relación con factores predisponentes o desencadenantes, siendo estos también una muestra de especial vulnerabilidad, al presentar dificultades en cognición social, y dificultades de resiliencia junto con menor capacidad de afrontamiento. Siendo este estudio el primero publicado sobre este tema con instrumentos validados y método empírico. Sí que se han encontrado publicaciones en diversos foros, en medios de comunicación *on-line*, donde personas con SD22q11 expresan su sufrimiento por ser víctimas de *bullying*. Igualmente existe un libro publicado en el año 2012 *Educating Children With VeloCardioFacial Syndrome* donde se expresa la preocupación y los factores de riesgo que presentan las personas con SD22q11 de padecerlo (243).

La dislalia mostró una relación significativa, con lo que respecta a la presencia de *bullying* físico. Igualmente se objetivó una relación significativa respecto a la presencia

de trastornos de ansiedad, en especial en fobia simple y fobia social, y en sintomatología obsesiva-compulsiva. El presentar fobia social sí que se relacionó de manera estadísticamente significativa con la presencia de *bullying*, no pudiendo determinar si es causa o consecuencia, al ser éste un estudio transversal.

En las hipótesis a estudio se había propuesto la existencia de relación entre sintomatología psicótica y *bullying*, al ser éste un factor de alto estrés emocional que pudiera conllevar el inicio de sintomatología psicótica en una muestra vulnerable, ya que ha sido ampliamente replicado en diferentes estudios que la presencia de traumas en la infancia predispone a mayor riesgo de psicosis en la edad adulta (244) y en concreto se han realizado diferentes estudios que relacionan el *bullying* con el aumento de riesgo de presentar sintomatología psicótica (245, 246). Así mismo se puede especular que un mayor déficit de cognición social predisponiera a presentar *bullying*.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo no relacionan la presencia de *bullying* con la ausencia o presencia de sintomatología psicótica. Si bien es cierto la proporción de *bullying* en la muestra es alto, y la frecuencia de psicosis baja, por lo que se requieren mayores estudios para profundización en la temática.

6.5. Limitaciones al estudio

Este estudio cuenta con ciertas limitaciones que imponen precaución a la hora de interpretar los resultados.

En primer lugar, el número de sujetos participantes es limitado. Se trata de una muestra pequeña, y esto ha podido generar una pérdida de significación estadística en algunos de los datos analizados, dificultando la evaluación intergrupo. A pesar de ello la muestra es relevante a nivel nacional, y para la obtención de mayor número de personas participantes esta muestra forma parte del IBBC a nivel internacional.

Segundo, hay que tener en cuenta que en el análisis por grupo, al tratarse de un estudio transversal, con el tiempo la distribución podría dar lugar a tránsito entre los diferentes grupos, ya sea de SSP a SPSU o TP, o de SPSU a TP, al ser la edad uno de los factores determinantes para el comienzo de sintomatología psicótica, comenzando en especial en adolescencia o juventud temprana. Por ello se convierte en fundamental el realizar un estudio longitudinal de estos pacientes de cara a mejorar las intervenciones a realizar en un futuro y a investigar posibles factores predisponentes al inicio de psicopatología, en especial psicótica.

Tercero, existen diferencias de tamaño de la muestra entre los grupos, lo cual podría haber conllevado ausencia de significación estadística, en especial en el grupo de menor tamaño (TP). Sin embargo, pese al pequeño tamaño en dicho grupo, existieron claras diferencias significativas entre SSP y TP.

Cuarto, se han recogido múltiples datos de manera retrospectiva, lo cual ha podido generar cierto sesgo, en función del rendimiento cognitivo del entrevistado.

Quinto, se han utilizado variables dicotómicas de variables ambientales (antecedentes de CO, ESEP), mediante aproximaciones que tratan de capturar lo mejor posible, los constructos “reales”. Por lo que es posible que estos fenómenos hayan sido medidos de forma parcial y que su categorización haya reducido la sensibilidad para capturar elementos sutiles, pero ha permitido una clasificación pragmática a nivel clínico.

Sexto, a pesar de la relación entre diferentes variables, no es posible realizar una relación causal al ser un estudio transversal, por lo que se torna necesario un estudio longitudinal para complementar diversos aspectos encontrados.

6.6. Fortalezas del estudio

Esta tesis doctoral es el primer estudio realizado a nivel nacional en el ámbito de la psiquiatría en personas con SD22q11.

En ella se pone de manifiesto la alta prevalencia de psicopatología en una muestra de pacientes que fueron enviados a la consulta de genética y salud mental a pesar de no existir una demanda explícita para la derivación salvo la existencia de la CNV.

Por otro lado aporta un modelo predictivo piloto de riesgo de paso a psicosis mediante el SCQ, y a pesar de contar con una limitación importante como es la edad y el ser un estudio transversal, revela la probable relación del espectro psicótico con una alteración a nivel del neurodesarrollo.

Así mismo, estamos ante el primer estudio publicado que aporta información sobre la prevalencia de acoso escolar en una muestra de personas con SD22q11 y su relación con diferentes variables, siendo una muestra de especial vulnerabilidad ante la presencia de malformaciones a nivel facial, dislalia, dificultades cognitivas y, en especial, dificultades en cognición social, en estrecha relación con el *bullying*.

Es importante destacar la alta calidad metodológica aplicada en este estudio, utilizando escalas adecuadamente validadas, tanto en su idioma nativo como en la traducción al castellano. Así mismo todas las evaluaciones fueron realizadas por una única persona adecuadamente formada en las mismas, por lo que no existió sesgo interobservador.

A destacar que los trastornos mentales se encuentran entre los más costosos de todas las clases de enfermedades debido a su alta prevalencia y cronicidad, edad temprana de aparición y deterioro serio resultante generando un índice de años de vida ajustado por discapacidad muy alto (247, 248). Dado que las personas con SD22q11 presentan alto

riesgo de presentar un trastorno mental se necesitan programas de intervención temprana para los mismos.

Además, por todo lo anteriormente expresado, parece necesario un seguimiento estrecho de todos los pacientes de manera preventiva, aunque se encuentren designados al grupo de SSP, y en especial en el grupo de 14 pacientes con SPSU en los próximos 2 años, con la probabilidad de que parte de ellos (aproximadamente un 20%) puedan evolucionar hacia un trastorno psicótico, dado que la edad es un factor determinante para el desarrollo de psicosis. Todo ello se justifica en el hecho de que un diagnóstico temprano y adaptado a las circunstancias personales, mediante la denominada “medicina personalizada” podría llevar a conducir al desarrollo de nuevas opciones de tratamiento para trastornos mentales y mejorar los resultados, consiguiendo una menor pérdida de calidad de vida y de años de vida ajustados por discapacidad (108).

Conclusiones

7. Conclusiones

- 1- Los pacientes con SD22q11 presentan una alta prevalencia de alteraciones psicopatológicas y de prevalencia de trastornos mentales con respecto a los datos de grupos etarios equivalentes de la población general.
- 2- El retraso en el desarrollo psicomotor y del lenguaje se encuentra en proporciones elevadas en SD22q11 con respecto a los datos de grupos etarios equivalentes de la población general.
- 3- Existe una interrelación entre la edad y la aparición de trastornos psicóticos y afectivos, con una media de edad de inicio en adolescencia y adultez temprana.
- 4- En el análisis en función de la presencia de sintomatología psicótica (SSP, SPSU, TP) no existieron relaciones significativas con el sexo, CO, ESEP ni con la existencia de *bullying*.
- 5- En el análisis entre los diferentes grupos creados en función de la sintomatología psicótica (SSP, SPSU, TP) se obtuvo, tras el ANCOVA corregido por edad, sexo y CI, una relación estadísticamente significativa entre el grupo de TP y las dificultades previas a nivel del neurodesarrollo en la infancia, así como alteraciones de regulación emocional, conducta y relación con pares en la infancia y adolescencia. Igualmente, los grupos SPSU y TP, presentaron diferencias estadísticamente significativas en la gravedad de la sintomatología psicótica, tanto a nivel de sintomatología positiva como negativa dentro del espectro de psicosis, existiendo en ambos grupos una predominancia de sintomatología negativa.

- 6- Existió un peor rendimiento cognitivo en el grupo de TP respecto al grupo de SPSU y éste a su vez presentó peor rendimiento respecto al grupo SSP, sin alcanzar esta última diferencia valores significativos.
- 7- La presencia de un trastorno psicótico se relaciona con un mayor consumo de psicofármacos, tanto de antipsicóticos, como de estabilizadores del ánimo, antidepresivos y benzodiacepinas.
- 8- Existió un exceso de riesgo de pertenencia al grupo de trastornos psicóticos ante la presencia de dificultades en el neurodesarrollo en primera infancia (a mayores dificultades mayor riesgo). Estas dificultades incluyeron comportamiento social, comunicacional o estereotipado, así como uso inadecuado del lenguaje, apoyando la hipótesis de la psicosis en personas con SD22q11 como un trastorno del neurodesarrollo.
- 9- El acoso escolar se estimó en una proporción del 47,3% en la muestra clínica, relacionándose fundamentalmente y de manera significativa con la presencia de trastornos de ansiedad y TOC. No se obtuvo una relación significativa entre la presencia de *bullying* y la presencia de síntomas psicóticos.

Bibliografía

Bibliografía

1. Oskarsdottir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child*. 2004;89(2):148-51.
2. Scambler PJ. The 22q11 deletion syndromes. *Hum Mol Genet*. 2000;9(16):2421-6.
3. Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira JC, Dupont C, Alesi V, Gouas L, et al. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn*. 2015;35(8):801-9.
4. Swillen A, McDonald-McGinn D. Developmental trajectories in 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169(2):172-81.
5. Gamazon ER, Stranger BE. The impact of human copy number variation on gene expression. *Brief Funct Genomics*. 2015;14(5):352-7.
6. Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(23):9362-7.
7. Thompson CA, Karelis J, Middleton FA, Gentile K, Coman IL, Radoeva PD, et al. Associations between neurodevelopmental genes, neuroanatomy, and ultra high risk symptoms of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174(3):295-314.
8. Bergbaum A, Ogilvie CM. Autism and chromosome abnormalities-A review. *Clin Anat*. 2016;29(5):620-7.
9. Duyzend MH, Nettle X, Coe BP, Baker C, Nickerson DA, Bernier R, et al. Maternal Modifiers and Parent-of-Origin Bias of the Autism-Associated 16p11.2 CNV. *Am J Hum Genet*. 2016;98(1):45-57.
10. Maynard TM, Haskell GT, Lieberman JA, LaMantia AS. 22q11 DS: genomic mechanisms and gene function in DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *Int J Dev Neurosci*. 2002;20(3-5):407-19.
11. Nussbaum RL. McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Eighth ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
12. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, O'Hare AM, Hu P, Roe BA, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet*. 2000;9(4):489-501.
13. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA*. 1983;249(15):2034-8.
14. Kirov G. CNVs in neuropsychiatric disorders. *Hum Mol Genet*. 2015;24(R1):R45-9.
15. Lindgren V. Genomic imprinting in disorders of growth. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25(3):503-21.
16. Lalande M. Parental imprinting and human disease. *Annu Rev Genet*. 1996;30:173-95.
17. Knoll JH, Nicholls RD, Magenis RE, Graham JM, Jr., Lalande M, Latt SA. Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am J Med Genet*. 1989;32(2):285-90.
18. Hanel ML, Wevrick R. The role of genomic imprinting in human developmental disorders: lessons from Prader-Willi syndrome. *Clin Genet*. 2001;59(3):156-64.
19. Edelmann L, Stankiewicz P, Spiteri E, Pandita RK, Shaffer L, Lupski JR, et al. Two functional copies of the DGCR6 gene are present on human chromosome 22q11 due to a duplication of an ancestral locus. *Genome Res*. 2001;11(2):208-17.
20. Shaikh TH, Kurahashi H, Emanuel BS. Evolutionarily conserved low copy repeats (LCRs) in 22q11 mediate deletions, duplications, translocations, and genomic instability: an update and literature review. *Genet Med*. 2001;3(1):6-13.

21. Bittel DC, Yu S, Newkirk H, Kibiryeva N, Holt A, 3rd, Butler MG, et al. Refining the 22q11.2 deletion breakpoints in DiGeorge syndrome by aCGH. *Cytogenet Genome Res.* 2009;124(2):113-20.
22. Swillen A, Devriendt K, Vantrappen G, Vogels A, Rommel N, Fryns JP, et al. Familial deletions of chromosome 22q11: the Leuven experience. *Am J Med Genet.* 1998;80(5):531-2.
23. Carlson C, Sirotkin H, Pandita R, Goldberg R, McKie J, Wadey R, et al. Molecular definition of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *Am J Hum Genet.* 1997;61(3):620-9.
24. Gothelf D, Frisch A, Michaelovsky E, Weizman A, Shprintzen RJ. Velo-Cardio-Facial Syndrome. *J Ment Health Res Intellect Disabil.* 2009;2(2):149-67.
25. Amati F, Conti E, Novelli A, Bengala M, Diglio MC, Marino B, et al. Atypical deletions suggest five 22q11.2 critical regions related to the DiGeorge/velo-cardio-facial syndrome. *Eur J Hum Genet.* 1999;7(8):903-9.
26. Wadey R, Daw S, Taylor C, Atif U, Kamath S, Halford S, et al. Isolation of a gene encoding an integral membrane protein from the vicinity of a balanced translocation breakpoint associated with DiGeorge syndrome. *Hum Mol Genet.* 1995;4(6):1027-33.
27. Urban AE, Korbelt JO, Selzer R, Richmond T, Hacker A, Popescu GV, et al. High-resolution mapping of DNA copy alterations in human chromosome 22 using high-density tiling oligonucleotide arrays. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(12):4534-9.
28. Portnoi MF. Microduplication 22q11.2: a new chromosomal syndrome. *Eur J Med Genet.* 2009;52(2-3):88-93.
29. Karayiorgou M, Simon TJ, Gogos JA. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(6):402-16.
30. Lindsay EA. Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome. *Nat Rev Genet.* 2001;2(11):858-68.
31. Fokstuen S, Arbenz U, Artan S, Dutly F, Bauersfeld U, Brecevic L, et al. 22q11.2 deletions in a series of patients with non-selective congenital heart defects: incidence, type of defects and parental origin. *Clin Genet.* 1998;53(1):63-9.
32. Eliez S, Antonarakis SE, Morris MA, Dahoun SP, Reiss AL. Parental origin of the deletion 22q11.2 and brain development in velocardiofacial syndrome: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(1):64-8.
33. Goodship J, Cross I, Scambler P, Burn J. Monozygotic twins with chromosome 22q11 deletion and discordant phenotype. *J Med Genet.* 1995;32(9):746-8.
34. Vincent MC, Heitz F, Tricoire J, Bourrouillou G, Kuhlein E, Rolland M, et al. 22q11 deletion in DGS/VCFs monozygotic twins with discordant phenotypes. *Genet Couns.* 1999;10(1):43-9.
35. Carlson BM. *Human Embryology and Developmental Biology.* fifth ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
36. LaMantia AS. Forebrain induction, retinoic acid, and vulnerability to schizophrenia: insights from molecular and genetic analysis in developing mice. *Biol Psychiatry.* 1999;46(1):19-30.
37. LaMantia AS, Bhasin N, Rhodes K, Heemskerk J. Mesenchymal/epithelial induction mediates olfactory pathway formation. *Neuron.* 2000;28(2):411-25.
38. Marin O, Valiente M, Ge X, Tsai LH. Guiding neuronal cell migrations. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(2):a001834.
39. Rakic P. The radial edifice of cortical architecture: from neuronal silhouettes to genetic engineering. *Brain Res Rev.* 2007;55(2):204-19.
40. Marin O, Rubenstein JL. A long, remarkable journey: tangential migration in the telencephalon. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(11):780-90.
41. Cobos I, Borello U, Rubenstein JL. Dlx transcription factors promote migration through repression of axon and dendrite growth. *Neuron.* 2007;54(6):873-88.

42. Solecki DJ, Model L, Gaetz J, Kapoor TM, Hatten ME. Par6alpha signaling controls glial-guided neuronal migration. *Nat Neurosci*. 2004;7(11):1195-203.
43. Psych EC, Akbarian S, Liu C, Knowles JA, Vaccarino FM, Farnham PJ, et al. The PsychENCODE project. *Nat Neurosci*. 2015;18(12):1707-12.
44. Rubinstein M, Patowary A, Stanaway IB, McCord E, Nesbitt RR, Archer M, et al. Association of rare missense variants in the second intracellular loop of NaV1.7 sodium channels with familial autism. *Mol Psychiatry*. 2016.
45. Homberg JR, Kyzar EJ, Scattoni ML, Norton WH, Pittman J, Gaikwad S, et al. Genetic and environmental modulation of neurodevelopmental disorders: Translational insights from labs to beds. *Brain Res Bull*. 2016;125:79-91.
46. Hu WF, Chahrour MH, Walsh CA. The diverse genetic landscape of neurodevelopmental disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2014;15:195-213.
47. Nord AS, Pattabiraman K, Visel A, Rubenstein JL. Genomic perspectives of transcriptional regulation in forebrain development. *Neuron*. 2015;85(1):27-47.
48. Harony-Nicolas H, De Rubeis S, Kolevzon A, Buxbaum JD. Phelan McDermid Syndrome: From Genetic Discoveries to Animal Models and Treatment. *J Child Neurol*. 2015;30(14):1861-70.
49. Grayton HM, Fernandes C, Rujescu D, Collier DA. Copy number variations in neurodevelopmental disorders. *Prog Neurobiol*. 2012;99(1):81-91.
50. Guy JD, Majorski LV, Wallace CJ, Guy MP. The incidence of minor physical anomalies in adult male schizophrenics. *Schizophr Bull*. 1983;9(4):571-82.
51. Turetsky BI, Moberg PJ, Yousem DM, Doty RL, Arnold SE, Gur RE. Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):828-30.
52. Arango C, McMahon RP, Lefkowitz DM, Pearlson G, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Patterns of cranial, brain and sulcal CSF volumes in male and female deficit and nondéficit patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2008;162(2):91-100.
53. Flores G, Morales-Medina JC, Diaz A. Neuronal and brain morphological changes in animal models of schizophrenia. *Behav Brain Res*. 2016;301:190-203.
54. Hayashi-Takagi A. Synapse pathology and translational applications for schizophrenia. *Neurosci Res*. 2016.
55. Serafini G, Pompili M, Borgwardt S, Houenou J, Geoffroy PA, Jardri R, et al. Brain changes in early-onset bipolar and unipolar depressive disorders: a systematic review in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(11):1023-41.
56. McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA)1993.
57. Sedlackova E. [Insufficiency of palatolaryngeal passage as a developmental disorder]. *Cas Lek Cesk*. 1955;94(47-48):1304-7.
58. Sedlackova E. The syndrome of the congenitally shortened velum. The dual innervation of the soft palate. *Folia Phoniatr (Basel)*. 1967;19(6):441-50.
59. AM. D, . Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: concurrence with congenital hypothyroidism. *Birth Defects* 1968;IV(1)::116-21.
60. Cayler GG. Cardiofacial syndrome. Congenital heart disease and facial weakness, a hitherto unrecognized association. *Arch Dis Child*. 1969;44(233):69-75.
61. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, Sidoti EJ, Berkman MD, Argamaso RV, et al. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J*. 1978;15(1):56-62.
62. Strong WB. Familial syndrome of right-sided aortic arch, mental deficiency, and facial dysmorphism. *J Pediatr*. 1968;73(6):882-8.
63. Kinouchi A MK, Ando M, Takao A. Facial appearance of patients with conotruncal anomalies. *Pediatr Jpn* 1976;17:84-7.

64. Robin NH, Shprintzen RJ. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr*. 2005;147(1):90-6.
65. Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E, Williamson R, Goldberg R, Shprintzen R, et al. Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet*. 1992;339(8802):1138-9.
66. Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet*. 1993;30(10):813-7.
67. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet*. 1993;30(10):852-6.
68. Drew LJ, Crabtree GW, Markx S, Stark KL, Chaverneff F, Xu B, et al. The 22q11.2 microdeletion: fifteen years of insights into the genetic and neural complexity of psychiatric disorders. *Int J Dev Neurosci*. 2011;29(3):259-81.
69. Arguello PA, Gogos JA. Modeling madness in mice: one piece at a time. *Neuron*. 2006;52(1):179-96.
70. Inta D, Monyer H, Sprengel R, Meyer-Lindenberg A, Gass P. Mice with genetically altered glutamate receptors as models of schizophrenia: a comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(3):285-94.
71. Belforte JE, Zsiros V, Sklar ER, Jiang Z, Yu G, Li Y, et al. Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes. *Nat Neurosci*. 2010;13(1):76-83.
72. Kellendonk C, Simpson EH, Polan HJ, Malleret G, Vronskaya S, Winiger V, et al. Transient and selective overexpression of dopamine D2 receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. *Neuron*. 2006;49(4):603-15.
73. Arguello PA, Gogos JA. Cognition in mouse models of schizophrenia susceptibility genes. *Schizophr Bull*. 2010;36(2):289-300.
74. Meechan DW, Tucker ES, Maynard TM, LaMantia AS. Diminished dosage of 22q11 genes disrupts neurogenesis and cortical development in a mouse model of 22q11 deletion/DiGeorge syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(38):16434-45.
75. Long KR, Trofatter JA, Ramesh V, McCormick MK, Buckler AJ. Cloning and characterization of a novel human clathrin heavy chain gene (CLTCL). *Genomics*. 1996;35(3):466-72.
76. Holmes SE, Riaz MA, Gong W, McDerimid HE, Sellinger BT, Hua A, et al. Disruption of the clathrin heavy chain-like gene (CLTCL) associated with features of DGS/VCFs: a balanced (21;22)(p12;q11) translocation. *Hum Mol Genet*. 1997;6(3):357-67.
77. Stark KL, Xu B, Bagchi A, Lai WS, Liu H, Hsu R, et al. Altered brain microRNA biogenesis contributes to phenotypic deficits in a 22q11-deletion mouse model. *Nat Genet*. 2008;40(6):751-60.
78. Merscher S, Funke B, Epstein JA, Heyer J, Puech A, Lu MM, et al. TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell*. 2001;104(4):619-29.
79. Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 1998;155(6):835-7.
80. Bassett AS, Chow EW. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;46(7):882-91.
81. Torres F, Barbosa M, Maciel P. Recurrent copy number variations as risk factors for neurodevelopmental disorders: critical overview and analysis of clinical implications. *J Med Genet*. 2016;53(2):73-90.
82. Maynard TM, Haskell GT, Peters AZ, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS. A comprehensive analysis of 22q11 gene expression in the developing and adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(24):14433-8.

83. Axelrod J, Tomchick R. Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J Biol Chem.* 1958;233(3):702-5.
84. Chong BS, Mersfelder TL. Entacapone. *Ann Pharmacother.* 2000;34(9):1056-65.
85. Boot E, Booij J, Zinkstok J, Abeling N, de Haan L, Baas F, et al. Disrupted dopaminergic neurotransmission in 22q11 deletion syndrome. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(6):1252-8.
86. Matsumoto M, Weickert CS, Akil M, Lipska BK, Hyde TM, Herman MM, et al. Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience.* 2003;116(1):127-37.
87. Lundstrom K, Tenhunen J, Tilgmann C, Karhunen T, Panula P, Ulmanen I. Cloning, expression and structure of catechol-O-methyltransferase. *Biochim Biophys Acta.* 1995;1251(1):1-10.
88. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):549-62.
89. Moncrieff J. A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis. *Harv Rev Psychiatry.* 2009;17(3):214-25.
90. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(8):776-86.
91. Dickinson D, Elvevag B. Genes, cognition and brain through a COMT lens. *Neuroscience.* 2009;164(1):72-87.
92. Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(10):818-27.
93. Handoko HY, Nyholt DR, Hayward NK, Nertney DA, Hannah DE, Windus LC, et al. Separate and interacting effects within the catechol-O-methyltransferase (COMT) are associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2005;10(6):589-97.
94. Fraguas D, Diaz-Caneja CM, Corripio I, Gonzalez-Pinto A, Lobo A, Bioque M, et al. Gene-environment interaction as a predictor of early adjustment in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2017.
95. Raux G, Bumsel E, Hecketsweiler B, van Amelsvoort T, Zinkstok J, Manouvrier-Hanu S, et al. Involvement of hyperprolinemia in cognitive and psychiatric features of the 22q11 deletion syndrome. *Hum Mol Genet.* 2007;16(1):83-91.
96. Phang JM, Liu W, Zabirnyk O. Proline metabolism and microenvironmental stress. *Annu Rev Nutr.* 2010;30:441-63.
97. Willis A, Bender HU, Steel G, Valle D. PRODH variants and risk for schizophrenia. *Amino Acids.* 2008;35(4):673-9.
98. Liu H, Heath SC, Sobin C, Roos JL, Galke BL, Blundell ML, et al. Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(6):3717-22.
99. Fremeau RT, Jr., Caron MG, Blakely RD. Molecular cloning and expression of a high affinity L-proline transporter expressed in putative glutamatergic pathways of rat brain. *Neuron.* 1992;8(5):915-26.
100. Henzi V, Reichling DB, Helm SW, MacDermott AB. L-proline activates glutamate and glycine receptors in cultured rat dorsal horn neurons. *Mol Pharmacol.* 1992;41(4):793-801.
101. Paterlini M, Zakharenko SS, Lai WS, Qin J, Zhang H, Mukai J, et al. Transcriptional and behavioral interaction between 22q11.2 orthologs modulates schizophrenia-related phenotypes in mice. *Nat Neurosci.* 2005;8(11):1586-94.
102. Gogos JA, Santha M, Takacs Z, Beck KD, Luine V, Lucas LR, et al. The gene encoding proline dehydrogenase modulates sensorimotor gating in mice. *Nat Genet.* 1999;21(4):434-9.
103. Kates WR, Miller AM, Abdulsabur N, Antshel KM, Conchelos J, Fremont W, et al. Temporal lobe anatomy and psychiatric symptoms in velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(5):587-95.

104. Deboer T, Wu Z, Lee A, Simon TJ. Hippocampal volume reduction in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome is associated with cognitive impairment. *Behav Brain Funct.* 2007;3:54.
105. Gothelf D, Schaer M, Eliez S. Genes, brain development and psychiatric phenotypes in velo-cardio-facial syndrome. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):59-68.
106. Sun H, Yushkevich PA, Zhang H, Cook PA, Duda JT, Simon TJ, et al. Shape-based normalization of the corpus callosum for DTI connectivity analysis. *IEEE Trans Med Imaging.* 2007;26(9):1166-78.
107. Simon TJ, Ding L, Bish JP, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Gee J. Volumetric, connective, and morphologic changes in the brains of children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: an integrative study. *Neuroimage.* 2005;25(1):169-80.
108. Fraguas D, Diaz-Caneja CM, State MW, O'Donovan MC, Gur RE, Arango C. Mental disorders of known aetiology and precision medicine in psychiatry: a promising but neglected alliance. *Psychol Med.* 2017;47(2):193-7.
109. Rees E, Walters JT, Georgieva L, Isles AR, Chambert KD, Richards AL, et al. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry.* 2014;204(2):108-14.
110. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(10):940-5.
111. Chow EW, Watson M, Young DA, Bassett AS. Neurocognitive profile in 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006;87(1-3):270-8.
112. Tang KL, Antshel KM, Fremont WP, Kates WR. Behavioral and Psychiatric Phenotypes in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2015;36(8):639-50.
113. Furniss F, Biswas AB, Gumber R, Singh N. Cognitive phenotype of velocardiofacial syndrome: a review. *Res Dev Disabil.* 2011;32(6):2206-13.
114. De Smedt B, Swillen A, Devriendt K, Fryns JP, Verschaffel L, Ghesquiere P. Mathematical disabilities in children with velo-cardio-facial syndrome. *Neuropsychologia.* 2007;45(5):885-95.
115. Vorstman JA, Breetvelt EJ, Duijff SN, Eliez S, Schneider M, Jalbrzikowski M, et al. Cognitive decline preceding the onset of psychosis in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(4):377-85.
116. Simon TJ, Bish JP, Bearden CE, Ding L, Ferrante S, Nguyen V, et al. A multilevel analysis of cognitive dysfunction and psychopathology associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome in children. *Dev Psychopathol.* 2005;17(3):753-84.
117. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(3):201-15.
118. Henry JC, van Amelsvoort T, Morris RG, Owen MJ, Murphy DG, Murphy KC. An investigation of the neuropsychological profile in adults with velo-cardio-facial syndrome (VCFS). *Neuropsychologia.* 2002;40(5):471-8.
119. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a distinctive behavioral phenotype. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000;6(2):142-7.
120. Swillen A, Vandeputte L, Cracco J, Maes B, Ghesquiere P, Devriendt K, et al. Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Child Neuropsychol.* 1999;5(4):230-41.
121. Oskarsdottir S, Belfrage M, Sandstedt E, Viggedal G, Uvebrant P. Disabilities and cognition in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(3):177-84.
122. Swillen A, Devriendt K, Legius E, Eyskens B, Dumoulin M, Gewillig M, et al. Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *J Med Genet.* 1997;34(6):453-8.

123. Jalbrzikowski M, Carter C, Senturk D, Chow C, Hopkins JM, Green MF, et al. Social cognition in 22q11.2 microdeletion syndrome: relevance to psychosis? *Schizophr Res.* 2012;142(1-3):99-107.
124. Shashi V, Veerapandiyan A, Schoch K, Kwapil T, Keshavan M, Ip E, et al. Social skills and associated psychopathology in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: implications for interventions. *J Intellect Disabil Res.* 2012;56(9):865-78.
125. Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry.* 2003;160(9):1580-6.
126. Tang SX, Moore TM, Calkins ME, Yi JJ, Savitt A, Kohler CG, et al. The Psychosis Spectrum in 22q11.2 Deletion Syndrome Is Comparable to That of Nondeleted Youths. *Biol Psychiatry.* 2016.
127. Baker KD, Skuse DH. Adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: psychopathology in an at-risk group. *Br J Psychiatry.* 2005;186:115-20.
128. Debbane M, Glaser B, David MK, Feinstein C, Eliez S. Psychotic symptoms in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: Neuropsychological and behavioral implications. *Schizophr Res.* 2006;84(2-3):187-93.
129. Gothelf D, Feinstein C, Thompson T, Gu E, Penniman L, Van Stone E, et al. Risk factors for the emergence of psychotic disorders in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007;164(4):663-9.
130. Gothelf D, Schneider M, Green T, Debbane M, Frisch A, Glaser B, et al. Risk factors and the evolution of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome: a longitudinal 2-site study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(11):1192-203 e3.
131. Schneider M, Debbane M, Bassett AS, Chow EW, Fung WL, van den Bree M, et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry.* 2014;171(6):627-39.
132. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(2):332-9 e1.
133. Fung WL, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, Chow EW, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2015;17(8):599-609.
134. Schneider M, Armando M, Pontillo M, Vicari S, Debbane M, Schultze-Lutter F, et al. Ultra high risk status and transition to psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *World Psychiatry.* 2016;15(3):259-65.
135. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry.* 2015;30(3):405-16.
136. Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, Marion RW. Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet.* 1992;42(1):141-2.
137. Bassett AS, Chow EW, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;138(4):307-13.
138. Hoeffding LK, Trabjerg BB, Olsen L, Mazin W, Sparso T, Vangkilde A, et al. Risk of Psychiatric Disorders Among Individuals With the 22q11.2 Deletion or Duplication: A Danish Nationwide, Register-Based Study. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(3):282-90.
139. Antshel KM, Faraone SV, Fremont W, Monuteaux MC, Kates WR, Doyle A, et al. Comparing ADHD in velocardiofacial syndrome to idiopathic ADHD: a preliminary study. *J Atten Disord.* 2007;11(1):64-73.
140. Fabbro A, Rizzi E, Schneider M, Debbane M, Eliez S. Depression and anxiety disorders in children and adolescents with velo-cardio-facial syndrome (VCFS). *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2012;21(7):379-85.

141. Jolin EM, Weller RA, Weller EB. Occurrence of affective disorders compared to other psychiatric disorders in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *J Affect Disord.* 2012;136(3):222-8.
142. DSM-IV-TR. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th Text-Reviewed ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
143. DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
144. Gothelf D, Presburger G, Zohar AH, Burg M, Nahmani A, Frydman M, et al. Obsessive-compulsive disorder in patients with velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;126B(1):99-105.
145. Papolos DF, Faedda GL, Veit S, Goldberg R, Morrow B, Kucherlapati R, et al. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *Am J Psychiatry.* 1996;153(12):1541-7.
146. Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdottir S, Gillberg C. Autism, ADHD, mental retardation and behavior problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome. *Res Dev Disabil.* 2009;30(4):763-73.
147. Antshel KM, Aneja A, Strunge L, Peebles J, Fremont WP, Stallone K, et al. Autistic spectrum disorders in velo-cardio facial syndrome (22q11.2 deletion). *J Autism Dev Disord.* 2007;37(9):1776-86.
148. Fiksinski AM, Breetvelt EJ, Duijff SN, Bassett AS, Kahn RS, Vorstman JA. Autism Spectrum and psychosis risk in the 22q11.2 deletion syndrome. Findings from a prospective longitudinal study. *Schizophr Res.* 2017.
149. Ensenauer RE, Adeyinka A, Flynn HC, Michels VV, Lindor NM, Dawson DB, et al. Microduplication 22q11.2, an emerging syndrome: clinical, cytogenetic, and molecular analysis of thirteen patients. *Am J Hum Genet.* 2003;73(5):1027-40.
150. Hassed SJ, Hopcus-Niccum D, Zhang L, Li S, Mulvihill JJ. A new genomic duplication syndrome complementary to the velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *Clin Genet.* 2004;65(5):400-4.
151. Wentzel C, Fernstrom M, Ohrner Y, Anneren G, Thuresson AC. Clinical variability of the 22q11.2 duplication syndrome. *Eur J Med Genet.* 2008;51(6):501-10.
152. Wenger TL, Miller JS, DePolo LM, de Marchena AB, Clements CC, Emanuel BS, et al. 22q11.2 duplication syndrome: elevated rate of autism spectrum disorder and need for medical screening. *Mol Autism.* 2016;7:27.
153. Rees E, Kirov G, Sanders A, Walters JT, Chambert KD, Shi J, et al. Evidence that duplications of 22q11.2 protect against schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2014;19(1):37-40.
154. Firth HV. 22q11.2 Duplication. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LH, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA)1993.
155. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4.
156. Hollingshead AB, Redlich FC. Social class and mental illness: a community study. 1958. *Am J Public Health.* 2007;97(10):1756-7.
157. Lewis SW, Murray RM. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1987;21(4):413-21.
158. O'Callaghan E, Larkin C, Waddington JL. Obstetric complications in schizophrenia and the validity of maternal recall. *Psychol Med.* 1990;20(1):89-94.
159. Borrajo RH, Zandio M, Zarzuela A, Serrano JF, Peralta V, Cuesta MJ, et al. Hidalgo Borrajo, R., et al., Validity of maternal recall of obstetric complications in mothers of patients with schizophrenia spectrum disorders and their healthy siblings, *Schizophr. Res.* (2010), doi:10.1016/j.schres.2010.09.017. *Schizophr Res.* 2011;126(1-3):308-9.

160. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(7):980-8.
161. First, MB., Spitzer, RL, Gibbon M, Williams, JB. Guía del usuario para la entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV. Washington, D.C: Masson; 1999.
162. First MB, Spitzer, Robert L, Gibbon Miriam, and Williams, Janet B.W. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P) In: Research B, editor. New York: New York State Psychiatric Institute; 2002.
163. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1982;8(3):470-84.
164. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38(5):581-6.
165. Goodman R, Meltzer H, Bailey V. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a pilot study on the validity of the self-report version. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1998;7(3):125-30.
166. Goodman A, Goodman R. Strengths and difficulties questionnaire as a dimensional measure of child mental health. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(4):400-3.
167. Goodman A, Goodman R. Population mean scores predict child mental disorder rates: validating SDQ prevalence estimators in Britain. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52(1):100-8.
168. Goodman R, Renfrew D, Mullick M. Predicting type of psychiatric disorder from Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) scores in child mental health clinics in London and Dhaka. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9(2):129-34.
169. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28-37.
170. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel R. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *Br J Psychiatry*. 2005;187:366-71.
171. Lindenmayer JP, Czobor P, Alphas L, Nathan AM, Anand R, Islam Z, et al. The InterSePT scale for suicidal thinking reliability and validity. *Schizophr Res*. 2003;63(1-2):161-70.
172. Berument SK, Rutter M, Lord C, Pickles A, Bailey A. Autism screening questionnaire: diagnostic validity. *Br J Psychiatry*. 1999;175:444-51.
173. Halls G, Cooper PJ, Creswell C. Social communication deficits: Specific associations with Social Anxiety Disorder. *J Affect Disord*. 2015;172:38-42.
174. Chesnut SR, Wei T, Barnard-Brak L, Richman DM. A meta-analysis of the social communication questionnaire: Screening for autism spectrum disorder. *Autism*. 2016.
175. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
176. Ramos-Brieva JA, Cordero Villafafila A. [Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1986;14(4):324-34.
177. Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition). National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Leicester (UK)2010.
178. Kovacs M. The Children's Depression Inventory,. Multi-Health Systems, editor. NY, USA1992.
179. V Del Barrio MC. CDI. Inventario de depresión infantil. . Ediciones T, editor. Madrid2004.
180. Alexopoulos G. Guide to Assessment Scales in Major Depressive Disorder. Switzerland Springer International Publishing 2014.
181. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.
182. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, et al. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(10):366-71.

183. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(11):1006-11.
184. Vega-Dienstmaier JM, Sal YRHJ, Mazzotti Suarez G, Vidal H, Guimas B, Adrianzen C, et al. [Validation of a version in Spanish of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002;30(1):30-5.
185. Scahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, Ort SI, King RA, Goodman WK, et al. Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(6):844-52.
186. Gallant J, Storch EA, Merlo LJ, Ricketts ED, Geffken GR, Goodman WK, et al. Convergent and discriminant validity of the Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale-Symptom Checklist. *J Anxiety Disord*. 2008;22(8):1369-76.
187. Ulloa RE, de la Pena F, Higuera F, Palacios L, Nicolini H, Avila JM. [Validity and reliability of the Spanish version of Yale-Brown obsessive-compulsive rating scale for children and adolescents]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32(4):216-21.
188. CK C. *Conners' Rating Scales*. Toronto, Ontario: Multi-Health Systems; 1989.
189. Farre-Riba A, Narbona J. [Conners' rating scales in the assessment of attention deficit disorder with hyperactivity (ADHD). A new validation and factor analysis in Spanish children]. *Rev Neurol*. 1997;25(138):200-4.
190. Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol*. 1998;26(4):257-68.
191. Janca A, Kastrup M, Katschnig H, Lopez-Ibor JJ, Jr., Mezzich JE, Sartorius N. The World Health Organization Short Disability Assessment Schedule (WHO DAS-S): a tool for the assessment of difficulties in selected areas of functioning of patients with mental disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1996;31(6):349-54.
192. Niv N, Cohen AN, Sullivan G, Young AS. The MIRECC version of the Global Assessment of Functioning scale: reliability and validity. *Psychiatr Serv*. 2007;58(4):529-35.
193. Pedersen G, Karterud S. The symptom and function dimensions of the Global Assessment of Functioning (GAF) scale. *Compr Psychiatry*. 2012;53(3):292-8.
194. Dyrborg J, Larsen FW, Nielsen S, Byman J, Nielsen BB, Gautre-Delay F. The Children's Global Assessment Scale (CGAS) and Global Assessment of Psychosocial Disability (GAPD) in clinical practice--substance and reliability as judged by intraclass correlations. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2000;9(3):195-201.
195. Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, McFarlane CA, Francey S, Harrigan S, et al. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;172(33):14-20.
196. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Somjee L, Markovich PJ, Stein K, et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry*. 2002;159(5):863-5.
197. Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, et al. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q*. 1999;70(4):273-87.
198. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
199. Peralta Martin V, Cuesta Zorita MJ. [Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1994;22(4):171-7.
200. Haddock G, McCarron J, Tarrier N, Faragher EB. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychol Med*. 1999;29(4):879-89.

201. Gonzalez JC, Sanjuan J, Canete C, Echanove MJ, Leal C. [Evaluation of auditory hallucinations: the PSYRATS scale]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2003;31(1):10-7.
202. Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res*. 1967;11(2):213-8.
203. Pan LA, Goldstein TR, Rooks BT, Hickey M, Fan JY, Merranko J, et al. The Relationship Between Stressful Life Events and Axis I Diagnoses Among Adolescent Offspring of Probands With Bipolar and Non-Bipolar Psychiatric Disorders and Healthy Controls: The Pittsburgh Bipolar Offspring Study (BIOS). *J Clin Psychiatry*. 2017.
204. Klomek AB, Sourander A, Elonheimo H. Bullying by peers in childhood and effects on psychopathology, suicidality, and criminality in adulthood. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(10):930-41.
205. Wechsler D. WAIS-III: Escala de Inteligencia Wechsler Para Adultos-III. Madrid, Spain 2001.
206. Wechsler D. WISC-IV: escala de inteligencia Wechsler para niños IV. Madrid: TEA; 2005.
207. Russell D. In search of underlying dimensions: The use (and abuse) of factor analysis in Personality and Social Psychology Bulletin. *Personality and Social Psychology Bulletin*. 2002;28(12):1629-46.
208. Erceg-Hurn DM, Mirosevich VM. Modern robust statistical methods: an easy way to maximize the accuracy and power of your research. *Am Psychol*. 2008;63(7):591-601.
209. Nimon KF. Statistical assumptions of substantive analyses across the general linear model: a mini-review. *Front Psychol*. 2012;3:322.
210. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rossler A, Schultze-Lutter F, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):107-20.
211. Schultze-Lutter F, Debbané M, Theodoridou A, Wood SJ, Raballo A, Michel C, et al. Revisiting the Basic Symptom Concept: Toward Translating Risk Symptoms for Psychosis into Neurobiological Targets. *Front Psychiatry*. 2016;7:9.
212. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* 2nd ed. Hillsdale, N.J. :: L. Erlbaum Associates; 1988.
213. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30(3):323-38.
214. Chan V. Schizophrenia and Psychosis: Diagnosis, Current Research Trends, and Model Treatment Approaches with Implications for Transitional Age Youth. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2017;26(2):341-66.
215. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Bull World Health Organ*. 2000;78(4):413-26.
216. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1998;33(12):587-95.
217. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, R DEG, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. 2007;6(3):168-76.
218. Haro JM, Palacin C, Vilagut G, Martinez M, Bernal M, Luque I, et al. [Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study]. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(12):445-51.
219. Swets M, Dekker J, van Emmerik-van Oortmerssen K, Smid GE, Smit F, de Haan L, et al. The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates. *Schizophr Res*. 2014;152(2-3):458-68.

220. Huyser C, Veltman DJ, de Haan E, Boer F. Paediatric obsessive-compulsive disorder, a neurodevelopmental disorder? Evidence from neuroimaging. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(6):818-30.
221. Rosenberg DR, Keshavan MS. A.E. Bennett Research Award. Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 1998;43(9):623-40.
222. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry.* 2010;15(1):53-63.
223. Fogel J. An epidemiological perspective of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Can Child Adolesc Psychiatr Rev.* 2003;12(2):33-6.
224. Canals J, Hernandez-Martinez C, Cosi S, Voltas N. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in Spanish school children. *J Anxiety Disord.* 2012;26(7):746-52.
225. Panzer A, Viljoen M. Supportive neurodevelopmental evidence for ADHD as a developmental disorder. *Med Hypotheses.* 2005;64(4):755-8.
226. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr.* 2007;166(2):117-23.
227. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, Adamowski T, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2017;9(1):47-65.
228. Yallop L, Brownell M, Chateau D, Walker J, Warren M, Bailis D, et al. Lifetime Prevalence of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Young Adults: Examining Variations in the Socioeconomic Gradient. *Can J Psychiatry.* 2015;60(10):432-40.
229. Otzen CMT. Bias in Clinical Research. *Int J Morphol.* 2015;33(3):8.
230. Garfield CF, Dorsey ER, Zhu S, Huskamp HA, Conti R, Dusetzina SB, et al. Trends in attention deficit hyperactivity disorder ambulatory diagnosis and medical treatment in the United States, 2000-2010. *Acad Pediatr.* 2012;12(2):110-6.
231. Vorstman JA, Morcus ME, Duijff SN, Klaassen PW, Heineman-de Boer JA, Beemer FA, et al. The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(9):1104-13.
232. Van L, Boot E, Bassett AS. Update on the 22q11.2 deletion syndrome and its relevance to schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2017;30(3):191-6.
233. Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsa E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(1):19-28.
234. Schneider M, Van der Linden M, Menghetti S, Glaser B, Debbane M, Eliez S. Predominant negative symptoms in 22q11.2 deletion syndrome and their associations with cognitive functioning and functional outcome. *J Psychiatr Res.* 2014;48(1):86-93.
235. Schneider M, Van der Linden M, Glaser B, Rizzi E, Dahoun SP, Hinard C, et al. Preliminary structure and predictive value of attenuated negative symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *Psychiatry Res.* 2012;196(2-3):277-84.
236. Schneider M, Van der Linden M, Menghetti S, Debbane M, Eliez S. Negative and paranoid symptoms are associated with negative performance beliefs and social cognition in 22q11.2 deletion syndrome. *Early Interv Psychiatry.* 2017;11(2):156-64.
237. Reichenberg A. Cognitive impairment as a risk factor for psychosis. *Dialogues Clin Neurosci.* 2005;7(1):31-8.
238. Bortolato B, Miskowiak KW, Kohler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:3111-25.
239. Arango C, Fraguas D, Parellada M. Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders. *Schizophr Bull.* 2014;40 Suppl 2:S138-46.
240. Wolke D, Lereya ST. Long-term effects of bullying. *Arch Dis Child.* 2015;100(9):879-85.

241. Maiano C, Normand CL, Salvat MC, Moullec G, Aime A. Prevalence of School Bullying Among Youth with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Autism Res.* 2016;9(6):601-15.
242. Sentenac M, Gavin A, Gabhainn SN, Molcho M, Due P, Ravens-Sieberer U, et al. Peer victimization and subjective health among students reporting disability or chronic illness in 11 Western countries. *Eur J Public Health.* 2013;23(3):421-6.
243. Cutler-Landsman D. *Educating Children With VeloCardioFacial Syndrome.* San Diego, CA: Plural Publishing Inc; 2012.
244. Morgan C, Fisher H. Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma--a critical review. *Schizophr Bull.* 2007;33(1):3-10.
245. Catone G, Marwaha S, Kuipers E, Lennox B, Freeman D, Bebbington P, et al. Bullying victimisation and risk of psychotic phenomena: analyses of British national survey data. *Lancet Psychiatry.* 2015;2(7):618-24.
246. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull.* 2012;38(4):661-71.
247. DALYs GBD, Collaborators H, Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet.* 2015;386(10009):2145-91.
248. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(9):655-79.

Anexos

Anexo 1: Consentimiento informado



**Modelo de Hoja de Información a Participantes y Consentimiento
Informado
(Adultos)**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación: International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. (Consortio Internacional sobre Cerebro y comportamiento en el Síndrome de Deleción 22q11)

Investigador Principal: Dr. Celso Arango López

Lugar de realización: Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente. Departamento de Psiquiatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: Antes de dar su consentimiento para participar en éste estudio, es importante que lea y entienda la siguiente explicación. Describe el objetivo, procedimientos, beneficios y riesgos del estudio, las alternativas disponibles, y el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. Si no quiere participar, esto no afectará a su tratamiento. La psicosis es una pérdida de contacto con la realidad. Hay muchos trastornos que tienen síntomas psicóticos como la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, consumo de tóxico y otras. La mayoría de estos trastornos aparecen en la adolescencia o comienzo de la edad adulta. Los pacientes con síndrome velo-cardio-facial presentan un riesgo aumentado de presentar trastornos psicóticos respecto a la población general, por lo que resulta especialmente importante detectar de forma precoz síntomas sugestivos de psicosis. Por otro lado, el estudio de pacientes con síndrome velo-cardio-facial puede ayudar a entender los mecanismos que favorecen el desarrollo de la esquizofrenia y otras psicosis.

Esta hoja de consentimiento informado puede contener información que usted no comprenda en su totalidad, por lo que no dude en solicitar a su médico que le resuelva cualquier duda que se le plantee al respecto.

Propósito del estudio: Este estudio, pretende esclarecer algunos de los factores implicados en el desarrollo de psicosis en pacientes con síndrome velo-cardio-facial. Para ello, se realizarán evaluaciones clínicas, neuropsicológicas, pruebas de neuroimagen. Se intentará detectar a los pacientes en situación de mayor riesgo de desarrollar psicosis y establecer la relación entre los resultados de estas pruebas y la aparición de síntomas psicóticos en pacientes con síndrome velo-cardio-facial. Además, se pretende comparar los resultados obtenidos en pacientes con síndrome velo-cardio-facial con los de controles y pacientes con esquizofrenia de inicio temprano, con el objetivo de aumentar el conocimiento acerca de los mecanismos causales de dicho trastorno.

Procedimientos/explicación del estudio: Con este objetivo, solicitamos la colaboración de pacientes con Síndrome Velo-Cardio-Facial que hayan acudido a la consulta psiquiátrica específica del Dpto. de Psiquiatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se obtendrán imágenes médicas cerebrales a través de Resonancia Magnética. Se realizarán visitas al inicio del seguimiento en la unidad, al año y a los 2 años de seguimiento, además de todas las visitas necesarias por motivos clínicos.

Riesgos/beneficios:

Vds. No se beneficiarán directamente de este estudio, salvo la oportunidad de poder contribuir al avance científico que puede beneficiar en el futuro a pacientes con síndrome velo-cardio-facial y pacientes con trastornos psicóticos. No existe riesgo alguno derivado de la participación en este estudio salvo el cansancio derivado de la administración de las entrevistas clínicas y la prueba de resonancia magnética.

Confidencialidad:

Ni los nombres, ni cualquier otro dato que pueda llevar a la identificación de los pacientes que participen en el estudio serán publicados en ninguno de los trabajos que se deriven de esta investigación. Todos los datos de carácter personal necesarios para el

desarrollo del estudio están sujetos a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, legislación vigente en nuestro país. Cada una de las personas que participen en el estudio recibirá un código con el que será identificado a lo largo del estudio, ningún otro dato de carácter personal será difundido o utilizado a lo largo del estudio. Para el ejercicio de los derechos ARCO, usted debe dirigirse al médico del estudio.

Coste/compensación: No existe ningún coste por participar en este estudio. Todas las entrevistas y pruebas que se realicen durante el estudio no supondrán coste alguno. Tampoco recibirá compensación económica por participar en el estudio.

Alternativas a la participación: Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Una vez extraída la sangre podrá todavía negarse a que se analice y solicitar que se destruya la muestra o que se excluyan del estudio los resultados o datos obtenidos en cualquier momento del desarrollo de este trabajo.

Derecho al abandono del estudio: Cada uno de los participantes será libre de retirarse en cualquier momento de éste estudio sin que esto afecte a su tratamiento o cuidados recibidos por parte de su médico habitual. Serán informados sobre cualquier dato relevante del estudio que pudiera condicionar su permanencia o abandono del mismo.

Otros: Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Autorizo el uso de datos procedentes de mi seguimiento clínico habitual (pruebas clínicas y neuropsicológicas) con fines de investigación en relación con este estudio.

Acepto que mis datos sean utilizados en otros estudios pertenecientes a los programas del grupo de investigación liderado por el Dr. Celso Arango y perteneciente al Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Las muestras únicamente serán empleadas en el estudio de otras enfermedades mentales relacionadas con la que se explica en este Consentimiento Informado; y los estudios contarán con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Científica del Hospital Gregorio Marañón.

Nombre del participante:

Nombre del investigador:

Firma del participante Fecha

He leído y comprendido este consentimiento informado

_____ La información de este consentimiento informado me ha sido explicada.

Firma del investigador Fecha

NOTA: Se harán tres copias del consentimiento informado: una será para el investigador principal, otra para la historia clínica del paciente y la última para el paciente.

—

Para asegurarse de que ha entendido ésta explicación, por favor conteste a las siguientes preguntas. Lea éstas preguntas y conteste si la afirmación es VERDADERA (V) o FALSA (F)

- 1) Este es un estudio de investigación en el que participo voluntariamente. V F
- 2) Puedo retirarme del estudio en cualquier momento que lo desee. V F
- 3) La información clínica en este estudio NO es confidencial. V F
- 4) Por participar en el estudio NO recibiré pago alguno. V F

NOTA: Si el paciente no acierta todas las preguntas, vuelva a explicarle allí donde haya errores.



Modelo de Hoja de Información a Participantes y Consentimiento Informado (Menores y adultos incapacitados)

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación: International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2

Deletion Syndrome. (Consortio Internacional sobre Cerebro y comportamiento en el Síndrome de Deleción 22q11)

Investigador Principal: Dr. Celso Arango López

Lugar de realización: Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente. Departamento de Psiquiatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Introducción: Antes de dar consentimiento para que su hijo/a participe en éste estudio, es importante leer y entender la siguiente explicación. Describe el objetivo, procedimientos, beneficios y riesgos del estudio, las alternativas disponibles, y el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. Si no quiero participar, esto no afectará a mi tratamiento. La psicosis es una pérdida de contacto con la realidad. Hay muchos trastornos que tienen síntomas psicóticos como la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, consumo de tóxico y otras. La mayoría de estos trastornos aparecen en la adolescencia o comienzo de la edad adulta. Los pacientes con síndrome velo-cardio-facial presentan un riesgo aumentado de presentar trastornos psicóticos respecto a la población general, por lo que resulta especialmente importante detectar de forma precoz síntomas sugestivos de psicosis. Por otro lado, el estudio de pacientes con síndrome velo-cardio-facial puede ayudar a entender los mecanismos que favorecen el desarrollo de la esquizofrenia y otras psicosis.

Esta hoja de consentimiento informado puede contener información que usted no comprenda en su totalidad, por lo que no dude en solicitar a su médico que le resuelva cualquier duda que se le plantee al respecto.

Propósito del estudio: Este estudio, pretende esclarecer algunos de los factores implicados en el desarrollo de psicosis en pacientes con síndrome velo-cardio-facial. Para ello, se realizarán evaluaciones clínicas, neuropsicológicas y pruebas de neuroimagen: Se intentará detectar a los pacientes en situación de mayor riesgo de desarrollar psicosis y establecer la relación entre los resultados de estas pruebas y la aparición de síntomas psicóticos en pacientes con síndrome velo-cardio-facial. Además, se pretende comparar los resultados obtenidos en pacientes con síndrome velo cardiofacial con los de controles y pacientes con esquizofrenia de inicio temprano, con el objetivo de aumentar el conocimiento acerca de los mecanismos causales de dicho trastorno.

Procedimientos/explicación del estudio: Con este objetivo, solicitamos la colaboración de pacientes con Síndrome Velo-Cardio-Facial que hayan acudido a la consulta psiquiátrica específica del Dpto. de Psiquiatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se obtendrán imágenes médicas cerebrales a través de Resonancia Magnética. Se realizarán visitas al inicio del seguimiento en la unidad, al año y a los 2 años de seguimiento, además de todas las visitas necesarias por motivos clínicos.

Riesgos/beneficios:

Vds. No se beneficiarán directamente de este estudio, salvo la oportunidad de poder contribuir al avance científico que puede beneficiar en el futuro a pacientes con síndrome velo-cardio-facial y pacientes con trastornos psicóticos. No existe riesgo alguno derivado de la participación en este estudio salvo el cansancio derivado de la administración de las entrevistas clínicas y la prueba de resonancia magnética.

Confidencialidad:

Ni los nombres, ni cualquier otro dato que pueda llevar a la identificación de los pacientes que participen en el estudio serán publicados en ninguno de los trabajos que se deriven de esta investigación. Todos los datos de carácter personal necesarios para el desarrollo del estudio están sujetos a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, legislación vigente en nuestro país. Cada uno de los niños o adolescentes que participen en el estudio recibirá un código con el que será identificado a lo largo del estudio, ningún otro dato de carácter personal será difundido o utilizado a lo largo del estudio. Para el ejercicio de los derechos ARCO, debes dirigirte al médico del estudio.

Coste/compensación: No existe ningún coste por participar en este estudio. Todas las entrevistas y pruebas que se realicen durante el estudio no supondrán coste alguno. Tampoco recibirán compensación económica por participar en el estudio.

Alternativas a la participación: Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Una vez extraída la sangre podrá todavía negarse a que se analice y solicitar que se destruya la muestra o que se excluyan del estudio los resultados o datos obtenidos en cualquier momento del desarrollo de este trabajo.

Derecho al abandono del estudio: Cada uno de los participantes será libre de retirarse en cualquier momento de éste estudio sin que esto afecte a su tratamiento o cuidados recibidos por parte de su médico habitual. Serán informados sobre cualquier dato relevante del estudio que pudiera condicionar su permanencia o abandono del mismo.

Otros: Ni yo ni mi hijo/arecibiremos compensación económica alguna por participar en éste estudio. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Autorizo el uso de datos procedentes de mi seguimiento clínico habitual (pruebas clínicas y neuropsicológicas) con fines de investigación en relación con este estudio.

Acepto que mis datos sean utilizados en otros estudios pertenecientes a los programas del grupo de investigación liderado por el Dr. Celso Arango y perteneciente

al Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Las muestras únicamente serán empleadas en el estudio de otras enfermedades mentales relacionadas con la que se explica en este Consentimiento Informado; y los estudios contarán con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Científica del Hospital Gregorio Marañón.

Nombre del participante:
Nombre del representante legal:
Nombre del investigador:

Firma del participante Fecha

Firma del representante legal Fecha

He leído y comprendido este consentimiento informado
_____ La información de este consentimiento informado me ha sido explicada.

Firma del investigador Fecha

NOTA: Se harán tres copias del consentimiento informado: una será para el investigador principal, otra para la historia clínica del paciente y la última para el paciente.

-
Para asegurarse de que ha entendido ésta explicación, por favor conteste a las siguientes preguntas. Lea éstas preguntas y conteste si la afirmación es VERDADERA (V) o FALSA (F)

- 1) Este es un estudio de investigación en el que participo voluntariamente. V F
- 2) Puedo retirarme del estudio en cualquier momento que lo desee. V F
- 3) La información clínica en este estudio NO es confidencial. V F
- 4) Por participar en el estudio NO recibiré pago alguno. V F

NOTA: Si el paciente no acierta todas las preguntas, vuelva a explicarle allí donde haya errores.

Anexo 2: Coeficiente V de Cramer

En la presente tesis doctoral se utilizó el coeficiente V de Cramer para la valoración del tamaño del efecto en las relaciones de variables cualitativas.

Dicho coeficiente, según la versión de Cohen, se valora en función de los grados de libertad (gl), y el grado de relación (pequeño, medio o alto) viene determinado según los valores que se exponen en la subsiguiente tabla.

Tabla 1 del anexo 2: correlación entre los valores del coeficiente V de Cramer y su significado

gl	Pequeño	Medio	Alto
1	0.10	0.30	0.50
2	0.07	0.21	0.35
3	0.06	0.17	0.29
4	0.05	0.15	0.25
5	0.05	0.13	0.22

gl: grados de libertad

Anexo 3: Correlaciones entre los dominios cognitivos

En la siguiente tabla se presentan los resultados obtenidos con respecto a la correlación de las variables de los subdominios cognitivos mediante correlación de Pearson al presentar datos dentro de una distribución normal. Con ello se justifica el uso del ANCOVA del valor resultante en cociente intelectual total, no utilizando el resto de valores de los subdominios cognitivos al tener una correlación cercana al 1.

Tabla 1 del anexo 3: Correlación entre los diferentes subdominios cognitivos en la muestra clínica.

	CV	MT	RP	VP
CIT	0,881***	0,802***	0,872***	0,685***
CV		0,628***	0,660***	0,449**
MT			0,587***	0,576***
RP				0,535***
VP				

Nota: Correlación de Pearson

Abreviaturas: CV: comprensión verbal; MT: memoria de trabajo; RP: razonamiento perceptivo; VP: velocidad de procesamiento.

p<0,01**; p<0,001***

Anexo 4: Análisis secundarios de las variables a estudio

En las siguientes tablas se muestran los análisis bivariados de cada una de las variables utilizadas (edad, sexo, diagnóstico psiquiátrico (grupo de trastornos de ansiedad, fobia específica, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastornos afectivos, TDAH, TOC), psicofármacos, retraso en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, CO, CIT y sus subdominios cognitivos, escalas de la PANSS, SCQ y *bullying*) con el fin de evaluar la relación entre las mismas. Se exponen 15 tablas, se expresa como NS, los resultados no significativos, y los resultados estadísticamente significativos se dividen en función de los valores de p en $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. Igualmente se expresa el tamaño del efecto, en forma de eta square y porcentaje de varianza explicada ante la relación de variables cualitativas con cuantitativas, y en función de coeficiente V de Cramer cuando la relación tiene en cuenta dos variables cualitativas.

Tabla 1 del anexo 4: análisis bivariados de las variables utilizadas.

	Edad	Sexo (mujer, %)	Etnia caucásica (sí, %)	Peso al nacer	CO total (una o más, %)	CO perinatal (una o más, %)	CO prenatal (una o más CO, %)	Consumo de sustancias en embarazo (sí, %)	Edad madre nacimiento	Edad padre nacimiento	Retraso Psicomotor
Edad		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Sexo (mujer, %)	NS		NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,285, gl:2)	NS	NS	NS
Etnia caucásica (sí, %)	NS	NS		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Peso al nacer	NS	NS	NS		p<0,05 (VE:7,3 %; EtaSq:0,090)	p<0,05 (VE: 5,6%; EtaSq:0,073)	NS	NS	NS	NS	NS
CO total	NS	NS	NS	p<0,05 (VE: 7,3%; EtaSq:0,090)		p<0,001 (VCramer: 0,538; gl:1)	p<0,001 (VCramer: 0,964; gl:1)	NS	NS	NS	NS
CO perinatal	NS	NS	NS	p<0,05 (VE: 5,6%; EtaSq:0,073)	p<0,001 (VCramer: 0,538; gl:1)		p<0,001 (VCramer: 0,464; gl:1)	NS	NS	NS	NS
CO prenatal	NS	NS	NS	NS	p<0,001 (Vcramer: 0,964; gl:1)	p<0,001 (Vcramer: 0,464; gl:1)		NS	NS	NS	NS
Consumo de sustancias en embarazo	NS	p<0,05 (Vcramer: 0,285, gl:2)	NS	NS	NS	NS	NS		NS	NS	NS
Edad madre nacimiento	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS		p<0,001 r:0,735	NS
Edad padre nacimiento	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,001; r:0,735		NS

CO: complicaciones obstétricas; VE: varianza explicada; EtaSq: Etasquare; VCramer: coeficiente V de Cramer. gl: grados de libertad; NS: no significativo.

Tabla 2 del anexo 4: análisis bivariados de las variables utilizadas.

	Retraso psicomotor (sí, %)	Retraso en las palabras (sí, %)	Dislalia (sí, %)	Retraso en frases (sí, %)	Retraso en lectura (sí, %)	Retraso en escritura (sí, %)	ESEP (Alto-Inter-alto, %)	Psicofármacos (uno o más, %)	APS (sí, %)	ADP (sí, %)	BZD (sí, %)
Edad	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VE: 9,1%; EtaSq: 0,107)
Sexo (mujer, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Etnia caucásica (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Peso al nacer	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
CO total (una o mas,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,275; gl:1)
CO perinatal (una o mas,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,285; gl:1)
CO Prenatal (una o mas,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,305; gl:1)
Consumo de sustancias en embarazo (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Edad madre nacimiento	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,001 (VE: 23,8%; EtaSq: 0,252)	NS	p<0,05 (VE: 5,9%; EtaSq: 0,075)	NS	NS
Edad padre nacimiento	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,01 (VE: 11,6%; EtaSq: 0,142)	NS	p<0,05 (VE: 5,9%; EtaSq: 0,075)	NS	NS

CO: complicaciones obstétricas; VE: varianza explicada; EtaSq: Etsquare; VCramer: coeficiente V de Cramer; gl: grados de libertad; APS: antipsicóticos; ADP: antidepresivos; BZD: benzodicepinas; ESEP: estatus socioeconómico parental; NS: no significativo.

Tabla 3 del anexo 4: análisis bivariados de las variables utilizadas.

	Estabilizadores del ánimo (sí, %)	Estimulantes (sí, %)	Hipnóticos (sí, %)	Trastorno ansiedad (sí, %)	TOC (sí, %)	Trastorno pánico± agorafobia (sí, %)	Fobia simple (sí, %)	Fobia social (sí, %)	TAG (sí, %)	Trastorno adaptativo (sí, %)	Espectro depresión (sí, %)	TDAH (sí, %)
Edad	p<0,05 (VE: 9,2%; EtaSq: 0,108)	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VE: 21,7%; EtaSq: 0,258)	NS	NS	p=0,008 (VE: 35,7%; EtaSq: 0,368)	NS	p<0,01 (VE: 10,2%; EtaSq: 0,117)
Sexo (mujer, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,01 (VCramer: 0,431; gl:1)
Etnia caucásica (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Peso al nacer	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
CO total (una o más,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,270; gl:1)	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,270; gl:1)
CO perinatal (una o más,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,275; gl:1)	NS	NS	NS
CO Prenatal (una o más,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,325; gl:1)	NS	NS	NS	NS
Consumo de sustancias en embarazo (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Edad madre nacimiento	NS	NS	NS	p<0,05 (VE: 8,0%; EtaSq:0,096)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Edad padre nacimiento	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

CO: complicaciones obstétricas; VE: varianza explicada; EtaSq: Eta square; VCramer: coeficiente V de Cramer; gl: grados de libertad; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; NS: no significativo.

Tabla 4 del anexo 4: análisis bivariados de las variables utilizadas.

	<i>Bullying</i>	<i>Bullying físico</i>	SCQ total	PANSS total	PANSS Positiva	PANSS Negativa	PANSS general	CIT	CV	MT	RP	VP
Edad	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 r: 0,320	NS
Sexo (mujer, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Etnia caucásica (sí, %)	NS	NS	NS	p<0,05 (VE: 23,7%; EtaSq: 0,275)	p<0,05 (VE: 16,5%; EtaSq: 0,207)	p<0,05 (VE: 8,8%; EtaSq: 0,134)	p<0,05 (VE: 20,3%; EtaSq: 0,243)	NS	NS	p<0,05 (VE:16,7%; EtaSq: 0,230)	NS	NS
Peso al nacer	NS	NS	p<0,05 r:0,282	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
CO total (una o más,%)	NS	NS	p<0,05 (VE: 5,6%; EtaSq: 0,074)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
CO perinatal (una o más,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
CO prenatal (una o más,%)	NS	p<0,05 (VCramer: 0,304; gl:1)	p<0,05 (VE: 5,9%; EtaSq:0,076)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Consumo de sustancias en embarazo (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Edad madre nacimiento	NS	NS	NS	NS	p<0,01 (r:0,585)	NS	p<0,05 (r:0,507)	NS	NS	NS	NS	NS
Edad padre nacimiento	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (r: 0,468)	NS	p<0,05 (r: 0,462)	NS	NS	NS	NS	NS

CO: complicaciones obstétricas; VE: varianza explicada; Etasq: Etasquare; VCramer: coeficiente V de Cramer; gl: grados de libertad; SCQ: cuestionario de comunicación social; CIT: cociente intelectual total; CV: comprensión verbal; MT. memoria de trabajo; RP: razonamiento perceptivo; VP: velocidad de procesamiento; NS: no significativo.

Tabla 5 del anexo 4: análisis bivariados de las variables utilizadas.

	Edad	Sexo (mujer, %)	Etnia caucásica (sí, %)	Peso al nacer	CO total (una o más, %)	CO perinatal (una o más CO, %)	CO prenatal (una o más CO, %)	Consumo de sustancias en embarazo (sí, %)	Edad madre nacimiento	Edad padre nacimiento	Retraso psicomotor
Retraso psicomotor	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
Retraso primeras palabras (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer:0,287; gl:1)
Dislalia (sí, %)	NS	p<0,05 (VCramer: 0,284; gl: 1)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Retraso en frases (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Retraso en lectura (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,01 (VCramer:0,446; gl:1)
Retraso en escritura (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,01 (VCramer:0,446; gl:1)
ESEP (Alto-Inter-alto, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,001 (VE: 23,8%; EtaSq: 0,252)	p<0,01 (VE: 11,6%; EtaSq: 0,142)	NS
Tratamiento psicofarmacológico (uno o más, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Antipsicóticos (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VE: 5,9%; EtaSq: 0,075)	p<0,05 (VE: 5,9%; EtaSq: 0,075)	NS
Antidepresivos (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
BZD (sí,%)	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,275; gl:1)	p<0,05 (VCramer: 0,285; gl:1)	p<0,05 (VCramer:0,305; gl:1)	NS	NS	NS	NS
Estabilizadores del ánimo (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Estimulantes (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Hipnóticos (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

CO: complicaciones obstétricas; VE: varianza explicada; EtaSq: Etasquare; VCramer: coeficiente V de Cramer; gl: grados de libertad; BZD: benzodiazepinas; ESEP: estatus socioeconómico parental.

Tabla 6 del anexo 4: análisis bivariados de las variables utilizadas.

	Retraso en primeras palabras (sí, %)	Dislalia (sí, %)	Retraso en frases (sí, %)	Retraso en lectura (sí, %)	Retraso en escritura (sí, %)	ESEP (alto-interm-alto, %)	Psicofármaco (uno o más, %)
Retraso psicomotor (sí, %)	p<0,05 (VCramer:0,287; gl:1)	NS	NS	p<0,01 (VCramer:0,446; gl:1)	p<0,01 (VCramer:0,446; gl:1)	NS	NS
Retraso primeras palabras (sí, %)		p<0,05 (VCramer: 0,294; gl:1)	p<0,001 (VCramer: 0,729; gl:1)	p<0,001 (VCramer: 0,558; gl:1)	p<0,001 (VCramer: 0,496; gl:1)	p<0,05 (VCramer: 0,278; gl:1)	NS
Dislalia (sí, %)	p<0,05 (VCramer: 0,294; gl:1)		p<0,05 (VCramer: 0,313; gl:1)	NS	NS	NS	NS
Retraso en frases (sí, %)	p<0,001 (VCramer: 0,729; gl:1)	p<0,05 (VCramer: 0,313; gl:1)		p<0,01 (V Cramer: 0,428; gl:1)	p<0,01 (V Cramer: 0,428; gl:1)	NS	NS
Retraso en lectura (sí, %)	p<0,001 (VCramer: 0,558; gl:1)	NS	p<0,01 (VCramer: 0,428; gl:1)		p<0,000 (V Cramer: 0,949;gl:1)	p<0,05 (VCramer: 0,262; gl:1)	NS
Retraso en escritura (sí, %)	p<0,001 (VCramer: 0,496; gl:1)	NS	p<0,01 (VCramer: 0,428; gl:1)	p<0,001 (VCramer: 0,949;gl:1)		p=0,208	NS
ESEP (Alto-Inter-alto, %)	p<0,05 (VCramer: 0,278; gl:1)	NS	p=0,085	p<0,05 (VCramer: 0,262)	NS		NS
Psicofármacos (uno o más, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
Antipsicóticos (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,01 (VCramer: 0,399; gl:1)
Antidepresivos (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,01 (VCramer: 0,399; gl:1)
BZD (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,294; gl:1)
Estabilizadores del ánimo (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,252; gl:1)
Estimulantes (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p=0,000 (VCramer: 0,607; gl:1)
Hipnóticos (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,252; gl:1)

VE: varianza explicada; Etasq: Etasquare; VCramer: coeficiente V de Cramer; gl: grados de libertad; BZD: benzodicepinas; ESEP: estatus socioeconómico parental; NS: no significativo.

Tabla 7 del anexo 4: análisis bivariados de las variables utilizadas.

	APS (sí, %)	ADP (sí, %)	BZD (sí, %)	Estabilizadores del ánimo (sí, %)	Estimulantes (sí, %)	Hipnóticos (sí, %)	Trastorno ansiedad (sí %)
Retraso psicomotor (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Retraso en 1as palabras (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Dislalia (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Retraso en frases (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Retraso en lectura (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Retraso en escritura (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ESEP (alto-Inter-alto, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,202; gl:1)
Psicofármacos (uno o más, %)	p<0,01 (VCramer: 0,399; gl:1)	p<0,01 (VCramer: 0,399; gl:1)	p<0,05 (VCramer: 0,294; gl:1)	p<0,05 (VCramer: 0,252; gl:1)	p=0,000 (VCramer: 0,607; gl:1)	p<0,05 (VCramer: 0,252; gl:1)	NS
APS (sí, %)		p=0,007 (VCramer: 0,352; gl:1)	p<0,05 (VCramer: 0,318; gl:1)	NS	NS	NS	NS
ADP (sí, %)	p=0,007 (VCramer: 0,352; gl:1)		p<0,05 (VCramer: 0,318; gl:1)	NS	NS	NS	NS
BZD (sí, %)	p<0,05 (VCramer: 0,318; gl:1)	p<0,05 (VCramer: 0,318; gl:1)		p<0,001 (VCramer: 0,551; gl:1)	NS	NS	NS
Estabilizadores del ánimo (sí, %)	NS	NS	p<0,001 (VCramer: 0,551; gl:1)		NS	NS	NS
Estimulantes (sí, %)	NS	NS	NS	NS		NS	NS
Hipnóticos (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS		NS

VE: varianza explicada; Etasq: Etasquare; VCramer: coeficiente V de Cramer; gl: grados de libertad; APS: antipsicóticos; ADP: antidepresivos; BZD: benzodiazepinas; ESEP: estatus socioeconómico parental; NS: no significativo.

Tabla 8 del anexo 4: análisis bivariados de las variables utilizadas.

	TOC (sí, %)	Trastorno de pánico±agorafobia (sí, %)	Fobia simple (sí, %)	Fobia social (sí, %)	TAG (sí, %)	Trastorno adaptativo (sí, %)	Espectro depresión (sí, %)	TDAH (sí, %)
Retraso psicomotor (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Retraso en las palabras (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Dislalia (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Retraso en frases (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Retraso en lectura (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Retraso en escritura (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ESEP (alto-Inter-alto, %)	NS	NS	p=0,001 (VCramer: 0,444; gl:1)	NS	NS	NS	NS	NS
Psicofármacos (uno o más, %)	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,279; gl:1)	NS	NS	NS	NS
APS (sí,%)	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,224; gl:1)	NS	NS	NS
ADP (sí, %)	p<0,05 (VCramer: 0,291; gl:1)	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,311; gl:1)	NS
BZD (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,261; gl:1)	p<0,01 (VCramer: 0,345; gl:1)	p<0,05 (VCramer: 0,231; gl:1)
Estabilizadores del ánimo (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Estimulantes (sí, %)	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,331; gl:1)	NS	NS	NS	NS	p<0,01 (VCramer: 0,328; gl:1)
Hipnóticos (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

VE: varianza explicada; Etasq: Etasquare; VCramer: coeficiente V de Cramer; gl: grados de libertad; APS: antipsicóticos; ADP: antidepresivos; BZD: benzodiacepinas; ESEP: estatus socioeconómico parental; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; NS: no significativo.

Tabla 9 del anexo 4: análisis bivariados de las variables utilizadas.

	<i>Bullying</i>	<i>Bullying físico</i>	<i>SCQ total</i>	<i>PANSS total</i>	<i>PANSS Positiva</i>	<i>PANSS Negativa</i>	<i>PANSS general</i>
Retraso Psicomotor (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Retraso en 1as palabras (sí, %)	NS	NS	p<0,05 (VE: 8,7%; EtaSq: 0,103)	NS	NS	p<0,05 (VE: 19,3%; EtaSq: 0,234)	NS
Dislalia (sí, %)	NS	p<0,001 (VCramer: 0,521; gl:1)	NS	NS	NS	NS	NS
Retraso en frases (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,01 (VE: 39,1%; EtaSq: 0,422)	NS
Retraso en lectura (sí, %)	NS	NS	p<0,001 (VE: 16,6%; EtaSq: 0,182)	NS	NS	NS	NS
Retraso en escritura (sí, %)	NS	NS	p<0,001 (VE: 15,8%; EtaSq: 0,174)	NS	NS	NS	NS
ESEP (alto-Inter-alto, %)	NS	NS	p=0,054	NS	NS	NS	NS
Psicofármacos (uno o más, %)	NS	NS	p<0,001 (VE: 17,3%; EtaSq: 0,188)	p<0,05 (VE: 16,7%; EtaSq: 0,208)	p<0,05 (VE: 19,9%; EtaSq: 0,239)	p<0,05 (VE: 17,8%; EtaSq: 0,219)	NS
APS (sí, %)	NS	NS	p<0,001 (VE: 14,2%; EtaSq: 0,157)	p<0,05 (VE: 18,9%; EtaSq: 0,229)	p<0,05 (VE: 21,7%; EtaSq: 0,256)	p<0,05 (VE: 15,7%; EtaSq: 0,199)	NS
ADP (sí, %)	NS	NS	p<0,01 (VE: 10,1%; EtaSq: 0,117)	NS	p<0,05 (VE: 17,5%; EtaSq: 0,217)	p<0,05 (VE: 21,1%; EtaSq: 0,251)	NS
BZD (sí, %)	NS	NS	p<0,001 (VE: 15,4%; EtaSq: 0,169)	NS	p<0,01 (VE: 30,4%; EtaSq: 0,339)	NS	NS
Estabilizadores del ánimo (sí, %)	NS	NS	p<0,01 (VE: 14,5%; EtaSq: 0,160)	NS	p<0,01 (VE: 27,9%; EtaSq: 0,315)	NS	NS
Estimulantes (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Hipnóticos (sí, %)	p<0,05 (VCramer: 0,228; gl:1)	NS	NS	NS	NS	NS	NS

VE: varianza explicada; EtaSq: EtaSquare; VCramer: coeficiente V de Cramer; gl: grados de libertad; APS: antipsicóticos; ADP: antidepresivos; BZD: benzodiazepinas; ESEP: estatus socioeconómico parental; SCQ: cuestionario de comunicación social; NS: no significativo.

Tabla 10 del anexo 4: análisis bivariados de las variables utilizadas.

	Cociente intelectual total	Comprensión verbal	Memoria de trabajo	Razonamiento perceptivo	Velocidad de procesamiento
Retraso psicomotor (sí, %)	NS	NS	NS	p<0,05 (VE: 11,8%; EtaSq: 0,142)	NS
Retraso en 1as palabras (sí, %)	NS	NS	NS	p<0,05 (VE:13,5%; EtaSq: 0,158)	NS
Dislalia (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS
Retraso en frases (sí, %)	NS	NS	NS	p<0,05 (VE: 10%; EtaSq:0,123)	NS
Retraso en lectura (sí, %)	p<0,01 (VE:13,8% ; EtaSq:0,157)	NS	NS	p<0,05 (VE:11,6% EtaSq:0,139)	p<0,01 (VE:16,9%; EtaSq:0,188)
Retraso en escritura (sí, %)	p<0,05 (VE: 11,4%; EtaSq: 0,133)	NS	NS	p<0,05 (VE: 8,0%; EtaSq: 0,104)	p<0,05 (VE: 15,5%; EtaSq: 0,174)
ESEP (alto-Inter-alto, %)	NS	NS	NS	p<0,05 (VE:9,8%; EtaSq: 0,121))	NS
Psicofármacos (uno o más, %)	p<0,05 (VE: 8,1% ;EtaSq:0,100)	NS	p<0,05 (VE: 8,1%; EtaSq:0,104)	NS	NS
APS (sí,%)	p<0,05 (VE: 7,0%; EtaSq:0,189)	NS	NS	NS	NS
ADP (sí, %)	p<0,05 (VE: 7,6%; EtaSq:0,094)	NS	p<0,05 (VE: 9,0%; EtaSq: 0,112)	NS	NS
BZD (sí,%)	p<0,05 (VE: 9,0%; EtaSq: 0,109)	p<0,05 (VE: 7,9%; EtaSq: 0,102)	NS	NS	NS
Estabilizadores del ánimo (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS
Estimulantes (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS
Hipnóticos (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS

VE: varianza explicada; EtaSq: EtaSquare; VCramer: coeficiente V de Cramer; gl: grados de libertad; APS: antipsicóticos; ADP: antidepresivos; BZD: benzodiazepinas; ESEP: estatus socioeconómico parental; NS: no significativo.

Tabla 11 del anexo 4: análisis bivariados de las variables utilizadas.

	Sexo (mujer, %)	Etnia caucásica (sí, %)	Peso al nacer	CO total (una o más, %)	CO perinatal (una o más, %)	CO prenatal (una o más, %)	Consumo de sustancias en embarazo (sí, %)	Edad madre nacimiento	Edad padre nacimiento
Trastorno ansiedad (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VE: 8,0%; EtaSq: 0,096)	NS
TOC (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Trastorno pánico ± agorafobia (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Fobia simple (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Fobia social (sí, %)	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,270; gl:1)	NS	p<0,05 (VCramer: 0,325; gl:1)	NS	NS	NS
TAG (sí, %)	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,275; gl:1)	NS	NS	NS	NS
Trastorno adaptativo (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Depresión (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TDAH (sí, %)	p<0,01 (VCramer: 0,431; gl:1)	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,351; gl:1)	NS	NS	NS	NS	NS
<i>Bullying</i> (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<i>Bullying</i> físico (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,304; gl:1)	NS	NS	NS
SCQ total	NS	NS	p<0,05 r:0,282	p<0,05 (VE: 5,6%; EtaSq: 0,074)	NS	p<0,05 (VE: 5,9%; EtaSq:0,076)	NS	NS	NS

CO: complicaciones obstétricas; VE: varianza explicada; EtaSq: Etasquare; VCramer: coeficiente V de Cramer. gl: grados de libertad; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; SCQ: cuestionario de comunicación social; NS: no significativo.

Tabla 12 del anexo 4: análisis bivariados de las variables utilizadas.

	Retraso Psicomotor (sí, %)	Retraso en 1as palabras (sí, %)	Dislalia (sí, %)	Retraso en frases (sí, %)	Retraso en lectura (sí, %)	Retraso en escritura (sí, %)	ESEP (alto-Interm-alto, %)	Psicofármaco (1 o más, %)	APS (sí,%)	ADP (sí, %)	BZD (sí, %)
Trastorno ansiedad (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,202; gl:1)	NS	NS	NS	NS
TOC (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,291;gl:1)	NS
Trastorno pánico ±agorafobia (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Fobia simple (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,01 (VCramer: 0,444; gl:1)	NS	NS	NS	NS
Fobia social (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,279; gl1)	NS	NS	NS
TAG (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,224; gl:1)	NS	NS
Trastorno adaptativo (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,261; gl:1)
Depresión (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,311; gl:1)	p<0,01 (VCramer: 0,345; gl:1)
TDAH (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,231; gl:1)
Bullying (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Bullying físico (sí,%)	NS	NS	p<0,001 (VCramer: 0,521; gl:1)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SCQ total	NS	p<0,05 (VE:8,7%; EtaSq:0,103)	NS	NS	p<0,001 (VE: 16,6%; EtaSq:0,182)	p<0,001 (VE: 15,8; EtaSq: 0,174)	NS	p<0,01 (VE: 17,3%; EtaSq: 0,188)	p<0,01 (VE:14,2% ; EtaSq: 0,157)	p<0,01 (VE:10,1% ; EtaSq: 0,117)	p<0,01 (VE: 15,4%; EtaSq: 0,169)

VE: varianza explicada; Etasq: Etasquare; VCramer: coeficiente V de Cramer. gl: grados de libertad; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; SCQ: cuestionario de comunicación social; APS: antipsicóticos; ADP: antidepresivos; BZD: benzodicepinas; NS: no significativo.

Tabla 13 del anexo 4: análisis bivariados de las variables utilizadas.

	Estabilizadores del ánimo (sí, %)	Estimulantes (sí, %)	Hipnóticos (sí, %)	Trastorno ansiedad (sí %)	TOC (sí, %)	Trastorno del pánico± agorafobia (sí, %)	Fobia simple (sí, %)	Fobia social (sí, %)	TAG (sí, %)	Trastorno adaptativo (Sí, %)	Espectro depresión (Sí, %)	TDAH (Sí, %)
Trastorno ansiedad (sí,%)	NS	NS	NS		NS	p<0,05 (VCramer: 0,284; gl:1)	p<0,001 (VCramer: 0,532; gl:1)	p<0,001 (VCramer: 0,754; gl:1)	p<0,001 (VCramer: 0,437; gl:1)	NS	NS	NS
TOC (sí,%)	NS	NS	NS	NS		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Trastorno pánico ±agorafobia (sí,%)	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,284; gl:1)	NS		p<0,05 (VCramer: 0,326; gl:1)	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,267;gl:1)	NS
Fobia simple (sí,%)	NS	p<0,05 (VCramer: 0,331; gl:1)	NS	p<0,001 (VCramer: 0,532; gl:1)	NS	p<0,05 (VCramer: 0,326; gl:1)		NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,275; gl:1)	p<0,05 (VCramer: 0,288;gl:1)	NS
Fobia social (sí, %)	NS	NS	NS	p<0,001 (VCramer: 0,754; gl:1)	NS	NS	NS		p<0,01 (VCramer: 0,427; gl:1)	NS	NS	NS
TAG (sí, %)	NS	NS	NS	p<0,001 (VCramer: 0,437; gl:1)	NS	NS	NS	p<0,01 (VCramer: 0,427; gl:1)		NS	NS	NS
Trastorno adaptativo (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,275; gl:1)	NS	NS		NS	NS
Depresión (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,267; gl:1)	p<0,05 (VCramer: 0,288; gl:1)	NS	NS	NS		p<0,01 (Vcramer: 0,373; gl:1)
TDAH (sí, %)	NS	p<0,05 (VCramer: 0,328; gl:1)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	p<0,01 (Vcramer: 0,373; gl:1)	
Bullying (sí,%)	NS	NS	p<0,05 (VCramer: 0,228; gl:1)	p=0,008 (VCramer: 0,346; gl:1)	p<0,05 (VCramer: 0,299; gl:1)	NS	p<0,05 (VCramer: 0,260; gl:1)	p<0,001 (Vcramer: 0,459; gl:1)	NS	p<0,05 (VCramer: 0,377; gl:1)	NS	NS
Bullying físico (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SCQ total	p<0,01 (VE: 14,5%; EtaSq: 0,160)	NS	NS	p<0,05 (VE: 8,5%; EtaSq: 0,101)	p<0,05 (VE: 6,0%; EtaSq: 0,077)	NS	NS	p<0,05 (VE: 7,5%; EtaSq:0,092)	NS	NS	NS	NS

VE: varianza explicada; EtaSq: Etasquare; VCramer: coeficiente V de Cramer. gl: grados de libertad; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; SCQ: cuestionario de comunicación social; NS: no significativo.

Tabla 14 del anexo 4: análisis bivariados de las variables utilizadas.

	<i>Bullying</i>	<i>Bullying físico</i>	SCQ total	PANSS total	PANSS Positiva	PANSS Negativa	PANSS general
Trastorno ansiedad (sí,%)	p<0,01 (VCramer: 0,346; gl:1)	NS	p<0,01 (VE: 8,5%; EtaSq: 0,101)	NS	NS	NS	NS
TOC (sí,%)	p<0,05 (VCramer: 0,299; gl:1)	NS	p<0,05 (VE: 6,0%; EtaSq: 0,077)	NS	NS	NS	NS
Trastorno pánico ± agorafobia (sí,%)	p=0,417	NS	p=0,172	NS	NS	NS	NS
Fobia simple (sí,%)	p<0,05 (VCramer: 0,260; gl:1)	NS	p=0,105	NS	NS	NS	NS
Fobia social (sí, %)	p<0,001 (VCramer: 0,459; gl:1)	NS	p<0,05 (VE: 7,5%; EtaSq: 0,092)	NS	NS	NS	NS
TAG (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Trastorno adaptativo (sí, %)	p<0,05 (VCramer:0,377; gl:1)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Depresión (sí,%)	NS	NS	NS	p<0,05 (VE: 16,0%; EtaSq:0,202)	NS	NS	p<0,05 (VE: 21,5%; EtaSq:0,254)
TDAH (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<i>Bullying</i> (sí,%)			NS	NS	NS	NS	NS
<i>Bullying físico</i> (sí,%)			NS	NS	NS	NS	NS
SCQ total	NS	NS		p<0,01; r:0,638	p<0,01; r:0,568	p<0,01; r:0,627	NS

VE: varianza explicada; Etasq: Etasquare; VCramer: coeficiente V de Cramer. gl: grados de libertad; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; SCQ: cuestionario de comunicación social; NS: no significativo.

Tabla 15 del anexo 4: análisis bivariados de las variables utilizadas

	Cociente intelectual total	Comprensión verbal	Memoria de trabajo	Razonamiento perceptivo	Velocidad de procesamiento
Trastorno ansiedad (sí,%)	p<0,05 (VE: 7,1%; EtaSq: 0,090)	NS	NS	NS	NS
TOC (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS
Trastorno pánico ± agorafobia (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS
Fobia simple (sí,%)	NS	NS	NS	p<0,05 (VE:8,4% ; EtaSq:0,107)	NS
Fobia social (sí, %)	p<0,05 (VE: 9,1%; EtaSq: 0,109)	NS	NS	NS	NS
TAG (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS
Trastorno adaptativo (sí, %)	NS	NS	NS	NS	NS
Depresión (sí,%)	p<0,01 (VE: 15,6%; EtaSq:0,173)	NS	p<0,05 (VE: 10,9%; EtaSq:0,131)	p<0,05 (VE: 11,3%; EtaSq:0,135)	p<0,001 (VE: 27,3%; EtaSq:0,289)
TDAH (sí, %)	NS	NS	p=0,668	NS	NS
Bullying (sí,%)	NS	NS	p<0,05 (VE: 8,1%; EtaSq: 0,104)	NS	NS
Bullying físico (sí,%)	NS	NS	NS	NS	NS
SCQ total	p<0,001; r:0,498	p<0,01; r:0,473	p<0,01; r:0,476	p=0,006; r:0,433	p<0,05 r:0,310

VE: varianza explicada; EtaSq: EtaSquare; VCramer: coeficiente V de Cramer. gl: grados de libertad; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; SCQ: cuestionario de comunicación social; NS: no significativo.

**Anexo 5: Resultados de la escalas de síntomas
positivos y negativos (PANSS) en el grupo de síntomas
psicóticos subumbrales y trastorno psicótico**

En el anexo 5 se muestran los valores resultantes de la escala PANSS en cada una de sus subescalas, en valores globales y en tanto por uno, en el grupo de síntomas psicóticos positivos atenuados o subumbrales (SPSU) y de trastorno psicótico (TP).

Figura 1 del anexo 5: Valores de la PANSS globales en SPSU y TP.

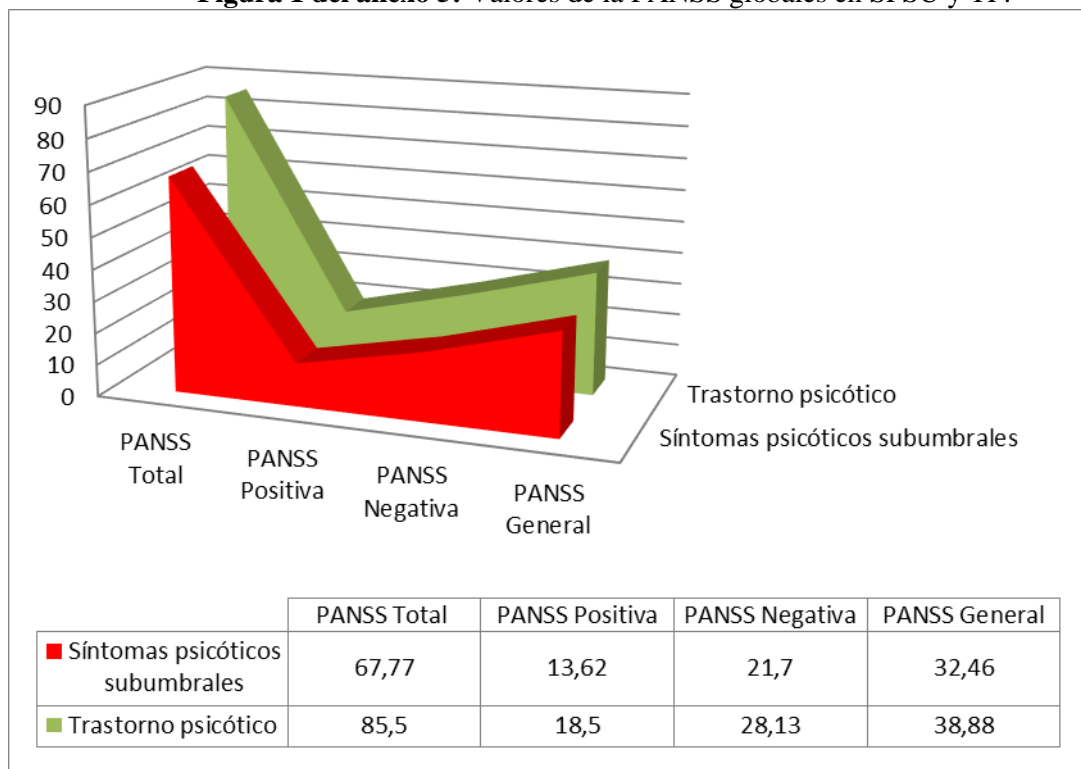
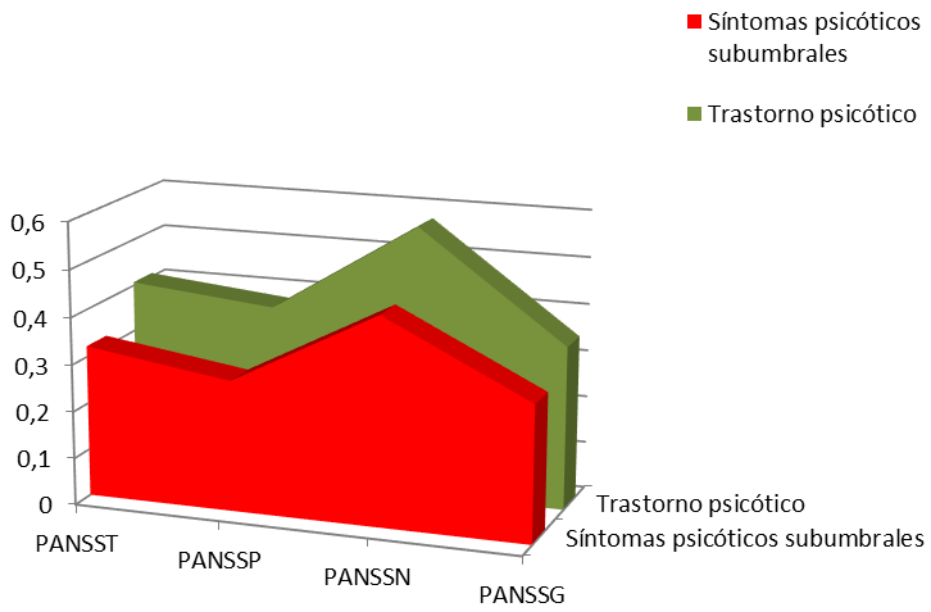


Figura 2 del anexo 5: Valores en tanto por uno de la PANSS en cada una de sus subescalas



PANSST: PANSS Total; PANSSP: PANSS Positiva; PANSSN: PANSS Negativa; PANSSG: PANSS General.

**Anexo 6: Resultados del cuestionario de capacidades
y dificultades en función de los grupos generados por
la presencia de sintomatología psicótica**

Se expone en la siguiente tabla el porcentaje de resultados anómalos en el cuestionario de capacidades y dificultades (SDQ), los resultados se han dicotomizado en normal y anormal, mostrando este último el conjunto de valores anormales más borderline. Se ha aplicado dicha dicotomización tanto en la versión de padres (4-16 años) como de adolescentes (11-16 años). Se presentan ambas versiones y se divide en los tres grupos de estudio en función de la sintomatología psicótica (1. Sin síntomas psicóticos (SSP), 2. Síntomas psicóticos subumbrales (SPSU), 3. Trastorno psicótico (TP)).

Tabla 1 del anexo 6: Porcentaje de anormalidad según escala SDQ

	SSP	SPSU	TP
N SDQ Niño	6	7	2
SDQ Niño (% anormalidad)			
SDQ Emocional	0%	14,3%	50,00 %
SDQ Conducta	16,70%	0%	50,00%
SDQ Hiperactividad	16,70%	14,30%	50,00%
SDQ Pares	16,70%	57,10%	50,00%
SDQ Prosocial	33,30%	28,60%	50,00%
SDQ total niño	0%	28,60%	50,00%
N SDQ Padres	23	12	2
SDQ Padres (% anormalidad)			
SDQ Emocional	26,10%	58,30%	100,00%
SDQ Conducta	17,40%	58,30%	50,00%
SDQ Hiperactividad	30,40%	16,70%	0,00%
SDQ Pares	34,80%	58,30%	100,00%
SDQ Prosocial	8,70%	25,00%	50,00%
SDQ Total	17,40%	50,00%	100,00%

SSP: sin síntomas psicóticos; SPSU: síntomas psicóticos subumbrales; TP: trastorno psicótico; SDQ: cuestionario con capacidades y dificultades.