

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Caracterización del rendimiento neuropsicológico en personas  
con síndrome de delección 22Q11.2**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Alejandra Teresa Laorden Nieto**

Directores

**Juan José Carballo Belloso  
María Mayoral Aragón  
David Fraguas Herráez**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Programa de Doctorado en Investigación en**

**Ciencias Médico-Quirúrgicas**

**Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Patología**



**TESIS DOCTORAL**

**CARACTERIZACIÓN DEL RENDIMIENTO  
NEUROPSICOLÓGICO EN PERSONAS CON SÍNDROME  
DE DELECIÓN 22Q11.2**

Autora

**ALEJANDRA TERESA LAORDEN NIETO**

Directores

**Juan José Carballo Belloso**

**María Mayoral Aragón**

**David Fraguas Herráez**

**Madrid, 2019**





UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE  
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS  
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. Alejandra Teresa Laorden Nieto,  
estudiante en el Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas,  
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de  
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y  
titulada:

CARACTERIZACIÓN DEL RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO EN PERSONAS CON SÍNDROME DE DELECCIÓN 22Q11.2

y dirigida por: Dr. Juan José Carballo Belloso, Dra. María Mayoral Aragón  
y el Dr. David Fraguas Herráez.

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 24 de mayo de 2019

Fdo.: \_\_\_\_\_

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en  
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.



*A mi familia*



## **AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría comenzar este trabajo dando las gracias a todas aquellas personas que, de una forma u otra, me han ayudado y han colaborado conmigo en la realización del mismo, apoyándome y acompañándome durante todo este arduo proceso.

Como no dar mis más sinceras gracias a todos los pacientes y a sus familias que, de una manera absolutamente altruista, han accedido a participar y colaborar en la realización de esta tesis. Ojalá que este esfuerzo y esta tesis sirvan para ahondar en nuevas iniciativas científicas y más investigación que nos permitan conseguir una mejor calidad de vida para todos vosotros tanto a nivel clínico como social y personal. En este apartado también quiero hacer especial mención a la Asociación Síndrome 22q11 Madrid, por su implicación y entrega con la causa y por su apoyo y acompañamiento constante a estos pacientes; con su labor persiguen su integración en la sociedad y que ninguno de ellos se sienta solo.

A mi tutor de tesis, el Dr. Celso Arango por confiar en mí y darme la oportunidad de ser parte de su equipo, no solo en el de investigación, en el que él como líder ha sabido transmitirnos a cada uno de nosotros su pasión por la misma y la importancia que ésta tiene en la práctica clínica; sino también de su equipo clínico en el Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (HGUGM), un Servicio de referencia tanto a nivel nacional como internacional formado por grandes profesionales donde el compromiso con el trabajo bien hecho y la superación constante son sus valores primordiales y el objetivo diario de cada uno de ellos.

A mis directores de tesis, el Dr. Juan José Carballo por su disponibilidad permanente, su entusiasmo por el trabajo y su ánimo constante por embarcarme en esta aventura y,

además, por aceptar ser mi director principal; A la Dra. María Mayoral por centrarme en la tarea cuándo la percibía inabarcable, creer en mi valía desde que se convirtió en mi tutora de residencia y, ayudarme, con su ejemplo, a convertirme en una buena profesional; muchas gracias, María. Y, finalmente, al Dr. David Fraguas, pieza clave para el desarrollo de este trabajo; por su dirección y asesoramiento como experto en el tema, por su habilidad para hacer fácil lo difícil y por su calidad profesional. La resolución de dudas por su parte suponía para mí encontrar de nuevo el camino hacía el que dirigirme.

A mis compañeros del Materno-Infantil y, en especial, a María Ramos y Ana Magaz por su apoyo y comprensión en los momentos de debilidad. A mis compañeros de investigación por su ayuda desinteresada; en especial a Marta y Cova. Y a mi amiga Ana María Santana por su amor por la neuropsicología y por su interés en ayudarme.

A mi familia y, en especial, a mis padres, sin ellos nunca hubiese podido ser lo que soy ni conseguir todo lo que he conseguido que me hace feliz. Por sus enseñanzas de vida, basadas en el esfuerzo y las recompensas bien merecidas, por su apoyo infinito y su ánimo constante en persistir y no rendirme ante los obstáculos y, sobre todo, por estar siempre conmigo. No quiero olvidarme de mi abuela y compartir también con ella este trabajo, ya que para mí ella es mi segunda madre.

Finalmente, a ti Toño, que eres quién ha vivido más de cerca todo este proceso, por tu inmensa paciencia, tu generosidad, tu sentido del humor, que me “resetea” la mente, tu alegría vital y tu sonrisa permanente y sobre todo por saberme querer tan bien.

# ÍNDICE GENERAL

<b>RESUMEN</b>	<b>23</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>29</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>37</b>
1.1. SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2	37
1.1.1. Definición	37
1.1.2. Evolución histórica	38
1.1.3. Manifestaciones clínicas	41
1.1.4. Características neuroanatómicas en el síndrome de delección 22q11.2	43
1.1.5. Manifestaciones psicopatológicas en el síndrome de delección 22q11.2	45
1.2. NEUROPSICOLOGÍA EN EL SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2	53
1.2.1. Evolución histórica y estado actual de la neuropsicología	53
1.2.2. Importancia de la neuropsicología en el síndrome de delección 22q11.2	55
1.2.3. Características neuropsicológicas en el síndrome de delección 22q11.2	57
1.2.4. Características neuropsicológicas y psicosis en el síndrome de delección 22q11.2	76
<b>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>85</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>89</b>
<b>3. HIPÓTESIS DE TRABAJO</b>	<b>93</b>
<b>4. MÉTODOS</b>	<b>97</b>
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	97
4.2. MUESTRA	98
4.2.1. Grupo de pacientes	98
4.2.2. Reclutamiento de los pacientes	98
4.2.3. Criterios de inclusión	98
4.2.4. Criterios de exclusión	99
4.2.5. Consideraciones éticas	99
4.3. VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA	100
4.3.1. Evaluación clínica y sociodemográfica	100
4.3.2. Medidas neuropsicológicas	108

4.4. REGISTRO DE MEDICACIÓN _____	138
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO _____	139
<b>5. RESULTADOS _____</b>	<b>143</b>
5.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA _____	143
5.1.1 Características demográficas _____	143
5.1.2 Características pre y perinatales, la presencia de complicaciones obstétricas y el alcance de los hitos del desarrollo _____	144
5.1.3 Descripción psicopatológica _____	145
5.2 CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS _____	148
5.2.1 Perfil de rendimiento neuropsicológico _____	148
5.2.2 Diferencias en el perfil neuropsicológico en función de las variables demográficas y sociales _____	155
5.2.3 Relación entre el rendimiento neuropsicológico y la clínica _____	170
5.3 DIFERENCIAS NEUROPSICOLÓGICAS DE LOS TRES SUBGRUPOS EN FUNCIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA PSICÓTICA _____	173
5.4 RESUMEN DE LOS RESULTADOS _____	182
<b>6. DISCUSIÓN _____</b>	<b>187</b>
6.1. Descripción del rendimiento neuropsicológico en personas con síndrome de deleción 22q11.2 _____	187
6.2. Diferencias en el rendimiento neuropsicológico en función de la edad _____	194
6.3. Diferencias en el rendimiento neuropsicológico en función del sexo _____	198
6.4. Diferencias en el rendimiento neuropsicológico en función del estatus socioeconómico parental _____	200
6.5. Análisis de la relación entre el rendimiento neuropsicológico y la clínica _	203
6.6. Diferencias en el rendimiento neuropsicológico de los tres subgrupos en función de la sintomatología psicótica _____	207
6.7. LIMITACIONES _____	212
6.8. FORTALEZAS Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN _____	214
<b>7. CONCLUSIONES _____</b>	<b>219</b>

<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>223</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>247</b>
Anexo 1: Resumen de los estudios sobre características neuropsicológicas en el síndrome de delección 22q11.2 incluidos en la tesis	247
Anexo 2: Consentimiento informado	266
Anexo 3: Escalas y pruebas neuropsicológicas incluidas en el cuadernillo de recogida de datos del estudio	272
Anexo 4: Resumen de los estudios sobre características neuropsicológicas y psicosis en el síndrome de delección 22q11.2 incluidos en la tesis	274
Anexo 5: Grupos integrantes del proyecto internacional: “International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome”	287
Anexo 6: Resultados de las correlaciones entre las puntuaciones obtenidas en el inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para padres y profesores	289
Anexo 7: Estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en las distintas pruebas neuropsicológicas por el grupo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2	291
Anexo 8: Análisis de sensibilidad de la influencia de la medicación en el perfil neuropsicológico	294
Anexo 9: Resultados de las correlaciones entre la medicación y los dominios cognitivos, cociente intelectual total e índices de la escala Wechsler	295
Anexo 10: Estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en las distintas pruebas neuropsicológicas por cada uno de los dos grupos de edad	296
Anexo 11: Análisis de sensibilidad de la influencia del grupo Trastorno psicótico en las diferencias encontradas en el perfil neuropsicológico en función de la edad	300
Anexo 12: Estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en las distintas pruebas neuropsicológicas por cada uno de los dos grupos en función del sexo	302

Anexo 13: Estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en las distintas pruebas neuropsicológicas por cada uno de los dos grupos en función del estatus socioeconómico parental _____	305
Anexo 14: Estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en el inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para padres en función del estatus socioeconómico parental _____	308
Anexo 15: Resultados de las correlaciones entre el rendimiento neuropsicológico y la clínica (psicopatología y funcionalidad) _____	309
Anexo 16: Resultados del rendimiento neuropsicológico por categorías diagnósticas _____	313
Anexo 17: Estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en las distintas pruebas neuropsicológicas por cada uno de los tres subgrupos en función de la sintomatología psicótica _____	319
Anexo 18: Análisis de sensibilidad de la influencia de la medicación antipsicótica en el perfil neuropsicológico del grupo Trastorno psicótico _____	325

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b> Instrumentos utilizados según edad.....	<b>107</b>
<b>Tabla 2</b> Dominios cognitivos estudiados y sus instrumentos de evaluación.....	<b>135</b>
<b>Tabla 3</b> Protocolo de evaluación neuropsicológica según edad.....	<b>137</b>
<b>Tabla 4</b> Características sociodemográficas de la muestra clínica.....	<b>143</b>
<b>Tabla 5</b> Características pre y perinatales e hitos del desarrollo.....	<b>145</b>
<b>Tabla 6</b> Descriptivo de las escalas clínicas de la muestra.....	<b>145</b>
<b>Tabla 7</b> Medicación administrada al momento de la evaluación neuropsicológica. ...	<b>147</b>
<b>Tabla 8</b> Descriptivo de los dominios cognitivos, cociente intelectual total e índices de la escala Wechsler estandarizados en puntuaciones z (media=0; dt=1) del grupo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2.....	<b>148</b>
<b>Tabla 9</b> Características demográficas y clínicas de los dos grupos en función de la edad.....	<b>156</b>
<b>Tabla 10</b> Descriptivo de los dominios cognitivos, cociente intelectual total e índices de la escala Wechsler estandarizados en puntuaciones z (media=0; dt=1) de los dos grupos de edad.....	<b>158</b>
<b>Tabla 11</b> Características demográficas y clínicas de los dos grupos en función del sexo.....	<b>161</b>
<b>Tabla 12</b> Descriptivo de los dominios cognitivos, cociente intelectual total e índices de la escala Wechsler estandarizados en puntuaciones z (media=0; dt=1) de los dos grupos en función del sexo.....	<b>163</b>
<b>Tabla 13</b> Características demográficas y clínicas de los dos grupos en función del estatus socioeconómico parental.....	<b>166</b>
<b>Tabla 14</b> Descriptivo de los dominios cognitivos, cociente intelectual total e índices de la escala Wechsler estandarizados en puntuaciones z (media=0; dt=1) de los dos grupos en función del estatus socioeconómico parental.....	<b>168</b>
<b>Tabla 15</b> Correlaciones estadísticamente significativas entre la neuropsicología (dominios cognitivos, cociente intelectual total e índices de la escala Wechsler) y la clínica (psicopatología y funcionalidad).....	<b>171</b>
<b>Tabla 16</b> Características demográficas y clínicas de los tres grupos en función de la sintomatología psicótica.....	<b>175</b>

<b>Tabla 17</b> Descriptivo de los dominios cognitivos, cociente intelectual total e índices de la escala Wechsler estandarizados en puntuaciones z (media=0; dt=1) de los tres grupos en función de la sintomatología psicótica .....	<b>178</b>
<b>Tabla 18</b> Descripción de los estudios sobre características neuropsicológicas en pacientes con síndrome de delección 22q11.2 incluidos en la tesis.....	<b>247</b>
<b>Tabla 19</b> Escalas y pruebas neuropsicológicas del cuadernillo de recogida de datos del estudio con sus referencias .....	<b>272</b>
<b>Tabla 20</b> Descripción de los estudios sobre características neuropsicológicas y psicosis en pacientes con síndrome de delección 22q11.2 incluidos en la tesis .....	<b>274</b>
<b>Tabla 21</b> Grupos integrantes del proyecto internacional: “International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome”.....	<b>287</b>
<b>Tabla 22</b> Correlaciones entre las puntuaciones del inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para padres y profesores en la muestra clínica.....	<b>289</b>
<b>Tabla 23</b> Descriptivo de todas las variables neuropsicológicas estandarizadas en puntuaciones z (media=0; dt=1) del grupo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2.....	<b>291</b>
<b>Tabla 24</b> Estadísticos descriptivos de las principales variables neuropsicológica del estudio excluyendo, por un lado, a los sujetos con medicación estimulante, y, por otro lado, a aquellos con medicación antipsicótica.....	<b>294</b>
<b>Tabla 25</b> Correlación no paramétrica entre medicación, dominios cognitivos, cociente intelectual total e índices de la escala Wechsler.....	<b>295</b>
<b>Tabla 26</b> Descriptivo de todas las variables neuropsicológicas estandarizadas en puntuaciones z (media=0; dt=1) de los dos grupos de edad.....	<b>296</b>
<b>Tabla 27</b> Rendimiento neuropsicológico de los dos grupos de edad excluyendo a los sujetos del grupo Trastorno psicótico.....	<b>300</b>
<b>Tabla 28</b> Descriptivo de todas las variables neuropsicológicas estandarizadas en puntuaciones z (media=0; dt=1) de los dos grupos en función del sexo.....	<b>302</b>
<b>Tabla 29</b> Descriptivo de todas las variables neuropsicológicas estandarizadas en puntuaciones z (media=0; dt=1) de los dos grupos en función del estatus socioeconómico parental .....	<b>305</b>
<b>Tabla 30</b> Descriptivo de las puntuaciones z obtenidas en el inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para padres en función del estatus socioeconómico parental .....	<b>308</b>

<b>Tabla 31</b> Correlaciones estadísticamente significativas entre la neuropsicología y la clínica (psicopatología y funcionalidad).....	<b>309</b>
<b>Tabla 32</b> Rendimiento neuropsicológico estandarizado en puntuaciones z (media=0; dt=1) por grupos diagnósticos .....	<b>313</b>
<b>Tabla 33</b> Descriptivo de todas las variables neuropsicológicas estandarizadas en puntuaciones z (media=0; dt=1) de los tres grupos en función de la sintomatología psicótica.....	<b>319</b>
<b>Tabla 34</b> Rendimiento neuropsicológico del subgrupo Trastorno psicótico con y sin medicación antipsicótica .....	<b>325</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Taxonomía de estudios .....	<b>97</b>
<b>Figura 2</b> Distribución de la muestra clínica según edad y sexo .....	<b>144</b>
<b>Figura 3</b> Prevalencia-vida de las principales categorías diagnósticas .....	<b>147</b>
<b>Figura 4</b> Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de atención y procesamiento de la información en el grupo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2 .....	<b>149</b>
<b>Figura 5</b> Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de funciones ejecutivas en el grupo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2.....	<b>149</b>
<b>Figura 6</b> Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de aprendizaje y memoria en el grupo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2 .....	<b>150</b>
<b>Figura 7</b> Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de memoria de trabajo en el grupo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2 .....	<b>150</b>
<b>Figura 8</b> Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de razonamiento abstracto en el grupo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2.....	<b>151</b>
<b>Figura 9</b> Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de habilidades académicas en el grupo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2.....	<b>151</b>
<b>Figura 10</b> Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de percepción y praxias en el grupo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2.....	<b>152</b>
<b>Figura 11</b> Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de funciones motoras en el grupo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2 .....	<b>152</b>
<b>Figura 12</b> Perfil de rendimiento neuropsicológico para el cociente intelectual total e índices de la escala Wechsler en el grupo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2.....	<b>153</b>
<b>Figura 13</b> Perfil de rendimiento neuropsicológico por dominios cognitivos y cociente intelectual total para el grupo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2.....	<b>153</b>
<b>Figura 14</b> Perfil de rendimiento neuropsicológico por dominios cognitivos, cociente intelectual total e índices de la escala Wechsler para cada grupo de edad.....	<b>159</b>
<b>Figura 15</b> Perfil de rendimiento neuropsicológico en función del sexo por dominios cognitivos, cociente intelectual total e índices de la escala Wechsler.....	<b>164</b>
<b>Figura 16</b> Perfil de rendimiento neuropsicológico en función del estatus socioeconómico parental por dominios cognitivos, cociente intelectual total e índices de la escala Wechsler .....	<b>169</b>

<b>Figura 17</b> Distribución de la muestra en función de los tres grupos de estudio.....	<b>174</b>
<b>Figura 18</b> Perfil de rendimiento neuropsicológico por dominios cognitivos, cociente intelectual total e índices de la escala Wechsler para cada uno de los tres grupos en función de la sintomatología psicótica .....	<b>180</b>
<b>Figura 19</b> Correlación entre el inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para padres/Aislamiento-depresión y el inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para profesores/Aislamiento-depresión.....	<b>290</b>
<b>Figura 20</b> Correlación entre inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para padres/Quejas somáticas y el inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para profesores/Quejas somáticas .....	<b>290</b>

## ABREVIATURAS

<b>CBCL:</b>	Child Behavior Checklist
<b>CDI:</b>	Children's Depression Inventory
<b>CGI:</b>	Clinical Global Impression Scale
<b>CGI-SS:</b>	Clinical Global Impression Scale-Suicide Severity
<b>CI:</b>	Cociente Intelectual
<b>CIM:</b>	Cociente Intelectual Manipulativo o CI Manipulativo
<b>CIT:</b>	Cociente Intelectual Total o CI Total
<b>CIV:</b>	Cociente Intelectual Verbal o CI Verbal
<b>CO:</b>	Complicaciones obstétricas
<b>CPT:</b>	Continuous Performance Test
<b>CRD:</b>	Cuadernillo de Recogida de Datos
<b>CV:</b>	Comprensión Verbal
<b>DE:</b>	Desviación estándar
<b>DI:</b>	Discapacidad intelectual
<b>DSM:</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>EEAG:</b>	Escala de Evaluación de la Actividad Global
<b>ENFEN:</b>	Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños
<b>ESE:</b>	Estatus socioeconómico
<b>ESEP:</b>	Estatus socioeconómico parental
<b>FE:</b>	Función ejecutiva
<b>GAF:</b>	Global Assessment of Functioning (escala de funcionamiento global)

<b>HDRS:</b>	Hamilton Depression Rating Scale
<b>HGUGM:</b>	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
<b>MT:</b>	Memoria de Trabajo
<b>OP:</b>	Organización Perceptiva
<b>K-SADS-PL:</b>	Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version
<b>NICE:</b>	National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional de excelencia en salud y cuidado)
<b>PANSS:</b>	Positive and negative symptoms scale (Escala de síntomas positivos y negativos)
<b>PAS:</b>	Premorbid Adjustment Scale (Escala de ajuste premórbido)
<b>PD:</b>	Puntuación directa
<b>PROLEC:</b>	Batería de evaluación de los procesos lectores de los niños de Educación Primaria
<b>PROLEC-SE:</b>	Batería de evaluación de los procesos lectores en alumnos del tercer ciclo de educación primaria y educación secundaria obligatoria
<b>PROESC:</b>	Batería de evaluación de los procesos de escritura
<b>RIAS:</b>	Reynolds Intellectual Assessment Scales
<b>RP:</b>	Razonamiento Perceptivo
<b>SCID:</b>	Structured Clinical Interview for DSM-IV
<b>SCQ:</b>	Social Communication Questionnaire
<b>SD:</b>	Síndrome de delección
<b>SD22q11.2:</b>	Síndrome de delección 22q11.2
<b>SDG:</b>	Síndrome de DiGeorge

<b>SDQ:</b>	Skills and difficulties questionnaire
<b>SIPS/SOPS:</b>	Structured Interview for Prodromal Syndromes/Scales of Prodromal Symptoms
<b>SVCF:</b>	Síndrome Velocardiofacial
<b>TAVEC:</b>	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense
<b>TAVECI:</b>	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil
<b>TDAH:</b>	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
<b>TEA:</b>	Trastorno del Espectro Autista
<b>TMT:</b>	Trail Making Test
<b>TRF:</b>	Teacher's Report Form
<b>VP:</b>	Velocidad de Procesamiento
<b>WAIS-III:</b>	Escala de inteligencia de Wechsler para adultos- 3ª edición
<b>WAIS-IV:</b>	Escala de inteligencia de Wechsler para adultos- 4ª edición
<b>WCST:</b>	Wisconsin Card Sorting Test
<b>WHO DAS-S:</b>	World Health Organization Short Disability Assessment Schedule
<b>WISC-IV:</b>	Escala de inteligencia de Wechsler para niños- 4ª edición
<b>WPPSI-III:</b>	Escala de inteligencia de Wechsler para Preescolar y Primaria- 3ª edición
<b>WRAVMA:</b>	Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities
<b>Y-BOCS:</b>	Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale



## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

El síndrome de delección 22q11.2 (SD22q11.2), también conocido como síndrome velo-cardio-facial o síndrome de DiGeorge, es un trastorno de causa genética con variabilidad fenotípica amplia y presencia frecuente de sintomatología neuropsiquiátrica (1,2). La prevalencia estimada de este síndrome en países desarrollados es de 1:4.000-6.000 recién nacidos vivos (3,4). Las personas con SD22q11.2 presentan alteraciones del neurodesarrollo que ocasionan un aumento del riesgo de psicopatología, especialmente a partir de la adolescencia (5).

A nivel neuropsicológico, y a pesar de la gran variabilidad, suelen presentar problemas de aprendizaje en edad escolar; especialmente en las áreas de matemáticas, lectura comprensiva y de razonamiento abstracto (resolución de problemas). Su cociente intelectual (CI) se sitúa con frecuencia por debajo de la media para su grupo de edad (CI límite, en torno a 70), con una prevalencia de discapacidad intelectual en el 25-40% de los pacientes (6). Varios estudios internacionales han encontrado una posible relación entre un bajo rendimiento en pruebas neuropsicológicas con un mayor riesgo de desarrollar psicosis (7-9).

### **OBJETIVOS**

En la actualidad no se dispone de estudios realizados en España que caractericen el funcionamiento neuropsicológico de personas con SD22q11.2. Por ello, el objetivo principal de este estudio es presentar una caracterización neuropsicológica de pacientes con SD22q11.2 mediante la aplicación de una completa batería de pruebas neuropsicológicas que evalúan su funcionamiento cognitivo. El objetivo secundario es

identificar un perfil neuropsicológico en el SD22q11.2 asociado con alto riesgo de desarrollo de psicosis.

## **MÉTODOS**

La muestra estuvo compuesta por un grupo de 53 personas con SD22q11.2 (29 hombres y 24 mujeres), de edades comprendidas entre los 6 y los 47 años (edad media: 16.04, desviación típica: 8.33, mediana: 14.88, rango: 6.66 a 47.50), atendidos en la consulta del “programa de genética y salud mental” del Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (HGUGM).

Los criterios de inclusión fueron: 1) tener una edad mayor o igual a 6 años, 2) diagnóstico de SD22q11.2, confirmado mediante las técnicas FISH, array-MLPA o CGH-array, y 3) aceptación de la participación en el estudio, formalizada mediante la firma del consentimiento informado por parte del participante o su representante legal en caso de menor o adulto incapacitado.

Se administró una extensa batería de pruebas neuropsicológicas que evaluaba los siguientes dominios cognitivos: 1) atención y procesamiento de la información, 2) funciones ejecutivas, 3) aprendizaje y memoria (auditiva verbal y visual no verbal), 4) memoria de trabajo (MT), 5) razonamiento abstracto, 6) funciones lingüísticas, 7) habilidades académicas, 8) percepción y praxias y 9) funciones motoras. Asimismo, se valoró el cociente intelectual total (CIT) e índices de la escala de inteligencia de Wechsler. Para comparar el rendimiento de los sujetos, en las diferentes medidas cognitivas evaluadas, todas las puntuaciones neuropsicológicas se transformaron en equivalentes estandarizados de puntuaciones z (de media 0 y desviación típica 1).

Se registraron las variables sociodemográficas más relevantes del total de la muestra y se realizó una evaluación clínica completa para conocer el estado psicopatológico de los pacientes estudiados. La medicación administrada a los pacientes, en el momento de la realización de la valoración neuropsicológica, fue registrada y transformada a dosis equivalentes de clorpromazina y metilfenidato para poder analizar la influencia de la misma en el rendimiento neuropsicológico.

Se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas, clínicas y neuropsicológicas de la muestra. Posteriormente, se realizaron estudios comparativos del rendimiento neuropsicológico en función de la edad, sexo y estatus socioeconómico parental (ESEP). Se analizó la relación entre la neuropsicología y la clínica. Se procedió a dividir a los sujetos en tres grupos en función de la existencia de sintomatología psicótica (1. Sin síntomas psicóticos [22q11npsi]; 2. Síntomas psicóticos subumbrales [22q11sub]; 3. Trastorno psicótico [22q11tp]), y se realizó un análisis comparativo del funcionamiento neuropsicológico.

## **RESULTADOS**

Los pacientes con SD22q11.2 presentaron un peor rendimiento en todos los dominios cognitivos evaluados y en el CIT, con puntuaciones medias entre 1 y 2 desviaciones típicas (DT) por debajo de la media, en comparación con valores normativos de la población general.

Existió una alta prevalencia de alteraciones psicopatológicas y de trastornos mentales (trastorno de ansiedad 64.2%, sintomatología psicótica 41.5%, 15.1% de ellos cumplieron criterios de trastorno psicótico, 20.8% espectro depresión y 43.4% trastorno por déficit de atención e hiperactividad [TDAH]) con respecto a los datos de grupos

etarios equivalentes de la población general. Se obtuvieron puntuaciones de mayor afectación conductual en la escala internalizante que externalizante respecto a la población general tanto en el inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para padres (CBCL) (internalización: Media -1.19, IC 95% [-1.47 a -0.91], externalización: Media -0.44, IC 95% [-0.74 a -0.15]) como para profesores (TRF) (internalización: Media -1.14, IC 95% [-1.43 a -0.85], externalización: Media -0.41, IC 95% [-0.65 a -0.17]). La escala de problemas sociales obtuvo, tanto en el CBCL como en el TRF, la mayor diferencia de puntuación entre personas con SD22q11.2 y población general ( $z = -1.41$  en el CBCL;  $z = -1.35$  en el TRF).

El análisis del rendimiento neuropsicológico en función de la edad mostró mejores puntuaciones en los pacientes con SD22q11.2 menores de 18 años (<18 años) en comparación con los de edad igual o superior a 18 años ( $\geq 18$  años) en los dominios de aprendizaje y memoria (<18 años: Media -0.87, IC 95% [-1.18 a -0.56],  $\geq 18$  años: Media -1.99, IC 95% [-2.64 a -1.34]), habilidades académicas (<18 años: Media -0.93, IC 95% [-1.35 a -0.51],  $\geq 18$  años: Media -1.94, IC 95% [-2.35 a -1.53]), funciones ejecutivas (FE) (<18 años: Media -0.93, IC 95% [-1.2 a -0.66],  $\geq 18$  años: Media -2.79, IC 95% [-3.93 a -1.66]) y en los índices de Velocidad de Procesamiento (VP) (<18 años: Media -1.05, IC 95% [-1.39 a -0.72],  $\geq 18$  años: Media -2, IC 95% [-2.43 a -1.56]) y Razonamiento Perceptivo (RP) (<18 años: Media -1.59, IC 95% [-1.97 a -1.21],  $\geq 18$  años: Media -2.44, IC 95% [-2.87 a -2.01]) de la escala Wechsler. Posteriormente, tras excluir en el análisis a los sujetos del grupo Trastorno psicótico (22q11tp), únicamente se mantuvo la significación estadística (sig. <0.05) con mejores puntuaciones a favor del grupo de menor edad, en el dominio de FE.

El perfil neuropsicológico en función del sexo y del ESEP no reveló la existencia de diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con SD22q11.2. Respecto a

la conducta (CBCL), tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función del ESEP.

Un menor CIT en los pacientes con SD22q11.2 se relacionó con mayores puntuaciones (mayor gravedad) en la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) (total:  $\rho = -0.537$ ;  $p < 0.05$ ; positiva:  $\rho = -0.609$ ;  $p < 0.01$  y negativa:  $\rho = -0.540$ ;  $p < 0.05$ ), una menor puntuación (mayor repercusión funcional) en la escala global de evaluación para niños y en la escala de evaluación de la actividad global (C-GAS/GAF:  $\rho = 0.609$ ;  $p < 0.01$ ), una mayor puntuación (mayor gravedad) en la escala de evaluación de gravedad de la enfermedad (CGI-G:  $\rho = -0.618$ ;  $p < 0.01$ ) y una mayor puntuación (mayor riesgo clínico) en el cuestionario de comunicación social (SCQ:  $\rho = -0.522$ ;  $p < 0.01$ ). No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el CIT y las escalas del CBCL y TRF.

La comparación por grupos en función de la sintomatología psicótica mostró que el grupo Trastorno psicótico (22q11tp) obtuvo peores puntuaciones frente al grupo “sin síntomas psicóticos” (22q11npsi) en el índice de Comprensión Verbal (CV) de la escala Wechsler (22q11tp: Media -2.37, IC 95% [-3.11 a -1.64], 22q11npsi: Media -1.12, IC 95% [-1.6 a -0.64]) y en los dominios de razonamiento abstracto (22q11tp: Media -2.17, IC 95% [-2.88 a -1.45], 22q11npsi: Media -1, IC 95% [-1.39 a -0.61]), percepción y praxias (22q11tp: Media -2.43, IC 95% [-2.94 a -1.92], 22q11npsi: Media -1.36, IC 95% [-1.7 a -1.02]) y funciones lingüísticas (22q11tp: Media -2.33, IC 95% [-2.98 a -1.68], 22q11npsi: Media -0.9, IC 95% [-1.35 a -0.46]). Tras el análisis de sensibilidad (en el que se analizó la influencia de la medicación antipsicótica en el grupo 22q11tp), se mantuvieron las diferencias significativas entre el subgrupo 22q11tp con medicación antipsicótica y el grupo 22q11npsi (sig.  $< 0.05$ ), sin embargo, en la comparación entre el

subgrupo 22q11tp sin medicación antipsicótica y el grupo 22q11npsi no se alcanzó la significación estadística.

## **DISCUSIÓN**

Esta tesis doctoral presenta los resultados del primer estudio realizado en España que describe y analiza el rendimiento neuropsicológico en personas con síndrome de delección 22q11.2 (SD22q11.2). La muestra analizada constituye la mayor muestra de pacientes con SD22q11.2 de España y una de las mayores de Europa y del mundo.

Los resultados indican que las personas con SD22q11.2 presentan un peor rendimiento que el esperado para su edad en todos los dominios cognitivos evaluados y en el CIT según puntuaciones estandarizadas. La presencia de psicosis en personas con SD22q11.2 se asocia con peores resultados en el rendimiento neuropsicológico.

Este estudio indica cómo la caracterización de un perfil neuropsicológico en personas con SD22q11.2 permite la planificación de intervenciones personalizadas y adaptadas a cada caso, así como el desarrollo de un modelo para comprender la interrelación entre las alteraciones cognitivas y la posible aparición de psicopatología.

## **CONCLUSIONES**

Este estudio avala la importancia de realizar evaluaciones neuropsicológicas en pacientes con SD22q11.2. Estas evaluaciones permiten la personalización de intervenciones, con mejores resultados en la adaptación socioemocional y educativa-laboral, así como la identificación de un perfil neuropsicológico asociado con psicosis, facilitando así su detección e intervención precoz.

## **SUMMARY**

### **BACKGROUND**

The 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS), also known as velo-cardio-facial syndrome or DiGeorge syndrome, is a genetic disorder with broad phenotypic variability and frequent presence of neuropsychiatric symptoms (1,2). The estimated prevalence of this syndrome, in developed countries, is approximately 1:4.000-6.000 live births (3,4). People with 22q11.2DS present alterations in neurodevelopment that cause an increased risk of psychopathology, especially after adolescence (5).

On a neuropsychological level and in spite of the great variability, they tend to present learning problems at school age; especially in the areas of mathematics, reading comprehension and abstract reasoning (problem solving). Their intelligence quotient (IQ) is often below the average for their age group (borderline IQ around 70), with a prevalence of intellectual disability in 25-40% of patients (6). Several international studies have found a possible relationship between poor performance in neuropsychological tests and an increased risk of developing psychosis (7-9).

### **AIMS**

At present, there are no studies conducted in Spain that characterize the neuropsychological functioning of patients with 22q11.2DS. Therefore, the main objective of this study is to present a neuropsychological characterization of patients with 22q11.2DS, through the application of a complete battery of neuropsychological tests that evaluate their cognitive functioning. Also, as a secondary objective, a neuropsychological profile will be identified in 22q11.2DS associated with a high risk of developing psychosis.

## **METHODS**

The sample consisted of a group of 53 people with 22q11.2DS (29 men and 24 women), between the ages of 6 and 47 (mean age: 16.04, standard deviation: 8.33, median: 14.88, range: 6.66 to 47.50), assisted in the consultation of the "genetics and mental health program" of the Institute of Psychiatry and Mental Health of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (HGUGM).

The inclusion criteria was: 1) to have an age greater than or equal to 6 years, 2) diagnosis of 22q11.2DS, confirmed by FISH, array-MLPA or CGH-array techniques, and 3) acceptance of participation in the study, formalized by signing the informed consent by the participant and/or his legal representative in the case of a minor or incapacitated adult.

An extensive battery of neuropsychological tests was administered. It evaluated the following cognitive domains: 1) attention and processing of information, 2) executive functions (EF), 3) learning and memory (verbal and non-verbal visual auditory), 4) working memory, 5) abstract reasoning, 6) linguistic functions, 7) academic skills, 8) perception and praxis and 9) motor functions. Likewise, the Full Scale IQ (FSIQ) and Wechsler Intelligence Indexes Scores were assessed. To compare the performance of the subjects, in the different cognitive measures evaluated, all the neuropsychological scores were transformed into standardized equivalents of z scores (mean 0 and standard deviation 1).

The most relevant sociodemographic variables of the total sample were recorded, and a complete clinical evaluation was made to know the psychopathological status of the studied patients. The medication administered to patients, at the time of the

neuropsychological assessment, was recorded and transformed into equivalent doses of chlorpromazine and methylphenidate in order to analyze its influence on neuropsychological performance.

A descriptive analysis of the sociodemographic, clinical and neuropsychological characteristics of the sample was carried out. Subsequently, comparative studies of neuropsychological performance were carried out according to age, sex and parental socioeconomic status (SES). The relationship between neuropsychology and the clinic was analyzed. The subjects were divided into three groups according to the existence of psychotic symptoms (1. No psychotic symptoms [22q11npsi], 2. Subthreshold psychotic symptoms [22q11sub], 3. Psychotic disorder [22q11tp]), and a comparative analysis of neuropsychological functioning.

## **RESULTS**

Patients with 22q11.2DS presented a worse performance in all the cognitive domains evaluated and, in the FSIQ, with average scores between 1 and 2 standard deviations (SD) below the mean, compared to normative values of the general population.

There was a high prevalence of psychopathological alterations and mental disorders (anxiety disorder 64.2%, psychotic symptoms 41.5%, 15.1% of them met criteria for psychotic disorder, 20.8% spectrum depression and 43.4% disorder for attention deficit hyperactivity disorder [ADHD]) with respect to the data of equivalent age groups of the general population. Scores of greater behavioral impairment were obtained in the internalizing scale than the externalizing scale with respect to the general population in both the Child Behavior Checklist/6-18 (CBCL) (internalizing score: Mean -1.19, 95% CI [-1.47 a -0.91], externalizing score: Mean -0.44, 95% CI [-0.74 to -0.15]) and

Teacher's Report Form/6-18 (TRF) (internalizing score: Mean -1.14, 95% CI [-1.43 to -0.85], externalizing score: Mean -0.41, 95% CI [-0.65 to -0.17]). The scale of social problems obtained, both in the CBCL and in the TRF, the highest score difference between people with 22q11.2DS and general population ( $z = -1.41$  in the CBCL,  $z = -1.35$  in the TRF).

Analysis of neuropsychological performance as a function of age showed better scores in 22q11.2DS patients under 18 years (<18 years) compared to those aged 18 years or older ( $\geq 18$  years) in the domains of learning and memory (<18 years: Mean -0.87, 95% CI [-1.18 to -0.56],  $\geq 18$  years: Mean -1.99, 95% CI [-2.64 to -1.34]), academic skills (<18 years: Mean -0.93, 95% CI [-1.35 to -0.51],  $\geq 18$  years: Mean -1.94, 95% CI [-2.35 to -1.53]), executive functions (EF) (<18 years: Mean -0.93, CI 95% [-1.2 to -0.66],  $\geq 18$  years: Mean -2.79, 95% CI [-3.93 to -1.66]) and in the Processing Speed Index (PSI) (<18 years: Mean -1.05, CI 95% [-1.39 to -0.72],  $\geq 18$  years: Mean -2, 95% CI [-2.43 to -1.56]) and Perceptual Reasoning Index (PRI) (<18 years: Mean -1.59, 95% CI [-1.97] to -1.21],  $\geq 18$  years: Mean -2.44, 95% CI [-2.87 to -2.01]) of the Wechsler Intelligence Scale. Subsequently, after excluding in the analysis the subjects of the group Psychotic disorder (22q11tp), only statistical significance was maintained (sig. <0.05) with better scores in favor of the younger age group, in the EF domain.

The neuropsychological profile according to sex and parental SES did not reveal the existence of statistically significant differences in patients with 22q11.2DS. Regarding behavior (CBCL), no statistically significant differences were found in terms of parental SES.

A lower FSIQ in patients with 22q11.2DS was associated with higher scores (greater severity) in the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) (total:  $\rho = -0.537$ ,  $p$

<0.05, positive:  $\rho = -0.609$ ; <0.01 and negative:  $\rho = -0.540$ ;  $p < 0.05$ ), a lower score (higher functional impact) in the Children's Global Assessment Scale and in the Global Assessment of Functioning (C-GAS/GAF:  $\rho = 0.609$ ;  $p < 0.01$ ), a higher score (greater severity) in the Clinical Global Impression (CGI-G:  $\rho = -0.618$ ;  $p < 0.01$ ) and a higher score (higher clinical risk) in the Social Communication Questionnaire (SCQ:  $\rho = -0.522$ ,  $p < 0.01$ ). No statistically significant correlations were found between the FSIQ and the CBCL and TRF scales.

The comparison by groups according to the psychotic symptomatology showed that the group Psychotic disorder (22q11tp) obtained worse scores compared to the group "without psychotic symptoms" (22q11npsi) in the Verbal Comprehension Index (VCI) of the Wechsler Intelligence Scale (22q11tp: Mean -2.37, 95% CI [-3.11 to -1.64], 22q11npsi: Mean -1.12, 95% CI [-1.6 to -0.64]) and in the abstract reasoning domains (22q11tp: Mean -2.17, 95% CI [-2.88 to -1.45], 22q11npsi: Mean -1, 95% CI [-1.39 to -0.61]), perception and praxis (22q11tp: Mean -2.43, 95% CI [-2.94 to -1.92], 22q11npsi: Mean -1.36, 95% CI [-1.7 to -1.02]) and linguistic functions (22q11tp: Mean -2.33, 95% CI [-2.98 to -1.68], 22q11npsi: Mean -0.90, 95% CI [-1.35 to -0.46]). After the sensitivity analysis (in which the influence of antipsychotic medication in the 22q11tp group was analyzed), significant differences were maintained between the 22q11tp subgroup with antipsychotic medication and the 22q11npsi group (sig. <0.05), however, in The comparison between subgroup 22q11tp without antipsychotic medication and group 22q11npsi was not reached statistical significance.

## **DISCUSSION**

This doctoral thesis presents the results of the first study conducted in Spain that describes and analyzes the neuropsychological performance in people with 22q11.2

deletion syndrome (22q11.2DS). The sample analyzed is the largest sample of patients with 22q11.2DS from Spain and one of the largest in Europe and the world.

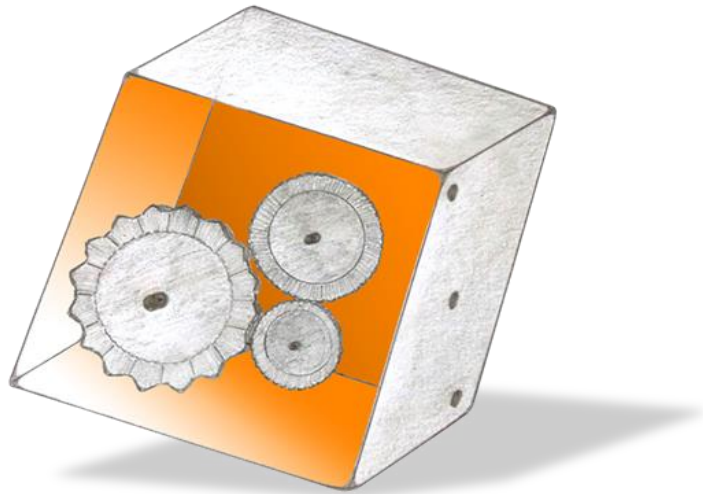
The results indicate that people with 22q11.2DS present a worse performance than expected for their age in all the cognitive domains evaluated and in the FSIQ according to standardized scores. The presence of psychosis in people with 22q11.2DS is associated with worse results in neuropsychological performance.

This study indicates how the characterization of a neuropsychological profile in people with 22q11.2DS allows the planning of personalized interventions adapted to each case, as well as the development of a model to understand the interrelation between cognitive alterations and the possible appearance of psychopathology.

## **CONCLUSIONS**

This study supports the importance of performing neuropsychological evaluations in patients with 22q11.2DS. These evaluations allow the personalization of interventions, with better results in socio-emotional and educational-labor adaptation, as well as the identification of a neuropsychological profile associated with psychosis, thus facilitating their detection and early intervention.

# 1. INTRODUCCIÓN





## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11.2

#### 1.1.1. Definición

El síndrome de delección 22q11.2 (SD22q11.2), también conocido como síndrome velo-cardio-facial o síndrome de DiGeorge, es un trastorno causado por una anomalía cromosómica, debido a la pérdida (llamada delección o microdelección) de 1.5 a 3 millones de pares de bases (Mb) en la región 11 del brazo largo (q) del cromosoma 22 (10) que origina la pérdida de aproximadamente 35-60 genes bien identificados (11).

La prevalencia estimada en países desarrollados es de aproximadamente 1:4.000-6.000 recién nacidos vivos (3,4); aunque estudios recientes indican una incidencia prenatal de  $\geq 1:1000$  (12). Esto convierte al SD22q11.2 en la delección cromosómica más común en humanos (13,14).

Se trata de un síndrome multisistémico de expresión heterogénea con afectación de diferentes órganos y presencia frecuente de sintomatología neuropsiquiátrica (1). En la actualidad, apenas se conocen los factores que contribuyen a esta variabilidad. Se especula que podría estar relacionada con variaciones estructurales y en la secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) de otras partes del genoma y con factores ambientales que interactúan de alguna manera con genes sensibles a la dosis en SD22q11.2.

Cerca del 85% de los casos surgen *de novo* (es decir, sin antecedentes familiares); en el resto de los casos la enfermedad se hereda de un progenitor afectado (15). Los padres afectados algunas veces muestran un fenotipo leve, resultando relativamente habitual que el diagnóstico de un progenitor se realice por primera vez después del nacimiento

de un hijo afectado. Esto puede deberse en parte a la gran variabilidad de las manifestaciones clínicas que se observa en SD22q11.2.

### **1.1.2. Evolución histórica**

A lo largo de la historia, el SD22q11.2 ha sido identificado con diversas denominaciones, que incluyen, entre otras, el síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial, síndrome de Shprintzen, etc. En un inicio, éstos eran considerados como síndromes diferentes, pero hoy en día sabemos que todos ellos hacen referencia al mismo trastorno genético. Presentan una misma etiología, la delección de la región q11.2 del cromosoma 22, considerándose, por tanto, variaciones de un mismo espectro clínico, con superposición de fenotipo y expresividad variable.

El SD22q11.2 fue descrito inicialmente por médicos de manera independiente, poniendo énfasis en aquellas manifestaciones clínicas más significativas según su formación y especialidad. Desde entonces, y gracias al avance en las técnicas de biología molecular en los últimos años, ha habido un movimiento general a referirse a él como SD22q11.2, al considerarse como el nombre más descriptivo del síndrome (16).

Retrospectivamente, los primeros casos de pacientes descritos en la literatura aparecieron publicados en los años 1955 y 1967 por la Dra. Sedlačková. Por esa época ya se hacía referencia a algunas características de estos pacientes como la hipernasalidad, los problemas de paladar, así como a la presencia de manifestaciones anímicas dentro de su clínica (17).

El síndrome de DiGeorge fue descrito en 1968 por el pediatra endocrinólogo estadounidense Angelo DiGeorge. 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 (18). Dicho síndrome se caracterizaba por la presencia de una facie típica, aplasia o hipoplasia del timo con alteraciones variables en la cantidad y/o función de los linfocitos T, hipocalcemia debida a hipoparatiroidismo y defectos cardíacos del conotrongo, como la interrupción del arco aórtico, el tronco arterioso, la tetralogía de Fallot y los defectos septales ventriculares, entre otros. Un año después, Roberto Kretschmer, pediatra endocrino mexicano, publicó un caso de síndrome de DiGeorge en la revista médica *New England Journal of Medicine*.

En ese mismo año, 1969, Cayler denominó síndrome de Cayler o síndrome cardiofacial a una serie de casos con presencia de cardiopatía congénita y facies de llanto asimétrico por hipoplasia de músculo triangular de los labios (19). Aunque existen dudas de que todos ellos presentaran un SD22q11.2, la mayoría de ellos podrían considerarse como pertenecientes a este cuadro clínico. En esta época, debido a la alta mortalidad en estos pacientes, no se dispone de publicaciones que referenciasen la sintomatología cognitiva y psicopatológica característica del síndrome que hoy en día conocemos.

En 1976, en Japón, se denominó síndrome de Takao o síndrome facial de anomalía conotruncal a la presencia de anomalías cardíacas conotruncuales asociadas a una facie característica, con hipertelorismo, fisuras palpebrales angostas, boca pequeña, anomalías auriculares y fisura palatina.

El término síndrome velocardiofacial fue inicialmente descrito por Shprintzen en 1978 mediante la descripción de 12 casos con el siguiente cuadro clínico: presencia de fisura palatina, voz hipernasal, anomalías cardíacas conotruncuales, fenotipo facial característico y problemas de aprendizaje (20). Shprintzen relacionó el síndrome con una posible herencia genética específica, al describir el cuadro en una madre y una hija

afecta (20). Previamente William Strong en 1968, ya había relacionado el síndrome con una genética hereditaria sin cosechar demasiado interés (artículo en el que habla de una madre con sus tres hijos afectados del síndrome) (21).

Hoy en día, se asume que las descripciones realizadas por Shprintzen, DiGeorge, Kinouchi, Cayler y Sedláčková corresponden todas ellas a un mismo trastorno, fenotípicamente muy variable. En la actualidad, se considerará el diagnóstico de SD22q11.2 cuando exista un hallazgo genético que confirme un fenotipo probable.

En 1992, se descubrió que, de los 12 sujetos descritos originalmente en 1978 por Shprintzen, cinco habían desarrollado una enfermedad mental grave. Dichos pacientes ya eran adultos jóvenes, y se descubrió que la presencia de enfermedad mental era algo muy relacionado con la edad.

No fue antes del año 1992 cuando Scambler realizó la primera referencia como probable causa de dichas alteraciones a una microdelección intersticial en el brazo largo del cromosoma número 22 (10). Un año después, la publicación de otro artículo relacionó igualmente el síndrome de DiGeorge y/o el síndrome velocardiofacial con la delección de parte del cromosoma 22 (22).

Wilson, en un intento por unificar la literatura científica del síndrome, propone el acrónimo CATCH 22 (Cardiac Abnormality Thymus Calcium Heart-22) (23). Pero este término no fue bien recibido en el mundo anglosajón por la coincidencia con el nombre de la célebre novela de Joseph Heller. Finalmente, hoy en día, se recomienda emplear el término síndrome de delección 22q11.2.

### 1.1.3. Manifestaciones clínicas

Los individuos con SD22q11.2 manifiestan una amplia variabilidad clínica. En la literatura se han descrito más de 180 fenotipos diferentes, con afectación de diversos órganos y gravedad igualmente muy variable, incluyendo la presencia frecuente de sintomatología neuropsiquiátrica. Aunque el cuadro clásico engloba la presencia de malformaciones cardíacas, palatinas y una facie característica (cara alargada, hendiduras palpebrales estrechas con capuchón periorbitario, nariz de dorso ancho con punta bulbosa, retrognatia o micrognatia, orejas pequeñas y displásicas), en numerosos casos, la patología física no está presente y el SD22q11.2 se manifiesta con síntomas de alteraciones del neurodesarrollo o clínica neuropsiquiátrica en la infancia, la adolescencia y adultez temprana (6).

Algunas de las manifestaciones clínicas más frecuentes en personas con SD22q11.2 son las siguientes (24–26):

- Alteraciones cardiovasculares (50-75% de los casos): comunicación interventricular con atresia pulmonar, Tetralogía de Fallot, tronco arterioso, interrupción del arco ártico, defectos del tabique interventricular, etc. Son la principal causa de mortalidad en niños con este síndrome (27).
- Alteraciones otorrinolaringológicas (75%): anomalías del paladar (incompetencia velofaríngea, fisura del paladar y fisura submucosa) con voz nasal y trastornos de deglución; pérdida auditiva neurosensorial y/o conductiva, laringomalacia, atresia esofágica, hipoplasia del esmalte en dentición primaria, etc.
- Alteraciones inmunológicas: infecciones recurrentes de vía aérea alta y baja (35-40%), aplasia o hipoplasia tímica, enfermedades autoinmunes, etc.

- Alteraciones digestivas: dificultades en la alimentación, reflujo gastroesofágico, hernia umbilical/inguinal, estreñimiento, etc.
- Alteraciones oftalmológicas: vasos retinianos tortuosos, ptosis, embriotoxon posterior, esclerocórnea, estrabismo (15%), etc.
- Alteraciones endocrinas: hipo (20%) e hipertiroidismo (5%), hipocalcemia, obesidad (35% adultos), déficit de hormona de crecimiento, etc.
- Alteraciones hemato y oncológicas: trombocitopenia (30%), esplenomegalia (10%), etc.
- Alteraciones genitourinarias: anomalías estructurales del tracto urinario (31%), agenesia renal unilateral (10%), riñones displásicos multiquisticos (10%), etc.
- Alteraciones neurológicas: convulsiones recurrentes (a menudo hipocalcémicas; 40%), epilepsia espontánea (5%), vermis cerebeloso de pequeño tamaño, hipoplasia/disgenesia cerebelosa, etc.
- Alteraciones traumatológicas: escoliosis (45%), dolores idiopáticos en las piernas durante la niñez, osteopenia, etc.
- Alteraciones neuropsiquiátricas (60%): trastornos afectivos, trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (>20%), fobias, etc.
- Dificultades del aprendizaje y retraso madurativo: retraso en la adquisición de los hitos básicos del desarrollo, discalculia, dificultades en el razonamiento abstracto, comprensión lectora, etc.

#### 1.1.4. Características neuroanatómicas en el síndrome de delección 22q11.2

Un meta-análisis basado en estudios de resonancia cerebral estructural ha descrito la presencia de una reducción volumétrica global en varias regiones corticales, cerebelo e hipocampo en pacientes con SD22q11.2 (28). En general, las alteraciones en sustancia blanca parecen ser más marcadas que en sustancia gris (9) y el patrón parece indicar la presencia de un proceso anormal de maduración. Al contrario de lo que se detecta en la esquizofrenia “idiopática”, algunas de las alteraciones que se detectan en niños con SD22q11.2, antes de desarrollar sintomatología, son un aumento relativo de volúmenes frontales, con reducción relativa de regiones corticales posteriores (volúmenes parietal, occipital y cerebeloso) (29). Además, se han descrito alteraciones en la anisotropía fraccional medida por *Diffusion Tensor Imaging* (DTI), en las mismas regiones, que parecen estar asociadas a la presencia de esquizotipia, sintomatología afectiva y dificultades sociales (29,30). También se ha descrito una disminución en el índice de girificación (ratio de los contornos de la cara externa y la cara interna de la corteza cerebral) en pacientes con SD22q11.2, respecto a controles sanos y sus hermanos no afectados, y cambios longitudinales en la girificación de determinadas regiones (principalmente en lóbulo occipital) que pueden ser marcadores de riesgo para el desarrollo de psicosis (31). En adultos con SD22q11.2 y psicosis se ha descrito mayor reducción del volumen cerebral total y sustancia blanca respecto a controles y a pacientes con SD22q11.2 sin psicosis (32).

Se ha descrito que mayor reducción en la sustancia gris y blanca total, en la corteza prefrontal, lóbulo temporal mesial y el cerebelo podrían asociarse al desarrollo de síntomas psiquiátricos en estudios longitudinales, mientras que las reducciones en

sustancia gris en el lóbulo temporal y el CI Verbal parecen predecir de manera específica el desarrollo de síntomas prodrómicos positivos (33). Otros estudios han relacionado la aparición de síntomas prodrómicos en adolescentes con retracción cortical en las regiones orbitofrontales izquierda y derecha, región temporal y cerebelo y con aumentos en el giro supramarginal (34) y alteraciones longitudinales en el hipocampo con la presencia de delirios y alucinaciones (35). También se ha relacionado una mayor reducción en sustancia gris cortical dorsofrontal izquierda con el desarrollo de síntomas psicóticos positivos (36). Parece que el análisis multivariante de los cambios morfométricos en sustancia gris y blanca en pacientes con SD22q11.2 en determinadas regiones (corteza dorsofrontal izquierda, corteza medial prefrontal, amígdala derecha y cíngulo posterior) podría permitir predecir qué pacientes presentan mayor riesgo de desarrollar psicosis (36).

En resonancia magnética funcional, se ha descrito una activación anormal del córtex parietal durante la ejecución de tareas numéricas o de inhibición de la respuesta (37). También se ha detectado una hipoactivación del giro fusiforme durante el procesamiento de imágenes de caras y un patrón de activación alterado en la amígdala ante la presentación de estímulos con carga emocional, lo que sugiere la presencia de alteraciones en el procesamiento emocional y de los estímulos sociales (38). Estudios de la actividad del cerebro en reposo (*resting state*) han relacionado una funcionalidad atípica en la red neuronal por defecto (*default mode network*), principalmente en el giro frontal superior, con la sintomatología prodrómica (incipiente) de la psicosis y las alteraciones en funciones ejecutivas (procesos cognitivos de alto nivel responsables de la coordinación del resto de funciones cognitivas) en adolescentes con SD22q11.2 (39). Los estudios de *resting state* parecen apoyar la existencia de alteraciones en la sincronización gamma en pacientes con SD22q11.2, similares a las descritas en

pacientes con esquizofrenia, por lo que, se ha hipotetizado que pueden ser un endofenotipo intermedio útil para el estudio del riesgo de psicosis en pacientes con SD22q11.2 (40).

Igualmente, en un estudio con resonancia magnética por espectroscopía de protones, se describe que existen concentraciones aumentadas de glutamato y mioinositol en el hipocampo de pacientes adultos con SD22q11.2 (con mayores valores de glutamato en los pacientes con SD22q11.2 y psicosis que en los pacientes sin psicosis), apoyando que ésta podría ser una de las áreas cerebrales con mayor relación con el desarrollo de psicopatología (41).

### **1.1.5. Manifestaciones psicopatológicas en el síndrome de delección 22q11.2**

Las personas con SD22q11.2 presentan alteraciones del neurodesarrollo que ocasionan un aumento del riesgo de psicopatología. Presentan una prevalencia de entre el 60 y el 93% de trastornos psiquiátricos (42–44), cifra mucho más elevada que la del 30% de la población general (45), resultando frecuente la comorbilidad psiquiátrica (46).

A partir de la adolescencia, la frecuencia de patología psiquiátrica aumenta de forma significativa respecto a la población general, así como respecto a pacientes con otros trastornos del desarrollo, alteraciones del aprendizaje o cociente intelectual reducido (5).

Al igual que ocurre con las manifestaciones clínicas generales, a nivel psicopatológico existen múltiples estudios que relacionan el SD22q11.2 con un amplio abanico de fenotipos psicopatológicos. Los trastornos más frecuentes son los siguientes:

- Trastornos psicóticos (prevalencia de trastornos psicóticos del 30% en sujetos con SD22q11.2 frente a 3% en población general) (47–50).

- Trastornos del neurodesarrollo:
  - Trastornos del espectro del autismo (TEA) (14-45% rasgos autistas, 5-11% autismo frente a 2.24% en población general) (2,16,48,51).
  - Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (35-46% frente a 7.1% en población general) (2,16,52).
  
- Trastornos internalizantes:
  - Trastornos de ansiedad (fobias específicas y fobia social) (23-61%), trastorno de ansiedad generalizada (17-29%), trastorno de ansiedad de separación (16-21%) (2,16,48). Frente a 4.8-31% en población general para trastorno de ansiedad (53).
  - Depresión mayor y distimia (10-20% frente a 3.3-21.4% en población general) (2,16,48,53).
  - Trastorno obsesivo-compulsivo (4-33% frente a 2.3% en población general) (2,16,44,54).
  
- Trastornos externalizantes:
  - Trastorno oposicionista-desafiante (16-43% frente a 1.4-12.3% en población general) (2,16,55).

#### **1.1.5.1. Trastornos psicóticos**

Los trastornos psicóticos son trastornos mentales graves, caracterizados por un conjunto de alteraciones características en la percepción de la realidad. Existen diferentes tipos de trastornos psicóticos, entre ellos, la esquizofrenia. Sus síntomas principales pueden dividirse en positivos (ejemplo: alucinaciones, delirios), negativos (ejemplo: aislamiento social, pobreza del lenguaje, abulia, afecto restringido o inadecuado), cognitivos y desorganizados (56).

Los pacientes con SD22q11.2 presentan un riesgo de padecer esquizofrenia entre 10 y 20 veces superior en comparación con la población general (4,49). Más del 80% de las personas con SD22q11.2 presentan síntomas psicóticos subumbral (57), en torno al 50% de los adolescentes y adultos jóvenes con SD22q11.2 presentan síntomas psicóticos (58) y más del 20% de los pacientes con SD22q11 acabarán presentando un trastorno psicótico de características similares a la esquizofrenia a lo largo de la vida (2), lo que lo convierte en el mayor factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia descrito hasta el momento, por detrás únicamente de tener un hermano gemelo con esquizofrenia y tener dos padres con diagnóstico de esquizofrenia (59). En algunos casos, los síntomas psicóticos constituyen la primera manifestación del SD22q11 (59).

En pacientes con esquizofrenia, la delección está presente en aproximadamente el 0.3% de los casos (60) y es el principal CNV recurrente (del inglés *copy number variant*) responsable de introducir nuevos casos de esquizofrenia en la población (61).

La esquizofrenia asociada a la delección 22q11.2 es indistinguible desde un punto de vista clínico de la considerada "idiopática" (62). Estudios comparativos entre población adulta con SD22q11.2 y esquizofrenia frente a adultos diagnosticados de esquizofrenia sin SD22q11.2 no encontraron diferencias en el curso, los signos o síntomas de la enfermedad (59). En otro estudio con adolescentes con estado de alto de riesgo de desarrollo de psicosis o *ultra-high risk* con y sin diagnóstico de SD22q11.2, se encontró un mayor número de síntomas negativos en el grupo SD22q11.2, no existiendo diferencias entre ambos en los síntomas positivos (47).

En el SD22q11.2, algunos niños experimentarán a edades tempranas alucinaciones "subumbrales" (más comúnmente auditivas) sin convertirse éstas necesariamente en definitivas o ser aquellos diagnosticados de psicosis. Se sabe que los síntomas positivos

y negativos de la psicosis en el SD22q11.2 son experimentados por una proporción mucho mayor de personas que las que posteriormente son diagnosticados de psicosis (2,63).

Entre los aproximadamente 36-60 genes afectados en el SD22q11.2, aquellos principalmente implicados en las alteraciones comportamentales y el riesgo de psicosis en esta población son: el gen de la catecol-o-metiltransferasa (COMT) (64), gen de la prolindeshidrogenasa (PRODH) (65,66) y gen de ZDHHC8 (Zinc finger and DHHC Domain Containing protein 8) (67).

### **1.1.5.2. Trastornos del espectro autista (TEA)**

Los trastornos del espectro autista (TEA) constituyen un grupo de trastornos del neurodesarrollo de gran heterogeneidad clínica, que se caracterizan por la presencia de dificultades en la comunicación e interacción social, patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, así como rigidez en el pensamiento y en la conducta (68,69). Es relativamente frecuente la presencia de discapacidad intelectual comórbida (70).

Estudios informan de una prevalencia de sintomatología TEA en el 15-50% de personas con SD22q11.2 (63,71,72) y, que entre el 0.3% y el 1% de los individuos con TEA presentará también un SD22q11.2 (73,74). En torno al 94% de estos pacientes con ambos diagnósticos presentará alguna comorbilidad psiquiátrica, resultando la más frecuente la asociación con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (46). En la literatura existen discrepancias en las prevalencias informadas en los diferentes estudios. Esto podría deberse a diferencias metodológicas entre los estudios, así como diferentes enfoques de evaluación diagnóstica.

No obstante, las dificultades en el ámbito de la cognición social (entendida como la capacidad cognitiva compleja de comprender las emociones, pensamientos, intenciones y conductas sociales de los demás) son hallazgos frecuentes en personas con SD22q11.2. Algunos estudios han investigado la relación entre dichos déficits en la esquizofrenia idiopática como predictor de síntomas psicóticos en el SD22q11.2 (75).

En un estudio del 2017, se ha concluido que las personas con TEA y SD22q11.2 no presentan mayor riesgo de evolución hacia psicosis (76).

### **1.1.5.3. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)**

El TDAH es un trastorno del neurodesarrollo diagnosticado con frecuencia en la infancia y que puede persistir en la vida adulta; se caracteriza por la presencia de inatención y/o hiperactividad, comportamiento impulsivo, interfiriendo en diversas áreas de funcionamiento de la persona (69).

Los diferentes estudios en población con SD22q11.2 señalan prevalencias estimadas del 37% en niños y 24% en adolescentes (2). Respecto a la existencia de una mayor prevalencia asociada al sexo, la literatura actual es inconsistente y hasta el momento no se dispone de datos concluyentes (77). Los resultados del estudio más grande de SD22q11.2 hasta la fecha (2), mostraron una mayor prevalencia masculina de TDAH (60% en hombres); sin embargo, otros estudios han informado una preponderancia en las mujeres (78). En el primer estudio nacional sobre el SD22q11.2, realizado con la misma cohorte de pacientes que este estudio, se encontró una mayor prevalencia en hombres (60.7%) así como en niños-adolescentes (51.2%) frente a adultos (18.8%) (79).

Diversos estudios han encontrado diferencias en su presentación clínica frente al TDAH idiopático, encontrándose tasas más altas del subtipo inatento de TDAH frente al

subtipo combinado e hiperactivo-impulsivo en niños con SD22q11.2 (77,80). Estos resultados se mantuvieron en gran medida similares cuando el análisis se restringió a niños sin discapacidad intelectual (77), contrastando con los datos de la población general y las personas con discapacidad intelectual, que indican un predominio del subtipo combinado (81).

En un estudio del 2017, se investigó la relación entre los síntomas de TDAH y psicosis en el SD22q11.2, evidenciándose una asociación entre dichos síntomas (especialmente inatención) con síntomas psicóticos subumbral (82).

#### **1.1.5.4. Trastornos de ansiedad**

Los trastornos de ansiedad son los trastornos psiquiátricos más prevalentes en población general, un 33.7% de la población cumple los criterios para su diagnóstico a lo largo de su vida (83). Hacen referencia a una serie de trastornos mentales cuya manifestación principal es la ansiedad.

Los trastornos de ansiedad son especialmente prevalentes entre niños y adolescentes con SD22q11.2 (alrededor del 39%) (46). Los niños con SD22q11.2 se caracterizan por estar sometidos a altas dosis de estrés y ansiedad desde el nacimiento, debido a la interacción de factores temperamentales (15), la exposición temprana a experiencias traumáticas y al estrés diario de padecer una enfermedad crónica (84).

Los trastornos de ansiedad en el SD22q11.2 son más frecuentes en mujeres, aunque solo alcanzan una diferencia estadísticamente significativa en edad adulta (2). Su prevalencia disminuye con la edad, excepto en el trastorno de pánico, que aumenta (del 1.2% en la infancia, al 14.4% en la edad adulta). El trastorno de ansiedad generalizada, las fobias

específicas y la fobia social son los trastornos de ansiedad más frecuentes durante la infancia y la adolescencia (2).

En el estudio nacional de 2017, realizado con la misma cohorte de pacientes que este estudio, se encontró una prevalencia-vida de trastorno de ansiedad (sin incluir el TOC) de 65.5%. No se encontraron diferencias significativas en las variables sexo ni edad, pero sí se encontró una relación significativa entre la presencia de un menor CI y mayores puntuaciones en el cuestionario de comunicación social (SCQ). El trastorno de ansiedad con mayor prevalencia-vida hallado fue la fobia social (52.7%). La presencia de fobia específica se relacionó ( $p < 0.05$ ) con un estatus socioeconómico parental (ESEP) alto o intermedio alto y con la presencia de acoso escolar (79).

#### **1.1.5.5. Trastornos afectivos**

Los trastornos afectivos o trastorno del ánimo hacen referencia a una serie de trastornos mentales cuya característica principal es la alteración del estado de ánimo (o tono emocional) produciendo un malestar o deterioro clínicamente significativo en el ámbito social, laboral u otra área del funcionamiento de la persona. Entre ellos se encuentran el trastorno depresivo y el trastorno bipolar (69).

En sujetos con SD22q11.2 se observa un inicio más precoz de trastornos afectivos de tipo depresivo frente a la población general, con edad de comienzo en la adolescencia temprana (entre los 12 a 15 años) (85). La frecuencia de trastorno depresivo mayor aumenta significativamente con la edad en el SD22q11.2 (5). Un estudio del año 2010 concluye que la combinación de altos niveles de ansiedad, aislamiento social, así como habilidades sociales deficientes, junto a un diagnóstico de TDAH, parecen aumentar el riesgo de desarrollo de depresión en la adolescencia (estudios longitudinales en otras poblaciones sin el SD22q11.2 lo han sugerido igual) (86). Es más frecuente el

diagnóstico de trastorno afectivo en el sexo femenino en edad adulta, no resultando significativo en el grupo de niños y adolescentes con SD22q11.2 (2).

En el estudio nacional de 2017, realizado con la misma cohorte de pacientes que este estudio, se objetivó una prevalencia-vida de trastornos afectivos de 21.8%. No se encontraron diferencias significativas en la variable sexo, observando un mayor diagnóstico en población adulta frente a infantil (64.3% frente 7.3% respectivamente). Se encontró igualmente una relación entre una menor puntuación de CI y la presencia de episodios afectivos de tipo depresivo (79).

#### **1.1.5.6. Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)**

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es un trastorno mental caracterizado por pensamientos intrusivos egodistónico y/o compulsiones dirigidas a reducir la ansiedad asociada, interfiriendo en el funcionamiento de la persona (69).

La prevalencia estimada de TOC en personas con SD22q11.2 es de un 5.5% en infancia, con una edad media de aparición 13.1 años (16). Algunos de los síntomas más frecuentes en pacientes con SD22q11.2 y TOC son las preguntas reiterativas, miedos de contaminación con compulsiones de lavado, acumulación y coleccionismo, obsesiones de hetero y autoagresividad (44).

En el estudio nacional de 2017 referido anteriormente, se encontró una prevalencia-vida de TOC de 34.5%, no existiendo diferencias significativas en cuanto a edad o sexo. Al igual que ocurría en el grupo de trastornos de ansiedad, la presencia de TOC se asoció con acoso escolar y con mayores puntuaciones en el SCQ (79).

## **1.2. NEUROPSICOLOGÍA EN EL SÍNDROME DE DELECIÓN**

### **22Q11.2**

#### **1.2.1. Evolución histórica y estado actual de la neuropsicología**

La neuropsicología es una rama de la psicología cuyo objetivo de estudio son las relaciones entre el cerebro y la conducta en un sentido amplio: acciones, emociones, motivaciones, relaciones sociales (procesos psíquicos superiores), etc. El propósito fundacional de la neuropsicología es la posibilidad de establecer relaciones entre el cerebro y el comportamiento, es decir, entender cómo el funcionamiento del cerebro influye en los procesos mentales y en la conducta. Este tipo de relaciones entre lo biológico del cerebro humano y la conducta o funciones mentales se pueden establecer en individuos sanos o en aquellos que presentan alguna patología.

Alexander Romonovich Luria fue sin duda el fundador de la neuropsicología moderna, apartándose del reduccionismo y localizacionismo biologicista de los primeros años (desde finales del siglo XIX a mediados del siglo XX), cuando el objetivo principal era la localización de las funciones psicológicas en lugares del cerebro, constituyendo uno de los intentos más importantes por vincular la conducta con características del sistema nervioso central. Luria no pensaba que una parte concreta del cerebro se encargara de una función específica, sino más bien consideraba que se da una participación simultánea de varias áreas de la corteza cerebral para una misma función, estando éstas especializadas en diferentes formas de procesar la información.

Durante la segunda mitad del siglo XX, la neuropsicología experimentó un gran desarrollo, consolidada con un enfoque más psicológico, debido en parte al desarrollo de la psicometría y a la necesidad de nuevas técnicas de rehabilitación de las funciones

cognitivas ante la gran cantidad de heridos consecuencia de las guerras mundiales. Posteriormente, con el desarrollo de las imágenes cerebrales se pudo definir con precisión la localización de las lesiones cerebrales; sin embargo, lo que proporciona la evaluación neuropsicológica es el significado funcional de las lesiones, no obteniéndose siempre correlaciones perfectas entre ambas al tratarse de diferentes niveles de análisis (87), surgiendo poco a poco nuevos objetivos vinculados a la rehabilitación de las funciones cognitivas en las personas con afecciones cerebrales y no tanto al diagnóstico.

Actualmente, nos encontramos ante un nuevo paradigma de las neurociencias cognitivas: una visión más integradora de la relación mente-cerebro consistente en el paso de la concepción modular a la concepción de redes corticales. Este modelo tiene en cuenta la organización sistémica de los procesos psicológicos y sostiene entre sus postulados que todas las funciones neuropsicológicas están interconectadas, al compartir redes corticales; por lo que la evaluación e intervención de un proceso cognitivo concreto no deberá limitarse a una prueba concreta, sino a la relación de interdependencia entre diferentes procesos influyentes.

En resumen, la neuropsicología dirige su esfuerzo a lograr encontrar un patrón de déficit o un perfil de funcionamiento cognitivo que distinga al paciente, no sólo de la población no afectada, sino también, de otras patologías con déficit cognitivos, como es el caso de los pacientes con lesión cerebral. El objetivo final: obtener el diagnóstico diferencial de la patología recurriendo únicamente a estas pruebas neuropsicológicas.

## **1.2.2. Importancia de la neuropsicología en el síndrome de delección**

### **22q11.2**

La neuropsicología en el SD22q11.2 trata de determinar el curso de la afectación cognitiva, su utilidad como marcador pronóstico y diagnóstico, su plausibilidad como endofenotipo, así como la identificación de patrones diferenciales según la sintomatología, que puedan contribuir a una detección e intervención precoz en su alta comorbilidad con patología mental.

En la actualidad, los déficits neuropsicológicos en el SD22q11.2 son entendidos como una entidad propia dentro del curso del síndrome, consecuencia directa de los procesos etiofisiopatológicos de la enfermedad. Actualmente, se presenta como un modelo para comprender la interrelación entre las alteraciones cognitivas y la posterior aparición de psicopatología.

La mayor parte de los pacientes con SD22q11.2 suelen tener dificultades en áreas neuropsicológicas similares. Sin embargo, debido a la gran variabilidad individual existente dentro del SD22q11.2, tanto en la presentación como en la gravedad de los síntomas, se recomienda la planificación de intervenciones personalizadas y adaptadas a las características particulares de cada caso (88).

Por ejemplo, en la edad escolar, la mayoría de estos niños suelen presentar problemas de aprendizaje; en primaria, la mayoría de ellos necesita de un apoyo educativo en algún momento de su escolarización, así como de adaptaciones metodológicas o curriculares; algunos incluso de un entorno escolar especial, con un ambiente más estructurado y con grupos pequeños de alumnos. Por todo ello, resulta fundamental la existencia de coordinaciones entre los profesionales del ámbito sanitario y educativo con el fin de

poder adaptar los objetivos curriculares y las demandas escolares a las capacidades reales del niño y a sus características psicopatológicas particulares, así como poder orientar a estos pacientes para que puedan alcanzar su potencial académico/laboral desarrollando sus potencialidades detectadas.

El perfil cognitivo de fortalezas y debilidades relativas de cada paciente cambia a lo largo de su desarrollo; de ahí, la importancia de realizar reevaluaciones neuropsicológicas periódicas que nos permitan obtener una medida actualizada de las capacidades del paciente y poder adaptar a éstas las exigencias escolares y las demandas del ambiente (89).

Con los años, algunos de estos pacientes se pueden ver exigidos más allá de sus capacidades cognitivas, esperando que su funcionamiento sea el mismo que tiempo atrás (a medida que aumentan las exigencias del entorno se evidencian cada vez más sus dificultades) (90). El estrés elevado es un factor de riesgo conocido y más aún ante una población particularmente en riesgo de desarrollo de psicopatología, como en la que nos encontramos.

El trabajo con los padres de pacientes con SD22q11.2 resulta igualmente fundamental; el acompañamiento en el curso de la enfermedad de sus hijos, el hacerles ver y comprender sus posibilidades y fortalezas a desarrollar, así como sus limitaciones son aspectos fundamentales a tratar con ellos (por ejemplo, en qué aspectos es adecuado exigirles y en cuáles no lo es, dadas sus capacidades presentes) (91).

Atender y favorecer la adaptación socioemocional de los pacientes con SD22q11.2 también resulta muy importante, trabajar en su integración con iguales (por ejemplo, a través de su autoconcepto e imagen de sí mismos, así como sus habilidades sociales, ya que a menudo se muestran inseguros ante situaciones sociales nuevas), detectar e

intervenir ante posibles situaciones de exclusión (situaciones de acoso escolar o bullying), así como favorecer su autonomía.

En población adulta con el SD22q11.2, se presentan tasas de empleo bajas, con escaso nivel de independencia económica. Las dificultades en el mantenimiento de un empleo estable debido, por ejemplo, a problemas médicos o psiquiátricos; los tipos de trabajos a los que optan, generalmente empleos con un salario más bajo, a tiempo parcial o trabajos temporales, así como las dificultades en la gestión y administración del dinero, pueden ser factores contribuyentes a ello (92).

Para estos pacientes, el convertirse en adultos independientes y el hacer frente a situaciones como; por ejemplo, independizarse, encontrar una vocación o pareja estable, son grandes desafíos a superar. La transición a la vida adulta, después de la escolaridad, puede convertirse en un momento vital para ellos, que puede activar niveles significativos de estrés.

### **1.2.3. Características neuropsicológicas en el síndrome de delección 22q11.2**

Entre las manifestaciones más características del SD22q11.2 se encuentran los déficits cognitivos, que se observan en el 80-100% de los casos. La mayoría de estos pacientes presentan un compromiso en su neurodesarrollo global involucrando habilidades cognitivas, motoras, y lingüísticas.

Neuropsicológicamente, en el SD22q11.2 se produce un patrón complejo de afectación cognitiva, con déficits en el procesamiento visual y espacial, función ejecutiva, atención, memoria de trabajo y rendimiento aritmético pero, sin embargo, fortalezas relativas en lectura y ortografía (93,94).

Tradicionalmente, el perfil neuropsicológico identificado en la literatura en niños con SD22q11.2 se ha caracterizado por presentar un mejor rendimiento en pruebas de inteligencia verbal frente a pruebas de inteligencia viso-espacial y cálculo aritmético (14,93,95,96). Esta discrepancia en el perfil a favor de lo verbal, se ha llegado a asemejar, en diversos estudios al funcionamiento de un síndrome o trastorno que se denomina síndrome de dificultades de aprendizaje no verbal o trastorno de aprendizaje no verbal (TANV) (97,98). Dicho síndrome también ha sido utilizado para describir el perfil cognitivo de otros trastornos con factores genéticos, como el síndrome de Asperger o el síndrome de Turner. Igualmente, se ha hipotetizado su relación con alteraciones en la sustancia blanca del cerebro (99).

El TANV es un síndrome neuropsicológico de inicio en la infancia que se caracteriza por la coexistencia y disparidad entre habilidades de tipo no verbal, que son deficitarias, y habilidades de tipo verbal, que están conservadas y son altamente funcionales, provocando dicha disarmonía interferencias en el contexto escolar. Es, por tanto, un síndrome con características comunes a las descritas en diversas publicaciones sobre el SD22q11.2 en la etapa escolar; ya que posteriormente, se demostrará que dicha relación no es tan frecuente en la edad adulta, debido principalmente a un empeoramiento en el cociente intelectual verbal (CIV) durante la adolescencia (47).

Dentro del SD22q11.2, existe una elevada variabilidad individual, así como en el curso del desarrollo (88). Es frecuente, en el desarrollo evolutivo, la presencia de retrasos motores (a menudo con hipotonía) (100) y dificultades en el habla o lenguaje (101), así como dificultades sociales y de relación con iguales (102).

Durante preescolar y primaria, como se ha mencionado anteriormente, las dificultades de aprendizaje son muy comunes, evidenciándose éstas cada vez más en cursos

posteriores, ante mayores exigencias escolares y un mayor componente en el aprendizaje de razonamiento abstracto.

En su conjunto, todas estas dificultades mencionadas suelen conducir, en términos más generales, a una menor capacidad de adaptación y funcionalidad en dichos pacientes.

### **1.2.3.1 Dominios cognitivos alterados en el síndrome de delección**

#### **22q11.2**

En el presente apartado, se resumirán, agrupados por funciones o dominios cognitivos, los hallazgos más relevantes acerca de las alteraciones cognitivas detectadas en el SD22q11.2. Esto nos permitirá delinear el perfil de afectación característico para esta población.

Previamente a esta exposición, se realizará una breve introducción a cada una de las funciones mencionadas, para una mayor comprensión de sus alteraciones. En el **Anexo 1 (Tabla 18)**, se presenta un resumen de los estudios sobre características neuropsicológicas en el SD22q11.2 incluidos en la tesis.

#### **1.2.3.1.1. Inteligencia**

##### **1.2.3.1.1.1. El concepto de inteligencia**

El cociente intelectual (CI) se considera una medida de estimación global de la inteligencia de una persona, determinada por una prueba estandarizada. El término CI fue empleado por primera vez por el psicólogo alemán William Lewis Stern en 1912 para referirse a las puntuaciones resultantes de la aplicación de los primeros test de inteligencia para niños, desarrollados por Alfred Binet y Théodore Simon a principios del siglo XX (103).

La inteligencia se ha relacionado con factores como el estatus social de los padres (por el acceso a una mejor educación, alimentación y salud) o su inteligencia. Existen diferentes modelos teóricos de la inteligencia, así como polémica sobre su validez como representante unitario de las diversas capacidades cognitivas de una persona.

Hoy en día, se sabe que el CI no se puede utilizar como sinónimo de inteligencia, sino como un estimador de la misma.

#### **1.2.3.1.1.2. La inteligencia en el síndrome de delección 22q11.2**

Como tendencia general, los estudios sobre inteligencia en niños con SD22q11.2 sugieren puntuaciones CI por debajo de la media para su grupo de edad, con mayor compromiso en las habilidades no verbales (7,104).

El cociente intelectual (CI) promedio es de 75 y cerca del 50% será diagnosticado de una discapacidad intelectual leve (o leve-moderada) y una minoría de discapacidad intelectual moderada a severa (88). Los niveles más graves de discapacidad intelectual son menos frecuentes en niños y adolescentes que en adultos (6). Si bien es cierto que se conoce menos sobre el funcionamiento intelectual de los adultos, ya que la mayoría de los estudios se han centrado en las capacidades intelectuales de niños y adolescentes (105).

Se han encontrado diferencias en el rendimiento cognitivo, en función del sexo, a favor de las niñas; aunque dichos hallazgos resultan inconsistentes con otros estudios (96,106).

Algunos de los factores propuestos en la literatura que podrían explicar la amplia variabilidad existente en el CI son: 1) el origen de la delección; estudios han encontrado

puntuaciones más bajas de CI en casos de pacientes con delección familiar frente a deleciones *de novo* (93,96); 2) el tipo de variación genética dentro de la región 22q11.2 (65,107) y 3) factores ambientales; tales como el estatus socioeconómico parental (ESEP), relacionándose un ESEP más alto con un mejor funcionamiento general, habilidades sociales y un comportamiento oposicionista desafiante menos frecuente; y el CI parental y de hermanos (108,109). Se recomienda continuar investigando en esta área, ya que se desconocen todavía la influencia de otros factores no estudiados (por ejemplo: personalidad y temperamento, factores de riesgo y protección en el ambiente, estrategias de afrontamiento en la familia, etc.) (6).

Estudios longitudinales sobre inteligencia han reportado disminuciones en el CI (tanto en el CI Total como CI Verbal y Manipulativo) en población con SD22q11.2 evaluados a edades posteriores (7,90). Otros estudios han relacionado una disminución en el CI Verbal en la adolescencia y la edad adulta con el desarrollo de trastornos psicóticos (5,110,111).

### **1.2.3.1.2. Atención y procesamiento de la información**

#### **1.2.3.1.2.1. El concepto de atención y procesamiento de la información**

Desde sus inicios, el estudio científico de la atención se ha caracterizado por un marcado énfasis en clarificar qué entendemos por atención ante tanta diversidad de concepciones sobre ella. El concepto de atención ha variado enormemente a lo largo del tiempo, considerándose desde un mecanismo selector de información (filtro) hasta un conjunto limitado de recursos de procesamiento asignados a las distintas tareas.

El dominio cognitivo de atención se considera un concepto multidimensional que hace

referencia a “un sistema de capacidad limitada, que realiza operaciones de selección de información y cuyo estado de alerta fluctúa considerablemente” (112).

El sistema de atención tiene por tanto dos funciones principales: mantener el estado de alerta del sistema cognitivo y, seleccionar la información relevante en cada momento a fin de que dicho sistema, que tiene una capacidad limitada, no se vea desbordado.

A pesar de que se han propuesto numerosos modelos teóricos que abordan el funcionamiento de la atención, existe un cierto consenso acerca de los niveles o componentes más relevantes. Posner propone una teoría integradora constituida por tres redes neuronales: la red neuronal del nivel de alerta, la red neuronal de orientación hacia los estímulos ambientales y la red neuronal ejecutiva; si bien, esta última podría no ser propiamente una red atencional, o al menos, no exclusivamente.

La red encargada del estado de alerta se ha denominado “red atencional de vigilancia o de alerta”. La orientación espacial hacia una señal sensorial para su localización equivaldría al nivel más básico y fue nombrado por algunos autores como “red atencional de orientación”. En los casos en los que se requiera mayor conciencia y respuesta por parte de los sujetos, se utilizaría la “red atencional de control ejecutivo” (113–115).

Uno de los modelos más aceptados y utilizado en la adaptación de programas de rehabilitación de atención es el de Sohlberg y Mateer (116). Dichos autores proponen un modelo jerárquico que diferencia varios niveles o componentes. Estos componentes son:

- a) Arousal: capacidad de estar despierto y de mantener la alerta, activación general del organismo. Implica la capacidad de seguir estímulos y órdenes.
- b) Atención focal: capacidad de enfocar la atención en un estímulo, sin valorar el tiempo de fijación.
- c) Atención sostenida: capacidad de mantener una respuesta de forma correcta durante un

periodo de tiempo prolongado. d) Atención selectiva: capacidad de seleccionar la información relevante, inhibiendo distractores. e) Atención alternante: capacidad de cambiar el foco de atención entre tareas, permitiendo retomar la anterior con éxito y controlando en todo momento qué información está siendo procesada y d) Atención dividida: capacidad de atender a dos cosas al mismo tiempo. Es el proceso que permite distribuir los recursos atencionales a diferentes tareas o diferentes requisitos de una misma tarea.

#### **1.2.3.1.2.2. La atención y procesamiento de la información en el síndrome de delección 22q11.2**

Cómo se ha mencionado anteriormente en el apartado “Manifestaciones psicopatológicas en personas con SD22q11.2”, el diagnóstico de TDAH, especialmente el tipo inatento, es un trastorno comúnmente diagnosticado en estos pacientes (2).

Resulta frecuente la presencia, en pacientes con SD22q11.2, de dificultades atencionales en comparación con población normativa y de su grupo de edad, incluso por encima de lo que se esperaría en base a su CI (117). Presentan problemas en atención selectiva y sostenida, es decir, manifiestan dificultades para prestar atención a la información relevante, ignorando la que no lo es; distrayéndose con facilidad. Los problemas de atención influirán negativamente en otros procesos cognitivos, al estar todas las funciones cognitivas interrelacionadas entre sí. Igualmente, se ha referido, en estos pacientes, mayores dificultades en atención dividida que sostenida (118).

El test de Ejecución Continua (Conners Continuous Performance Test-CPT), uno de los test neuropsicológicos empleados en este estudio, ha sido considerado como una medida adecuada a la hora de detectar déficits de atención en personas sanas, así como en

personas con riesgo de desarrollo de esquizofrenia, considerándose, en algunos casos, como un predictor del desarrollo posterior de la esquizofrenia (117).

Respecto a la velocidad de procesamiento de la información en el SD22q11.2, hay estudios que señalan el pobre rendimiento de estos pacientes ante tareas cronometradas, debido a su baja velocidad psicomotora, mejorando considerablemente su ejecución sin el control del tiempo (sus déficits visuales motores se atribuyen principalmente a ello) (119).

### **1.2.3.1.3. Aprendizaje y memoria**

#### **1.2.3.1.3.1. El concepto de aprendizaje y memoria**

El concepto de memoria constituye un constructo complejo cuyo funcionamiento ha recibido numerosas explicaciones teóricas y ha sido sujeto de múltiples clasificaciones. Una de las más aceptadas, en el momento actual, son los conocidos como sistemas de memoria que plantean que la memoria no consiste en un constructo unitario, sino que está organizada en distintos sistemas que interactúan (120). Dentro de la memoria, se puede diferenciar la memoria a corto plazo de la memoria a largo plazo y, dentro de ésta, la memoria procedimental de la memoria declarativa. Dentro de la memoria declarativa se puede disociar la memoria episódica de la memoria semántica. Además, en función del tipo de acceso a los contenidos de la memoria, se puede distinguir entre acceso implícito o no consciente y acceso explícito o consciente. Una de las clasificaciones de los sistemas de memoria más aceptada es la de los cinco sistemas de Schacter. Dichos sistemas implicarían: la memoria episódica, la semántica, la procedimental, la primaria y un sistema de representación perceptiva (120).

La evaluación neuropsicológica tradicional de la memoria incluye, por lo general, medidas del recuerdo inmediato, a corto y largo plazo, de material verbal o visoespacial, incluyéndose con frecuencia una prueba de reconocimiento de la información a aprender.

#### **1.2.3.1.3.2. El aprendizaje y la memoria en el síndrome de delección 22q11.2**

El fenotipo cognitivo del SD22q11.2 descrito, comprende un mejor rendimiento en memoria verbal que visoespacial y en tareas de memoria visual que espacial (47,118).

La disparidad entre el rendimiento en memoria visoespacial y verbal en niños con SD22q11.2 no parece estar relacionado con el CI (121). Varios autores han relacionado dicho déficit en memoria visoespacial con las dificultades matemáticas del SD22q11.2 (118). Estas alteraciones sugieren la existencia de una disfuncionalidad a nivel de región parietal derecha (122).

Respecto al mejor desempeño de estos sujetos en memoria verbal o visual, en la literatura existen discrepancias. Algunos estudios encuentran un mayor rendimiento en tareas de memoria verbal frente a visual (123), mientras que otros no encuentran diferencias significativas en el rendimiento entre memoria verbal y memoria de objetos (124). Se tiende hacia una disociación entre la memoria visoespacial y la memoria de objeto dentro del dominio de memoria visual que requiere de mayor investigación.

Los datos actuales sugieren que las personas con SD22q11.2 experimentan déficits mnésicos similares a los pacientes con esquizofrenia en cuanto a codificación de la información, obteniendo un peor rendimiento en tareas de reconocimiento. Sin embargo, dichos déficits en el aprendizaje verbal continúan considerándose un punto

fuerte en su perfil, ya que no resultan peores de lo que se esperaría teniendo en cuenta su CI (117).

#### **1.2.3.1.4. Funciones ejecutivas**

##### **1.2.3.1.4.1. El concepto de funciones ejecutivas**

El famoso caso de daño cerebral adquirido de Phineas P. Gage constituyó un hito importante en el estudio e investigación del lóbulo frontal. El notorio cambio de personalidad que experimentó este paciente, tras un accidente en el que se le dañó parte del lóbulo frontal, se consideró en esa época una prueba de la importancia de dicha región cerebral en aspectos como las emociones, la personalidad y las funciones ejecutivas (FE) (125).

Luria fue el primer autor que, sin nombrar el término, conceptualizó las funciones ejecutivas como una serie de trastornos en la iniciativa, en la motivación, en la formulación de metas y planes de acción y en la automonitorización de la conducta asociada a lesiones frontales (126,127). El término fue empleado por primera vez por Muriel Lezak en 1982, refiriéndose a él como aquellas “capacidades mentales esenciales para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y aceptable socialmente” (128). Esta autora propone cuatro componentes de las FE: la formulación de metas (entendida como la capacidad de generar metas), planificación (selección de acciones, elementos y secuencias necesarios para alcanzar un objetivo), desarrollo (habilidad para iniciar, detener, mantener y cambiar entre acciones planificadas) y ejecución (capacidad para monitorizar y corregir actividades). La literatura coincide en entender las FE como un amplio abanico de procesos cognitivos de alto nivel, responsables de la coordinación del resto de funciones cognitivas. Las FE comienzan a desarrollarse el primer año de vida,

con un importante pico entre los 2 y los 5 años y a partir de los 12 años. Las dificultades en ellas se pueden manifestar en diferentes patologías, aunque tradicionalmente se han considerado prototípicas de la patología del lóbulo frontal (129).

La investigación neuropsicológica ha demostrado un notable interés en su estudio, destacando los numerosos modelos existentes acerca de ellas. Son múltiples las polémicas en torno en la concepción de este término tan genérico, uno de los debates existentes gira en torno a su naturaleza: algunos autores conciben las FE cómo un constructo unitario, mientras que modelos más actuales las entienden cómo un sistema multimodal de procesamiento múltiple con distintos componentes independientes aunque interrelacionados (130).

A pesar de que se han propuesto diferentes componentes de las FE, en los últimos años (ante la heterogeneidad de los modelos existentes), se ha empleado la técnica del análisis factorial para identificar dichos componentes de manera más consensuada (para conocer la estructura de este constructo anteriormente, se han utilizado también estudios de lesión y neuroimagen). En una revisión reciente de los procesos ejecutivos que mayor evidencia han logrado en la literatura de los modelos factoriales, se propusieron los siguientes componentes ejecutivos: velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, fluidez verbal, inhibición, ejecución dual, flexibilidad cognitiva, planificación, toma de decisiones y paradigmas multitareas (131).

#### **1.2.3.1.4.2. Las funciones ejecutivas en el síndrome de deleción 22q11.2**

En los niños con SD22q11.2, se ha puesto de manifiesto que sus funciones ejecutivas están, por lo general, menos desarrolladas que las de personas sanas de su misma edad (97,104). A menudo tienen dificultades para resolver problemas y aplicar la información

que han adquirido a nuevas situaciones. Mantienen un pensamiento concreto a medida que crecen y les resulta difícil pensar de forma más abstracta en ideas y conceptos (132).

En un estudio de 26 pacientes con SD22q11.2 de 7 a 16 años y 25 controles, se encontró en la muestra de pacientes una peor ejecución en diversos parámetros del Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (mayor número de errores, menor número de respuestas a nivel conceptual, una mayor tasa de perseveración, así como persistencia en poner en marcha la misma estrategia de clasificación aun cuando ésta era incorrecta) (117). Estos hallazgos se muestran consistentes con numerosos estudios que muestran déficits en pacientes con esquizofrenia en el WCST (133,134), y con estudios en los que pacientes con riesgo de desarrollo de esquizofrenia obtienen un mayor número de errores perseverativos en su ejecución (135,136). Estos resultados sugieren la posibilidad de considerar un bajo rendimiento en el WCST como un marcador prometedor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia y trastornos del espectro psicótico (117).

Uno de los componentes ejecutivos, que más atención ha recibido en el SD22q11.2, ha sido la inhibición, hallándose déficits inhibitorios de respuesta (137). Junto a la inhibición, la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo (tanto verbal como no verbal), son dos dominios ejecutivos afectados en el SD22q11.2, encontrándose además, en los dos primeros, trayectorias atípicas de desarrollo en comparación con individuos sanos (138).

### **1.2.3.1.5. Memoria de trabajo**

#### **1.2.3.1.5.1. El concepto de memoria de trabajo**

El término memoria de trabajo se ha descrito en varios sentidos, y se ha utilizado con frecuencia de forma vaga y arbitraria, dando lugar a cierta confusión terminológica y conceptual. El concepto de memoria a corto plazo (MCP) desemboca en el concepto de memoria de trabajo (MT).

La MT se define como la habilidad para mantener y prolongar representaciones cognitivas, incluso ante la presencia de varios niveles de distracción, para su utilización y manejo en la resolución de una tarea (139). Hace referencia al mantenimiento de la información que ha sido procesada en los instantes anteriores o recuperada de la memoria a largo plazo, pero que ya no se encuentra disponible en el entorno. Implica también la capacidad de manipular dicha información.

De acuerdo a la conceptualización de memoria de trabajo de Baddeley y Hitch (140), las funciones de la MT se pueden dividir en un componente ejecutivo central, el encargado de seleccionar y operar los diversos procesos de control (el cual dispondría de una capacidad limitada de recursos de procesamiento) y otros dos componentes subsidiarios del ejecutivo central: el bucle fonológico, un sistema de almacenamiento articulatorio, y la agenda viso-espacial, encargada de llevar a cabo una tarea similar con la información visual.

En el año 2000, Baddeley reformula su modelo teórico al darse cuenta que éste, tal y cómo lo había propuesto, no permitía explicar el conjunto de fenómenos relacionados con la MT, por lo que añade un cuarto componente subordinado, denominado “buffer episódico” (141). Este último se trataría de un sistema donde se almacena

simultáneamente la información de los otros dos componentes subordinados y de la memoria a largo plazo, para crear una representación multimodal y temporal. Los tres subsistemas, junto con el componente ejecutivo central, son responsables de la memoria inmediata, repetición activa, transferencia a sistemas de almacenamiento permanente, distribución de los recursos atencionales y manipulación de representaciones cognitivas más complejas para guiar la conducta.

#### **1.2.3.1.5.2. La memoria de trabajo en el síndrome de delección 22q11.2**

Varios estudios informan de déficits en la memoria de trabajo en niños y adolescentes con SD22q11.2 en comparación con su grupo normativo de edad (142,143). Estudios longitudinales refieren un desarrollo atípico, en comparación con individuos sanos, a partir de la adolescencia o adultez temprana, aumentando las diferencias entre los grupos con el tiempo (142).

Se sabe que el estrés y la ansiedad tienen un impacto negativo en la memoria de trabajo, al competir por los recursos y la atención del ejecutivo central; en un estudio con una muestra de 20 niños con SD22q11.2 se investigó la relación entre la ansiedad, la reactividad fisiológica al estrés y la memoria de trabajo, encontrando que la ansiedad acentuaba los déficits en la memoria de trabajo (121).

Estudios de neuroimagen han demostrado que los sujetos con SD22q11.2 mostraron una hipoactivación en varias áreas del cerebro involucradas en la memoria operativa, especialmente en la corteza prefrontal dorsolateral, cíngulo anterior y precúneo a la hora de realizar tareas que implican dicha función cognitiva. La hipoactivación de estas

áreas podría deberse a una menor cantidad de sustancia gris o menor conectividad en la sustancia blanca en las regiones frontales y parietal (144).

#### **1.2.3.1.6. Conducta**

Una alta proporción de niños con SD22q11.2 se sienten incómodos ante situaciones nuevas, no familiares, experimentando angustia y ansiedad ante ellas. Suelen funcionar mucho mejor en ambientes bien estructurados y predecibles (con baja incertidumbre) o conocidos por ellos.

Se ha informado de que los niños con SD22q11.2 experimentan menores competencias sociales y más problemas sociales que sus iguales (93,145). Con relativa frecuencia se caracterizan por frustrarse con facilidad presentando una baja tolerancia a la misma. La rigidez cognitiva, la perseveración en su conducta (repetición de una actitud o comportamiento debido a la incapacidad de cambiar su respuesta motora o verbal, o cambiar de tema o actividad, relacionado con FE), así como las dificultades de autorregulación suelen estar presentes.

En el SD22q11.2 existe un alto riesgo de desarrollo de trastornos psicopatológicos, tal y cómo se ha mencionado anteriormente, por lo que resulta importante y es recomendable realizar un seguimiento y acompañamiento clínico en el desarrollo psicosocial y emocional en las diferentes edades y etapas del desarrollo.

Se ha encontrado una relación entre el estatus socioeconómico parental (ESEP) y la cognición y el comportamiento en pacientes con SD22q11.2. En concreto, se observó que un mayor ESEP se correspondía con un mejor funcionamiento general (GAF) y habilidades sociales así como con menores conductas oposicionistas-desafiantes (108).

Estudios con padres, como informadores de la conducta de su hijos con SD22q11.2,

informan de más problemas de tipo internalizante (como ansiedad, depresión, aislamiento, obsesiones, compulsiones y déficits en las habilidades sociales) que externalizante (97) observándose un aumento de ésta con la edad (frente a la externalizante que disminuye).

En población general, son numerosos los estudios que refieren bajas concordancias entre las informaciones proporcionadas por padres y profesores a través del inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para padres (CBCL) y profesores respectivamente (TRF) (146,147). Tradicionalmente, son los padres los que habitualmente suelen referir mayores problemas, así como los profesores los que suelen identificar con más frecuencia conductas de tipo externalizante frente a internalizantes (146,148). Estudios realizados en población con SD22q11.2 han encontrado resultados similares en el CBCL y TRF: una escasa concordancia entre la información de padres y profesores en el grupo de SD22q11.2 frente al grupo control, así como una mayor referencia a la existencia de problemas en los padres frente a profesores, percibiendo, estos últimos, pocas diferencias significativas en el funcionamiento socioemocional de los niños con SD22q11.2 en comparación con sus compañeros de clase no afectados. En particular, los padres informaron de mayores problemas de internalización, como aislamiento, problemas sociales y problemas de pensamiento (149).

No se ha encontrado relación significativa entre los problemas de conducta (evaluados mediante el CBCL) manifestados en el SD22q11.2 y el nivel cognitivo (150,151). Sin embargo, en cuanto a diferencias de sexo, los hombres experimentan más problemas en las escalas de internalización, problemas de pensamiento y en la escala total del CBCL que las mujeres (152).

### **1.2.3.1.7. Lenguaje**

El desarrollo del lenguaje en el SD22q11.2 suele ser lento y a veces excede a las anomalías del paladar. Las dificultades del habla y del lenguaje también son manifestaciones comunes del SD22q11.2, con aproximadamente el 75% de las personas afectadas con habla hipernasal y un alto porcentaje con dificultades en la articulación (94). Los niños con SD22q11.2 muestran dificultades en los sonidos del habla y retraso en la adquisición de vocabulario por encima de niños con labio leporino y paladar hendido y niños con fisura palatina aislada (153). Se estima que, en aquellos con CIT>70, su edad de emisión de las primeras palabras es a los 18 meses y de sus primeras frases a los 36, mientras que en niños con CIT=70 o inferior, es de 32 y 60 meses respectivamente (101).

Estudios indican que, en edad preescolar, el lenguaje comprensivo suele estar menos afectado que el expresivo (101), aunque también se ha observado el patrón contrario en otros estudios (154). La tendencia general es que, con la edad, la creciente complejidad del mundo social y la aparición de mayor contenido abstracto, los aspectos comprensivos del lenguaje se vayan volviendo más deficitarios, frente a los aspectos expresivos, que paulatinamente se asemejan más a los niveles apropiados a la edad (155).

### **1.2.3.1.8. Cognición social y habilidades sociales**

En el SD22q11.2 existe una afectación en el área de la interacción social (156). El retraso en los diferentes aspectos del desarrollo (motor, lingüístico y cognitivo), que con frecuencia presentan, repercuten en otras áreas del desarrollo, como son las habilidades de juego y de interacción social (155). El juego de los niños pequeños con SD22q11.2

es a menudo repetitivo y rígido. No es extraña la tendencia al juego solitario, así como la interferencia de sus dificultades en el lenguaje (un habla con dificultad para ser entendida) en la interacción con sus iguales.

A las dificultades de lenguaje suele unirse la presencia de alteraciones en la comunicación. Con frecuencia les cuesta expresar estados mentales o identificar situaciones sociales, mostrando afectación en lo que se conoce como aspectos pragmáticos del lenguaje (157). Así mismo, muestran dificultades para interpretar el humor y la comunicación sutil no verbal, mostrándose muy literales (158).

Diversos estudios muestran las dificultades que a menudo presentan estos pacientes a la hora de iniciar y mantener relaciones sociales, así como en tareas evaluadoras de “teoría de la mente” (102). Aunque, por su componente de comprensión verbal, no todos los autores se muestran conformes en que este tipo de tareas resulten lo más adecuadas para evaluar este constructo en pacientes con SD22q11.2 (158); en el año 2012, se informó de una relación predictora entre el rendimiento en dichas tareas y la severidad de la sintomatología positiva psicótica en una muestra de sujetos con el SD22q11.2 (75). En la misma línea, se ha encontrado un peor rendimiento en sujetos con diagnóstico de SD22q11.2 y esquizofrenia frente a sujetos con el SD22q11.2 y sin esquizofrenia en una tarea de “teoría de la mente” consistente en inferir situaciones sociales (159). Todos estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia de la evaluación de la cognición social en estos pacientes.

#### **1.2.3.1.9. Habilidades académicas**

La mayoría de los niños con SD22q11.2 manifiestan problemas en el área de la comprensión lectora, de las matemáticas y en la resolución de problemas (95,97).

Los niños con SD22q11.2 dominan relativamente bien la lectura y el deletreo, es decir, la decodificación lectora. Sin embargo, manifiestan dificultades en la comprensión lectora, no siempre son capaces de extraer el conocimiento de aquello que leen, en parte, también debido a los problemas de atención y de razonamiento abstracto que poseen (104).

En otros estudios, se ha encontrado relación entre niveles bajos de lectura, en la infancia, con el posible desarrollo de sintomatología prodrómica, así como una relación positiva entre la capacidad de decodificación lectora y el CI Verbal (160). Esta última relación ha sido propuesta para ser investigada en mayor profundidad en sujetos con SD22q11.2 y, en concreto, respecto al papel que podría desempeñar en el declive del CI Verbal observado en estudios longitudinales en pacientes con el SD22q11.2 (161).

Respecto a la escritura, es frecuente la existencia en población general de estudios que relacionan la importancia de la atención, la memoria de trabajo, las funciones ejecutivas y las habilidades lingüísticas en el correcto desempeño de la escritura (162,163). En población con SD22q11.2, las funciones ejecutivas y las habilidades lingüísticas en la infancia se han considerado predictores futuros, en la adolescencia, del desempeño en la escritura. Así mismo, se han encontrado diferencias de sexo, a favor de las mujeres, respecto a su rendimiento (164).

Las matemáticas son otra de las áreas tradicionalmente afectadas en estos pacientes (97), siendo una de las quejas más frecuentes manifestadas en consulta por parte de padres y profesores. Esto se debe, en parte, a las dificultades que presentan estos pacientes en memoria, razonamiento abstracto y percepción visoespacial. De hecho, un tipo de discalculia frecuente en el SD22q11.2, es la discalculia espacial, avalada por investigaciones que señalan una posible relación entre las dificultades matemáticas en

estos niños y sus déficits en habilidades visoespaciales (165).

En otros casos, también los problemas de cálculo matemático parecen estar relacionados con la dificultad de comprensión del lenguaje y la comprensión lectora que presentan (no entienden lo que se les pide en los enunciados de los problemas y no pueden ejecutarlos correctamente).

#### **1.2.3.1.10. Capacidad motora**

Los pacientes con SD22q11.2 presentan con frecuencia dificultades en la psicomotricidad fina y gruesa (100).

Es relativamente frecuente la presencia de hipotonía en la infancia (autores señalan un porcentaje de entorno a un 70% en los bebés con SD22q11.2) (166), así como retraso en el desarrollo motor (por ejemplo, suelen lograr la deambulación liberada entre los 16 y 24 meses), con problemas en la coordinación y en el equilibrio desde la edad preescolar, así como dificultades en el ritmo y velocidad durante la adolescencia (167).

#### **1.2.4. Características neuropsicológicas y psicosis en el síndrome de delección 22q11.2**

Dado el mayor riesgo de desarrollo de trastornos psicóticos en pacientes con SD22q11.2, se han comenzado a vincular muchas de las manifestaciones conductuales y neurocognitivas de ambos trastornos.

En la literatura existen estudios que orientan hacia una evolución gradual, a lo largo del tiempo, de la sintomatología psicótica en niños y adolescentes con SD22q11.2, similar a la que se ha descrito para la esquizofrenia, en la que existen manifestaciones neuropsicológicas, anatómicas y comportamentales desde la infancia (168). También se

ha detectado que pacientes con peor ajuste social premórbido y funcionalidad presentarán mayor riesgo de desarrollar síntomas prodrómicos y psicosis durante el seguimiento (86), de manera similar a lo que ha sido descrito en pacientes con psicosis de inicio temprano (169).

Estudios comparativos entre adultos con SD22q11.2 y esquizofrenia, frente a ausencia de esquizofrenia, han encontrado diferencias significativas en aquellas funciones neuropsicológicas más descritas como afectadas en la literatura de la esquizofrenia en población general (159).

Se dedican los siguientes apartados a contrastar el patrón de afectación neuropsicológico descrito en el SD22q11.2 con el descrito en la literatura para psicosis, así como su relación.

#### **1.2.4.1 Afectación neuropsicológica en personas con trastornos psicóticos**

Los dominios cognitivos que se han visto afectados con mayor frecuencia en los estudios realizados en personas con psicosis son la atención y velocidad de procesamiento, el aprendizaje y memoria, la memoria de trabajo, la función ejecutiva y la cognición social (170), así como la inteligencia (171).

Estudios sugieren que la velocidad de procesamiento de la información en adolescentes con esquizofrenia, frente a población sana de su misma edad es más lenta, con tiempos de reacción más largos (172). Así mismo, su rendimiento es pobre en tareas en las que se exige atención sostenida, rastreo visual y velocidad de la coordinación visomotora, así como en aquellos procesos atencionales que implican componentes ejecutivos como los procesos inhibitorios, o en tareas de secuenciación y flexibilidad. Uno de los

aspectos más interesantes de la investigación sobre el procesamiento de información y las distintas funciones atencionales en la esquizofrenia, es el hecho de que buena parte de estos déficits, se han observado también en la población de riesgo (173).

En la literatura existe un número considerable de estudios que señalan la afectación del funcionamiento mnésico en la esquizofrenia. En algunos estudios se ha señalado cómo la función cognitiva más afectada (174). Dos meta-análisis sobre este tema, señalan que la afectación de la memoria es un fenómeno inherente a la esquizofrenia, que engloba por igual los tres procesos básicos (codificación, almacenamiento y recuperación libre) y afecta tanto a material verbal como no verbal, controlando la posible influencia de la atención en esos déficits (175).

La esquizofrenia de inicio temprano se acompaña de alteraciones neuroconductuales y neurocognitivas, tales como una deficiente habilidad planificadora, dificultades en el mantenimiento y flexibilidad cognitiva, falta de espontaneidad y falta de iniciativa.

En relación a la cognición social, a partir del proyecto MATRICS (cuyo objetivo principal fue definir y unificar las mediciones de la cognición en esquizofrenia), se destacaron como componentes de la cognición social afectados en dicha patología: el sesgo atribucional, la teoría de la mente, el procesamiento de emociones y la percepción social (176).

El deterioro cognitivo en la esquizofrenia es considerado un componente fundamental de la enfermedad. Investigaciones señalan la disminución y/o alteraciones de variables neuropsicológicas en los pacientes, años antes del surgimiento de los síntomas psicóticos. El poder identificar dichos síntomas y diagnosticar cuanto antes la enfermedad es un desafío importante para la investigación de las primeras fases del trastorno (7).

### **1.2.4.2 Predictores cognitivos de riesgo de psicosis en síndrome de delección 22q11.2**

Varios estudios han asociado la presencia de un menor CI Verbal y un peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas con un mayor riesgo de desarrollar síntomas prodrómicos durante el seguimiento (9,86). Estos resultados son similares a los descritos en pacientes con psicosis de inicio temprano (177), otras poblaciones de alto riesgo (178) y población general (179), donde un peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas se relaciona con mayor riesgo de desarrollar psicosis.

La combinación de una puntuación  $>70$  en la sub-escala de atipicidad de la Behavior Assessment Scale for Children (BASC) junto a un rendimiento en el Wisconsin Card Sorting Test (errores perseverativos) por debajo de una desviación estándar tiene un valor predictivo positivo de 91% y un valor predictivo negativo de 78% para el desarrollo de síntomas prodrómicos en la adolescencia. En consecuencia, la detección de una disfunción ejecutiva en niños y adolescentes con SD22q11.2 podría tener utilidad clínica para la detección de pacientes en situación de mayor riesgo, en los que realizar intervenciones más intensivas (86), lo que es consecuente con estudios realizados en otras poblaciones de alto riesgo (180). También otros estudios han relacionado un empeoramiento agudo en el CI Verbal, durante la adolescencia, con el desarrollo posterior de síntomas prodrómicos y psicosis (110).

Los adultos con SD22q11.2 y esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo obtienen un peor rendimiento que aquellos sin tales diagnósticos en pruebas relacionadas con aprendizaje verbal y reconocimiento, memoria visual, memoria espacial, función ejecutiva, prueba de ejecución continua de Conners y en una prueba de "teoría de la mente" (ToM), pero no, en pruebas de atención simple (159,181). En el primer estudio

con población adulta en el que se comparó el perfil neuropsicológico de pacientes con SD22q11.2 con y sin esquizofrenia, no se encontraron diferencias significativas entre el CI Total, CI Verbal ni CI Manipulativo (182).

Aunque parece depender de la edad, nivel intelectual y de lenguaje y de la presencia de problemas emocionales, también se han descrito déficits en la percepción y cognición social en niños con SD22q11.2 (183), que parecen relacionarse con el desarrollo de síntomas prodrómicos (86). Un estudio reciente ha relacionado alteraciones en Teoría de la Mente con el desarrollo de síntomas psicóticos en adolescentes con SD22q11.2, siendo el mejor factor predictivo de síntomas prodrómicos positivos en su muestra (75). Estos resultados apoyan la asunción de que es posible predecir el desarrollo de síntomas prodrómicos en pacientes con SD22q11.2, favoreciendo su tratamiento precoz.

Por ejemplo, estudios previos han relacionado la presencia de trastornos internalizantes, alteraciones en el lóbulo temporal e hipocampo o un menor CIV con la presencia de síntomas prodrómicos y el riesgo de psicosis en pacientes con SD22q11.2 (33,86,110).

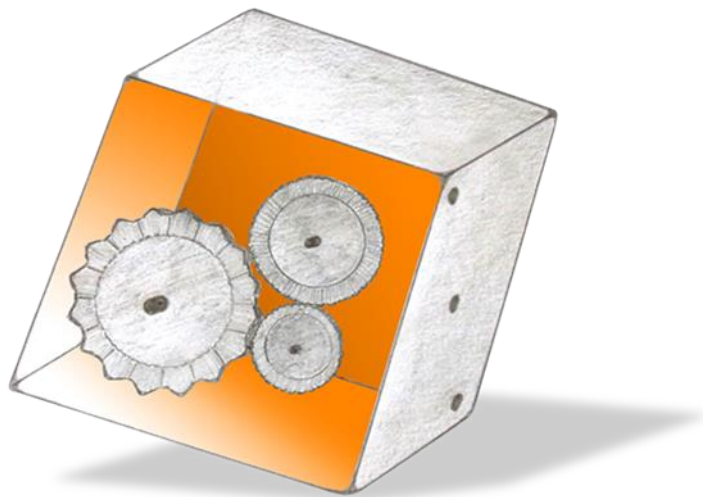
El SD22q11.2 es ampliamente considerado como un modelo valioso para comprender los procesos de desarrollo implicados en la esquizofrenia (184). Igualmente, se considera que puede ayudar a comprender el riesgo de psicopatología y, en especial, de psicosis en población adulta con discapacidad intelectual (185).

La detección precoz en pacientes con SD22q11.2 con riesgo incrementado de desarrollar psicosis, permitirá su abordaje precoz, su tratamiento intensivo y, probablemente, mejorará su pronóstico (186–188). La intervención precoz en este tipo de pacientes puede ser especialmente relevante, dado que la presencia de psicosis es uno de los principales factores implicados en la funcionalidad de adultos con SD22q11.2 (92,189).

Como ampliación de la información sobre estudios neuropsicológicos en el SD22q11.2 y su relación con psicosis véase el **Anexo 4** (**Tabla 20**).



# JUSTIFICACIÓN





## **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

En la actualidad no se dispone de estudios que caractericen, de manera global, el funcionamiento neuropsicológico de pacientes con SD22q11.2. Los estudios existentes, hasta la fecha, son parciales y han sido realizados fuera de España, no contando con datos nacionales.

Consideramos que el conocimiento del perfil neuropsicológico característico de los pacientes con SD22q11.2 atendidos en España, proporciona una visión clara y precisa de la situación actual de los mismos, de su funcionamiento a nivel cognitivo, académico, neuropsicológico y social, facilitando el trabajo con padres y profesores (por ejemplo, favoreciendo la puesta en marcha de apoyos escolares o adaptaciones curriculares), permitiendo así que comprendan la naturaleza de las posibilidades y limitaciones de cada niño y adolescente, con el fin de reducir manifestaciones clínicas relacionadas con altos niveles de frustración, (lo que permitiría graduar los niveles de estrés a los que se ven sometidos).

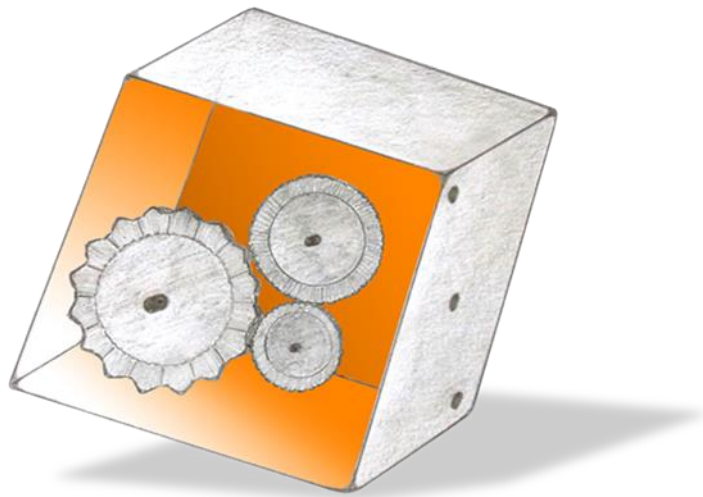
Desde hace más de una década, se conoce que el SD22q11.2 cursa con alteraciones en el neurodesarrollo causantes de un aumento del riesgo de psicopatología, especialmente de trastornos psicóticos a partir de la adolescencia.

El descubrimiento de variables neuropsicológicas que se asocien con psicosis en pacientes con SD22q11.2 podrá facilitar una detección precoz de casos en situación de alto riesgo de desarrollo de psicosis, permitiendo instaurar un tratamiento intensivo y, en la medida de lo posible, personalizado.

Debido a las características comunes entre los pacientes con SD22q11.2 y alto riesgo de psicosis, el estudio del SD22q11.2 permitirá también profundizar en el conocimiento de posibles mecanismos etiológicos subyacentes de los trastornos psicóticos.

En 2013 fue creado el *International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome*, un proyecto internacional sin precedentes y del que formamos parte (el Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón; y a su vez el Centro de Investigación en Salud Mental [CIBERSAM]) junto con 22 instituciones de Estados Unidos, Canadá y Europa, con el objetivo de lograr una mayor comprensión de los fenotipos existentes en personas con SD22q11.2 y así poder investigar las diferentes vías que conducen a la psicopatología en la población general. Para más información, se puede consultar en el **Anexo 5** (**Tabla 21**) los grupos integrantes del *International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome*.

## 2. OBJETIVOS





## **2. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

- 1) Realizar una caracterización neuropsicológica de pacientes con síndrome de deleción 22q11.2 (SD22q11.2) atendidos en la consulta del “programa de genética y salud mental” del Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (HGUGM) administrando una completa batería de pruebas neuropsicológicas que evalúen su funcionamiento cognitivo.**

Se valorarán los siguientes dominios cognitivos: 1) atención y procesamiento de la información, 2) funciones ejecutivas, 3) aprendizaje y memoria (auditiva verbal y visual no verbal), 4) memoria de trabajo, 5) razonamiento abstracto, 6) funciones lingüísticas, 7) habilidades académicas, 8) percepción y praxias y 9) funciones motoras. Asimismo, se valorará el cociente intelectual total (CIT) e índices de la escala de inteligencia de Wechsler.

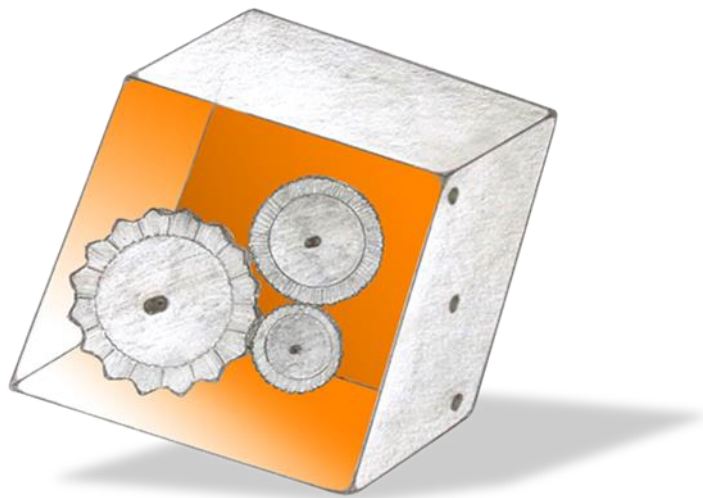
- 1.1 Registrar las variables sociodemográficas más relevantes y conocer el estado psicopatológico de los pacientes estudiados mediante una evaluación clínica completa.**
- 1.2 Estudiar las diferencias en el perfil neuropsicológico en función de variables demográficas y sociales.**
- 1.3 Analizar la relación entre el rendimiento neuropsicológico y la clínica.**

### **OBJETIVO SECUNDARIO:**

- 1) Comparar el rendimiento neuropsicológico de tres subgrupos de pacientes con SD22q11.2: 1.- pacientes con SD22q11.2 sin síntomas psicóticos**

**(22q11psi), 2.- pacientes con SD22q11.2 y síntomas psicóticos subumbral (22q11sub) y 3.- pacientes con SD22q11.2 y trastorno psicótico (22q11tp).**

### **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO**



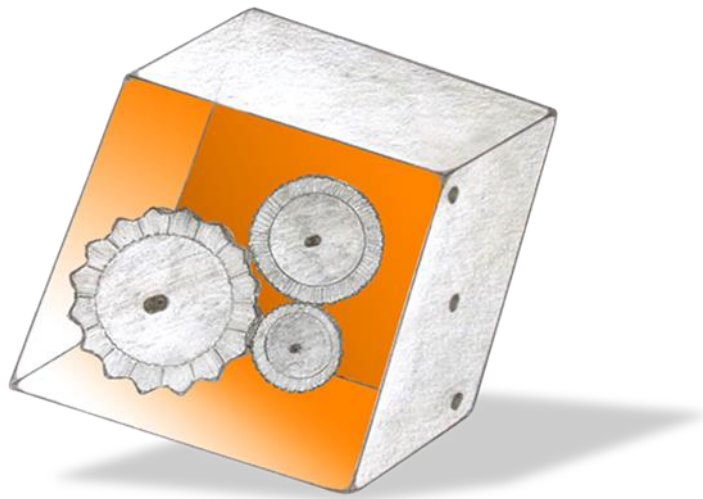


### **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

1. Los pacientes con síndrome de delección 22q11.2 (SD22q11.2) presentarán un peor rendimiento neuropsicológico en los dominios cognitivos evaluados y en el cociente intelectual total (CIT) en comparación con valores normativos de la población general (97,117). La diferencia entre los valores de los pacientes con SD22q11.2 y los de la población general será mayor especialmente en el CIT, y en los dominios cognitivos de funciones ejecutivas (FE) y percepción y praxias (97,117).
  
2. Se encontrarán diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con SD22q11.2 en función de las variables demográficas y sociales:
  - 2.1 Los pacientes con SD22q11.2 menores de 18 años obtendrán un mejor rendimiento en los dominios cognitivos de aprendizaje y memoria, FE y en el índice de Comprensión Verbal (CV) de la escala Wechsler que los pacientes mayores o igual a 18 años (90,111).
  - 2.2 Las mujeres con SD22q11.2 obtendrán un mejor rendimiento en el CIT y en el dominio cognitivo de habilidades académicas que los hombres (90,164).
  - 2.3 Los pacientes con SD22q11.2 con mayor estatus socioeconómico parental (ESEP) presentarán un mejor rendimiento en el CIT y menos problemas de conducta de tipo externalizante en el inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para padres (CBCL) que los pacientes con menor ESEP (93,108).

3. Existirá una relación estadísticamente significativa entre un peor rendimiento neuropsicológico (dominios cognitivos y CIT) y un peor estado clínico (psicopatología y funcionalidad) en los pacientes con SD22q11.2 (9,86).
  
4. Aquellos pacientes con SD22q11.2 y síntomas psicóticos subumbral (22q11sub) o trastorno psicótico (22q11tp) presentarán un peor rendimiento neuropsicológico, especialmente en los dominios cognitivos de aprendizaje y memoria, funciones motoras, FE y en el índice de CV de la escala Wechsler que los pacientes con SD22q11.2 sin síntomas psicóticos (22q11npsi) (111,159,161).

## 4. MÉTODOS





## 4. MÉTODOS

### 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Los diseños de las investigaciones se pueden clasificar en base a tres criterios (190):

- Direccionalidad, es decir, el orden en el que la exposición y el resultado son investigados. Pudiendo ser prospectivos, retrospectivos o simultáneos.
- Según el criterio de selección de la muestra.
- Temporalidad o relación entre el momento de estudio y el momento de la exposición y resultado. Pudiendo ser históricos, concurrentes o mixtos.

**Figura 1** Taxonomía de estudios



De acuerdo con dicha clasificación el presente estudio es observacional, descriptivo, transversal de direccionalidad simultánea y temporalidad concurrente.

## **4.2. MUESTRA**

### **4.2.1. Grupo de pacientes**

La muestra está compuesta por un grupo de 53 personas con síndrome de delección 22q11.2 (29 hombres y 24 mujeres), de edades comprendidas entre los 6 y los 47 años (edad media: 16.04, desviación típica: 8.33, mediana: 14.88, rango: 6.66 a 47.5), atendidos en la consulta del “programa de genética y salud mental” del Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (HGUGM).

### **4.2.2. Reclutamiento de los pacientes**

Los pacientes fueron reclutados en la consulta externa monográfica de referencia de la Comunidad de Madrid, perteneciente al “programa de genética y salud mental” del HGUGM.

A dicha consulta acudieron pacientes procedentes del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario de La Paz, así como desde los servicios de genética y cardiología infantil del HGUGM. Los pacientes fueron derivados tras ser diagnosticados de SD22q.11.2 mediante pruebas citogenéticas, sin necesidad de existencia de demanda psiquiátrica acompañante. Este estudio se ha realizado en colaboración con el *International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome*. A los participantes se les ofrecía la posibilidad de participar en dicho estudio multicéntrico (<http://www.22q11-ibbc.org/home>).

### **4.2.3. Criterios de inclusión**

- Edad mayor o igual a 6 años.

- Diagnóstico de SD22q11.2 confirmado mediante las técnicas FISH, array-MLPA o CGH-array.
- Consentimiento informado del participante o su representante legal (ver **Anexo 2**).

#### **4.2.4. Criterios de exclusión**

- No consentir en participar en el estudio.
- No hablar correctamente español, según los requerimientos de las pruebas empleadas.

#### **4.2.5. Consideraciones éticas**

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dada 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 (191). El estudio fue calificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) como estudio no-EPA.

Se obtuvo firma del consentimiento informado del participante o su representante legal tras ser informados del estudio en cuestión. Se ofreció la posibilidad de realizar todas aquellas preguntas que los participantes y/o sus tutores juzgasen necesarias y se garantizó la posibilidad de salir del estudio en el momento que lo consideraran, así como el trato confidencial de los datos de acuerdo con Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

### **4.3. VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA**

#### **4.3.1 Evaluación clínica y sociodemográfica**

A continuación, se describen los instrumentos utilizados en la medición de las variables clínicas y sociodemográficas del estudio. Se pueden consultar en la **Tabla 1**.

##### **4.3.1.1 Características sociodemográficas y clínicas**

En este apartado se registraron variables como la edad, sexo, dominancia manual, país de origen, etnia, estatus migratorio, estado civil, tipo de convivencia, edad de los padres al nacimiento y variables educacionales. Así mismo, se recogieron datos sobre antecedentes personales e historia del trastorno.

##### **4.3.1.2 Estatus socioeconómico parental (ESEP)**

El ESEP fue valorado mediante la escala Hollinshead y Rendlich (192). Dicha escala permite calcular el ESEP del sujeto a partir del nivel ocupacional y el nivel educacional parental. En función del ESEP se establecen cinco categorías de clasificación del sujeto, resultando cinco el valor más alto (fundamentalmente marcado por los estudios superiores de los padres) y uno el más bajo. En este estudio se han considerado las cinco categorías en dos grupos; uno constituyendo el ESEP alto y medio-alto y, el otro, el ESEP medio, medio-bajo y bajo.

##### **4.3.1.3 Evaluación de los antecedentes de complicaciones obstétricas**

Para la valoración retrospectiva de las complicaciones obstétricas (CO) de los pacientes se hizo uso de la escala de Lewis-Murray de antecedentes de CO (193). En el estudio se

han tenido en cuenta, por un lado, las CO en periodo prenatal, las CO en periodo perinatal y CO total (prenatal y perinatal). Los sujetos fueron agrupados en función de si habían tenido, al menos, una o no había tenido ninguna CO. 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.

#### **4.3.1.4 Evaluación diagnóstica**

##### **4.3.1.4.1 K-SADS-PL**

La *Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL) consiste en una entrevista diagnóstica semiestructurada diseñada para evaluar episodios psicopatológicos pasados y actuales en niños y adolescentes de 6 a 18 años, siguiendo los criterios diagnósticos del DSM-III-R y el DSM-IV (194). Es aplicada entrevistando a los padres y al sujeto por separado, obteniendo una puntuación final que recoge todas las fuentes de información utilizadas. Requiere el uso de suplementos en algunos casos en los que se obtiene puntuación “umbral”. En el estudio, se aplicó dicho suplemento en los sujetos que obtuvieron puntuación de valor “2, subumbral” y “3, umbral” en sintomatología psicótica.

##### **4.3.1.4.2 Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV (SCID-I)**

La SCID-I (*Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*) (195) es una entrevista semiestructurada destinada a realizar los diagnósticos más importantes del eje I del DSM-IV en sujetos mayores de 18 años. Contiene nueve módulos referidos a episodios afectivos, síntomas y trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo,

uso de sustancias, trastornos somatoformes, de la alimentación y de adaptación. Permite clasificar los síntomas en presentes, subclínicos o ausentes.

#### **4.3.1.4.3 Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para padres (CBCL/6-18)**

El CBCL (*Child Behavior Checklist*) (196) permite evaluar la presencia de psicopatología en sujetos de 6 a 18 años, en los últimos 6 meses. Está constituido por 120 ítems, con 3 alternativas de respuesta, referidos a problemas de conducta. Permite obtener puntuaciones en 8 escalas: aislamiento-depresión, ansiedad-depresión, quejas somáticas, problemas sociales, problemas de pensamiento, problemas de atención, conducta de romper normas y conducta agresiva. Dichas escalas se agrupan en otras dos escalas resumen: trastornos interiorizados y trastornos exteriorizados, además de la puntuación total.

#### **4.3.1.4.4 Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para profesores (TRF/6-18)**

El TRF (*Teacher's Report Form*) (196) es la versión para profesores del inventario CBCL (196). Diseñado para obtener las valoraciones de los profesores sobre el desempeño académico del niño, funcionamiento adaptativo y problemas emocionales o conductuales. Permite obtener puntuaciones en 8 escalas: aislamiento-depresión, ansiedad-depresión, quejas somáticas, problemas sociales, problemas de pensamiento, problemas de atención, conducta de romper normas y conducta agresiva. Dichas escalas se agrupan en otras dos escalas resumen: trastornos interiorizados y trastornos exteriorizados, además de la puntuación total.

### **4.3.1.5 Escalas clínicas y funcionales**

#### **4.3.1.5.1 Escala de evaluación de gravedad de la enfermedad (CGI)**

La escala de evaluación de gravedad de la enfermedad (*Clinical Global Impression*, CGI) es un instrumento de evaluación breve destinado a medir la gravedad de la enfermedad, tanto a nivel clínico como psicosocial y funcional. Se utiliza una escala Likert de 7 puntos de intensidad de menor a mayor en gravedad (1=normal, no enfermo y 7= extremadamente enfermo) (197,198).

#### **4.3.1.5.2 Cuestionario de comunicación social (SCQ)**

El SCQ (*Social Communication Questionnaire*) es un cuestionario cumplimentado por padres o cuidadores que permite valorar la presencia de alteraciones en el neurodesarrollo (199). Fue diseñado inicialmente como cuestionario de cribaje de autismo (200). Está formado por 40 ítems, proporciona una puntuación total y tres posibles puntuaciones adicionales (Problemas de interacción social, Dificultades de comunicación y Conducta restringida, repetitiva y estereotipada). Las puntuaciones >15 se consideran en riesgo de padecer un TEA y se recomienda aplicar pruebas con mayor especificidad.

#### **4.3.1.5.3 Escala de Evaluación para Depresión de Hamilton (HDRS)**

La escala de evaluación para depresión de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS) es una escala heteroaplicada, diseñada para ser utilizada en pacientes diagnosticados de depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad

de los síntomas y valorar los cambios del paciente deprimido tratado (201). Cuenta con versión en castellano (202). Existen varias versiones; en este estudio se ha utilizado la versión de 21 ítems y se ha aplicado sólo a los sujetos mayores de 18 años (en niños y adolescentes no existe versión que cuente con suficiente validación). Cada ítem consta de 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. Los puntos de corte utilizados en el estudio son los recomendados por la Guía de Práctica Clínica elaborada por el NICE:

- No deprimido: 0-7
- Depresión ligera/menor: 8-13
- Depresión moderada: 14-18
- Depresión grave: 19-22
- Depresión muy grave: >23

#### **4.3.1.5.4 Inventario de depresión infantil (CDI)**

El Inventario de Depresión Infantil (*Children depression inventory*) original de Kovacs (203) y adaptado en España por Del Barrio y colaboradores (204), está formado por 27 ítems, en los cuales se enuncian tres frases que recogen distinta intensidad o frecuencia. El CDI evalúa dos escalas: la disforia y la autoestima negativa. El contenido de los ítems recoge la mayor parte de los síntomas que forman los criterios para el diagnóstico de depresión infanto-juvenil, cognitivos, afectivos y conductuales. En el año 2004 se publicó la versión publicada por TEA (205).

#### **4.3.1.5.5 Escala de Conners para padres**

La escala de Conners para padres, (CPRS-48, Conners'parent rating scale) es una prueba creada en 1989 (206), que permite la evaluación de problemas de atención e

hiperactividad en niños de 3 a 17 años. Los padres deben de cumplimentar un listado de conductas con respuestas de tipo Likert (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. Existe una versión para maestros, pero en esta tesis no se ha utilizado.

#### **4.3.1.5.6 Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG)**

La EEAG (o GAF, *Global Assessment of Functioning*) evalúa el funcionamiento psicosocial de los pacientes a partir de 18 años, a lo largo de un continuum de salud-enfermedad. Los valores obtenidos en la escala se puntúan desde 1 (incapacidad persistente para mantener la higiene personal mínima o acto suicida grave con expectativa manifiesta de muerte) hasta 100 (actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado/a por los problemas de la vida, es valorado/a por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas, sin síntomas). Forma parte del eje V en el DSM-IV-TR (207).

#### **4.3.1.5.7 Escala global de evaluación para niños (C-GAS)**

La C-GAS (*Children's Global Assessment Scale*) es una adaptación de la EEAG para adultos. Valora igualmente el funcionamiento general, pero en pacientes de 6 a 17 años (208). Se empleó una traducción al castellano. También considera el funcionamiento general a lo largo de un continuum de salud-enfermedad en una escala con valores desde 1 a 100 (de menor a mayor funcionamiento respectivamente).

#### **4.3.1.5.8 Escala de síntomas prodrómicos (SIPS/SOPS)**

Es una entrevista semiestructurada (*Structured Interview for Prodromal Syndromes*, SIPS) (209), diseñada a partir de los criterios de los australianos Yung y McGorry (210)

con el propósito de diferenciar y detectar clínicamente los síndromes prodrómicos. Está constituida por cuatro dimensiones: sintomatología positiva, negativa, de desorganización y general. La escala de síntomas prodrómicos (*Scale of Prodromal Symptoms*, SOPS) (211) es la traducción numérica de la sintomatología evaluada mediante la SIPS.

#### **4.3.1.5.9 Escala de síntomas positivos y negativos (PANSS)**

La PANSS (*Positive and Negative Symptom Scale*) es una escala que permite medir los síntomas positivos y negativos de los pacientes, así como su gravedad. Se empleó la versión española de la escala (212,213). La obtención de puntuaciones más altas es indicativo de mayor gravedad. Dicha escala se aplicó sólo a aquellos sujetos que cumplían la condición de obtener una puntuación  $\geq 3$  en alguna de las subescalas de síntomas positivos de la SIPS/SOPS.

**Tabla 1** Instrumentos utilizados según edad

NIÑOS	ADOLESCENTES	ADULTOS (>18 AÑOS)
Datos sociodemográficos y clínicos	Datos sociodemográficos y clínicos	Datos sociodemográficos y clínicos
KSADS	KSADS	SCID
CBCL	CBCL	
TRF	TRF	
CGI-G	CGI-G	CGI-G
SCQ	SCQ	SCQ
CDI (>7 años)	CDI	HDRS
CPRS-48	CPRS-48	
C-GAS	C-GAS	GAF
SIPS/SOPS	SIPS/SOPS	SIPS/SOPS
PANSS*	PANSS*	PANSS*

\*. Solo a aquellos sujetos que obtienen una puntuación  $\geq 3$  en alguna de las subescalas de síntomas positivos de la SIPS/SOPS. Abreviaturas: CBCL, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para padres; CDI, Inventario de Depresión Infantil; C-GAS, Escala global de evaluación para niños; CGI-G, Escala de evaluación de gravedad de la enfermedad; CPRS-48, Escala de Connors para padres; GAF, Escala de evaluación de la actividad global; HDRS, Escala de evaluación para depresión de Hamilton; K-SADS, Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version; PANSS, Escala de síntomas positivos y negativos; SCID, Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV; SCQ, Cuestionario de comunicación social; SIPS/SOPS, Escala de síntomas prodrómicos; TRF, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para profesores.

### 4.3.2 Medidas neuropsicológicas

La evaluación del funcionamiento cognitivo global de los pacientes se realizó mediante un protocolo compuesto por una batería extensa de pruebas neuropsicológicas que evalúan los siguientes dominios cognitivos: 1) atención y procesamiento de la información, 2) funciones ejecutivas, 3) aprendizaje y memoria (auditiva verbal y visual no verbal), 4) memoria de trabajo, 5) razonamiento abstracto, 6) funciones lingüísticas, 7) habilidades académicas, 8) percepción y praxias y 9) funciones motoras (ver **Tabla 2** y **Tabla 3**). Asimismo, se evaluó el cociente intelectual total (CIT) e índices de la escala de inteligencia Wechsler.

La selección de pruebas se realizó en base a dos criterios: las más utilizadas en la literatura (su justificación teórica se describe más abajo) y aquellas que permitiesen evaluar los dominios cognitivos cuya afectación ha quedado demostrada en el SD22q11.2 y en psicosis (proyecto MATRICS) (214). Los test neuropsicológicos seleccionados están validados y estandarizados en muestra española, excepto los tres siguientes: Trail Making Test (TMT) (215), Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities (WRAVMA) (216) y Conners Continuous Performance Test (CPT-II) (217) (validados y estandarizados en población americana). Su posible influencia en los resultados se ha intentado minimizar utilizando estas tres pruebas para evaluar procesos cognitivos no verbales (atención, motricidad fina, percepción visual...), más libres, por tanto, de la influencia cultural e idiomática.

Las evaluaciones fueron realizadas mayoritariamente por el mismo profesional, titulado en Psicología Clínica, especialista en Neuropsicología Infantil y responsable del seguimiento clínico de los pacientes en la consulta del programa específico. En aquellos casos en los que esta opción no fue posible, las valoraciones fueron realizadas por una

psicóloga clínica con formación en Neuropsicología, también miembro del programa de seguimiento ambulatorio de los pacientes. En el resto de los casos, los evaluadores fueron residentes PIR del hospital previamente entrenados y familiarizados con la administración y corrección de las pruebas. En todos los casos, posteriormente, los resultados fueron revisados pormenorizadamente por el mismo profesional (el primero descrito en este apartado), con el fin de homogeneizar al máximo los datos.

La evaluación se realizó de forma individualizada y se dividió al menos en dos sesiones espaciadas (no sobrepasando nunca el tiempo de 1 mes entre ellas), con una duración aproximada de 4 horas (dependiendo de las características clínicas del paciente). En todos los casos se realizaron los descansos necesarios para asegurar el mejor rendimiento posible del sujeto.

El tiempo transcurrido entre la realización de la evaluación clínica (explicada en el apartado anterior *Evaluación clínica y sociodemográfica*) y la evaluación neuropsicológica fue de 293 días de media, con 521 días de desviación típica (DT) y un rango de 14 a 1205 días. En todos los casos, se intentó que ambas evaluaciones fueran concurrentes, aunque en algunos no fue posible por motivos clínicos.

A continuación, se describe la batería neuropsicológica empleada, junto con los correspondientes dominios cognitivos que evalúa cada una de las pruebas utilizadas. En el **Anexo 3 (Tabla 19)** se pueden consultar también las pruebas neuropsicológicas (y sus referencias) incluidas en el CRD del estudio.

### 4.3.2.1 Atención y procesamiento de la información

#### Prueba de Sendero gris de la ENFEN (Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños)

La ENFEN (218) es una batería cuyo objetivo consiste en evaluar las funciones ejecutivas (FE) de niños con edades comprendidas entre los 6 y 12 años. Está compuesta por cuatro pruebas que se pueden aplicar independientemente: Fluidez, Senderos, Anillas e Interferencia.

En el estudio se ha analizado el rendimiento de los pacientes de 6 a 12 años en la prueba Senderos (constituida por *Sendero gris* y *Sendero a color*). Dicha prueba está inspirada en la prueba clásica *Trail Making Test* (usada también en el estudio, en vez de la ENFEN, para la evaluación de pacientes a partir de 13 años, al ser el rango de edad de aplicación de la ENFEN hasta los 12 años).

A continuación, se procede a describir la subprueba *Sendero gris* al ser una de las medidas utilizadas en el estudio para valorar el dominio cognitivo de “Atención y procesamiento de la información”. La tarea consiste en que el sujeto una los números de la hoja ordenados aleatoriamente del 20 al 1, lo más rápido posible, sin cometer errores. Dispone de ensayo de entrenamiento previo a la evaluación. Se registra el tiempo empleado en la tarea, así como los errores (omisiones o sustituciones). La puntuación directa de la prueba se obtiene a través de una fórmula matemática explicada en el manual.

La prueba *Sendero gris* permite valorar aspectos como la atención, habilidad visoespacial y la destreza grafomotora.

Test de Trazado, Parte A o Trail Making Test (TMT), Part A

Es una prueba originaria del *Army Individual Test Battery* (219) e incluida posteriormente en la batería de evaluación neuropsicológica de Halstead-Reitan (215). Está constituida por dos partes: A y B.

La parte A consta de una serie de círculos numerados del 1 al 25 repartidos aleatoriamente por la hoja de papel tamaño DIN A-4. La tarea consiste en que el sujeto una los círculos en orden ascendente lo más rápido posible. Para su puntuación, se cronometra el tiempo empleado y, aunque no se contabilizan los errores, cuándo éstos ocurren, se interrumpe al sujeto para que rectifique, incrementándose por tanto el tiempo total de ejecución. De esta forma, la puntuación de esta prueba es el tiempo total en segundos empleado en completar la tarea. La edad de aplicación es de 15 a 89 años.

Existe igualmente una versión infantil (*Intermediate Version*) con edad de aplicación de 9 a 14 años (220). En este caso se dispone sólo de 15 círculos numerados del 1 al 15 y el procedimiento, al igual que en la versión adulta, consiste en que el sujeto una los círculos en orden ascendente lo más rápido posible. Tampoco se contabilizan los errores y se para al sujeto cada vez que cometa algún error, incrementándose, por tanto, también su tiempo total de aplicación. La puntuación viene también expresada en tiempo total en segundos (cuanto más tiempo empleado, peor ejecución).

En este estudio, el TMT-A (215) se aplicó a pacientes de 13 años en adelante (para menores de 13 años se usó la prueba Sendero gris de la ENFEN, al no disponer de baremos para esa edad en la prueba TMT-A y al estar basada la prueba Senderos de la ENFEN en esta última), utilizando la versión infantil para los rangos de edad de 13 a 14 años (incluidos) y la versión adulta en pacientes mayores de 14 años. Las instrucciones y normas de corrección seguidas en el estudio son aquellas facilitadas por Reitan (215).

En la realización del TMT-A se ven implicadas funciones tales como la atención, escaneo visual, procesamiento de información y velocidad de coordinación visuomotor. El rendimiento de esta prueba está condicionado por variables sociodemográficas, tales como edad y nivel educativo (221).

*SPAN de Dígitos de la escala de inteligencia de WECHSLER (versión española) correspondiente por edad, en orden directo*

Esta medida se obtiene a partir de la prueba de Dígitos en orden directo de la Escala de inteligencia de Wechsler correspondiente (222–224).

Consiste en el mayor número de dígitos repetidos correctamente en la tarea. Ofrece información sobre la amplitud atencional auditiva del sujeto. Esta puntuación se creó con el objetivo de proporcionar una información más válida en los casos en los que se observa un patrón atípico de respuesta en el sujeto, caracterizado por la variabilidad de rendimiento, por ejemplo, entre intentos o ítems de longitud similar o en las tareas de dígitos directos o inversos (225).

A los sujetos de 6-7 años a los que se les aplicó la tercera edición de la Escala de inteligencia de Wechsler para Preescolar y Primaria (WPPSI-III) (226) (que carece de Dígitos), se les administró Dígitos de la cuarta edición de la Escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC-IV) (224) (dicho rango de edad se solapa en ambas escalas).

En el estudio se decidió utilizar esta medida frente a Dígitos en orden directo de la escala de inteligencia de Wechsler, debido a la inexistencia de baremos para ella en la tercera edición de la Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III) (222), y al considerarse una variable igualmente válida de medida del dominio a evaluar,

siendo más oportuna que la anterior ante la variabilidad en el funcionamiento de los sujetos de la muestra.

#### Conners Continuous Performance Test (CPT-II)

Para medir la atención sostenida, se utilizó el Test de ejecución continua (*Continuous Performance Test - CPT-II*) (217).

Es una prueba de administración individual cuya duración es de 15 minutos aproximadamente. La tarea consiste en pulsar el tabulador del teclado del ordenador cada vez que aparezca una letra del abecedario en la pantalla del mismo, no pulsándolo cuando esta letra sea la letra “X”.

La tarea consta de 6 bloques de estímulos, con 3 sub-bloques de 20 ensayos cada uno. De este modo el participante debe mantener el foco de atención ante la secuencia aleatoria de letras, distinguir el estímulo relevante frente a los que no y responder ante él o inhibir la respuesta automatizada (en el caso de las “Xs”). El programa proporciona diferentes puntuaciones.

Para el dominio de “*Atención y procesamiento de la información*”, se han analizado las siguientes puntuaciones: omisiones, comisiones, detectabilidad, error estándar del tiempo de reacción medio, aumento del tiempo de reacción según progresa el test y aumento del tiempo de reacción según aumenta la duración del intervalo entre estímulos.

#### Subíndice de palabra y subíndice de color del Test Stroop

Estas dos medidas se obtienen a partir del Test de Stroop (227). Para este estudio se ha empleado la versión de Golden (227).

La prueba consiste en tres láminas tamaño DIN-A4 con cinco columnas de 20 elementos cada una. La primera lámina está compuesta por las palabras (“ROJO”, “VERDE” y “AZUL”), distribuidas aleatoriamente en tinta negra. El sujeto tiene que leer en voz alta y por columnas las palabras de los colores lo más rápido posible. La segunda lámina está compuesta por conjuntos de letras “X” (XXXX) impresas en tinta verde, azul o roja. La tarea del sujeto consiste en nombrar los colores de los conjuntos de letras “X” en voz alta lo más rápido posible. La tercera lámina, contiene nombres de colores impresos en una tinta, cuyo color no coincide con la palabra impresa.

La tarea del sujeto consiste en decir, en voz alta y lo más rápido posible, el color de la tinta con el que está escrita la palabra. El sujeto dispone de 45 segundos para realizar cada una de estas tres tareas.

De esta manera, se obtienen tres puntuaciones: Puntuación P, que es el número de palabras correctamente leídas en la primera lámina, constituyendo el *subíndice de palabras*; Puntuación C, que es el número de colores correctamente nominados en la segunda lámina, proporcionando el *subíndice de color*; Puntuación PC, que es el número de ítems correctamente nominados en la tercera lámina, obteniendo el *subíndice palabra-color*; y el *índice de interferencia*, calculado a través de las tres puntuaciones anteriores.

Los subíndices seleccionados para el estudio (subíndice palabra-P y subíndice color-C), evalúan la velocidad de procesamiento automático de estímulos (129,228,229).

#### 4.3.2.2 Funciones ejecutivas

##### Prueba de Sendero a color de la ENFEN (Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños)

Cómo se ha descrito anteriormente, la prueba Senderos de la ENFEN (218) consta de dos partes. Tras la aplicación de la primera parte (*Sendero gris*) se procede a la aplicación de *Sendero a color*.

En *Sendero a color*, el sujeto debe unir lo más rápido posible los números del 1 a 21 que aparecen ordenados aleatoriamente en una hoja, pero, en este caso, alternando los que son de color amarillo y los de color rosa. Dispone de ensayo de entrenamiento previo a la evaluación. Se registra el tiempo empleado en la tarea, así como los errores en caso de cometerse (omisiones o sustituciones). La puntuación directa de la prueba se obtiene a través de una fórmula matemática explicada en el manual.

La realización de la tarea permite valorar, además de las funciones implicadas en la realización de Senderos gris, la flexibilidad cognitiva y el control ejecutivo.

##### Test de Trazado, Parte B o Trail Making Test (TMT), Part B

La parte B del test de trazado (TMT-B) (215) consta de una hoja de papel tamaño DIN A-4 en la que se encuentran distribuidos al azar números del 1 al 13 y letras de la A a la L dentro de unos círculos. El sujeto debe unir los estímulos, lo más rápido posible, alternando números y letras, respetando el orden numérico ascendente y alfabético.

Al igual que para el TMT-A, para su puntuación, se cronometra el tiempo empleado y, aunque no se contabilizan los errores, cuando éstos ocurren, se interrumpe al sujeto para que rectifique, incrementándose por tanto el tiempo total de ejecución. De esta forma, la puntuación de esta prueba es el tiempo total, en segundos, empleado en completar la

tarea, teniendo en cuenta que a mayor tiempo peor ejecución. La edad de aplicación es de 15 a 89 años.

Existe igualmente una versión infantil (*Intermediate Version*) (220) con edad de aplicación de 9 a 14 años. En este caso se dispone solo de círculos con números del 1 al 8 y letras de la A a la H, siendo el procedimiento igual que el descrito anteriormente para la versión adulta.

En el estudio, el TMT-B se aplicó a pacientes de 13 años en adelante (para menores de 13 años se usa la prueba Sendero a color de la ENFEN, al no disponer de baremos para esa edad en la prueba TMT-B y al estar basada la prueba Senderos de la ENFEN en esta misma) utilizando la versión infantil en los rangos de edad de 13 a 14 años incluidos; y la versión adulta en pacientes mayores de 14 años. Las instrucciones y normas de corrección seguidas en el estudio son aquellas facilitadas por Reitan (215).

En la realización del TMT-B participan, además de las funciones implicadas en la realización del TMT-A, la flexibilidad cognitiva y el control ejecutivo. El rendimiento en esta prueba también está condicionado por variables sociodemográficas, tales como la edad y el nivel educativo (221).

#### *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*

En este estudio se ha empleado la versión estandarizada y validada en nuestro país del test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test*; WCST) (230). La edad de aplicación de la prueba es de 6 años y 6 meses a 89 años y 11 meses.

El WCST está compuesto por dos juegos de sesenta y cuatro tarjetas-respuesta cada uno (numeradas según el mismo orden en ambos juegos) y cuatro tarjetas-estímulo, colocadas delante del sujeto. Las tarjetas-estímulo son (en este orden): a) un triángulo

rojo, b) dos estrellas verdes, c) tres cruces amarillas, y d) cuatro círculos azules. Las tarjetas-respuesta están compuestas por la combinación de tres clases de atributos: forma (triángulo, estrella, cruz y círculo), color (rojo, azul, verde y amarillo) y número (uno, dos, tres o cuatro elementos).

La tarea consiste en que el sujeto empareje cada una de las tarjetas-respuestas con una de las tarjetas-estímulo sin conocer a priori el criterio de emparejamiento. Éste debe ser descubierto por el sujeto a través del único feedback que le proporcionará el examinador, que consiste en responder únicamente ante cada ensayo si el emparejamiento es o no correcto. El sujeto no puede rectificar posteriormente su respuesta, y debe seguir con la siguiente tarjeta-respuesta. El principio de emparejamiento va cambiando a lo largo de la prueba sin previa advertencia. Cuando el sujeto consigue diez respuestas correctas consecutivas, consigue una categoría y, sin previo aviso, el criterio de emparejamiento correcto pasa a ser el siguiente (por ejemplo, tras completar la categoría color, se pasaría a la categoría forma y, tras completar la categoría forma, con las diez respuestas correctas consecutivas, se pasaría a la categoría número) y así sucesivamente. La prueba concluye cuando el sujeto completa seis categorías (secuencia 1: Color-Forma-Número; secuencia 2: Color-Forma-Número). En caso de no lograr completarlas, la prueba finaliza cuando se acaban las 128 tarjetas-respuesta. Es fundamental para el adecuado funcionamiento de la prueba que el examinador no dé ninguna indicación sobre cómo completar la tarea; es decir, sobre cómo completar las categorías o sobre los cambios de criterio de emparejamiento. Se considera error perseverativo cuando el emparejamiento se sigue realizando de acuerdo a un principio demostrado anteriormente cómo erróneo.

El WCST ofrece varias variables relevantes, analizándose en este estudio las siguientes: número de categorías completas, errores perseverativos, intentos para completar 1ª categoría, número de respuestas correctas y número de errores.

La correcta resolución de la prueba implica algunos procesos como: a) habilidad para formación de conceptos, b) flexibilidad mental para modificar estrategias erróneas y beneficiarse del feedback proporcionado por el ambiente, y c) inhibición de respuestas preponderantes y de estímulos que provocan interferencia frente al principio de clasificación descubierto. En general, se trata de una tarea que implica procesos cognitivos como la atención sostenida, memoria de trabajo, un buen control ejecutivo y tolerancia a la frustración.

En este estudio, se decidió aplicar el WCST solamente a aquellos pacientes de 17 años en adelante, al considerarse una prueba de complejidad alta para sujetos menores (más aun teniendo en cuenta que el CI de nuestra población de estudio se sitúa con frecuencia por debajo de la media para su grupo de edad).

#### Índice de interferencia Test de Stroop

Esta medida se obtiene a partir de las tres puntuaciones del Test Stroop (227), explicadas anteriormente en el apartado *subíndice de palabra y subíndice de color del Test Stroop*. El índice de interferencia se calcula de la siguiente manera: Interferencia =  $PC - PC'$ , donde  $PC' = C \times P / C + P$ .

Este índice está relacionado con el control ejecutivo, al tener el sujeto que inhibir la respuesta dominante (que es la lectura de las palabras), que compite con la tarea demandada de decir el color de la tinta.

El Stroop se aplicó a todos los pacientes del estudio de 7 años en adelante (la baremación de la versión utilizada se inicia en esta edad).

*Intrusiones y Perseveraciones del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense/Infantil (TAVEC/TAVECI)*

Estas dos puntuaciones se obtienen a partir del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense, versión adulta e infantil (TAVEC/TAVECI) (231,232). Ambas hacen referencia a déficits en el sistema de supervisión o déficits de control mental del sistema ejecutivo frontal (231).

Las intrusiones consisten en aquellas palabras referidas por el sujeto que no se encuentran en la lista de aprendizaje a recordar. Las perseveraciones son el número de palabras correctas recordadas y repetidas por el sujeto, de la lista de aprendizaje.

A continuación, en el apartado de “*Aprendizaje y memoria*”, se explica con mayor profundidad las características del TAVEC y TAVECI.

*Comisiones y Perseveraciones del Connors Continuous Performance Test (CPT-II)*

Estas dos variables de la prueba CPT-II (217) se consideran medidas indicativas del parámetro impulsividad y control inhibitorio dentro del funcionamiento ejecutivo (142,217). A mayores puntuaciones obtenidas en ellas, se prevén mayores dificultades en dichos procesos.

### 4.3.2.3 Aprendizaje y memoria

#### Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense

El Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) (231) es la adaptación a nuestro país del California Verbal Learning Test (233). Existen baremos españoles para distintas edades. La edad de aplicación es de 16 años en adelante.

El TAVEC está compuesto por tres listas de palabras: una lista de aprendizaje (lista A) que se repite al sujeto en 5 ensayos consecutivos, una lista de interferencia (lista B) que se lee al sujeto una sola vez después de los 5 ensayos anteriores y la lista de reconocimiento.

Las listas de palabras A y B están compuestas por 16 palabras agrupadas en cuatro categorías semánticas diferentes (especias, frutas, herramientas y prendas de vestir). La lista de reconocimiento está formada por cuarenta y cuatro palabras. La tarea comienza leyéndosele al sujeto en voz alta los cinco ensayos de la lista A. El sujeto debe repetir sucesivamente, en cada uno de los ensayos, el mayor número de palabras recordadas en el orden que desee (antes de proceder, al sujeto ya se le ha avisado de la lectura de los cinco ensayos y de su tarea de recuerdo). Tras el quinto ensayo, se presenta la lista de interferencia y se pide que la recuerde. Inmediatamente después se le pide que diga todas las palabras que recuerde de la lista A (recuerdo libre a corto plazo) y, posteriormente, debe decir todas las palabras que recuerde organizadas por cada una de las cuatro categorías semánticas que se le facilitan (recuerdo con claves a corto plazo). Tras veinte minutos, realizando otras pruebas no verbales del protocolo, se le pide al sujeto que reproduzca todas las palabras que recuerde de la lista A, inicialmente sin claves (recuerdo libre a largo plazo), y posteriormente con claves semánticas (recuerdo con claves a largo plazo). Finalmente, se presenta la lista de reconocimiento, en la que

el sujeto debe decir si cada una de las palabras leídas por el examinador pertenecen o no a la lista A.

En resumen, el TAVEC es una prueba que por su estructura y diseño permite evaluar el aprendizaje, su estabilidad, la memoria a corto y a largo plazo, el uso de estrategias, su retención, la susceptibilidad a la interferencia y el reconocimiento.

El TAVEC se aplicó a aquellos pacientes de 17 años en adelante. Las variables tenidas en cuenta en este estudio fueron: recuerdo inmediato del primer y quinto ensayo de aprendizaje, total palabras recordadas en los cinco ensayos, recuerdo libre a corto y largo plazo, recuerdo con claves a corto y largo plazo, intrusiones en recuerdo libre y con claves, perseveraciones, número de aciertos en reconocimiento, índice de discriminabilidad, comparación entre el recuerdo de la lista B y el recuerdo del primer ensayo de aprendizaje de la lista A (interferencia proactiva) y comparación entre el recuerdo libre a corto plazo y el recuerdo inmediato del quinto ensayo de aprendizaje de la lista A (interferencia retroactiva).

#### *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil*

Es la versión infantil del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVECI) (232). Las características de la prueba y el procedimiento de aplicación es idéntico al descrito anteriormente en el TAVEC. Únicamente se diferencian en que, en el TAVECI, las listas de palabras A y B están compuestas por 15 palabras (en vez de las 16 palabras del TAVEC) agrupadas en tres categorías semánticas diferentes (prendas de vestir, material escolar y frutas), en vez de las cuatro del TAVEC.

El TAVECI se aplicó a los pacientes de hasta 16 años (incluidos). La edad de aplicación va desde los 3 hasta los 16 años. Las variables analizadas en este estudio fueron: recuerdo inmediato del primer y quinto ensayo de aprendizaje, total palabras recordadas

en los cinco ensayos, recuerdo libre a corto y largo plazo, recuerdo con claves a corto y largo plazo, intrusiones en recuerdo libre y con claves, perseveraciones, número de aciertos en reconocimiento, índice de discriminabilidad, comparación entre el recuerdo de la lista B y el recuerdo del primer ensayo de aprendizaje de la lista A (interferencia proactiva) y comparación entre el recuerdo libre a corto plazo y el recuerdo inmediato del quinto ensayo de aprendizaje de la lista A (interferencia retroactiva).

*Subtest de Memoria no verbal de las Escalas de Inteligencia de Reynolds (RIAS)*

El RIAS (234) es un test de inteligencia de aplicación individual, que comprende un rango de edad que va desde los 3 a los 94 años. En el estudio, se ha empleado la versión estandarizada y validada en nuestro país. Está compuesta por seis subtest (dos de inteligencia verbal, dos de inteligencia no verbal y dos de memoria) y permite calcular cuatro índices (índice de Inteligencia verbal, índice de Inteligencia no verbal, índice de Inteligencia general e índice de Memoria general). Se permite aplicar los subtest de manera independiente.

En concreto, el subtest de memoria no verbal consiste en una prueba de memoria visual: se presenta al sujeto un estímulo visual durante un período de cinco segundos y posteriormente se le enseñan una serie de dibujos entre los que el sujeto debe identificar el estímulo previamente presentado. Permite evaluar el reconocimiento visual de estímulos abstractos fuera de un contexto con significado. El RIAS (subtest de memoria no verbal) se aplicó a pacientes de hasta 18 años (incluidos).

#### 4.3.2.4 Memoria de trabajo

Letras y números de la escala de inteligencia de WECHSLER (versión española) correspondiente por edad

Es uno de los subtest que componen el índice de Memoria de Trabajo (MT) de las escalas de inteligencia de Wechsler (222–224). Creada por Gold et al (235).

Es una tarea compuesta por ítems de letras y números mezclados, que el examinador lee en voz alta al sujeto y que éste debe repetir de una manera determinada, diciendo primero los números de menor a mayor y, después, las letras siguiendo el orden alfabético. Se aplican varios ítems de práctica previamente a la administración de la prueba, para corroborar el correcto entendimiento de la tarea.

En la cuarta edición de la Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-IV) (223) se presenta como un test optativo. No obstante, en el estudio se aplicó como información adicional de análisis. Este subtest (en concreto letras y números del WISC-IV) también fue administrado a los sujetos de 6-7 años a los que se les aplicó el WPPSI-III, al no existir en dicha versión de la escala.

SPAN de Dígitos de la escala de inteligencia de WECHSLER (versión española) correspondiente por edad, en orden inverso

Esta medida se obtiene a partir de la prueba de Dígitos en orden inverso de la escala de inteligencia de Wechsler correspondiente (222–224).

Consiste en el máximo número de dígitos repetidos correctamente, en la prueba. Requiere del sujeto, además de la amplitud atencional auditiva, de la habilidad de éste para manipular mentalmente dicho material mientras lo retiene en el almacén o bucle fonológico, habilidad conocida como memoria de trabajo u operativa.

Al igual que ocurre con Span de Dígitos de la escala de inteligencia de Wechsler en orden directo, esta puntuación de procesamiento se creó con el objetivo de proporcionar una información más válida cuando se observa un patrón atípico de respuesta en el sujeto, caracterizado por la variabilidad de rendimiento (por ejemplo, entre intentos o ítems de longitud similar o en las tareas de dígitos directos o inversos) (225).

A los sujetos de 6-7 años a los que se les aplicó la escala WPPSI-III, al no existir en ella la prueba Dígitos, se les administró Dígitos del WISC-IV (dicho rango de edad se solapa en ambas escalas).

Se decidió utilizar esta medida en el estudio, frente a la variable Dígitos en orden inverso de la escala de inteligencia de Wechsler, por los siguientes motivos: la inexistencia de baremos para ella en el WAIS-III y, al considerarse una variable más oportuna de medida del constructo a evaluar ante la variabilidad en el funcionamiento de los sujetos de la muestra (tal y como se ha explicado anteriormente).

#### **4.3.2.5 Razonamiento abstracto**

Contemplado en el estudio por las puntuaciones de los subtest Matrices y Semejanzas de la escala de inteligencia de Wechsler (222–224,226).

##### *Matrices de la escala de inteligencia de WECHSLER (versión española) correspondiente por edad*

Es uno de los subtest que componen el índice de Razonamiento Perceptivo (RP) de las escalas de inteligencia de Wechsler (222–224,226); en el WAIS-III, índice de Organización Perceptiva (OP); y en el WPPSI-III, índice CI Manipulativo (CIM).

La tarea consiste en que el sujeto complete una matriz incompleta, seleccionando una de las cinco respuestas que se le ofrecen para ello. Es una medida considerada como fiable para evaluar la inteligencia fluida, libre de influencias culturales y del lenguaje.

Semejanzas de la escala de inteligencia de WECHSLER (versión española) correspondiente por edad

Es una tarea que forma parte del índice de Comprensión Verbal (CV) de las escalas de inteligencia de Wechsler (222–224,226), en el WPPSI-III es un subtest optativo del índice CI Verbal y no fue aplicado en el estudio.

Consiste en que el sujeto sea capaz de encontrar el parecido entre dos palabras que hacen referencia a objetos o conceptos comunes que el examinador le lee en voz alta.

Permite evaluar, entre otros, la inteligencia cristalizada y procesos como el razonamiento verbal, conocimiento léxico y formación de conceptos (236).

#### **4.3.2.6 Funciones lingüísticas**

Contemplado en el estudio por las puntuaciones del subtest Vocabulario de la escala Wechsler (222–224,226).

Vocabulario de la escala de inteligencia de WECHSLER (versión española) correspondiente por edad

Forma parte del índice de Comprensión Verbal (CV) de las escalas de inteligencia de Wechsler (222–224,226); en el WPPSI-III, del índice CI Verbal (CIV). En los ítems gráficos, el sujeto ha de denominar los dibujos que se le presentan; y en los ítems verbales, tiene que definir las palabras que se le leen.

Evalúa principalmente la expresión verbal, formación de conceptos y léxico del sujeto (159).

#### **4.3.2.7 Habilidades académicas**

##### Aritmética de la escala de inteligencia de WECHSLER (versión española) correspondiente por edad

Es uno de los subtest que forman parte del índice de Memoria de Trabajo (MT) de las escalas de inteligencia de Wechsler (222–224). En el WISC-IV es un test optativo, pero en el estudio se aplicó como información adicional de análisis. También se aplicó el subtest Aritmética del WISC-IV a los sujetos de 6-7 años al no existir en la versión del WPPSI-III.

La tarea consiste en que el sujeto resuelva mentalmente, en un período de tiempo limitado, una serie de problemas aritméticos que el examinador le plantea oralmente.

Implica procesos como el razonamiento numérico y la agilidad mental.

##### Batería de evaluación de los procesos lectores de los niños de Educación Primaria, PROLEC

El PROLEC (237) es una prueba de evaluación de la lectura en español en sujetos de 1º, 2º, 3º y 4º de educación primaria (EP). Permite profundizar en los diferentes procesos y componentes que subyacen en la lectura, con el objetivo de poder descubrir cuales están fallando y, así poder intervenir en sujetos que presentan problemas lectores. Consta de varias pruebas agrupadas en cuatro bloques según los procesos que participan (procesos de identificación de letras, léxicos, sintácticos y semánticos).

Las pruebas utilizadas en este estudio son las siguientes: *Lectura de palabras*: el sujeto tiene que leer correctamente, en voz alta, una lista de palabras de diferente complejidad. *Lectura de pseudopalabras*: el mismo procedimiento que en la prueba anterior, pero en este caso se trata de la lectura de palabras inventadas, no reales. Se compara el funcionamiento del sujeto en ambas tareas, con el objetivo de conocer el desarrollo de las rutas de reconocimiento de palabras. *Estructuras gramaticales*: se presentan 15 dibujos, con tres oraciones por dibujo (cada una con diferentes estructuras sintácticas). El sujeto debe seleccionar, en cada caso, cuál de las tres oraciones es la que hace referencia al dibujo. *Comprensión de textos*: el sujeto debe leer cuatro textos (compuestos por cuatro oraciones cada uno), dos de tipo narrativo y dos de tipo expositivo. Tras su lectura, debe contestar correctamente a las cuatro preguntas acerca de la comprensión de los mismos (dos literales y dos inferenciales).

Con estas pruebas, se obtiene información sobre el desarrollo de la ruta fonológica y léxica, así como sobre los procesos de comprensión lectora (a nivel de estructuras sintácticas complejas y de textos).

*Batería de evaluación de los procesos lectores en alumnos del tercer ciclo de educación primaria y educación secundaria obligatoria, PROLEC-SE*

Al igual que la prueba PROLEC, el PROLEC-SE (238) permite indagar en cada uno de los procesos implicados en la lectura en español (procesos léxicos, procesos sintácticos y procesos semánticos). Su ámbito de aplicación comprende sujetos de 5º, 6º de EP y 1º, 2º, 3º y 4º de la ESO.

Las pruebas analizadas en este estudio son las siguientes: *Lectura de palabras*: el sujeto tiene que leer correctamente en voz alta una lista de palabras (de distinta longitud y frecuencia). Se registra con un cronómetro el tiempo invertido en completar la tarea.

*Lectura de pseudopalabras:* el mismo procedimiento que en la prueba anterior, pero en este caso se trata de la lectura de palabras inventadas (de distinta longitud y complejidad silábica). Se anota igualmente el tiempo invertido en leer la lista completa de pseudopalabras. *Emparejamiento Dibujo-Oración:* se presentan 24 dibujos con tres oraciones por dibujo (las oraciones pueden ser de seis estructuras sintácticas diferentes). El sujeto debe seleccionar, en cada caso, la oración que corresponde a cada dibujo. *Comprensión de textos:* el sujeto debe leer dos textos expositivos. Tras su lectura, debe contestar correctamente a las preguntas acerca de la comprensión de cada texto (mitad de preguntas de tipo literal y la otra mitad de tipo inferencial).

Estas tareas permiten explorar el desarrollo de la ruta fonológica y léxica, así como los procesos de comprensión lectora (a nivel de estructuras sintácticas complejas y de textos).

#### *Batería de evaluación de los procesos de escritura, PROESC*

Esta prueba (PROESC) (239) pretende evaluar los diferentes procesos que constituyen el sistema de escritura en español. Su ámbito de aplicación comprende sujetos de 3º de EP a 4º de la ESO.

Se compone de diferentes tareas, analizándose las siguientes en el estudio: *Dictado de palabras:* tarea formada por dos listas de 25 palabras cada una. La lista A contiene palabras de ortografía arbitraria, y la lista B palabras de ortografía reglada. El sujeto debe escribir correctamente las palabras dictadas por el examinador. *Dictado de pseudopalabras:* en este caso se trata del dictado de 25 palabras inventadas que el sujeto debe de escribir correctamente (las 15 últimas responden a reglas ortográficas).

Estas tareas permiten indagar en aspectos como el dominio de las reglas de conversión fonema-grafema y el conocimiento de las reglas ortográficas y de ortografía arbitraria.

#### **4.3.2.8 Percepción y praxias**

##### Cubos de la escala de inteligencia de WECHSLER (versión española) correspondiente por edad

Es uno de los subtest que forman parte del índice de Razonamiento Perceptivo (RP) de las escalas de inteligencia de Wechsler (222–224,226); en el WAIS-III, se denomina índice de Organización Perceptiva (OP) y en el WPPSI-III, forma parte del índice CI Manipulativo (CIM).

El sujeto ha de ser capaz de reproducir, en un período de tiempo determinado, diferentes formas que se le presentan en el cuaderno de estímulos de la prueba empleando cubos de color rojo y blanco.

Permite medir aspectos como la percepción visual y la coordinación visomotora (159).

##### Matching del WRAVMA

Es una de las tres pruebas (Drawing, Matching y Pegboard) que constituye la batería de evaluación americana denominada *Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities* (WRAVMA) (216). La edad de aplicación comprende desde los 3 a 17 años y se administra en formato individual.

Esta batería permite evaluar procesos tales como habilidades visoespaciales, visomotoras o de motricidad fina. Cada una de las tres pruebas puede ser aplicada por separado para evaluar diferentes dominios. En concreto, la prueba Matching informa acerca de las habilidades visoespaciales del sujeto. La tarea consiste en seleccionar la

opción correcta para cada dibujo presentado. Suele consistir en seleccionar el dibujo girado que corresponda al presentado (no girado), en complejidad creciente o, en seleccionar la pieza del puzle que falta.

#### **4.3.2.9 Funciones motoras**

##### *Pegboard del WRAVMA*

Es otra de las tres pruebas que constituye la batería denominada WRAVMA (216). Permite evaluar la velocidad y la destreza manual fina del sujeto, tanto de su mano dominante como no dominante. Su edad de aplicación comprende desde los 3 a 17 años y se administra en formato individual.

Consta de dos fases: En la primera fase, el sujeto debe insertar en el tablero, tantas clavijas como pueda con su mano dominante, en un tiempo límite de 90 segundos. En la segunda fase, el mismo procedimiento, pero en este caso debe realizarlo con su mano no dominante.

En ambas fases se deben cumplir las siguientes normas: siempre se deben coger las clavijas de una en una y se deben colocar en el tablero según el orden explicado, no debe saltarse ningún hueco del tablero vacío y deben usarse todos los colores (las clavijas son de distintos colores). Antes de comenzar la tarea, tanto para la mano dominante como para la no dominante, el sujeto dispondrá de varios intentos de práctica.

#### **4.3.2.10 Cociente intelectual total (CIT) e índices de la escala Wechsler**

Se han agrupado bajo este nombre las cinco puntuaciones principales de las escalas Wechsler (222–224,226). Éstas son el CIT y sus cuatros índices principales.

Las versiones de la escala de inteligencia de Wechsler utilizadas en el estudio, según edad del sujeto, fueron las siguientes (todas en su versión española): la tercera edición de la Escala de inteligencia de Wechsler para Preescolar y Primaria (WPPSI-III) (226), la cuarta edición de la Escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC-IV) (224), la tercera edición de la Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III) (222) y la cuarta edición de la Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-IV) (223). Las versiones de la Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III y WAIS-IV) cambiaron durante el estudio cuando se publicaron y se dispuso de otras versiones con baremos más actualizados.

En los casos en los que las edades de los sujetos se solapaban en dos escalas, al tratarse de sujetos con un rendimiento cognitivo por debajo de la media, se seleccionó la versión de escala Wechsler con una puntuación suelo más baja, es decir, WPPSI-III para el rango de edad 6-7 años; y WISC-IV para el rango de edad 16 años y 0 meses hasta 16 años y 11 meses. Se siguieron las indicaciones encontradas en el Manual de Aplicación y Corrección del WISC-IV.

El cálculo de los índices, en todas las versiones empleadas, se obtuvo siempre a partir de las pruebas principales de los mismos, no realizando ninguna sustitución de pruebas, con el objetivo de intentar reducir al máximo la variabilidad que esto pudiese generar. Los subtests opcionales aplicados en el estudio se contemplaron siempre como información adicional del procesamiento de los sujetos y no como sustitutorios de otros

subtest principales. A los sujetos de 6-7 años a los que se les aplicó la escala WPPSI-III, al no existir en ella el índice de Memoria de Trabajo (MT), se obtuvo el de la escala WISC-IV.

A continuación, se describen las puntuaciones:

Cociente Intelectual Total (CIT): medida de la capacidad intelectual general. Índice de Comprensión Verbal (CV): aporta información sobre la formación de conceptos, el razonamiento verbal y el conocimiento adquirido del entorno. Índice de Razonamiento Perceptivo (RP): es una medida del razonamiento fluido y perceptivo, del procesamiento espacial y de la integración visomotora. En la versión WAIS-III, este índice se denomina Organización Perceptiva (OP). Índice de Memoria de Trabajo (MT): informa sobre la capacidad de memoria de trabajo entendida como la habilidad para retener temporalmente en la memoria cierta información, trabajar con ella y generar un resultado. Índice de Velocidad de Procesamiento (VP): mide la rapidez y eficacia con la que se procesa la información.

En el caso del WPPSI-III, al ser una versión anterior y no disponer de los cuatro índices principales, para su análisis en el estudio y comparación con el resto de escalas, se procedió a la sustitución del índice CI Verbal (CIV) por el de CV; y el índice CI Manipulativo (CIM) por el de RP. Todo ello, según las indicaciones al respecto contenidas en el Manual Técnico y de Interpretación del WISC-IV. Igualmente, en este manual se explican algunos de los cambios en la terminología que se han realizado en la elaboración de nuevas versiones de las escalas, para mantener la consistencia entre ambas como, en este caso, el cambio del nombre del índice de Organización Perceptiva (OP) de anteriores versiones al de Razonamiento Perceptivo (RP).

#### **4.3.2.11 Elaboración de puntuaciones z**

Las puntuaciones directas (PD) obtenidas por cada uno de los sujetos en las pruebas neuropsicológicas administradas fueron interpretadas en función de los baremos normativos existentes para cada una de las pruebas (es decir, a través de los baremos de cada prueba se procedió a la transformación de las PD de cada test, en la puntuación transformada o típica correspondiente). En el Wisconsin (230) se establecieron baremos normativos en función de la estadística descriptiva de la propia muestra del test, al no existir en el manual puntuaciones baremadas para algunas de las PD de las variables elegidas en el estudio para su análisis.

Para poder comparar el rendimiento de los sujetos, en las diferentes medidas cognitivas evaluadas, resulta necesario transformar los resultados de las diferentes pruebas a una escala con unidades idénticas. Por esta razón, todas las puntuaciones de las variables neuropsicológicas se transformaron en equivalentes estandarizados de puntuaciones z (de media 0 y desviación típica, 1). De este modo, una puntuación negativa indica que el rendimiento del sujeto en la prueba está por debajo de la media, positiva por encima de la misma. El valor absoluto indica en qué medida la puntuación de una persona se aleja de la media.

Este procedimiento se realizó a partir de las puntuaciones transformadas o típicas de los diferentes test administrados (a partir de la media y la desviación estándar de cada puntuación típica correspondiente), excepto en aquellas pruebas en cuyos baremos las puntuaciones típicas ya venían expresadas en puntuaciones z (como en el TAVEC, TAVECI, TMT, PROLEC, PROLEC-SE, PROESC y SPAN de dígitos directos e inversos de la escala de inteligencia de Wechsler correspondiente por edad).

Las puntuaciones de aquellas pruebas en las que, en su forma original, una mayor puntuación era indicativo de peor rendimiento (por ejemplo, las puntuaciones de las pruebas TMT A y B o del CPT-II) fueron invertidas. De esta forma, valores por debajo de 0 siempre significaban un rendimiento neuropsicológico desfavorable. En este estudio, teniendo en cuenta la literatura previa (97,159,240–242), se consideraron las puntuaciones  $z$  entre -1 y -2, -2 y -3, y  $> -3$  desviaciones típicas (DT), indicativas de presencia de alteración de grado ligero, moderado o grave respectivamente.

#### **4.3.2.12 Dominios cognitivos**

Los dominios cognitivos se calcularon mediante el promedio de las pruebas que los componían (siempre y cuando hubiesen sido completadas por el sujeto). Por ejemplo, si el dominio de atención y procesamiento de la información se compone de 10 pruebas y se dispone para el sujeto de puntuación en las 10, el dominio se calcularía mediante la media de dichas puntuaciones; sin embargo, si solo se dispone de 1, la puntuación del dominio consistiría en esa puntuación únicamente. Se procedió igual para situaciones intermedias de 2, 3 o 4 pruebas completadas, obteniendo por tanto como resultado otra puntuación  $z$  de media 0 y desviación típica 1.

**Tabla 2** Dominios cognitivos estudiados y sus instrumentos de evaluación

<b>DOMINIO COGNITIVO</b>	<b>PRUEBA NEUROPSICOLÓGICA</b>
Atención y procesamiento de la información	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TMT-A/Sendero gris de la ENFEN</li> <li>- Span de dígitos directos de la escala de inteligencia de WECHSLER</li> <li>- CPT-II (omisiones, comisiones, detectabilidad, error estándar del tiempo de reacción medio, aumento del tiempo de reacción según progresa el test y aumento del tiempo de reacción según aumenta la duración del intervalo entre estímulos)</li> <li>- Subíndice de palabra y subíndice de color del Test Stroop</li> </ul>
Funciones ejecutivas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TMT-B/ Sendero a color de la ENFEN</li> <li>- WCST (número de categorías completas, errores perseverativos, intentos para completar 1ª categoría, número de respuestas correctas y número de errores)</li> <li>- Índice de interferencia del Test Stroop</li> <li>- TAVECI/TAVEC (perseveraciones e intrusiones)</li> <li>- CPT-II (comisiones y perseveraciones)</li> </ul>
Aprendizaje y memoria (auditiva verbal y visual no verbal)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TAVECI/TAVEC (recuerdo inmediato del primer y quinto ensayo de aprendizaje, total palabras recordadas en los cinco ensayos, recuerdo libre a corto y largo plazo, recuerdo con claves a corto y largo plazo, nº de aciertos en reconocimiento, índice de discriminabilidad, comparación entre el recuerdo de la lista B y el recuerdo del primer ensayo de aprendizaje de la lista A [interferencia proactiva], comparación entre el recuerdo libre a corto plazo y el recuerdo inmediato del quinto ensayo de aprendizaje de la lista A [interferencia retroactiva])</li> <li>- Subtest de Memoria no verbal del RIAS</li> </ul>
Memoria de trabajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subtest Letras y números de la escala de inteligencia de WECHSLER</li> <li>- Span de dígitos inversos de la escala de inteligencia de WECHSLER</li> </ul>
Razonamiento abstracto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subtest Matrices y Semejanzas de la escala de inteligencia de WECHSLER</li> </ul>
Funciones lingüísticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subtest Vocabulario de la escala de inteligencia de WECHSLER</li> </ul>
Habilidades académicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subtest Aritmética de la escala de inteligencia de WECHSLER</li> <li>- PROLEC (lectura de palabras, lectura de pseudopalabras, estructuras gramaticales y comprensión de textos)</li> <li>- PROLEC-SE (lectura de palabras, lectura de pseudopalabras, emparejamiento dibujo-oración y comprensión de textos)</li> <li>- PROESC (dictado de palabras y dictado de pseudopalabras)</li> </ul>
Percepción y praxias	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subtest Cubos de la escala de inteligencia de WECHSLER</li> </ul>

<b>DOMINIO COGNITIVO</b>	<b>PRUEBA NEUROPSICOLÓGICA</b>
	- Matching del WRAVMA (visoespacial)
Funciones motoras	- Pegboard del WRAVMA (mano dominante y mano no dominante)
<p><i>Abreviaturas: CPT-II, Test de ejecución continua; ENFEN, Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños; PROESC, Batería de evaluación de los procesos de escritura; PROLEC, Batería de evaluación de los procesos lectores de los niños de educación primaria; PROLEC-SE, en alumnos del tercer ciclo de educación primaria y educación secundaria obligatoria; RIAS, Escalas de Inteligencia de Reynolds; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVECI, Infantil; TMT, Test de Trazado; TMT-A, Parte A; TMT-B, Parte B; WCST, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin; WRAVMA, Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities.</i></p>	

**Tabla 3** Protocolo de evaluación neuropsicológica según edad

<b>PROTOCOLO DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA SD22q11.2</b>	
<b><u>Niños</u></b> <b>(6-16 años)</b>	<b><u>Adolescentes y adultos</u></b> <b>(17 años en adelante)</b>
Escala de inteligencia de Wechsler correspondiente (WPPSI-III o WISC-IV)	Escala de inteligencia de Wechsler correspondiente (WAIS-III/WAIS-IV)
CPT-II	CPT-II
Construcción de senderos de la ENFEN (según edad baremos)	WCST
Test de Stroop	Test de Stroop
TAVECI	TAVEC
Subtest de Memoria no verbal del RIAS	Subtest de Memoria no verbal del RIAS (hasta los 18 años)
TMT (A y B) (a partir de 13 años)	TMT (A y B)
Matching y Pegboard del WRAVMA	Matching y Pegboard del WRAVMA
PROESC	PROESC
PROLEC/PROLEC-SE	PROLEC-SE

*Abreviaturas: CPT-II, Test de ejecución continua; ENFEN, Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños; PROESC, Batería de evaluación de los procesos de escritura; PROLEC, Batería de evaluación de los procesos lectores de los niños de educación primaria; PROLEC-SE, en alumnos del tercer ciclo de educación primaria y educación secundaria obligatoria; RIAS, Escalas de Inteligencia de Reynolds; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVECI, Infantil; TMT, Test de Trazado; TMT-A, Parte A; TMT-B, Parte B; WAIS-III/WAIS-IV, 3ª-4ª edición de la Escala de inteligencia de Wechsler para adultos; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; WISC-IV, 4ª edición de la Escala de inteligencia de Wechsler para niños; WPPSI-III, 3ª edición de la Escala de inteligencia de Wechsler para Preescolar y Primaria; WRAVMA, Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities.*

#### 4.4. REGISTRO DE MEDICACIÓN

La medicación administrada a los pacientes, en el momento de la realización de la valoración neuropsicológica, fue registrada y subdividida en los siguientes grupos (ver apartado de resultados **Tabla 7**): antipsicóticos, antidepresivos y estimulantes.

En el caso de los fármacos antipsicóticos, para homogeneizar ese dato y facilitar las comparaciones de esta variable entre los subgrupos de pacientes y poder analizar la influencia de la misma en el rendimiento neuropsicológico de los pacientes medicados, se transformó en dosis equivalentes de clorpromazina para cada sujeto, de acuerdo con el consenso internacional establecido (243). Igualmente, en el caso de los estimulantes, se transformó dicha medicación en dosis equivalentes de metilfenidato para cada sujeto, teniendo en cuenta la dosis y peso del paciente. Para el resto de medicación prescrita en nuestra muestra, no se realizó ninguna transformación, debido a que no existe un conversor global que permite homogeneizar las dosis.

A lo largo de la tesis en aquellos apartados en los que hipotetizábamos que la medicación podría influir en los resultados se decidió realizar análisis de sensibilidad complementarios.

## **4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas, clínicas y neuropsicológicas de la muestra. Para las variables cualitativas se informó de la frecuencia y porcentaje de cada nivel de las variables, mientras que, en las variables cuantitativas mediante su media, desviación típica (DT) e intervalo de confianza (IC) al 95%.

Previo a la realización de los análisis se comprobaron los supuestos del modelo lineal general (MLG), el bajo tamaño muestral de los subgrupos hizo que en la mayoría de los casos se incumpliesen los mismos por lo que la aplicación de técnicas paramétricas no resultaría lo más apropiado desde el punto de vista metodológico. Para solventar este problema, se aplicaron técnicas no paramétricas para los análisis del presente trabajo. No obstante, tras obtener idénticos resultados con las pruebas paramétricas y las no paramétricas (U de Mann-Whitney [comparación de dos muestras independientes], Kruskal-Wallis [comparación de más de dos muestras independientes] y Wilcoxon [comparación de dos muestras relacionadas]), por la facilidad de presentación e interpretación (medias e IC) se redactará el apartado de resultados con las pruebas paramétricas. Además, al haber estandarizado todas las puntuaciones de los tests en puntuaciones z, la interpretación de las medias no solamente nos ayuda a comparar los distintos subgrupos clínicos, sino que nos permite situar a los sujetos respecto a la población normativa con la que se validaron las pruebas lo que enriquece el presente trabajo al mostrar las dificultades de una muy representativa, aunque pequeña muestra de una patología muy concreta respecto de una gran población de referencia.

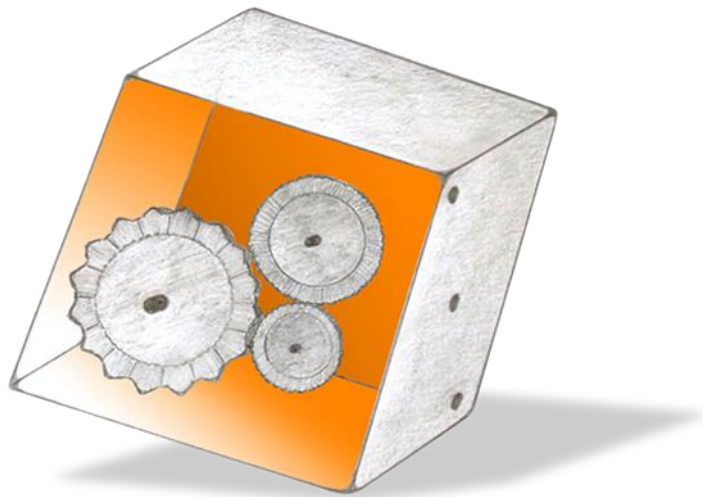
Las comparaciones en las variables cualitativas se realizaron mediante el test de  $\chi^2$ . Para comparar variables cuantitativas entre sí se emplearon los IC al 95%. Un IC al 95%

se define como “el rango de valores que presenta el 95% de probabilidad de incluir el verdadero valor de la variable de estudio”. Se consideró que dos IC que comparten un límite o que no se superponen son significativamente diferentes entre sí (244,245).

Para relacionar variables cuantitativas se utilizó el índice de correlación de Pearson en caso de cumplirse los supuestos del MLG y el índice no paramétrico de Spearman en caso de incumplimiento.

El umbral de significación estadística se fijó en  $<0.05$  con dos colas. Los cálculos estadísticos se realizaron mediante el software SPSS versión v.21 (Corp, I.B.M, 2011).

## 5. RESULTADOS





## 5. RESULTADOS

### 5.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

#### 5.1.1 Características demográficas

La muestra estuvo compuesta por un grupo de 53 personas con SD22q11.2. Las características sociodemográficas de la muestra clínica se recogen en la **Tabla 4**. La distribución según edad y sexo en la **Figura 2**.

**Tabla 4** Características sociodemográficas de la muestra clínica

VARIABLE	NIVELES	N	%
<b>Edad*</b>		16.04 (8.33) [13.72 a 18.36]	
<b>Sexo</b>	<i>Mujer</i>	24	45.3
<b>Etnia</b>			
	<i>Europea</i>	49	92.5
	<i>Africana (Sub-Sahariana)</i>	1	1.9
	<i>Americana</i>	2	3.8
	<i>Otras</i>	1	1.9
<b>ESEP estratificada</b>			
	<i>Bajo, Intermedio-bajo e Intermedio</i>	20	37.7
	<i>Intermedio-alto y alto</i>	33	62.3
<b>Dominancia Manual</b>			
	<i>Izquierda</i>	7	13.2
	<i>Derecha</i>	44	83
	<i>Ambas</i>	1	1.9
<b>Adoptado</b>	<i>Sí</i>	1	1.9
<b>Años de educación*</b>		8.51 (4.5) [7.27 a 9.75]	
<b>Nivel de estudios</b>			
	<i>Primaria</i>	20	37.7
	<i>Secundaria</i>	12	22.6
	<i>Bachillerato</i>	1	1.9
	<i>Ciclo formativo</i>	9	17
<b>Tipo educativo</b>			
	<i>Escolarización ordinaria</i>	14	26.4
	<i>Escolarización con necesidades educativas especiales (adaptación curricular)</i>	28	52.8
	<i>Educación especial</i>	11	20.8
<b>País de origen</b>			
	<i>Bélgica</i>	1	1.9
	<i>Ecuador</i>	1	1.9
	<i>España</i>	47	88.7
	<i>Marruecos</i>	1	1.9

VARIABLE	NIVELES	N	%
	<i>Reino Unido</i>	1	1.9
	<i>República Dominicana</i>	1	1.9
	<i>Rumania</i>	1	1.9
<b>Emigración</b>	<i>Sí</i>	6	11.3
<b>Estado civil</b>			
	<i>Soltero</i>	52	98.1
	<i>Con pareja</i>	1	1.9
<b>Tipo de convivencia</b>			
	<i>Familia de origen</i>	46	86.8
	<i>Familia de origen, solo madre</i>	6	11.3
	<i>Otros</i>	1	1.9

\*. Las variables cuantitativas se describen como Media (Desviación típica) [IC 95%]. Abreviaturas: ESEP, Estatus socioeconómico parental; IC, Intervalo de confianza.

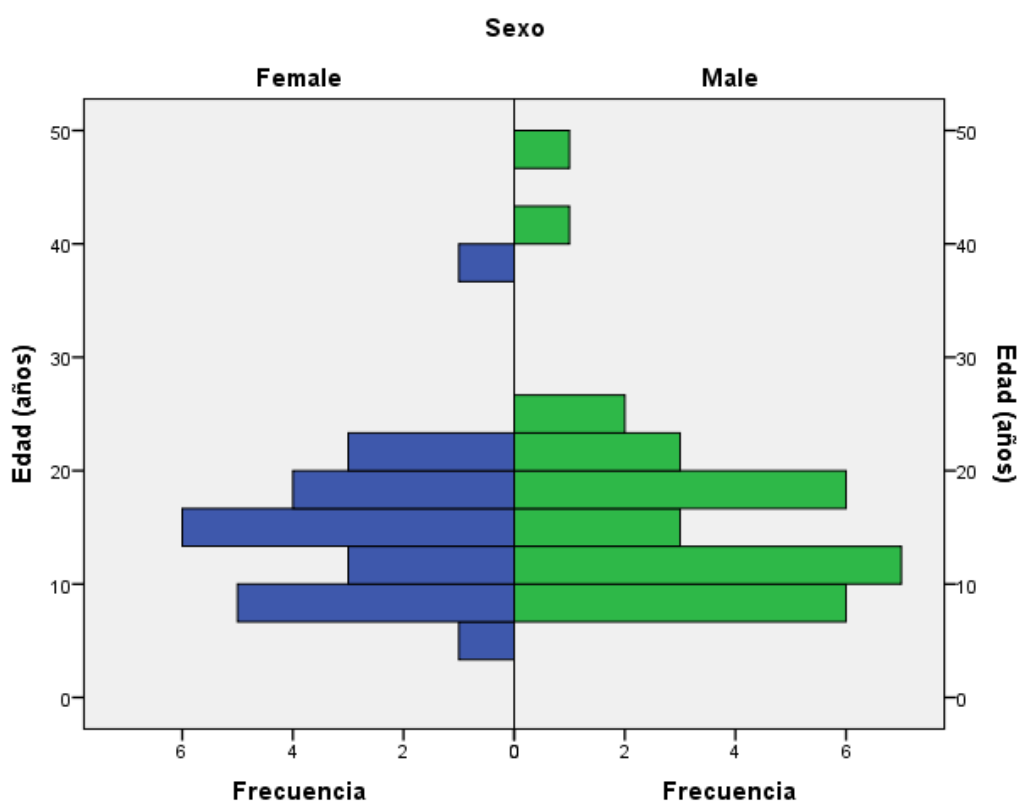


Figura 2 Distribución de la muestra clínica según edad y sexo

### 5.1.2 Características pre y perinatales, la presencia de complicaciones obstétricas y el alcance de los hitos del desarrollo

En la **Tabla 5** se resumen las proporciones de complicaciones obstétricas, así como la edad media de los progenitores y el desarrollo psicomotor y del lenguaje.

**Tabla 5** Características pre y perinatales e hitos del desarrollo

VARIABLE	NIVELES	N	%
<b>Peso recién nacido (PRN)*</b>		2841.67 (639.81) [2661.72 a 3021.62]	
<b>CO Total</b>	<i>Sí</i>	20	37.7
<b>CO Perinatal</b>	<i>Sí</i>	20	37.7
<b>CO Prenatal</b>	<i>Sí</i>	7	13.2
<b>Epilepsia o Convulsiones</b>	<i>Sí</i>	9	17
<b>Retraso Psicomotor</b>	<i>Sí</i>	44	83
<b>Retraso en la adquisición psicomotricidad fina</b>	<i>Sí</i>	44	83
<b>Retraso en la adquisición psicomotricidad gruesa</b>	<i>Sí</i>	35	66
<b>Retraso en la adquisición de las primeras palabras (después de 2 años)</b>	<i>Sí</i>	35	66
<b>Dislalias</b>	<i>Sí</i>	45	84.9
<b>Fracaso escolar</b>	<i>Sí</i>	36	67.9
<b>Edad padre al nacimiento*</b>		33.76 (6.1) [32.03 a 35.49]	
<b>Edad madre al nacimiento*</b>		31.77 (5.46) [30.25 a 33.29]	
<b>Consumo de sustancias durante el embarazo</b>	<i>Sí</i>	10	18.9

\*. Las variables cuantitativas se describen como Media (Desviación típica) [IC 95%]. Abreviaturas: CO, Complicaciones obstétricas; IC, Intervalo de confianza.

### 5.1.3 Descripción psicopatológica

Las características clínicas (psicopatología y funcionalidad) de la muestra se recogen en la **Tabla 6**.

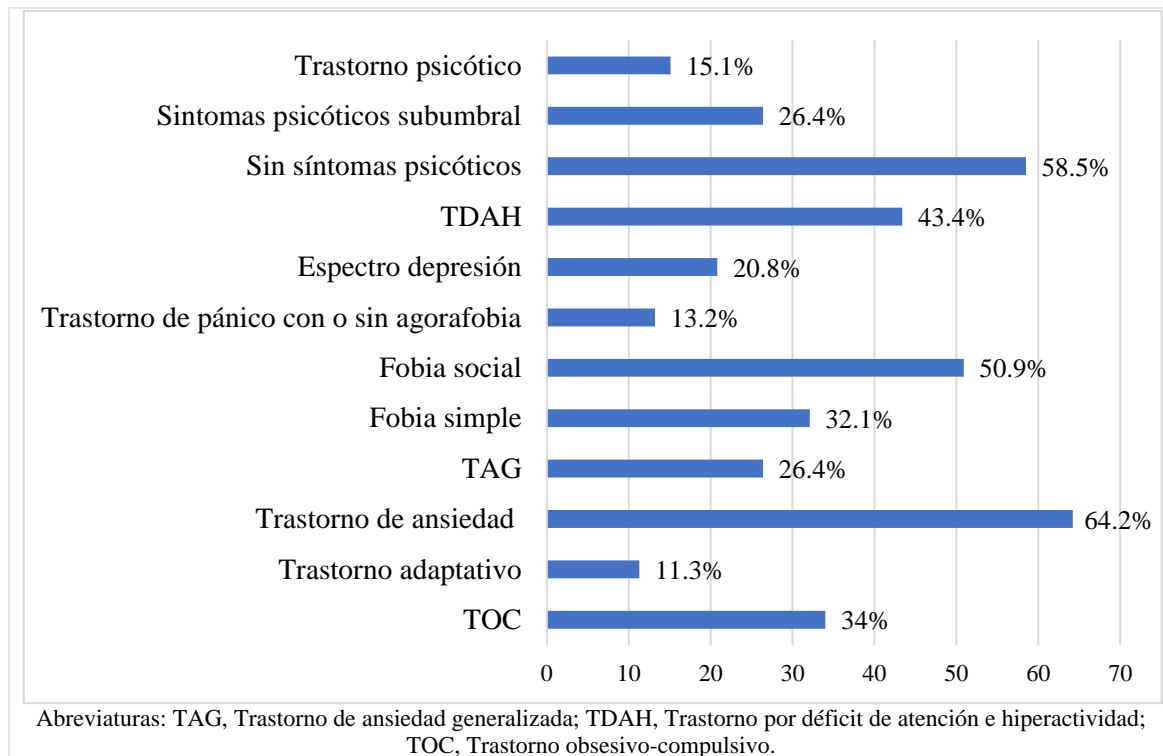
**Tabla 6** Descriptivo de las escalas clínicas de la muestra

VARIABLE	Media (DT) [IC 95%]
<b>PANSS total</b>	74.52 (14.63) [67.87 a 81.18]
PANSS Positiva	15.48 (4.3) [13.52 a 17.43]
PANSS Negativa	24.14 (6.81) [21.04 a 27.24]
PANSS General	34.9 (6.55) [31.92 a 37.89]
<b>SCQ total</b>	8.67 (6.21) [6.94 a 10.4]
<b>C-GAS/GAF</b>	62.31 (14.35) [58.31 a 66.3]
<b>CGI-G</b>	3.23 (1.03) [2.94 a 3.51]
<b>CBCL*</b>	
Ansiedad-depresión	-0.91 (0.87) [-1.2 a -0.63]

<b>VARIABLE</b>	<b>Media (DT) [IC 95%]</b>
Aislamiento-depresión	-1.24 (1.08) [-1.6 a -0.89]
Conducta agresiva	-0.66 (0.74) [-0.9 a -0.41]
Comportamiento perturbador	-0.54 (0.56) [-0.73 a -0.36]
Problemas de atención	-1.38 (0.9) [-1.68 a -1.09]
Problemas de pensamiento	-0.88 (0.87) [-1.17 a -0.59]
Problemas sociales	-1.41 (0.96) [-1.72 a -1.09]
Quejas somáticas	-1.21 (0.66) [-1.43 a -0.99]
Externalización	-0.44 (0.89) [-0.74 a -0.15]
Internalización	-1.19 (0.85) [-1.47 a -0.91]
<b>TRF*</b>	
Ansiedad-depresión	-0.9 (0.75) [-1.15 a -0.65]
Aislamiento-depresión	-1.1 (0.87) [-1.39 a -0.81]
Conducta agresiva	-0.59 (0.54) [-0.77 a -0.41]
Comportamiento perturbador	-0.46 (0.51) [-0.63 a -0.3]
Problemas de atención	-0.85 (0.6) [-1.05 a -0.65]
Problemas de pensamiento	-0.75 (0.81) [-1.02 a -0.48]
Problemas sociales	-1.35 (0.65) [-1.56 a -1.13]
Quejas somáticas	-0.96 (0.8) [-1.23 a -0.69]
Externalización	-0.41 (0.73) [-0.65 a -0.17]
Internalización	-1.14 (0.88) [-1.43 a -0.85]
<p>*. Las puntuaciones del CBCL y TRF se transformaron en equivalentes estandarizados de puntuaciones z (de media 0 y desviación típica 1). C-GAS/GAF: de 1 a 100 (de menor a mayor funcionamiento respectivamente); CGI: desde 1=normal, no enfermo hasta 7=extremadamente enfermo; PANSS: puntuaciones más altas indican mayor gravedad; SCQ&gt;15 riesgo de padecer un trastorno del espectro autista (TEA). Abreviaturas: CBCL, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para padres; C-GAS, Escala global de evaluación para niños; CGI-G, Escala de evaluación de gravedad de la enfermedad; DT, Desviación típica; GAF, Escala de evaluación de la actividad global; IC, Intervalo de confianza; PANSS, Escala de síntomas positivos y negativos; SCQ, Cuestionario de comunicación social; TRF, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para profesores.</p>	

En el **Anexo 6 (Tabla 22)** se muestran las correlaciones existentes entre las puntuaciones de los cuestionarios CBCL y TRF, rellenados por padres y profesores respectivamente (ver representación gráfica en **Figura 19** y **Figura 20**).

En la **Figura 3** se muestran las prevalencias de las principales categorías diagnósticas (tanto pasadas como actuales) existentes en los pacientes, evaluados con la KSADS y SCID.



**Figura 3** Prevalencia-vida de las principales categorías diagnósticas

En la **Tabla 7** se presenta una descripción detallada de la medicación administrada en el momento de la valoración neuropsicológica.

**Tabla 7** Medicación administrada al momento de la evaluación neuropsicológica.

VARIABLE	NIVELES	N	%
<b>Psicofármacos</b>	<i>Sí</i>	12	22.6
<b>Antipsicóticos</b>	<i>Sí</i>	5	9.4
<b>Dosis Clorpromazina equivalencia (mg/día)*</b>		171.67 (33.06) [130.62 a 212.72]	
<b>Estimulantes</b>	<i>Sí</i>	5	9.4
<b>Dosis Metilfenidato equivalencia (mg/kg/día)*</b>		0.7 (0.41) [0.2 a 1.21]	
<b>Antidepresivos</b>	<i>Sí</i>	4	7.5

\*. Las variables cuantitativas se describen como Media (Desviación típica) [IC 95%]. Abreviaturas: IC, Intervalo de confianza. Hay dos sujetos que toman dos fármacos.

## 5.2 CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS

### 5.2.1 Perfil de rendimiento neuropsicológico

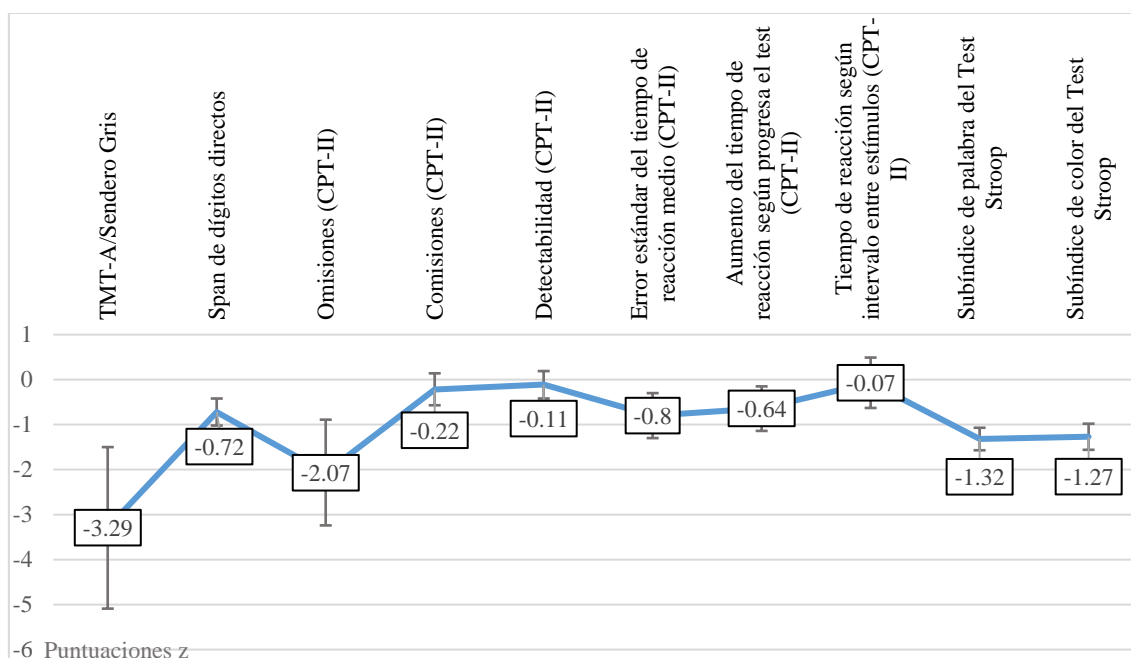
En la **Tabla 8** se muestran los estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en cada uno de los dominios cognitivos del estudio, cociente intelectual total (CIT) e índices de la escala Wechsler. En el **Anexo 7 (Tabla 23)** se pueden consultar, para más información, los resultados del resto de pruebas neuropsicológicas aplicadas.

**Tabla 8** Descriptivo de los dominios cognitivos, CIT e índices de la escala Wechsler estandarizados en puntuaciones z (media=0; dt=1) del grupo de pacientes con SD22q11.2

	N*	Media	Mediana	DT	IC 95%	
					Mínimo	Máximo
<b>Atención y procesamiento de la información</b>	53	-1.07	-0.89	1.35	-1.45	-0.7
<b>Funciones ejecutivas</b>	52	-1.54	-1.09	1.65	-2	-1.08
<b>Aprendizaje y memoria</b>	50	-1.25	-1.05	1.15	-1.58	-0.93
<b>Memoria de trabajo</b>	53	-1.07	-1.1	1.11	-1.37	-0.76
<b>Razonamiento abstracto</b>	53	-1.26	-1.33	1.09	-1.56	-0.96
<b>Funciones lingüísticas</b>	53	-1.21	-1	1.21	-1.55	-0.88
<b>Habilidades académicas</b>	52	-1.26	-1.17	1.19	-1.6	-0.93
<b>Percepción y praxias</b>	52	-1.61	-1.7	0.91	-1.86	-1.36
<b>Funciones motoras</b>	34	-1.44	-1.33	0.94	-1.77	-1.12
<b>Cociente intelectual total (CIT)</b>	53	-1.94	-1.87	1.21	-2.27	-1.6
Índice de Comprensión Verbal (CV)	53	-1.38	-1.33	1.28	-1.74	-1.03
Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)	53	-1.87	-1.73	1.11	-2.17	-1.56
Índice de Memoria de Trabajo (MT)	53	-1.38	-1.4	1.2	-1.71	-1.05
Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)	53	-1.36	-1.27	1.04	-1.64	-1.07

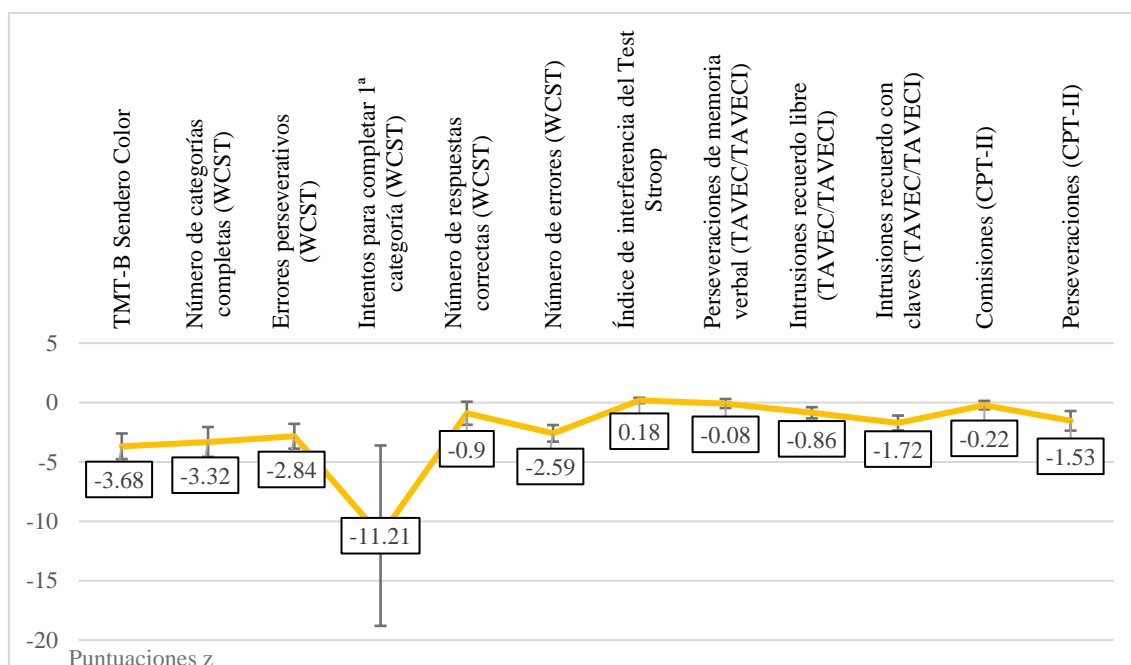
\*. El N de cada dominio corresponde al número de sujetos que tenían al menos alguna prueba completa de cada dominio. Abreviaturas: CIT, Cociente intelectual total; DT, Desviación típica; IC, Intervalo de confianza.

En las **Figuras 4-11** se representa el perfil de rendimiento neuropsicológico por subtests para cada uno de los dominios cognitivos del estudio. En la **Figura 13** se representa el perfil neuropsicológico por dominios cognitivos y CIT para el grupo de pacientes con SD22q11.2.



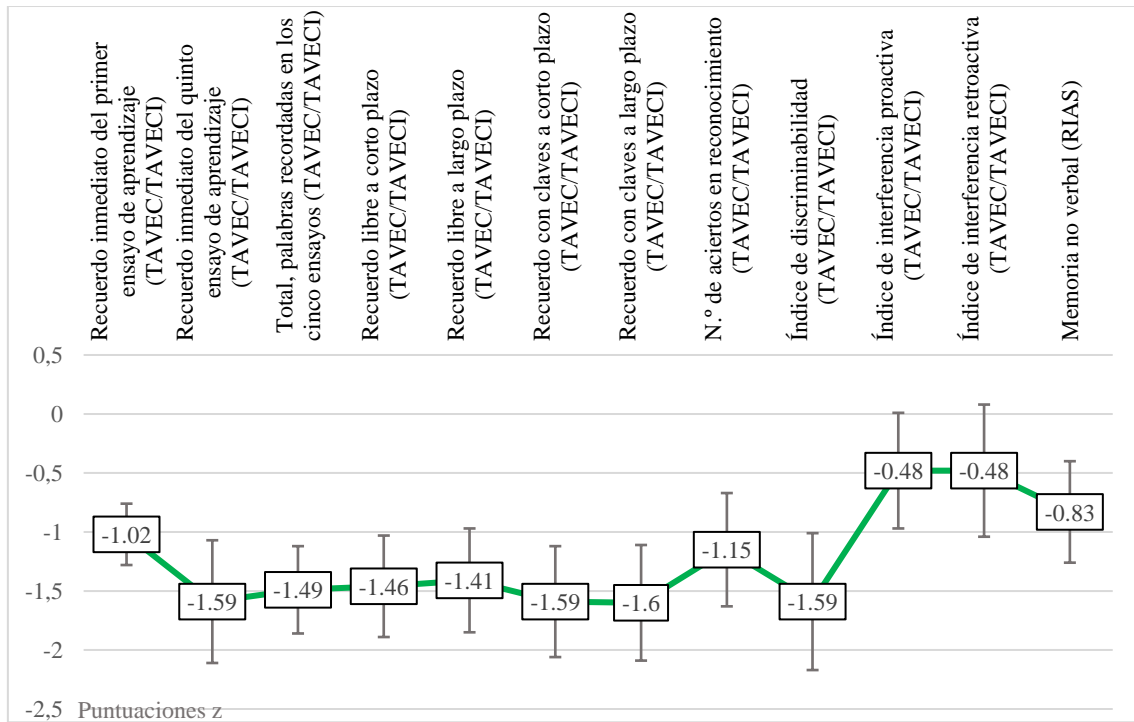
**Figura 4** Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de atención y procesamiento de la información en el grupo de pacientes con SD22q11.2

La barra de error representa el intervalo de confianza (IC) al 95%. Abreviaturas: CPT-II, Test de ejecución continua; TMT, Test de Trazado; TMT-A, Parte A.



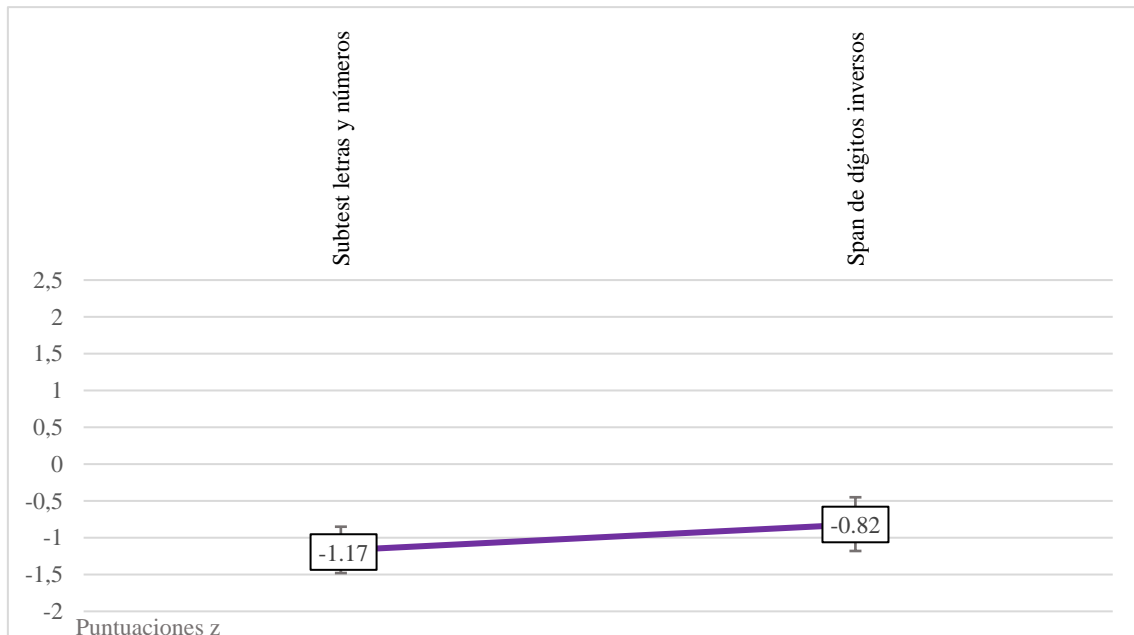
**Figura 5** Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de funciones ejecutivas en el grupo de pacientes con SD22q11.2

La barra de error representa el intervalo de confianza (IC) al 95%. Abreviaturas: CPT-II, Test de ejecución continua; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVECI, Infantil; WCST, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin.



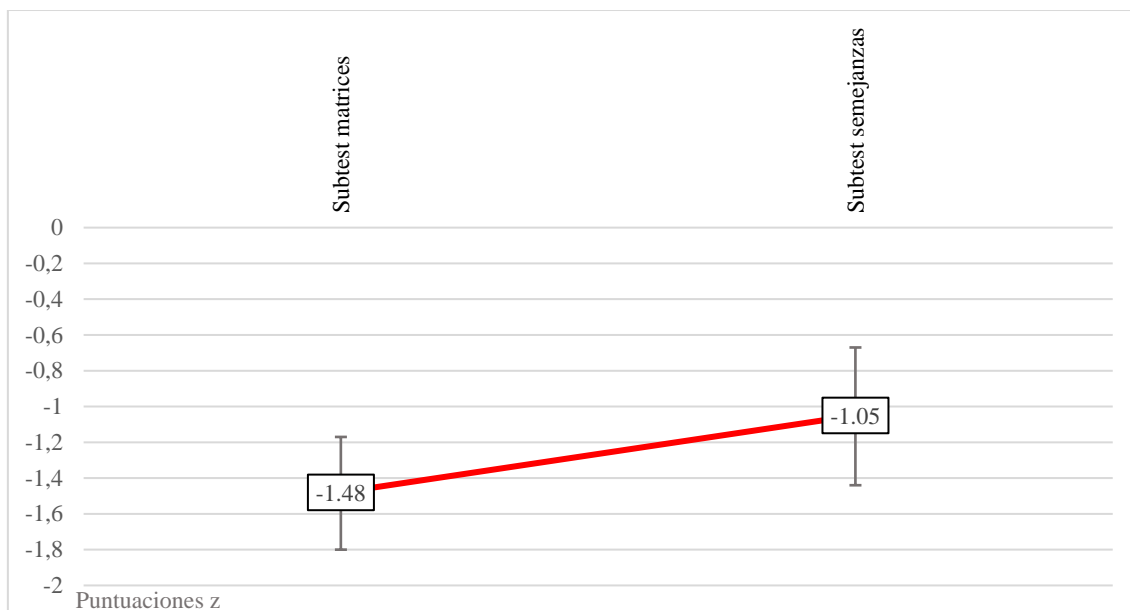
**Figura 6** Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de aprendizaje y memoria en el grupo de pacientes con SD22q11.2

La barra de error representa el intervalo de confianza (IC) al 95%. Abreviaturas: RIAS, Escalas de Inteligencia de Reynolds; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVECI, Infantil; WCST, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin.



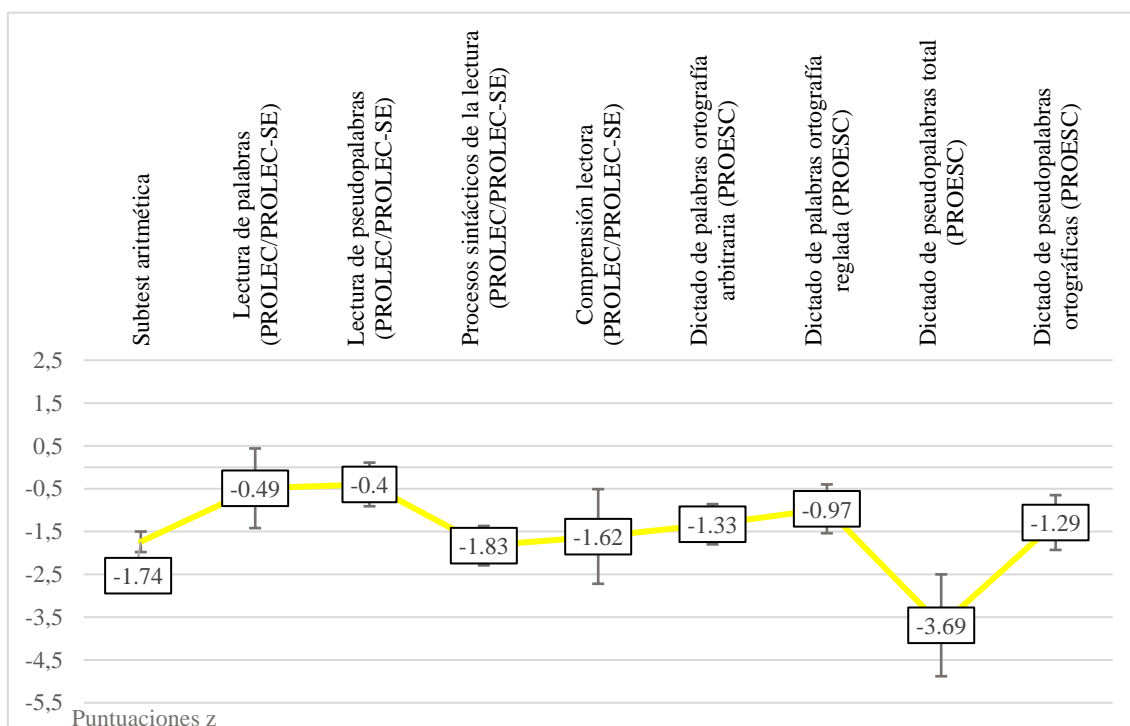
**Figura 7** Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de memoria de trabajo en el grupo de pacientes con SD22q11.2

La barra de error representa el intervalo de confianza (IC) al 95%.



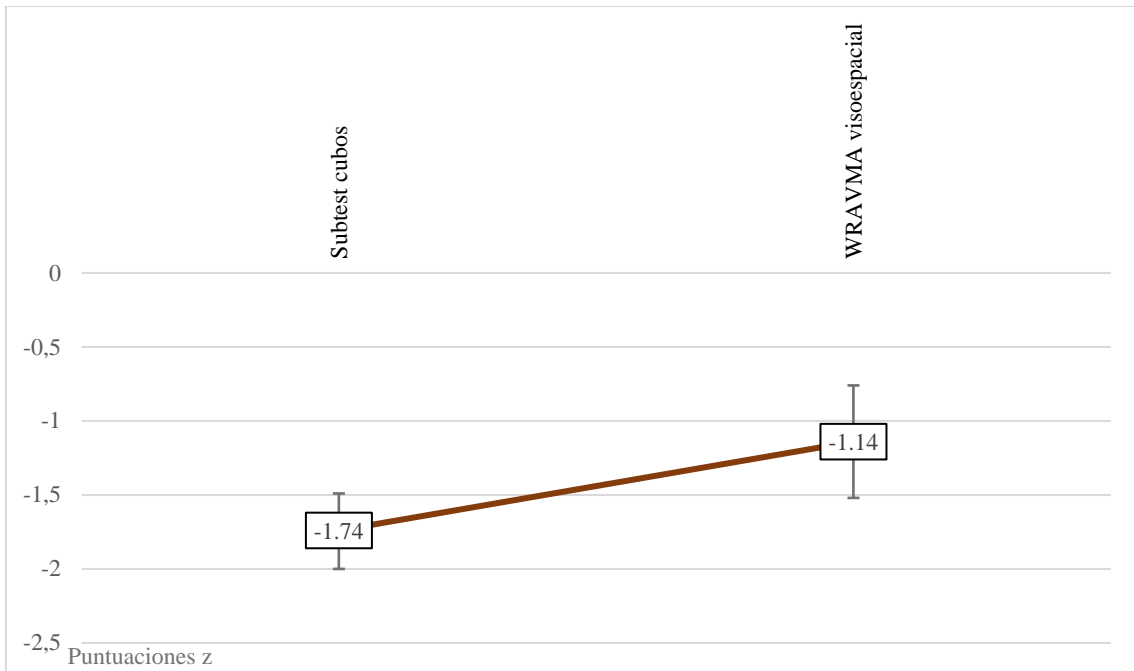
**Figura 8** Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de razonamiento abstracto en el grupo de pacientes con SD22q11.2

La barra de error representa el intervalo de confianza (IC) al 95%.



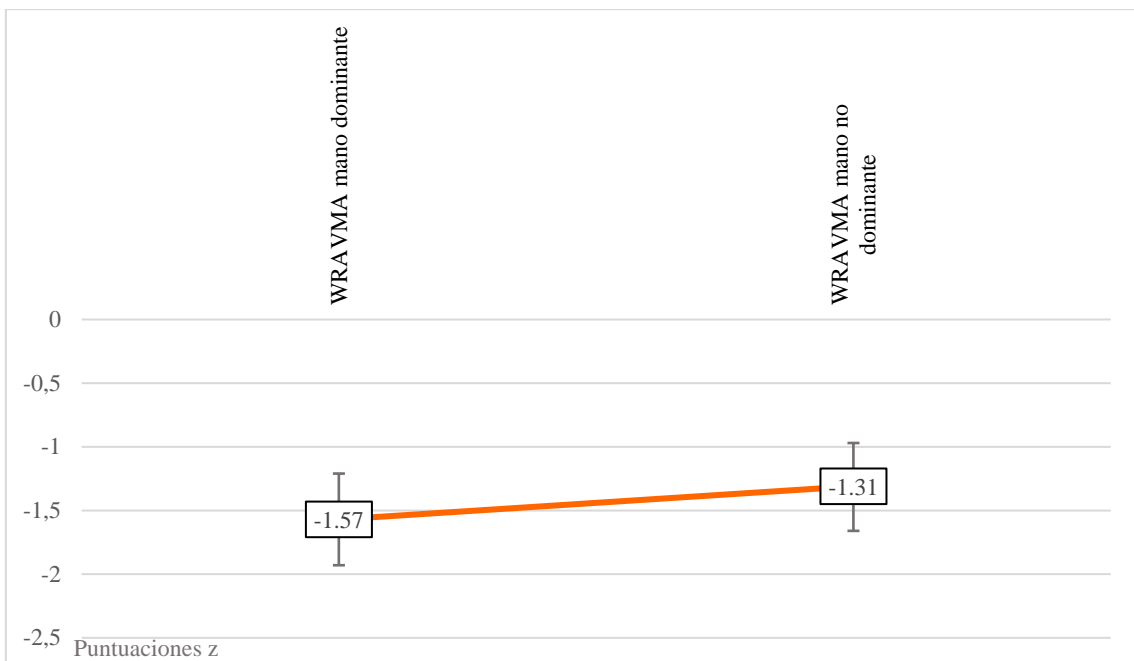
**Figura 9** Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de habilidades académicas en el grupo de pacientes con SD22q11.2

La barra de error representa el intervalo de confianza (IC) al 95%. Abreviaturas: PROESC, Batería de evaluación de los procesos de escritura; PROLEC, Batería de evaluación de los procesos lectores de los niños de educación primaria; PROLEC-SE, en alumnos del tercer ciclo de educación primaria y educación secundaria obligatoria.



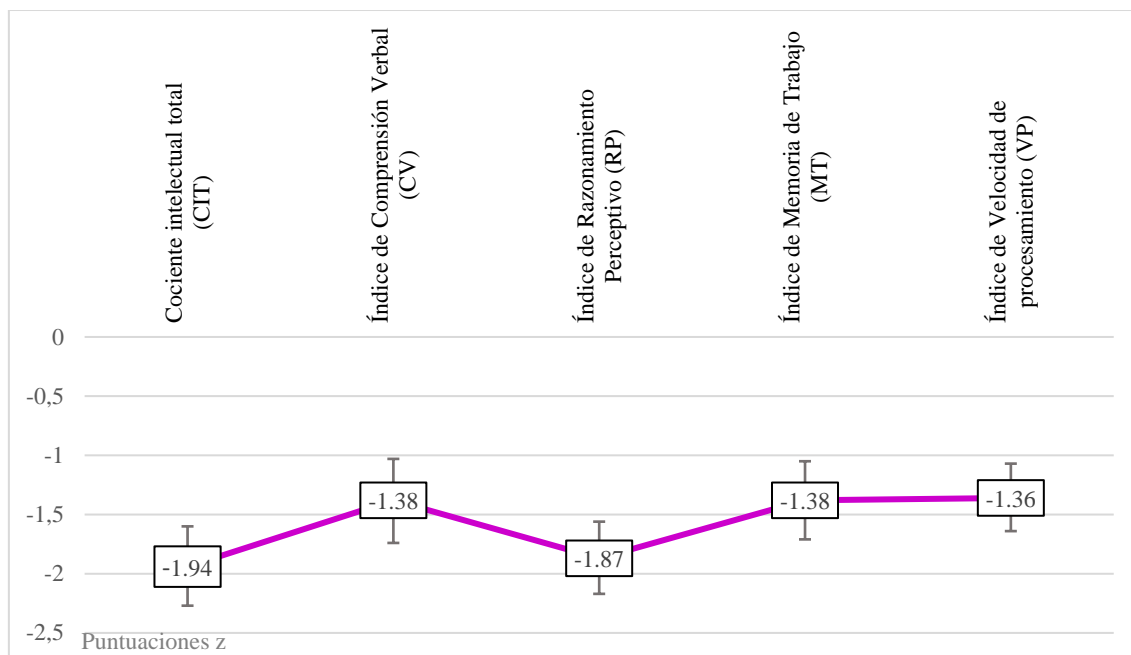
**Figura 10** Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de percepción y praxias en el grupo de pacientes con SD22q11.2

*La barra de error representa el intervalo de confianza (IC) al 95%. Abreviaturas: WRAVMA, Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities.*



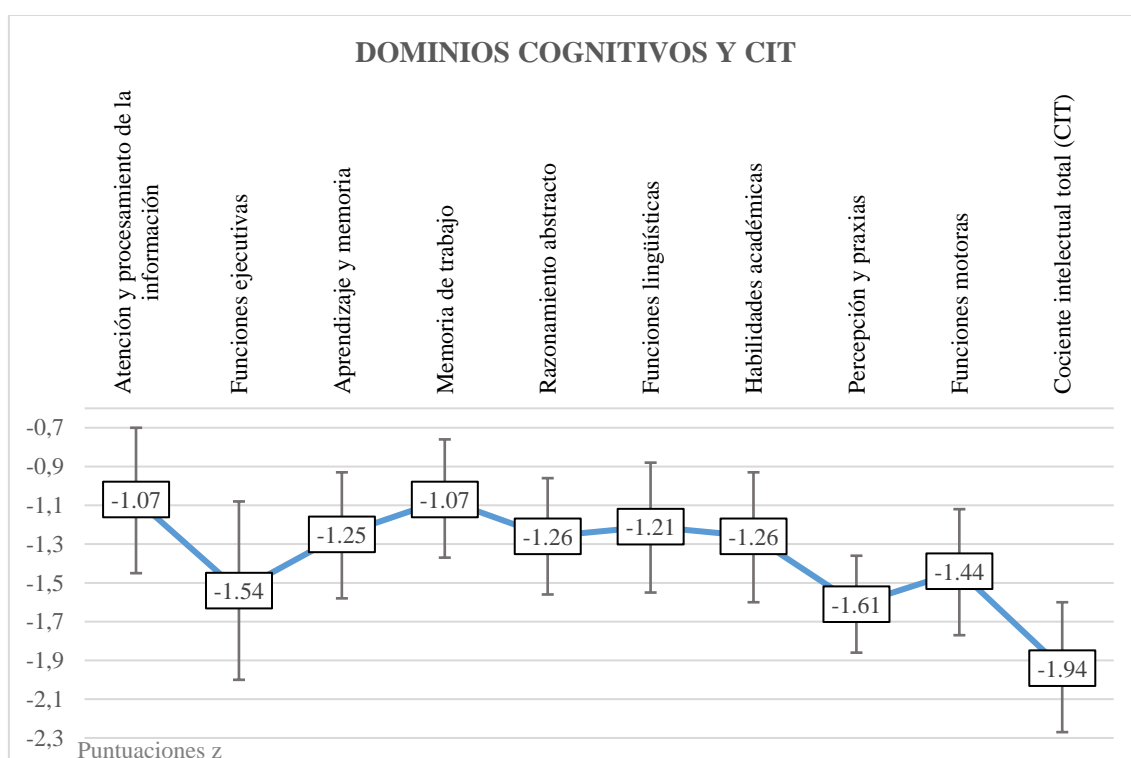
**Figura 11** Perfil de rendimiento neuropsicológico para el dominio de funciones motoras en el grupo de pacientes con SD22q11.2

*La barra de error representa el intervalo de confianza (IC) al 95%. Abreviaturas: WRAVMA, Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities.*



**Figura 12** Perfil de rendimiento neuropsicológico para el CIT e índices de la escala Wechsler en el grupo de pacientes con SD22q11.2

La barra de error representa el intervalo de confianza (IC) al 95%.



**Figura 13** Perfil de rendimiento neuropsicológico por dominios cognitivos y CIT para el grupo de pacientes con SD22q11.2

La barra de error representa el intervalo de confianza (IC) al 95%. Abreviaturas: CIT, Cociente intelectual total.

➤ **Análisis de sensibilidad de la influencia de la medicación en el perfil neuropsicológico**

Con el objetivo de explorar la posible influencia de la medicación (antipsicóticos y estimulantes) en los resultados neuropsicológicos obtenidos, se decidió calcular, de nuevo, los estadísticos descriptivos (media e IC 95%) de las principales variables neuropsicológicas del estudio excluyendo, por un lado, a los sujetos que tomaban medicación estimulante (n=5) y, por otro, a aquellos con medicación antipsicótica (n=5)

**Anexo 8 (Tabla 24).**

Los resultados obtenidos no mostraron diferencias significativas (sig. <0.05) en las puntuaciones neuropsicológicas cuando éstas se calcularon con la muestra total frente a cuando se calcularon excluyendo a aquellos sujetos con medicación estimulante o antipsicótica.

Igualmente, se realizó una correlación entre la neuropsicología y la medicación de los 5 sujetos que tomaban antipsicóticos y los 5 que tomaban metilfenidato **Anexo 9 (Tabla 25)**. Únicamente se alcanzó la significación estadística en una de las correlaciones pudiéndose atribuir dicha significación a un valor extremo.

## **5.2.2 Diferencias en el perfil neuropsicológico en función de las variables demográficas y sociales:**

### **5.2.2.1 Diferencias en el rendimiento neuropsicológico en función de la edad**

Se dividió la muestra de pacientes con SD22q11.2 en subgrupos (niños y adolescentes <18 años, y adultos  $\geq$  18 años) para el estudio de la existencia de posibles diferencias en el perfil neuropsicológico entre los grupos.

En la **Tabla 9** se muestran las características demográficas y clínicas de los dos grupos en función de la edad.

**Tabla 9** Características demográficas y clínicas de los dos grupos en función de la edad

		DESCRIPTIVO GRUPOS					
		EDAD					
VARIABLE	CATEGORÍA	< 18 (N=36)	≥ 18 (N=17)			Post Hoc	
<b>Edad media*</b>	Media (DT) [IC 95%]	11.93 (3.57) [10.7 a 13.16]	24.51 (9.01) [19.88 a 29.14]			<18 < ≥18	
<b>Sexo</b>	Hombre, N (%)	18 (50)	11 (64.7)	Chi <sup>2</sup> = 1.01	sig. = 0.31		
	Mujer, N (%)	18 (50)	6 (35.3)				
<b>ESEP Estratificada</b>	Bajo-Intermedio, N (%)	13 (36.1)	7 (41.2)	Chi <sup>2</sup> = 0.13	sig. = 0.72		
	Intermedio-alto-alto, N (%)	23 (63.9)	10 (58.8)				
<b>Etnia</b>	Europea, N (%)	35 (97.2)	14 (82.4)	Chi <sup>2</sup> = 7.11	sig. = 0.07		
	Africana (Sub-Sahariana), N (%)	0 (0)	1 (5.9)				
	Americana, N (%)	0 (0)	2 (11.8)				
	Otras, N (%)	1 (2.8)	0 (0)				
<b>Tipo Educativo*</b>	Escolarización Ordinaria, N (%)	12 (33.3)	2 (11.8)	Chi <sup>2</sup> = 7.22	sig. = 0.03		
	Escolarización con NEE (adaptación curricular), N (%)	20 (55.6)	8 (47.1)				
	Educación especial, N (%)	4 (11.1)	7 (41.2)			<18 < ≥18	
<b>Años de educación*</b>	Media (DT) [IC 95%]	6.22 (3.49) [5.04 a 7.4]	13.35 (1.54) [12.56 a 14.14]			<18 < ≥18	
Hitos del desarrollo							
<b>Retraso Psicomotor*</b>	Sí, N (%)	28 (77.8)	17 (100)	Chi <sup>2</sup> = 4.21	sig. = 0.04	<18 < ≥18	
<b>Retraso en la adquisición de las primeras</b>	Sí, N (%)	21 (58.3)	14 (82.4)	Chi <sup>2</sup> = 2.98	sig. = 0.09		

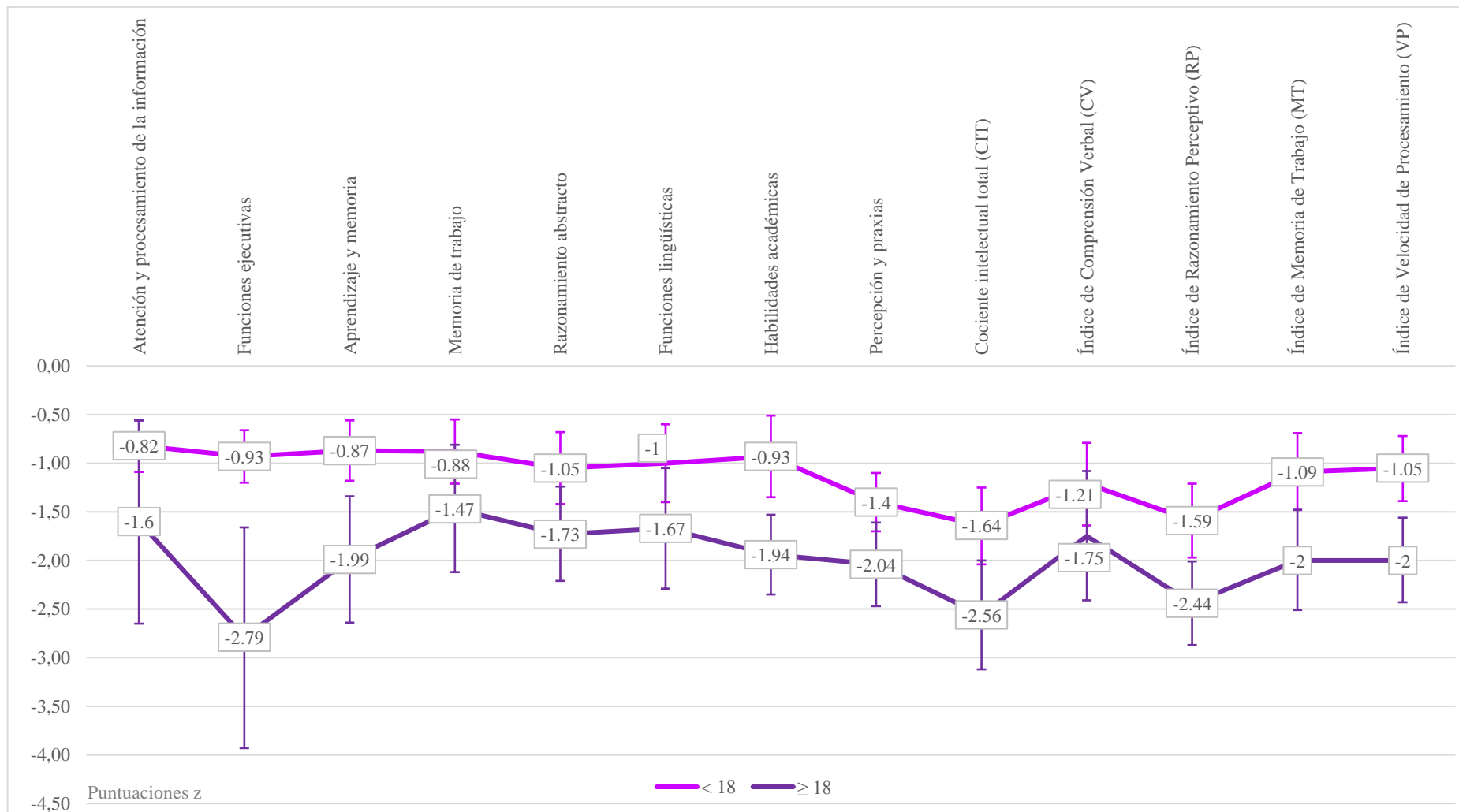
		DESCRIPTIVO GRUPOS				
		EDAD				
VARIABLE	CATEGORÍA	< 18 (N=36)	≥ 18 (N=17)			Post Hoc
palabras (después de 2 años)						
Epilepsia o Convulsiones	Sí, N (%)	5 (13.9)	4 (23.5)	Chi <sup>2</sup> = 0.76	sig. = 0.38	
<b>Psicopatología</b>						
PANSS Total	Media (DT) [IC 95%]	70.54 (11.81) [63.4 a 77.67]	81 (17.17) [66.64 a 95.36]			
22q11npsi	Sí, N (%)	22 (61.1)	9 (52.9)	Chi <sup>2</sup> = 0.32	sig. = 0.57	
22q11sub*	Sí, N (%)	13 (36.1)	1 (5.9)	Chi <sup>2</sup> = 5.43	sig. = 0.02	<18 > ≥18
22q11tp*	Sí, N (%)	1 (2.8)	7 (41.2)	Chi <sup>2</sup> = 13.29	sig. < 0.001	<18 < ≥18
SCQ total	Media (DT) [IC 95%]	8.03 (5.01) [6.31 a 9.75]	10 (8.19) [5.79 a 14.21]			
C-GAS/GAF	Media (DT) [IC 95%]	65.31 (14.04) [60.49 a 70.14]	56.12 (13.3) [49.28 a 62.96]			
CGI-G	Media (DT) [IC 95%]	2.97 (0.97) [1 a 5]	3.76 (0.97) [2 a 6]			
<b>Medicación</b>						
¿Antipsicóticos?*	Sí, N (%)	0 (0)	5 (29.4)	Chi <sup>2</sup> = 11.7	sig. < 0.001	<18 < ≥18
Dosis Clorpromazina equivalencia (mg/día)	Media (DT) [IC 95%]	-	171.67 (33.06) [130.62 a 212.72]			
¿Estimulantes?	Sí, N (%)	5 (13.9)	0 (0)	Chi <sup>2</sup> = 2.61	sig. = 0.11	
Dosis Metilfenidato equivalencia (mg/kg/día)	Media (DT) [IC 95%]	0.7 (0.41) [0.2 a 1.21]	-			
¿Antidepresivos?	Sí, N (%)	2 (5.6)	2 (11.8)	Chi <sup>2</sup> = 0.64	sig. = 0.42	
<p><i>Las variables cuantitativas se describen como Media (Desviación típica) [IC 95%]. Las variables cualitativas se describen como Frecuencia (Porcentaje). Las comparaciones en las variables cualitativas se realizaron mediante el test de chi<sup>2</sup>. Para comparar variables cuantitativas entre sí se emplearon los IC al 95%. *. Aquellas variables en las que existían diferencias estadísticamente significativas (sig. &lt;0.05). Abreviaturas: C-GAS, Escala global de evaluación para niños; CGI-G, Escala de evaluación de gravedad de la enfermedad; ESEP, Estatus socioeconómico parental; GAF, Escala de evaluación de la actividad global; IC, Intervalo de confianza; PANSS, Escala de síntomas positivos y negativos; SCQ, Cuestionario de comunicación social; 22q11npsi, "sin síntomas psicóticos"; 22q11sub, con síntomas psicóticos subumbrales o atenuados; 22q11tp, trastorno psicótico.</i></p>						

En la **Tabla 10** se muestran los estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en los dominios cognitivos del estudio, cociente intelectual total (CIT) e índices de la escala Wechsler por cada grupo de edad (ver **Figura 14** para representación gráfica). En el **Anexo 10 (Tabla 26)** se pueden consultar, para más información, los resultados del resto de pruebas neuropsicológicas aplicadas.

**Tabla 10** Descriptivo de los dominios cognitivos, CIT e índices de la escala Wechsler estandarizados en puntuaciones z (media=0; dt=1) de los dos grupos de edad

Edad estratificada en niños y adultos	< 18					≥ 18				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
<b>Atención y procesamiento de la información</b>	36	-0.82	0.78	-1.09	-0.56	17	-1.6	2.03	-2.65	-0.56
<b>Funciones ejecutivas**</b>	35	-0.93	0.79	-1.2	-0.66	17	-2.79	2.2	-3.93	-1.66
<b>Aprendizaje y memoria**</b>	33	-0.87	0.88	-1.18	-0.56	17	-1.99	1.26	-2.64	-1.34
<b>Memoria de trabajo</b>	36	-0.88	0.98	-1.21	-0.55	17	-1.47	1.28	-2.12	-0.81
<b>Razonamiento abstracto</b>	36	-1.05	1.1	-1.42	-0.68	17	-1.73	0.94	-2.21	-1.24
<b>Funciones lingüísticas</b>	36	-1	1.17	-1.4	-0.6	17	-1.67	1.21	-2.29	-1.05
<b>Habilidades académicas**</b>	35	-0.93	1.22	-1.35	-0.51	17	-1.94	0.8	-2.35	-1.53
<b>Percepción y praxias</b>	35	-1.4	0.87	-1.7	-1.1	17	-2.04	0.84	-2.47	-1.61
<b>Funciones motoras</b>	34	-1.44	0.94	-1.77	-1.12	0	-	-	-	-
<b>Cociente intelectual total (CIT)</b>	36	-1.64	1.17	-2.04	-1.25	17	-2.56	1.09	-3.12	-2
<b>Índice de Comprensión Verbal (CV)</b>	36	-1.21	1.25	-1.64	-0.79	17	-1.75	1.29	-2.41	-1.08
<b>Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)**</b>	36	-1.59	1.12	-1.97	-1.21	17	-2.44	0.84	-2.87	-2.01
<b>Índice de Memoria de Trabajo (MT)</b>	36	-1.09	1.18	-1.48	-0.69	17	-2	1.01	-2.51	-1.47
<b>Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)**</b>	36	-1.05	0.99	-1.39	-0.72	17	-2	0.85	-2.43	-1.56

\*. El N de cada dominio corresponde al número de sujetos que tenían al menos alguna prueba completa de cada dominio. \*\*. Dominios cognitivos e índices de la escala Wechsler en los que existían diferencias estadísticamente significativas (sig. <0.05). Abreviaturas: CIT, Cociente intelectual total; DT, Desviación típica; IC, Intervalo de confianza.



**Figura 14** Perfil neuropsicológico por dominios cognitivos, CIT e índices de la escala Wechsler para cada grupo de edad

La barra de error representa el intervalo de confianza (IC) al 95%. Abreviaturas: CIT, Cociente intelectual total.

➤ **Análisis de sensibilidad de la influencia del grupo Trastorno psicótico (22q11tp) en las diferencias encontradas en el perfil neuropsicológico en función de la edad**

Dadas las diferencias significativas existentes entre los dos grupos de edad en cuanto a la frecuencia de sujetos del grupo Trastorno psicótico (22q11tp) (ver **Tabla 9**), se decidió realizar un análisis de sensibilidad (ver **Anexo 11 [Tabla 27]**). El objetivo fue corroborar si se mantenían las diferencias significativas halladas en la neuropsicología, en función de la edad, excluyendo a los sujetos del grupo 22q11tp. De esta manera, se podría discernir si las diferencias encontradas se debían o no a la mayor frecuencia de sujetos del grupo 22q11tp en el grupo  $\geq 18$  años (igualmente así se conseguía eliminar la diferencia, entre los dos grupos a estudio, respecto a la medicación antipsicótica). Para este análisis se decidieron explorar los dominios neuropsicológicos del estudio, los índices de la escala Wechsler y las variables en las que se obtuvieron diferencias significativas en función de la edad.

Los resultados mostraron una disminución en el número de variables, respecto al análisis previo, en las que el grupo  $\geq 18$  años rindió significativamente peor.

**5.2.2.2 Diferencias en el rendimiento neuropsicológico en función del sexo**

Se dividió la muestra de pacientes con SD22q11.2 en dos subgrupos en función del sexo.

No existieron diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna variable demográfica ni clínica (ver **Tabla 11**).

Tabla 11 Características demográficas y clínicas de los dos grupos en función del sexo

		DESCRIPTIVO GRUPOS			
		SEXO			
VARIABLE	CATEGORÍA	Mujer (N=24)	Hombre (N=29)		
<b>Edad media</b>	Media (DT) [IC 95%]	15.07 (7.14) [11.98 a 18.15]	16.81 (9.22) [13.31 a 20.32]		
<b>Edad estratificada</b>	<18 años, N (%)	18 (75)	18 (62.1)	Chi <sup>2</sup> = 1.01	sig. = 0.32
	>=18 años, N (%)	6 (25)	11 (37.9)		
<b>ESEP Estratificada</b>	Bajo-Intermedio, N (%)	11 (45.8)	9 (31)	Chi <sup>2</sup> = 1.22	sig. = 0.27
	Intermedio-alto-alto, N (%)	13 (54.2)	20 (69)		
<b>Etnia</b>	Europea, N (%)	22 (91.7)	27 (93.1)	Chi <sup>2</sup> = 4.08	sig. = 0.25
	Africana (Sub-Sahariana), N (%)	0 (0)	1 (3.4)		
	Americana, N (%)	2 (8.3)	0 (0)		
	Otras, N (%)	0 (0)	1 (3.4)		
<b>Tipo Educativo</b>	Escolarización Ordinaria, N (%)	8 (33.3)	6 (20.7)	Chi <sup>2</sup> = 1.21	sig. = 0.55
	Escolarización con NEE (adaptación curricular), N (%)	12 (50)	16 (55.2)		
	Educación especial, N (%)	4 (16.7)	7 (24.1)		
<b>Años de educación</b>	Media (DT) [IC 95%]	8.42 (4.59) [6.48 a 10.35]	8.59 (4.5) [6.87 a 10.3]		
Hitos del desarrollo					
<b>Retraso Psicomotor</b>	Sí, N (%)	19 (79.2)	25 (89.3)	Chi <sup>2</sup> = 1.02	sig. = 0.31
<b>Retraso en la adquisición de las primeras palabras (después de 2 años)</b>	Sí, N (%)	13 (54.2)	22 (75.9)	Chi <sup>2</sup> = 2.76	sig. = 0.09
<b>Epilepsia o Convulsiones</b>	Sí, N (%)	3 (12.5)	6 (20.7)	Chi <sup>2</sup> = 0.63	sig. = 0.43
Psicopatología					
<b>PANSS Total</b>	Media (DT) [IC 95%]	77 (15.02) [66.26 a 87.74]	72.27 (14.6) [62.46 a 82.08]		

		DESCRIPTIVO GRUPOS			
		SEXO			
VARIABLE	CATEGORÍA	Mujer (N=24)	Hombre (N=29)		
<b>22q11npsi</b>	Sí, N (%)	13 (54.2)	18 (62.1)	Chi <sup>2</sup> = 0.34	sig. = 0.56
<b>22q11sub</b>	Sí, N (%)	9 (37.5)	5 (17.2)	Chi <sup>2</sup> = 2.78	sig. = 0.09
<b>22q11tp</b>	Sí, N (%)	2 (8.3)	6 (20.7)	Chi <sup>2</sup> = 1.57	sig. = 0.21
<b>SCQ total</b>	Media (DT) [IC 95%]	8.04 (6.68) [5.22 a 10.86]	9.21 (5.86) [6.94 a 11.49]		
<b>C-GAS/GAF</b>	Media (DT) [IC 95%]	61.83 (15.45) [55.15 a 68.51]	62.69 (13.68) [57.49 a 67.89]		
<b>CGI-G</b>	Media (DT) [IC 95%]	3.08 (1.14) [1 a 6]	3.34 (0.94) [2 a 5]		
Medicación					
<b>¿Antipsicóticos?</b>	Sí, N (%)	1 (4.2)	4 (13.8)	Chi <sup>2</sup> = 1.42	sig. = 0.23
<b>Dosis Clorpromazina equivalencia (mg/día)</b>	Media (DT) [IC 95%]	155.76	175.64 (36.77) [117.14 a 234.15]		
<b>¿Estimulantes?</b>	Sí, N (%)	2 (8.3)	3 (10.3)	Chi <sup>2</sup> = 0.06	sig. = 0.81
<b>Dosis Metilfenidato equivalencia (mg/kg/día)</b>	Media (DT) [IC 95%]	0.7 (0.8) [-6.52 a 7.93]	0.7 (0.1) [0.46 a 0.94]		
<b>¿Antidepresivos?</b>	Sí, N (%)	0 (0)	4 (13.8)	Chi <sup>2</sup> = 3.58	sig. = 0.06

*Las variables cuantitativas se describen como Media (Desviación típica) [IC 95%]. Las variables cualitativas se describen como Frecuencia (Porcentaje). Las comparaciones en las variables cualitativas se realizaron mediante el test de chi<sup>2</sup>. Para comparar variables cuantitativas entre sí se emplearon los IC al 95%. Abreviaturas: C-GAS, Escala global de evaluación para niños; CGI-G, Escala de evaluación de gravedad de la enfermedad; ESEP, Estatus socioeconómico parental; GAF, Escala de evaluación de la actividad global; IC, Intervalo de confianza; PANSS, Escala de síntomas positivos y negativos; SCQ, Cuestionario de comunicación social Social; 22q11npsi, "sin síntomas psicóticos"; 22q11sub, con síntomas psicóticos subumbrales o atenuados; 22q11tp, trastorno psicótico.*

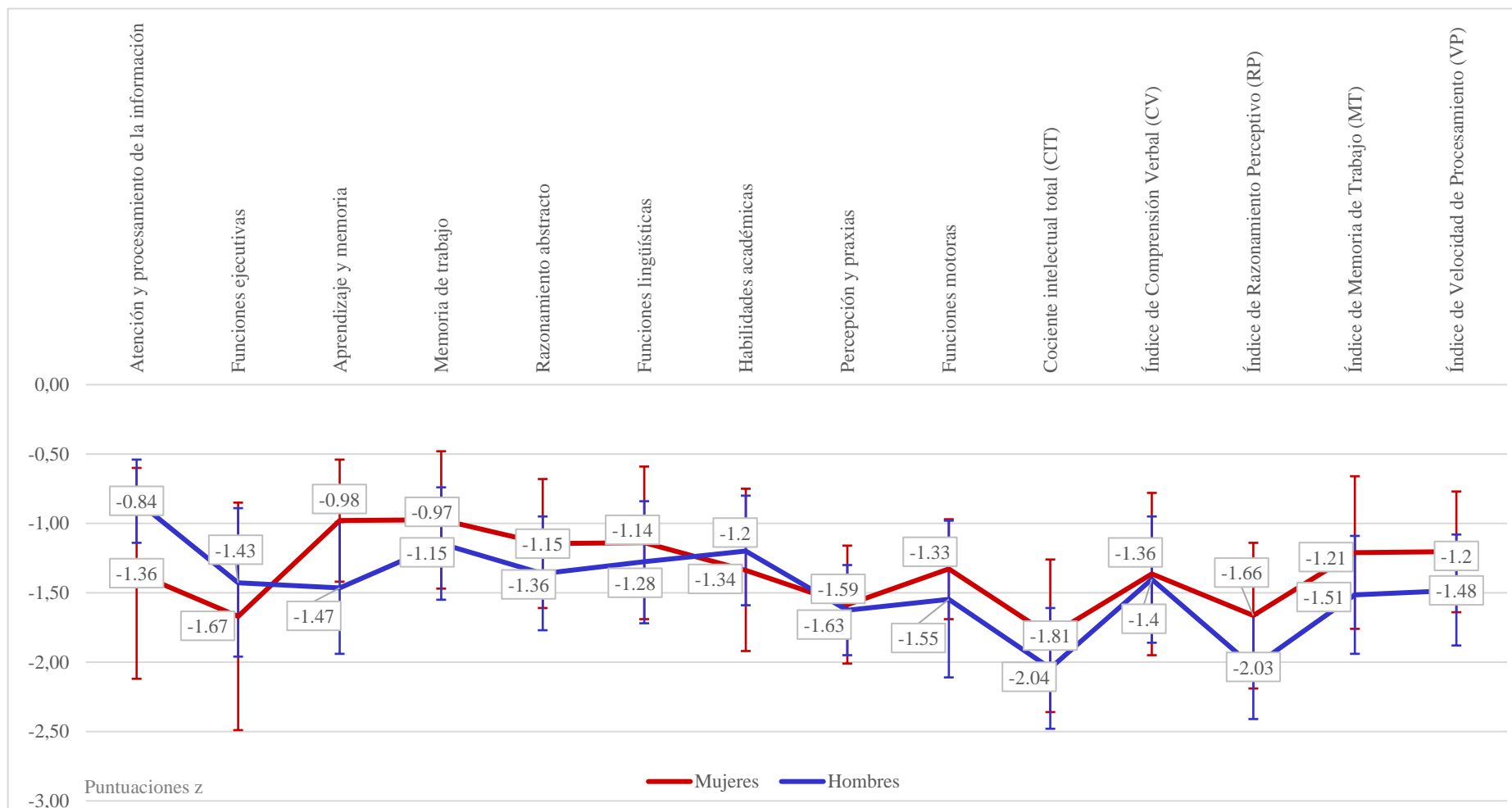
En la **Tabla 12** se presentan los estadísticos descriptivos de las puntuaciones  $z$  obtenidas en los dominios cognitivos del estudio, cociente intelectual total (CIT) e índices de la escala Wechsler por cada uno de los dos grupos (ver **Figura 15** para representación gráfica). En el **Anexo 12 (Tabla 28)** se pueden consultar los resultados del resto de pruebas neuropsicológicas aplicadas.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo en ninguna de las variables neuropsicológicas estudiadas (sig. >0.05).

**Tabla 12** Descriptivo de los dominios cognitivos, CIT e índices de la escala Wechsler estandarizados en puntuaciones  $z$  (media=0; dt=1) de los dos grupos en función del sexo

	Mujer					Hombre				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
<b>Atención y procesamiento de la información</b>	24	-1.36	1.79	-2.12	-0.6	29	-0.84	0.78	-1.14	-0.54
<b>Funciones ejecutivas</b>	24	-1.67	1.94	-2.49	-0.85	28	-1.43	1.38	-1.96	-0.89
<b>Aprendizaje y memoria</b>	22	-0.98	1	-1.42	-0.54	28	-1.47	1.23	-1.94	-0.99
<b>Memoria de trabajo</b>	24	-0.97	1.17	-1.47	-0.48	29	-1.15	1.07	-1.55	-0.74
<b>Razonamiento abstracto</b>	24	-1.15	1.11	-1.61	-0.68	29	-1.36	1.08	-1.77	-0.95
<b>Funciones lingüísticas</b>	24	-1.14	1.3	-1.69	-0.59	29	-1.28	1.15	-1.72	-0.84
<b>Habilidades académicas</b>	24	-1.34	1.39	-1.92	-0.75	28	-1.2	1.02	-1.59	-0.8
<b>Percepción y praxias</b>	23	-1.59	0.99	-2.01	-1.16	29	-1.63	0.85	-1.95	-1.3
<b>Funciones motoras</b>	16	-1.33	0.68	-1.69	-0.97	18	-1.55	1.14	-2.11	-0.98
<b>Cociente intelectual total (CIT)</b>	24	-1.81	1.3	-2.36	-1.26	29	-2.04	1.14	-2.48	-1.61
Índice de Comprensión Verbal (CV)	24	-1.36	1.39	-1.95	-0.78	29	-1.4	1.2	-1.86	-0.95
Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)	24	-1.66	1.24	-2.19	-1.14	29	-2.03	0.98	-2.41	-1.66
Índice de Memoria de Trabajo (MT)	24	-1.21	1.3	-1.76	-0.66	29	-1.51	1.11	-1.94	-1.09
Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)	24	-1.2	1.03	-1.64	-0.77	29	-1.48	1.05	-1.88	-1.08

\* El N de cada dominio corresponde al número de sujetos que tenían al menos alguna prueba completa de cada dominio. Abreviaturas: CIT, Cociente intelectual total; DT, Desviación típica; IC, Intervalo de confianza.



**Figura 15** Perfil de rendimiento neuropsicológico en función del sexo por dominios cognitivos, CIT e índices de la escala Wechsler

*La barra de error representa el intervalo de confianza (IC) al 95%. Abreviaturas: CIT, Cociente intelectual total.*

### **5.2.2.3 Diferencias en el rendimiento neuropsicológico en función del estatus socioeconómico parental (ESEP)**

Para el estudio del ESEP, debido a la alta variabilidad de las puntuaciones obtenidas en el mismo y al reducido tamaño de los grupos generados (Bajo= 4; Intermedio-bajo= 8; Intermedio= 8; Intermedio-alto= 15; Alto= 18), se decidió estratificar la variable ESEP en dos niveles (Bajo-intermedio e Intermedio-alto), dividiendo en dichos subgrupos a nuestra muestra de pacientes.

En la **Tabla 13** se muestran las características demográficas y clínicas de los dos grupos en función del ESEP.

**Tabla 13** Características demográficas y clínicas de los dos grupos en función del ESEP

		DESCRIPTIVO GRUPOS				
		ESEP				
VARIABLE	CATEGORÍA	Bajo-Intermedio (N=20)	Intermedio-Alto (N=33)			Post Hoc
<b>Sexo</b>	Hombre, N (%)	9 (45)	20 (60.6)	Chi <sup>2</sup> = 1.22	sig. = 0.27	
	Mujer, N (%)	11 (55)	13 (39.4)			
<b>Edad media</b>	Media (DT) [IC 95%]	17.93 (9.72) [13.38 a 22.48]	14.86 (7.25) [12.25 a 17.48]			
<b>Edad estratificada</b>	<18 años, N (%)	13 (65)	23 (69.7)	Chi <sup>2</sup> = 0.12	sig. = 0.72	
	>=18 años, N (%)	7 (35)	10 (30.3)			
<b>Etnia</b>	Europea, N (%)	17 (85)	32 (97)	Chi <sup>2</sup> = 5.74	sig. = 0.12	
	Africana (Sub-Sahariana), N (%)	1 (5)	0 (0)			
	Americana, N (%)	2 (10)	0 (0)			
	Otras, N (%)	0 (0)	1 (3)			
<b>Tipo Educativo</b>	Escolarización Ordinaria, N (%)	2 (10)	12 (36.4)	Chi <sup>2</sup> = 4.91	sig. = 0.09	
	Escolarización con NEE (adaptación curricular), N (%)	12 (60)	16 (48.5)			
	Educación especial, N (%)	6 (30)	5 (15.2)			
<b>Años de educación</b>	Media (DT) [IC 95%]	9.75 (3.7) [8.02 a 11.48]	7.76 (4.82) [6.05 a 9.47]			
Hitos del desarrollo						
<b>Retraso Psicomotor</b>	Sí, N (%)	17 (89.5)	27 (81.8)	Chi <sup>2</sup> = 0.54	sig. = 0.46	
<b>Retraso en la adquisición de las primeras palabras (después de 2 años)*</b>	Sí, N (%)	17 (85)	18 (54.5)	Chi <sup>2</sup> = 5.1	sig. = 0.02	Bajo-Intermedio>Intermedio-Alto
<b>Epilepsia o Convulsiones</b>	Sí, N (%)	4 (20)	5 (15.2)	Chi <sup>2</sup> = 0.21	sig. = 0.65	

		DESCRIPTIVO GRUPOS				
		ESEP				
VARIABLE	CATEGORÍA	Bajo-Intermedio (N=20)	Intermedio-Alto (N=33)			Post Hoc
<b>Psicopatología</b>						
<b>PANSS Total</b>	Media (DT) [IC 95%]	78.73 (17.33) [67.09 a 90.37]	69.9 (9.83) [62.87 a 76.93]			
<b>22q11npsi</b>	Sí, N (%)	9 (45)	22 (66.7)	Chi <sup>2</sup> = 2.41	sig. = 0.12	
<b>22q11sub</b>	Sí, N (%)	7 (35)	7 (21.2)	Chi <sup>2</sup> = 1.22	sig. = 0.27	
<b>22q11tp</b>	Sí, N (%)	4 (20)	4 (12.1)	Chi <sup>2</sup> = 0.6	sig. = 0.44	
<b>SCQ total</b>	Media (DT) [IC 95%]	10.1 (7.39) [6.64 a 13.56]	7.78 (5.28) [5.88 a 9.69]			
<b>C-GAS/GAF</b>	Media (DT) [IC 95%]	56.2 (17.12) [48.19 a 64.21]	66.13 (10.95) [62.18 a 70.07]			
<b>CGI-G</b>	Media (DT) [IC 95%]	3.7 (1.08) [2 a 6]	2.94 (0.9) [1 a 4]			
<b>Medicación</b>						
<b>¿Antipsicóticos?</b>	Sí, N (%)	3 (15)	2 (6.1)	Chi <sup>2</sup> = 1.16	sig. = 0.28	
<b>Dosis Clorpromazina equivalencia (mg/día)</b>	Media (DT) [IC 95%]	159.95 (23.43) [101.74 a 218.15]	189.25 (47.36) [-236.27 a 614.77]			
<b>¿Estimulantes?</b>	Sí, N (%)	2 (10)	3 (9.1)	Chi <sup>2</sup> = 0.01	sig. = 0.91	
<b>Dosis Metilfenidato equivalencia (mg/kg/día)</b>	Media (DT) [IC 95%]	0.7 (0.8) [-6.52 a 7.93]	0.7 (0.1) [0.46 a 0.94]			
<b>¿Antidepresivos?</b>	Sí, N (%)	1 (5)	3 (9.1)	Chi <sup>2</sup> = 0.3	sig. = 0.58	

*Las variables cuantitativas se describen como Media (Desviación típica) [IC 95%]. Las variables cualitativas se describen como Frecuencia (Porcentaje). Las comparaciones en las variables cualitativas se realizaron mediante el test de chi<sup>2</sup>. Para comparar variables cuantitativas entre sí se emplearon los IC al 95%. \*. Aquellas variables en las que existían diferencias estadísticamente significativas (sig. <0.05). Abreviaturas: C-GAS, Escala global de evaluación para niños; CGI-G, Escala de evaluación de gravedad de la enfermedad; ESEP, Estatus socioeconómico parental; GAF, Escala de evaluación de la actividad global; IC, Intervalo de confianza; PANSS, Escala de síntomas positivos y negativos; SCQ, Cuestionario de comunicación social; 22q11npsi, "sin síntomas psicóticos"; 22q11sub, con síntomas psicóticos subumbrales o atenuados; 22q11tp, trastorno psicótico.*

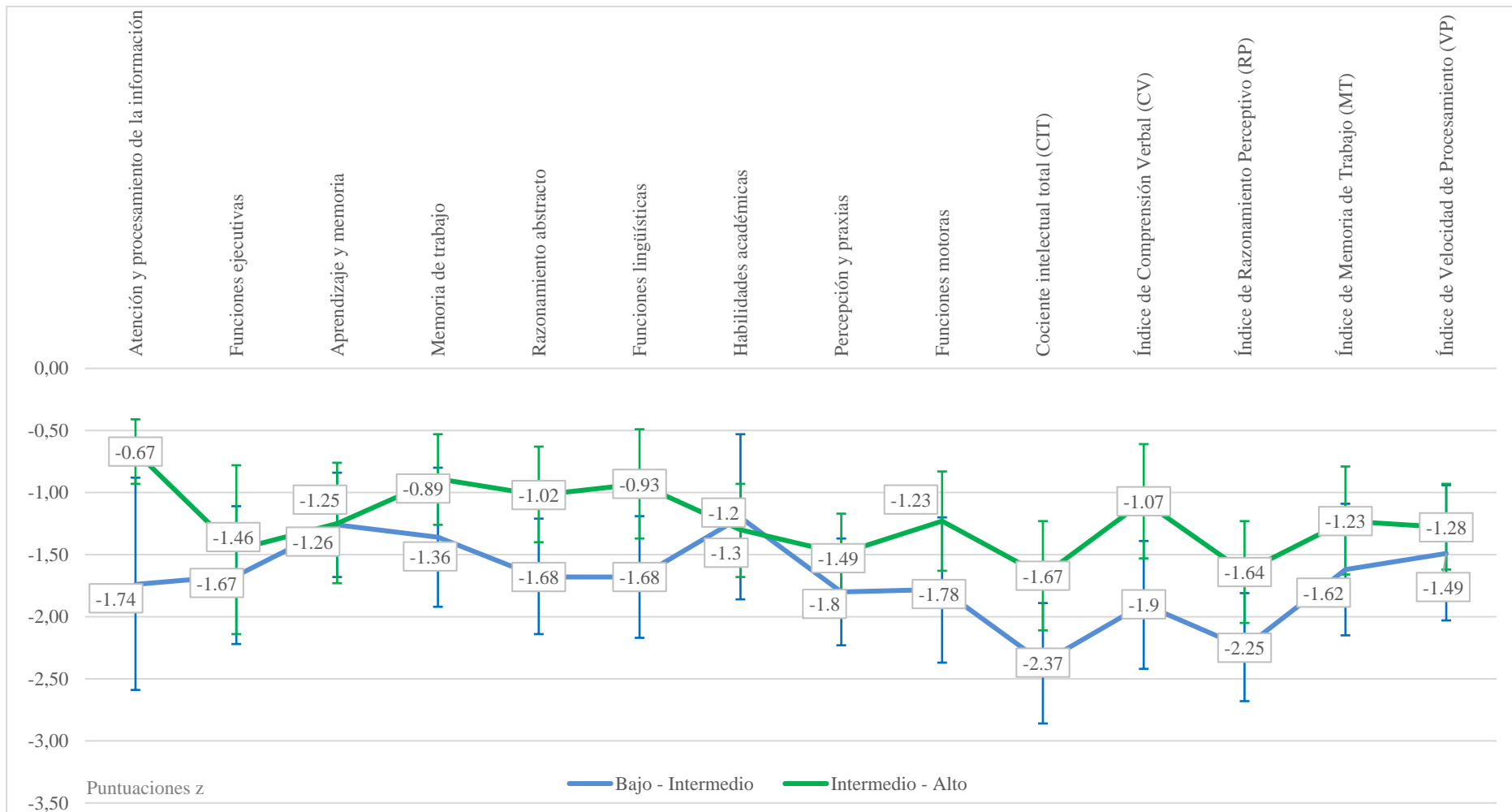
En la **Tabla 14** se presentan los estadísticos descriptivos de las puntuaciones  $z$  obtenidas en los dominios cognitivos del estudio, cociente intelectual total (CIT) e índices de la escala Wechsler por cada uno de los dos grupos de ESEP (ver **Figura 16** para representación gráfica). En el **Anexo 13 (Tabla 29)** se pueden consultar, para más información, los resultados del resto de pruebas neuropsicológicas aplicadas.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función del ESEP en ninguna de las variables neuropsicológicas estudiadas (sig.  $>0.05$ ).

**Tabla 14** Descriptivo de los dominios cognitivos, CIT e índices de la escala Wechsler estandarizados en puntuaciones  $z$  (media=0; dt=1) de los dos grupos en función del ESEP

ESEP estratificada	Bajo - Intermedio					Intermedio - Alto				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
<b>Atención y procesamiento de la información</b>	20	-1.74	1.83	-2.59	-0.88	33	-0.67	0.73	-0.93	-0.41
<b>Funciones ejecutivas</b>	20	-1.67	1.19	-2.22	-1.11	32	-1.46	1.89	-2.14	-0.78
<b>Aprendizaje y memoria</b>	20	-1.26	0.89	-1.68	-0.84	30	-1.25	1.3	-1.73	-0.76
<b>Memoria de trabajo</b>	20	-1.36	1.2	-1.92	-0.8	33	-0.89	1.03	-1.26	-0.53
<b>Razonamiento abstracto</b>	20	-1.68	0.99	-2.14	-1.21	33	-1.02	1.09	-1.4	-0.63
<b>Funciones lingüísticas</b>	20	-1.68	1.05	-2.17	-1.19	33	-0.93	1.24	-1.37	-0.49
<b>Habilidades académicas</b>	20	-1.2	1.42	-1.86	-0.53	32	-1.3	1.05	-1.68	-0.93
<b>Percepción y praxias</b>	20	-1.8	0.91	-2.23	-1.37	32	-1.49	0.89	-1.81	-1.17
<b>Funciones motoras</b>	13	-1.78	0.97	-2.37	-1.2	21	-1.23	0.88	-1.63	-0.83
<b>Cociente intelectual total (CIT)</b>	20	-2.37	1.04	-2.86	-1.89	33	-1.67	1.25	-2.11	-1.23
Índice de Comprensión Verbal (CV)	20	-1.9	1.1	-2.42	-1.39	33	-1.07	1.29	-1.53	-0.61
Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)	20	-2.25	0.93	-2.68	-1.81	33	-1.64	1.15	-2.05	-1.23
Índice de Memoria de Trabajo (MT)	20	-1.62	1.13	-2.15	-1.09	33	-1.23	1.23	-1.66	-0.79
Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)	20	-1.49	1.16	-2.03	-0.94	33	-1.28	0.97	-1.62	-0.93

\* El N de cada dominio corresponde al número de sujetos que tenían al menos alguna prueba completa de cada dominio. Abreviaturas: CIT, Cociente intelectual total; DT, Desviación típica; IC, Intervalo de confianza.



**Figura 16** Perfil de rendimiento neuropsicol3gico en funci3n del ESEP por dominios cognitivos, CIT e índices de la escala Wechsler

*La barra de error representa el intervalo de confianza (IC) al 95%. Abreviaturas: CIT, Cociente intelectual total.*

➤ **Diferencias estadísticamente significativas en el inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para padres (CBCL) en función del ESEP**

En el **Anexo 14 (Tabla 30)** se presentan los estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en el CBCL en función del ESEP.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función del ESEP en ninguna de las puntuaciones de las escalas del CBCL (sig. >0.05).

### **5.2.3 Relación entre el rendimiento neuropsicológico y la clínica**

➤ **Correlaciones estadísticamente significativas entre el rendimiento neuropsicológico y la clínica (psicopatología y funcionalidad)**

En la **Tabla 15** se presentan las correlaciones estadísticamente significativas entre variables neuropsicológicas (dominios cognitivos, cociente intelectual total [CIT] e índices de la escala Wechsler) y clínicas (psicopatológicas y funcionales). El análisis se realizó sin corregir por comparaciones múltiples. Ver **Anexo 15 (Tabla 31)** para más información sobre el resto de las correlaciones.

➤ **Rendimiento neuropsicológico por categorías diagnósticas**

En el **Anexo 16 (Tabla 32)** se exponen los resultados del rendimiento neuropsicológico (estandarizado en puntuaciones z; media=0; dt=1) por categorías diagnósticas.

**Tabla 15** Correlaciones estadísticamente significativas entre la neuropsicología (dominios cognitivos, CIT e índices de la escala Wechsler) y la clínica (psicopatología y funcionalidad)

	Atención y procesamiento de la información	Funciones ejecutivas	Aprendizaje y memoria	Memoria de trabajo	Razonamiento abstracto	Funciones lingüísticas	Habilidades académicas	Percepción y praxias	Funciones motoras	Cociente intelectual total (CIT)	Índice de Comprensión Verbal (CV)	Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)	Índice de Memoria de Trabajo (MT)	Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)
PANSS Total	-.554**	-0.16	-.605**	-0.31	-.510*	-.454*	-.434*	-.595**	-0.19	-.537*	-.605**	-0.41	-0.41	-.442*
PANSS Negativa	-.449*	-0.2	-.695**	-0.4	-.610**	-.436*	-.478*	-0.3	-0.1	-.540*	-.683**	-0.3	-.442*	-0.3
PANSS Positiva	-.544*	-0.3	-.484*	-.521*	-.455*	-.449*	-.497*	-.655**	-0.4	-.609**	-.484*	-.539*	-.541*	-.574**
PANSS General	-0.41	0.02	-0.31	0.04	-0.21	-0.27	-0.15	-.538*	-0.09	-0.24	-0.32	-0.19	-0.11	-0.25
SCQ total	-.548**	-0.1	-.341*	-.606**	-.444**	-.401**	-.306*	-.378**	-0.2	-.522**	-.505**	-.377**	-.538**	-.463**
CBCL Ansiedad-depresión	0.16	0.25	0.15	0.17	0.3	0.21	-0.13	.357*	0.13	0.25	0.24	0.23	0.07	0.23
CBCL Aislamiento-depresión	0.21	-0.01	0.21	0.15	0.23	0.27	-0.13	0.28	0.01	0.21	0.23	0.17	0.19	0.15
CBCL Conducta agresiva	-0.03	0.19	0.22	0.17	0.29	0.18	0.03	0.17	0.17	0.22	0.23	0.16	0.16	0.19
CBCL Comportamiento perturbador	0.07	0.21	0.18	0.17	0.21	0.16	0.02	0.3	0.14	0.21	0.13	0.23	0.19	0.17
CBCL Problemas de atención	0.1	0	0	0.1	0.2	0.2	-0.1	0.27	.358*	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2
CBCL Problemas de pensamiento	0.01	0.17	0.05	0.2	0.26	0.19	-0.11	0.27	.340*	0.26	0.23	0.19	0.19	0.29
CBCL Problemas sociales	0.1	0.2	0.2	0.2	.345*	0.3	-0.1	.352*	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1
CBCL Quejas somáticas	0.22	0.27	-0.12	0.09	0.14	0.19	-0.06	0.28	0.15	0.01	0.07	0.00	0.02	-0.15
CBCL Externalización	0.02	0.15	0.24	0.2	0.29	0.19	-0.02	0.27	0.18	0.24	0.19	0.24	0.19	0.18

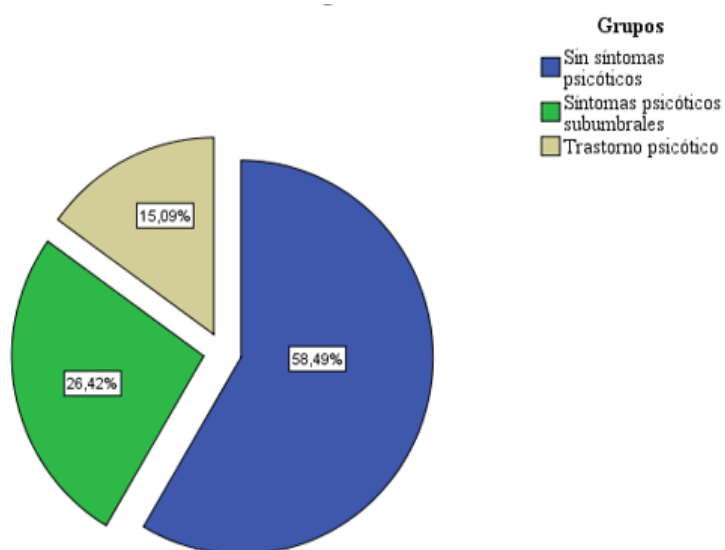
	Atención y procesamiento de la información	Funciones ejecutivas	Aprendizaje y memoria	Memoria de trabajo	Razonamiento abstracto	Funciones lingüísticas	Habilidades académicas	Percepción y praxias	Funciones motoras	Cociente intelectual total (CIT)	Índice de Comprensión Verbal (CV)	Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)	Índice de Memoria de Trabajo (MT)	Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)
CBCL Internalización	0.23	0.17	0.13	0.17	0.28	0.25	-0.11	.399*	0.11	0.21	0.2	0.19	0.14	0.09
TRF Ansiedad-depresión	-0.14	-0.1	-0.14	-0.17	0.14	0.23	-0.24	0.15	0.02	0.15	0.22	0.1	-0.11	0.23
TRF Aislamiento-depresión	0.04	-0.2	0.17	-0.08	-0.02	0.1	-0.19	-0.12	-0.11	-0.01	0.05	-0.16	0.03	0.12
TRF Conducta agresiva	-0.1	0	-0.2	-0.1	0.1	0	0	0.3	0.12	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
TRF Comportamiento perturbador	-0.08	0.04	-0.06	-0.06	0.02	0.1	-0.12	0.17	-0.03	0.06	0.08	0.01	-0.02	0.07
TRF Problemas de atención	0	-0.2	-0.1	-0.1	0.1	0.1	0	-0.03	0.2	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
TRF Problemas de pensamiento	-0.05	-0.08	0.02	-0.13	-0.01	0.02	-0.11	0.00	0.17	0.03	0.01	0.02	-0.08	0.16
TRF Problemas sociales	-0.1	-0.2	-0.2	-0.2	-0.1	0	-0.2	-0.1	0.1	-0.2	-0.2	-0.2	-0.3	0.1
TRF Quejas somáticas	0.00	0.1	-0.17	-0.31	-0.27	-0.17	-0.15	-0.12	0.12	-0.19	-0.16	-0.18	-0.28	0.06
TRF Externalización	-0.2	-0.1	-0.2	-0.2	-0.1	0	-0.1	0.3	-0.01	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3
TRF Internalización	-0.08	-0.12	0.01	-0.16	0.02	0.15	-0.32	0.02	0.00	0.05	0.1	0.01	-0.09	0.16
C-GAS/GAF***	.413**	0.2	.407**	.483**	.572**	.524**	0.3	.572**	0.1	.609**	.537**	.540**	.516**	.482**
CGI-G	-.504**	-0.3	-.529**	-.578**	-.571**	-.478**	-.317*	-.627**	-0.3	-.618**	-.503**	-.547**	-.618**	-.550**

\*. La correlación es significativa en el nivel 0.05 (bilateral). \*\*. La correlación es significativa en el nivel 0.01 (bilateral).  
 En rojo, correlaciones estadísticamente significativas negativas. En verde, correlaciones estadísticamente significativas positivas. Las puntuaciones del CBCL y TRF se transformaron en equivalentes estandarizados de puntuaciones z (de media 0 y desviación típica 1). \*\*\*. Las escalas C-GAS/GAF, a mayores puntuaciones mejor funcionamiento general. El resto de las escalas/cuestionarios (CGI-G, PANSS y SCQ), a mayores puntuaciones mayor gravedad/riesgo clínico. Abreviaturas: CBCL, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para padres; C-GAS, Escala global de evaluación para niños; CGI-G, Escala de evaluación de gravedad de la enfermedad; GAF, Escala de evaluación de la actividad global; PANSS, Escala de síntomas positivos y negativos; SCQ, Cuestionario de comunicación social; TRF, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para profesores.

### 5.3 DIFERENCIAS NEUROPSICOLÓGICAS DE LOS TRES SUBGRUPOS EN FUNCIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA PSICÓTICA

Se dividió la muestra de pacientes con SD22q11.2 en tres grupos en función de la presencia y gravedad de la sintomatología psicótica (ver **Figura 17**).

- Sin síntomas psicóticos o leves, denominado “sin síntomas psicóticos” (22q11npsi), constituido por todos aquellos sujetos que obtuvieron una puntuación  $\leq 2$  en alguna de las subescalas de síntomas positivos de la SIPS/SOPS.
- Con síntomas psicóticos subumbrales o atenuados (22q11sub), formado por los sujetos que obtuvieron una puntuación  $\geq 3$  y  $< 6$  en alguna de las subescalas de síntomas positivos de la SIPS/SOPS. Aunque se ha considerado como un “Estado mental de riesgo de psicosis” (EMRP), no se evaluó la pérdida de funcionalidad, por lo que se denominará 22q11sub (246,247).
- Trastorno psicótico (22q11tp), sujetos en los que la puntuación obtenida en alguna de las subescalas de síntomas positivos de la SIPS/SOPS fue igual a 6 o presentaban un trastorno psicótico ya diagnosticado.



**Figura 17** Distribución de la muestra en función de los tres grupos de estudio

En la **Tabla 16** se muestran las características demográficas y clínicas de los tres grupos en función de la sintomatología psicótica.

Tabla 16 Características demográficas y clínicas de los tres grupos en función de la sintomatología psicótica

		DESCRIPTIVO GRUPOS					Post Hoc
VARIABLE	CATEGORIA	22q11npsi (N=31)	22q11sub (N=14)	22q11tp (N=8)			
<b>Sexo</b>	Hombre, N (%)	18 (58.1)	5 (35.7)	6 (75)	Chi <sup>2</sup> = 3.5	sig. = 0.17	
	Mujer, N (%)	13 (41.9)	9 (64.3)	2 (25)			
<b>Edad media</b>	Media (DT) [IC 95%]	14.44 (7.23) [11.74 a 17.14]	16.01 (9.6) [10.47 a 21.55]	22.09 (8.1) [15.32 a 28.87]			
<b>Edad estratificada*</b>	<18 años, N (%)	22 (71)	13 (92.9)	1 (12.5)	Chi <sup>2</sup> = 15.4	sig. = <0.001	22q11sub>22q11tp
	>=18 años, N (%)	9 (29)	1 (7.1)	7 (87.5)			22q11sub<22q11tp
<b>ESEP estratificada</b>	Bajo-Intermedio, N (%)	9 (29)	7 (50)	4 (50)	Chi <sup>2</sup> = 2.41	sig. = 0.3	
	Intermedio-alto-alto, N (%)	22 (71)	7 (50)	4 (50)			
<b>Etnia</b>	Europea, N (%)	28 (90.3)	14 (100)	7 (87.5)	Chi <sup>2</sup> = 3.71	sig. = 0.72	
	Africana (Sub-Sahariana), N (%)	1 (3.2)	0 (0)	0 (0)			
	Americana, N (%)	1 (3.2)	0 (0)	1 (12.5)			
	Otras, N (%)	1 (3.2)	0 (0)	0 (0)			
<b>Tipo Educativo</b>	Escolarización Ordinaria, N (%)	9 (29)	4 (28.6)	1 (12.5)	Chi <sup>2</sup> = 5.98	sig. = 0.2	
	Escolarización con NEE (adaptación curricular), N (%)	16 (51.6)	9 (64.3)	3 (37.5)			
	Educación especial, N (%)	6 (19.4)	1 (7.1)	4 (50)			
<b>Años de educación*</b>	Media (DT) [IC 95%]	7.61 (4.92) [5.81 a 9.42]	8.14 (3.28) [6.25 a 10.04]	12.63 (1.85) [11.08 a 14.17]			22q11tp>22q11sub 22q11tp>22q11npsi
<b>Hitos del desarrollo</b>							
<b>Retraso Psicomotor</b>	Sí, N (%)	26 (83.9)	11 (84.6)	7 (87.5)	Chi <sup>2</sup> = 0.06	sig. = 0.97	
<b>Retraso en la adquisición de las</b>	Sí, N (%)	18 (58.1)	9 (64.3)	8 (100)	Chi <sup>2</sup> = 5.01	sig. = 0.08	

		DESCRIPTIVO GRUPOS					Post Hoc
VARIABLE	CATEGORIA	22q11npsi (N=31)	22q11sub (N=14)	22q11tp (N=8)			
<b>primeras palabras (después de 2 años)</b>							
<b>Epilepsia o Convulsiones</b>	Sí, N (%)	4 (12.9)	4 (28.6)	1 (12.5)	Chi <sup>2</sup> = 1.81	sig. = 0.41	
<b>Psicopatología</b>							
<b>SCQ total</b>	Media (DT) [IC 95%]	7.23 (5.09) [5.36 a 9.09]	8.85 (4.81) [5.94 a 11.75]	14 (9.43) [6.12 a 21.88]			
<b>C-GAS/GAF*</b>	Media (DT) [IC 95%]	68.83 (12.16) [64.29 a 73.38]	57.93 (9.93) [52.19 a 63.66]	45.5 (12.64) [34.93 a 56.07]			22q11npsi>22q11tp 22q11npsi>22q11sub
<b>CGI-G</b>	Media (DT) [IC 95%]	2.77 (0.92) [1 a 5]	3.57 (0.65) [2 a 4]	4.38 (0.92) [3 a 6]			
<b>Medicación</b>							
<b>¿Antipsicóticos?*</b>	Sí, N (%)	0 (0)	0 (0)	5 (62.5)	Chi <sup>2</sup> = 31.06	sig. = <0.001	22q11tp>22q11npsi
<b>Dosis Clorpromazina equivalencia (mg/día)</b>	Media (DT) [IC 95%]	-	-	171.67 (33.06) [130.62 a 212.72]			
<b>¿Estimulantes?</b>	Sí, N (%)	2 (6.5)	2 (14.3)	1 (12.5)	Chi <sup>2</sup> = 0.8	sig. = 0.67	
<b>Dosis Metilfenidato equivalencia (mg/kg/día)</b>	Media (DT) [IC 95%]	0.67 (0.11) [-0.29 a 1.62]	0.45 (0.45) [-3.58 a 4.48]	1.27			
<b>¿Antidepresivos?*</b>	Sí, N (%)	3 (9.7)	0 (0)	1 (12.5)	Chi <sup>2</sup> = 1.63	sig. = 0.44	
<p><i>Las variables cuantitativas se describen como Media (Desviación típica) [IC 95%]. Las variables cualitativas se describen como Frecuencia (Porcentaje). Las comparaciones en las variables cualitativas se realizaron mediante el test de chi<sup>2</sup>. Para comparar variables cuantitativas entre sí se emplearon los IC al 95%. *. Variables en las que existían diferencias estadísticamente significativas (sig. &lt;0.05). Abreviaturas: C-GAS, Escala global de evaluación para niños; CGI-G, Escala de evaluación de gravedad de la enfermedad; ESEP, Estatus socioeconómico parental; GAF, Escala de evaluación de la actividad global; IC, Intervalo de confianza; PANSS, Escala de síntomas positivos y negativos; SCQ, Cuestionario de comunicación social; 22q11npsi, "sin síntomas psicóticos"; 22q11sub, con síntomas psicóticos subumbrales o atenuados; 22q11tp, trastorno psicótico.</i></p>							

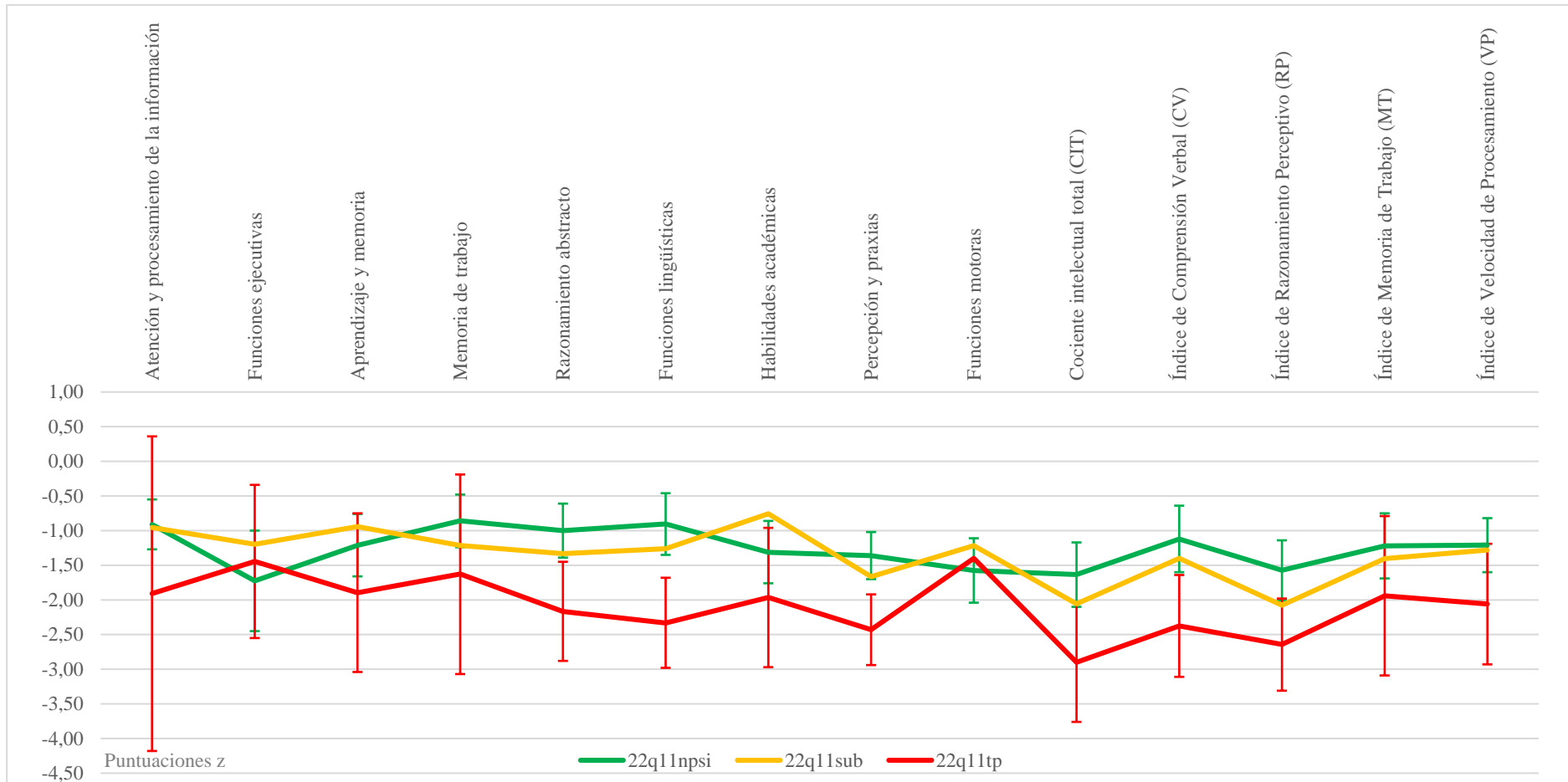
En la **Tabla 17** se muestran los estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en los dominios cognitivos del estudio, cociente intelectual total (CIT) e índices de la escala Wechsler por cada uno de los tres grupos (ver **Figura 18** para representación gráfica). En el **Anexo 17** (**Tabla 33**) se puede consultar información sobre el resto de las pruebas neuropsicológicas.

**Tabla 17** Descriptivo de los dominios cognitivos, CIT e índices de la escala Wechsler estandarizados en puntuaciones z (media=0; dt=1) de los tres grupos en función de la sintomatología psicótica

	22q11psi					22q11sub					22q11tp				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
<b>Atención y procesamiento de la información</b>	31	-0.91	0.98	-1.27	-0.55	14	-0.96	0.77	-1.4	-0.51	8	-1.91	2.71	-4.18	0.36
<b>Funciones ejecutivas</b>	30	-1.72	1.94	-2.45	-1	14	-1.2	1.07	-1.82	-0.58	8	-1.44	1.32	-2.55	-0.34
<b>Aprendizaje y memoria</b>	29	-1.21	1.18	-1.66	-0.76	13	-0.94	0.78	-1.41	-0.47	8	-1.9	1.37	-3.04	-0.75
<b>Memoria de trabajo</b>	31	-0.86	1.04	-1.24	-0.48	14	-1.21	0.72	-1.63	-0.8	8	-1.63	1.72	-3.07	-0.19
<b>Razonamiento abstracto**</b>	31	-1	1.06	-1.39	-0.61	14	-1.33	1.03	-1.93	-0.74	8	-2.17	0.85	-2.88	-1.45
<b>Funciones lingüísticas**</b>	31	-0.9	1.21	-1.35	-0.46	14	-1.26	1.09	-1.89	-0.63	8	-2.33	0.78	-2.98	-1.68
<b>Habilidades académicas</b>	30	-1.31	1.21	-1.76	-0.86	14	-0.76	0.97	-1.32	-0.19	8	-1.96	1.2	-2.97	-0.96
<b>Percepción y praxias**</b>	30	-1.36	0.91	-1.7	-1.02	14	-1.67	0.79	-2.12	-1.21	8	-2.43	0.61	-2.94	-1.92
<b>Funciones motoras</b>	21	-1.58	1.02	-2.04	-1.11	12	-1.22	0.83	-1.74	-0.69	1	-1.4	-	-	-
<b>Cociente intelectual total (CIT)</b>	31	-1.63	1.28	-2.1	-1.17	14	-2.06	0.84	-2.54	-1.57	8	-2.9	1.03	-3.76	-2.04
<b>Índice de Comprensión Verbal (CV)**</b>	31	-1.12	1.31	-1.6	-0.64	14	-1.4	1.16	-2.07	-0.73	8	-2.37	0.88	-3.11	-1.64
<b>Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)</b>	31	-1.57	1.18	-2.01	-1.14	14	-2.08	0.84	-2.56	-1.59	8	-2.64	0.8	-3.31	-1.98
<b>Índice de Memoria de Trabajo (MT)</b>	31	-1.22	1.29	-1.69	-0.75	14	-1.4	0.78	-1.85	-0.96	8	-1.94	1.37	-3.09	-0.79

	22q11npsi					22q11sub					22q11tp				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)	31	-1.21	1.06	-1.6	-0.82	14	-1.28	0.9	-1.8	-0.76	8	-2.06	1.04	-2.93	-1.19

\*. El N de cada dominio corresponde al número de sujetos que tenían al menos alguna prueba completa de cada dominio. \*\*. Dominios cognitivos e índices de la escala Wechsler en los que existían diferencias estadísticamente significativas (sig. <0.05). Abreviaturas: CIT, Cociente intelectual total; DT, Desviación típica; IC, Intervalo de confianza; 22q11npsi, "sin síntomas psicóticos"; 22q11sub, con síntomas psicóticos subumbrales o atenuados; 22q11tp, trastorno psicótico.



**Figura 18** Perfil de rendimiento neuropsicológico por dominios cognitivos, CIT e índices de la escala Wechsler para cada uno de los tres grupos

La barra de error representa el intervalo de confianza (IC) al 95%. Nota: para facilitar su representación gráfica solo se presentan los IC 95% de los dos grupos (22q11npsi y 22q11tp) en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Abreviaturas: CIT, Cociente intelectual total; 22q11npsi, "sin síntomas psicóticos"; 22q11sub, con síntomas psicóticos subumbrales o atenuados; 22q11tp, trastorno psicótico.

➤ **Análisis de sensibilidad de la influencia de la medicación antipsicótica en el perfil neuropsicológico del grupo 22q11tp**

Con el propósito de investigar la posible influencia negativa de la medicación antipsicótica (248) en la cognición del grupo Trastorno psicótico (22q11tp), se decidió comparar el rendimiento neuropsicológico de los sujetos del grupo 22q11tp con medicación antipsicótica (n=5) y aquellos sin medicación antipsicótica (n=3) en las variables neuropsicológicas en las que el grupo 22q11tp obtuvo un rendimiento significativamente peor (sig. <0.05) que el grupo “sin síntomas psicóticos” (22q11npsi) (ver **Anexo 18 [Tabla 34]**).

Los resultados mostraron que, aunque no se encontraron diferencias significativas entre las puntuaciones de ambos subgrupos (sig. >0.05), se mantuvieron las diferencias significativas entre el subgrupo 22q11tp con medicación antipsicótica y el grupo 22q11npsi (sig. <0.05) mientras que en la comparación entre el subgrupo 22q11tp sin medicación antipsicótica y el grupo 22q11npsi no se alcanzó la significación estadística.

## 5.4 RESUMEN DE LOS RESULTADOS

1. Los pacientes con SD22q11.2 presentaron un peor rendimiento en todos los dominios cognitivos evaluados y en el cociente intelectual total (CIT), con puntuaciones medias entre 1 y 2 desviaciones típicas (DT) por debajo de la media, en comparación con valores normativos de la población general. La diferencia entre los valores de pacientes con SD22q11.2 y los de la población general fue mayor en el CIT ( $z = -1.94$ ), mientras que fue menor en los dominios cognitivos de atención-procesamiento de la información ( $z = -1.07$ ) y memoria de trabajo (MT) ( $z = -1.07$ ).
2. Existió una alta prevalencia de alteraciones psicopatológicas y de trastornos mentales con respecto a la población general, con cifras de prevalencia de un 64.2% de trastorno de ansiedad, 41.5% de sintomatología psicótica (15.1% de ellos cumplieron criterios de trastorno psicótico), 20.8% de espectro depresión y 43.4% de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).
3. Los pacientes con SD22q11.2 presentaron una mayor afectación conductual en la escala internalizante que en la externalizante respecto a la población general tanto en el inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para padres (CBCL) (internalización: Media -1.19, IC 95% [-1.47 a -0.91], externalización: Media -0.44, IC 95% [-0.74 a -0.15]) como para profesores (TRF) (internalización: Media -1.14, IC 95% [-1.43 a -0.85], externalización: Media -0.41, IC 95% [-0.65 a -0.17]). La escala de problemas sociales obtuvo, tanto en el CBCL como en el TRF, la mayor diferencia de puntuación entre personas con SD22q11.2 y población general ( $z = -1.41$  en el CBCL;  $z = -1.35$  en el TRF).
4. La comparación del rendimiento neuropsicológico en función de la edad mostró mejores puntuaciones en los pacientes con SD22q11.2 menores de 18 años (<18 años) en comparación con los de edad igual o superior a 18 años ( $\geq 18$  años) en los

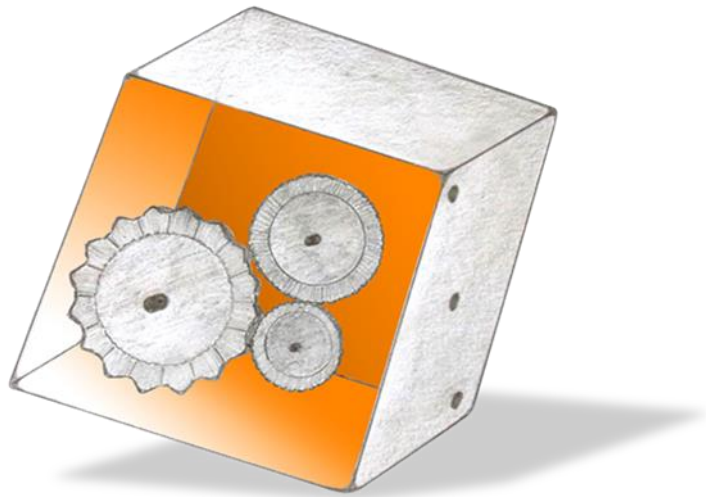
dominios de aprendizaje y memoria (<18 años: Media -0.87, IC 95% [-1.18 a -0.56], ≥ 18 años: Media -1.99, IC 95% [-2.64 a -1.34]), habilidades académicas (<18 años: Media -0.93, IC 95% [-1.35 a -0.51], ≥ 18 años: Media -1.94, IC 95% [-2.35 a -1.53]), funciones ejecutivas (FE) (<18 años: Media -0.93, IC 95% [-1.2 a -0.66], ≥ 18 años: Media -2.79, IC 95% [-3.93 a -1.66]) y en los índices de Velocidad de Procesamiento (VP) (<18 años: Media -1.05, IC 95% [-1.39 a -0.72], ≥ 18 años: Media -2, IC 95% [-2.43 a -1.56]) y Razonamiento Perceptivo (RP) (<18 años: Media -1.59, IC 95% [-1.97 a -1.21], ≥ 18 años: Media -2.44, IC 95% [-2.87 a -2.01]) de la escala Wechsler. Posteriormente, tras el análisis de sensibilidad, en el que se excluyó a los sujetos del grupo Trastorno psicótico (22q11tp), únicamente se mantuvo la significación estadística (sig. <0.05) con mejores puntuaciones a favor del grupo de menor edad, en el dominio de FE.

5. El perfil neuropsicológico en función del sexo y del estatus socioeconómico parental (ESEP) no reveló la existencia de diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con SD22q11.2. Respecto a la conducta (CBCL), tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función del ESEP.
6. Un menor CIT en los pacientes con SD22q11.2 se relacionó con mayores puntuaciones (mayor gravedad) en la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) (total: rho= -0.537; p<0.05; positiva: rho= -0.609; p<0.01 y negativa: rho= -0.540; p<0.05), una menor puntuación (mayor repercusión funcional) en la escala global de evaluación para niños y en la escala de evaluación de la actividad global (C-GAS/GAF: rho= 0.609; p<0.01), una mayor puntuación (mayor gravedad) en la escala de evaluación de gravedad de la enfermedad (CGI-G: rho= -0.618; p<0.01) y una mayor puntuación (mayor riesgo clínico) en el cuestionario de

comunicación social (SCQ: rho= -0.522; p<0.01). No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el CIT y las escalas del CBCL y TRF.

7. El análisis por grupos en función de la sintomatología psicótica mostró que el grupo Trastorno psicótico (22q11tp) obtuvo peores puntuaciones frente al grupo “sin síntomas psicóticos” (22q11npsi) en el índice de Comprensión Verbal (CV) de la escala Wechsler (22q11tp: Media -2.37, IC 95% [-3.11 a -1.64], 22q11npsi: Media -1.12, IC 95% [-1.6 a -0.64]) y en los dominios de razonamiento abstracto (22q11tp: Media -2.17, IC 95% [-2.88 a -1.45], 22q11npsi: Media -1, IC 95% [-1.39 a -0.61]), percepción y praxias (22q11tp: Media -2.43, IC 95% [-2.94 a -1.92], 22q11npsi: Media -1.36, IC 95% [-1.7 a -1.02]) y funciones lingüísticas (22q11tp: Media -2.33, IC 95% [-2.98 a -1.68], 22q11npsi: Media -0.9, IC 95% [-1.35 a -0.46]). Tras el análisis de sensibilidad (en el que se analizó la influencia de la medicación antipsicótica en el grupo 22q11tp), se mantuvieron las diferencias significativas entre el subgrupo 22q11tp con medicación antipsicótica y el grupo 22q11npsi (sig. <0.05), sin embargo, en la comparación entre el subgrupo 22q11tp sin medicación antipsicótica y el grupo 22q11npsi no se alcanzó la significación estadística.

## 6. DISCUSIÓN





## **6. DISCUSIÓN**

Esta tesis doctoral presenta los resultados del primer estudio realizado en España que describe y analiza el rendimiento neuropsicológico en personas con síndrome de delección 22q11.2 (SD22q11.2). La muestra analizada constituye la mayor muestra de pacientes con SD22q11.2 de España y una de las mayores de Europa y del mundo.

Los resultados indican que las personas con SD22q11.2 presentan un peor rendimiento que el esperado para su edad en todos los dominios cognitivos evaluados y en el cociente intelectual total (CIT) según puntuaciones estandarizadas. La presencia de psicosis en personas con SD22q11.2 se asocia con peores resultados en el rendimiento neuropsicológico.

Este estudio avala la importancia de realizar evaluaciones neuropsicológicas en personas con SD22q11.2. Las evaluaciones neuropsicológicas permitirían la planificación de intervenciones personalizadas y adaptadas a cada caso, así como la identificación de grupos de riesgo como aquel con mayor riesgo de desarrollo de psicosis.

### **6.1. Descripción del rendimiento neuropsicológico en personas con síndrome de delección 22q11.2**

La hipótesis 1 predecía que los pacientes con SD22q11.2 presentarían un peor rendimiento neuropsicológico en los dominios cognitivos evaluados y en el cociente intelectual total (CIT) en comparación con valores normativos de la población general. La mayor diferencia entre los valores de los pacientes con SD22q11.2 y los de la población general se hallaría en el CIT y en los dominios cognitivos de funciones ejecutivas (FE) y percepción y praxias.

La evaluación neuropsicológica de sujetos con SD22q11.2 puso de manifiesto la existencia de un peor rendimiento en todos los dominios cognitivos evaluados, así como en el CIT, con puntuaciones medias entre 1 y 2 desviaciones típicas (DT) por debajo de la media, en comparación con valores normativos de la población general. La mayor diferencia de puntuaciones respecto a la población general se obtuvo en el CIT, seguido (de mayor a menor distancia de la media) por los dominios cognitivos de percepción y praxias, funciones ejecutivas, funciones motoras, razonamiento abstracto, habilidades académicas, aprendizaje y memoria, funciones lingüísticas, atención y procesamiento de la información y memoria de trabajo. **Por tanto, los resultados del estudio confirman la hipótesis 1.**

En el SD22q11.2 la presencia de déficits cognitivos se considera una de las manifestaciones más características del síndrome, observándose en el 80-100% de las personas afectadas. La mayoría de estos pacientes presentan un compromiso en su neurodesarrollo global, involucrando habilidades cognitivas, motoras y lingüísticas (6).

El perfil de afectación obtenido en nuestro estudio se muestra congruente con estudios previos, revelando que las puntuaciones de mayor afectación incluyen el CIT, las FE y las habilidades visoperceptivas-visoespaciales (93,104). Las dificultades para el cálculo matemático y para la lectura comprensiva, así como la mayor presencia de sintomatología internalizante en nuestros sujetos, también han sido descritos con anterioridad en la literatura del SD22q11.2 (95,97).

#### *Cociente intelectual total (CIT):*

El CIT constituyó la puntuación con mayor afectación en nuestra muestra. Este resultado es congruente con los publicados recientemente en un meta-análisis en el que se concluyó que el CIT obtuvo la peor puntuación, en comparación con otros dominios

evaluados (por ejemplo: atención, memoria de trabajo, funciones motoras, visoespacial) (100). El CIT de nuestros sujetos se situó en el rango denominado inteligencia límite (casi 2 DT por debajo de la media), consistente con los datos ofrecidos en otras investigaciones (7,88,104). No se encontraron diferencias significativas entre las puntuaciones del índice de Comprensión Verbal (CV) y las del índice de Razonamiento Perceptivo (RP) de la escala Wechsler, aunque se detectó una tendencia a mejores puntuaciones en el de CV. En la literatura sobre el SD22q11.2 en población infantil se ha reportado la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos índices, a favor del de CV o a favor del CI Verbal frente al CI Manipulativo (93,95–97). En población adolescente y adulta es menos frecuente debido a los cambios que se producen en el perfil cognitivo con la edad (6,105).

*Habilidades visoperceptivas y visoespaciales:*

Las dificultades visoespaciales y perceptivas han sido consideradas como uno de los déficits primarios del SD22q11.2 en multitud de estudios (97,99,100). En nuestros resultados, las dificultades visoespaciales y perceptivas fueron el dominio cognitivo con puntuaciones más alejadas de la media poblacional. Esta afectación en el SD22q11.2 se ha relacionado con alteraciones en la sustancia blanca del cerebro y en el lóbulo parietal posterior (9,99,249), asemejándose este perfil cognitivo al del trastorno de aprendizaje no verbal (TANV) por déficits, entre otros, en el procesamiento visual y espacial (97,98). En esta misma dirección, algunos autores han propuesto la existencia de una relación entre los déficits visoespaciales y las dificultades matemáticas, características de las personas con SD22q11.2, postulando la existencia de un tipo de discalculia específica denominada discalculia espacial (165). El bajo rendimiento de nuestros pacientes en los subtest de cubos y aritmética de la escala Wechsler podría reflejar estas

dificultades descritas. En este sentido, un modo de enseñanza más adaptada a las características cognitivas de estos niños podría favorecer una mayor integración escolar y más posibilidades de éxito en el sistema escolar. Asimismo, podría contribuir, desde el ámbito de la salud mental, a la reducción de estrés o a la posible aparición de patologías derivadas de la frustración al no poder alcanzar las demandas escolares.

*Funciones ejecutivas (FE):*

El rendimiento en las FE es otro punto débil del perfil cognitivo de personas con SD22q11.2, cuando es comparado con población general (104). Los resultados de nuestro estudio son consistentes con los descritos en la literatura (117). Además, los rangos de afectación de graves a muy graves hallados en nuestro estudio en algunas de las pruebas podrían traducirse en implicaciones relevantes en la vida cotidiana de las personas con SD22q11.2. Así, por ejemplo, los déficits en procesos como la flexibilidad cognitiva, la dificultad en formación de conceptos o la capacidad de modificar estrategias erróneas beneficiándose del feedback externo pueden manifestarse en dificultades de su día a día como: la toma de decisiones, la adaptación a situaciones imprevistas o novedosas, la autorregulación emocional o la planificación y organización del tiempo. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de implementar en el SD22q11.2 programas de entrenamiento de las FE que permitan mejorar su vida diaria y la de sus familias.

*Funciones motoras:*

El análisis del rendimiento motor en nuestros sujetos puso de manifiesto la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la ejecución de tareas de rapidez motora con la mano dominante y no dominante. Estos resultados podrían indicar la existencia, en personas con SD22q11.2, de una posible dominancia bilateral o una falta de

especialización hemisférica. Los problemas de lateralidad han sido relacionados en numerosos estudios con un mayor riesgo de dificultades de aprendizaje, déficits espaciales y de discriminación derecha-izquierda (250,251). También se ha descrito un mayor impacto en el aprendizaje cuando la dominancia manual es contraria a la óculo-auditiva (252). Se sugiere profundizar más en esta área de estudio, ya que no nos consta que existan en la actualidad investigaciones al respecto en personas con SD22q11.2. Su estudio podría colaborar en el descubrimiento de nuevas vías de intervención en las dificultades de aprendizaje del SD22q11.2.

*Habilidades académicas y razonamiento abstracto:*

Las dificultades específicas de aprendizaje en el SD22q11.2, al igual que las alteraciones neuropsicológicas, también han sido objeto de estudio en la literatura previa. Las personas con SD22q11.2 presentan una mayor dificultad en el área de las matemáticas y de la comprensión lectora, con un mejor rendimiento en la decodificación lectora (95,97). Nuestros resultados son consistentes con lo descrito. En el SD22q11.2 las dificultades matemáticas constituyen una de las quejas más frecuentemente manifestadas en consulta por parte de padres y profesores, habiendo sido explicadas por algunos autores en relación a sus dificultades visoespaciales (apoyando la existencia en el SD22q11.2 de una discalculia espacial) (165). En otros casos, los problemas de cálculo matemático también se han relacionado con sus dificultades en la comprensión lectora; al no entender lo que se les pide en los enunciados de los problemas, no los ejecutan correctamente. La tendencia al pensamiento concreto y las dificultades para pensar de forma abstracta, características comunes en personas con SD22q11.2 y también halladas en nuestro estudio, podrían explicar, en parte, estos resultados (132).

En el ámbito de la escritura, los déficits manifestados por nuestros sujetos apuntan hacia una alteración, en personas con SD22q11.2, en el aprendizaje y automatización de las reglas de conversión fonema-grafema implicadas en el aprendizaje inicial de la escritura (239). En población con SD22q11.2, las funciones ejecutivas y las habilidades lingüísticas en la infancia se han considerado predictores del futuro desempeño en la escritura (164). Planteamos si una adecuada detección temprana e intervención podrían favorecer el curso evolutivo de las dificultades de aprendizaje en el SD22q11.2.

*Aprendizaje y memoria:*

El análisis del rendimiento mnésico de nuestros sujetos reveló la no existencia de diferencias estadísticamente significativas en la ejecución entre la memoria no verbal y el aprendizaje verbal auditivo. En la literatura existen discrepancias al respecto, observándose en algunos estudios un mayor rendimiento en tareas de memoria verbal (123) frente a aquellos que señalan que no existen diferencias significativas entre estos tipos de tareas (124). Tradicionalmente, en personas con SD22q11.2, se ha considerado el aprendizaje verbal auditivo como un punto fuerte de su perfil (47,118). En nuestro estudio, pese a no haberse encontrado una ventaja significativa del aprendizaje verbal frente a la memoria no verbal, sí existió una curva intrasujeto positiva de aprendizaje verbal. Es decir, los sujetos se beneficiaban de la repetición del material verbal y conseguían aumentar, conforme realizaban ensayos de repetición, el número de palabras aprendidas. El conocimiento de esta ventaja como punto fuerte en la forma de aprender de estos niños puede permitir la puesta en marcha de una metodología de enseñanza más personalizada que implique mejores resultados escolares.

*Atención y procesamiento de la información, y memoria de trabajo (MT):*

Nuestros resultados en los dominios de atención y procesamiento de la información, y memoria de trabajo (MT) son congruentes con los publicados en un meta-análisis previo en el que se evidenció una mayor afectación en otros dominios cognitivos que en los mencionados anteriormente en las personas con SD22q11.2 (100). La presencia de dificultades atencionales resulta frecuente en personas con SD22q11.2 en comparación con población normativa (117). Así, en nuestro estudio, pese a ser uno de los dos dominios con puntuaciones más próximas a la media, también se halló un rendimiento inferior a la media poblacional. En este sentido, sabemos que las dificultades atencionales pueden causar alteraciones significativas en las actividades diarias del individuo, en su adaptación escolar, familiar, profesional y social (253). Estos hallazgos aconsejan la adopción de medidas encaminadas a mejorar la atención a través de la opción de intervención más adecuada para cada caso.

#### Conducta:

Por último, respecto a la conducta, en personas con SD22q11.2 existe, al igual que en nuestro estudio, una mayor afectación conductual de la patología internalizante que de la externalizante (97). Sin embargo, nuestros resultados mostraron diferencias en su percepción entre los padres y los profesores. Se considera conveniente seguir trabajando en la línea de la concienciación y de la sensibilización acerca de la patología internalizante y no únicamente hacia la más conductual.

En su conjunto y como resumen del primer apartado, resulta importante señalar que todas estas dificultades mencionadas suelen conducir, en términos generales, a una menor capacidad de adaptación y funcionalidad en estas personas en diversas áreas de su vida como, por ejemplo, en la familia, escuela, empleo, autonomía, etc. Por todo ello,

recomendamos la planificación de intervenciones personalizadas y adaptadas a las características particulares de cada caso.

## **6.2. Diferencias en el rendimiento neuropsicológico en función de la edad**

La hipótesis 2.1 predecía que los pacientes con SD22q11.2 menores de 18 años obtendrían un mejor rendimiento en los dominios cognitivos de aprendizaje y memoria, funciones ejecutivas (FE) y en el índice de Comprensión Verbal (CV) de la escala Wechsler que los pacientes mayores o igual a 18 años.

El análisis del rendimiento neuropsicológico en función de la edad mostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas, según lo hipotetizado, en los dominios de aprendizaje y memoria y FE con mejores puntuaciones por parte de los pacientes menores de 18 años. Sin embargo, en el índice de CV no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Posteriormente, tras el análisis de sensibilidad, en el que se excluyó a los sujetos del grupo trastorno psicótico (22q11tp), únicamente se mantuvo la significación estadística a favor del grupo de menor edad en el dominio de FE. **Por tanto, los resultados del estudio no permiten confirmar la hipótesis 2.1.**

En la literatura revisada sobre el SD22q11.2 existen pocos datos acerca del funcionamiento neuropsicológico de los adultos (105), centrándose la mayor parte de los estudios en las capacidades cognitivas de niños y adolescentes. La inteligencia ha sido el área que ha contado con mayor investigación en el SD22q11.2. La mayoría de los estudios longitudinales han tratado sobre esta área o sobre el desarrollo de sintomatología psicótica en estas personas. El rendimiento diferenciador de niños y

adultos, y especialmente, en población adulta en el resto de los dominios cognitivos apenas ha sido investigado. Por todo ello, en algunas ocasiones, nos resultará difícil comparar nuestros resultados con otros estudios.

En el ámbito de la inteligencia, los resultados de nuestro estudio mostraron un cociente intelectual total (CIT) en los sujetos de edad mayor o igual a 18 años calificado de discapacidad intelectual (DI) ligera y un CI límite en el grupo de los sujetos menores de 18 años. Aunque no se alcanzaron diferencias significativas, el grupo de mayor edad mostró una tendencia a obtener peores puntuaciones, que disminuyó tras la exclusión de los sujetos del grupo 22q11tp. No obstante, sin los sujetos del grupo 22q11tp, el CI se mantuvo en rango límite en el grupo de menor edad y en DI ligera en el de edad mayor o igual a 18 años. En personas con SD22q11.2, el CI promedio estimado es de 75 (CI límite), resultando menos frecuente el diagnóstico de DI leve y minoritario el de DI moderada o severa (88). En adultos, al igual que en nuestro estudio, son más frecuentes niveles más graves de DI que en niños y en adolescentes (6). Respecto a los índices, no se encontraron diferencias significativas entre el índice de Comprensión Verbal (CV) y el de Razonamiento Perceptivo (RP) en los dos grupos. Tampoco se encontraron diferencias significativas en CV entre estos grupos. Estudios previos en población infantil han reportado tradicionalmente la existencia de diferencias significativas a favor de lo verbal (93,95–97). Sin embargo, en población adulta, existe controversia acerca de su existencia (105) (algunos autores explican la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre las dos puntuaciones debidas al empeoramiento del CI Verbal en la adolescencia) (47). Nos planteamos, del mismo modo que estos estudios, si la ausencia de diferencias significativas entre los dos índices, en nuestro grupo de menor edad, podría deberse a la presencia en el mismo de sujetos adolescentes (edad media, DT y rango de edad de nuestro grupo < 18 años: 11.93 (3.57) [10.7 a 13.16]).

Estudios longitudinales sobre inteligencia han hallado disminuciones en el CI (tanto en el CIT como CI Verbal y Manipulativo) en población con SD22q11.2 evaluada a edades posteriores (5,7,90). En nuestra muestra, en la línea de lo comentado, se encontraron diferencias significativas en el índice de RP de la escala Wechsler, con mejores puntuaciones por parte de los sujetos menores de 18 años. Sin embargo, dicha significación no se mantuvo tras excluir a los sujetos del grupo 22q11tp. De hecho, esto se repitió en todos los parámetros del estudio, excepto en el dominio de FE, donde en un primer momento el grupo de menor edad obtuvo un mejor rendimiento, por ejemplo; en el dominio de aprendizaje y memoria, donde la literatura suele apoyar mejores puntuaciones en población con SD22q11.2 de menor edad (8); en el índice de Velocidad de Procesamiento de la escala Wechsler (VP), en consonancia con otro estudio previo (8); o en el dominio de habilidades académicas. Hipotetizamos si la razón pudo ser un posible empeoramiento de la neuropsicología debido a una mayor gravedad de la sintomatología psicótica, en la línea de estudios previos que han puesto de manifiesto una posible relación entre un bajo rendimiento neuropsicológico con un mayor riesgo de desarrollar psicosis (5,110,111). Asimismo, nos planteamos si la existencia de un mayor porcentaje de sujetos con sintomatología subumbral (22q11sub) en el grupo de menor edad pudo influir en el hecho de no haber encontrado diferencias significativas tras excluir a los sujetos del grupo 22q11tp, si bien es cierto que, como más adelante se comprobó en el análisis de diferencias neuropsicológicas en función de la sintomatología psicótica, en ninguna comparación neuropsicológica el grupo 22q11sub alcanzó la significación estadística. No obstante, se requiere de estudios longitudinales para poder dilucidar correctamente esta cuestión.

El dominio de FE, cómo se mencionó previamente, fue el único dominio en el que se mantuvieron las diferencias significativas a favor del grupo de pacientes de menor edad

tras la exclusión de 22q11tp. Dicho resultado se muestra acorde a otros estudios, que apoyan la existencia de un declive en el SD22q11.2 en la mayoría de las medidas del funcionamiento cognitivo con la edad (8). No obstante, nos parece conveniente preguntarnos si la peor puntuación del grupo de sujetos de mayor edad se pudo deber a: 1) la existencia de un deterioro con la edad (entendido como una pérdida de habilidades previas) y/o a 2) la obtención de una menor puntuación debido a la dificultad para mantenerse dentro de su grupo normativo ante el incremento de exigencias con la edad en las pruebas cognitivas (conocido en algunos estudios con el término inglés “growing into deficit” (83)) y/o a 3) la influencia que puede haber ejercido el avance en la detección y diagnóstico precoz de la medicina actual, en la que el diagnóstico de SD22q11.2, frente a años anteriores, no solo se realiza a pacientes graves (generalmente con cardiopatía asociada), sino también a pacientes menos graves, implicando en nuestro estudio un sesgo de gravedad añadido en el grupo de mayor edad (se observó una tendencia no significativa a un peor funcionamiento por parte del grupo de mayor edad en la escala C-GAS/GAF). Se necesitaría corroborar los resultados obtenidos con un estudio longitudinal de seguimiento de nuestra muestra de menor edad.

En resumen, podemos concluir este apartado indicando que en el SD22q11.2 existe una elevada variabilidad, tanto a nivel individual como en el curso de su desarrollo (88). Esta conclusión, nos lleva a señalar la importancia de realizar reevaluaciones neuropsicológicas periódicas en nuestros pacientes con SD22q11.2, con la finalidad de obtener medidas actualizadas de sus capacidades cognitivas acordes a las exigencias y demandas del entorno en cada momento evolutivo. Este ajuste de exigencias a sus capacidades cognitivas podrá prevenir la aparición de estrés en estas personas, más vulnerables a desarrollar diversos cuadros psicopatológicos como ansiedad, depresión, estrés y, en los casos más graves, psicosis.

### **6.3. Diferencias en el rendimiento neuropsicológico en función del sexo**

La hipótesis 2.2 pronosticaba que las mujeres con SD22q11.2 obtendrían un mejor rendimiento en el cociente intelectual total (CIT) y en el dominio cognitivo de habilidades académicas que los hombres.

La comparación del rendimiento neuropsicológico en función del sexo no reveló la existencia de diferencias estadísticamente significativas en el CIT ni en el dominio de habilidades académicas. **Por tanto, los resultados del estudio no permiten confirmar la hipótesis 2.2.**

Al revisar la literatura existente acerca de las diferencias en el perfil neuropsicológico en función del sexo, los datos disponibles hasta la fecha son muy escasos y distan mucho de ser homogéneos. Asimismo, la mayoría de los estudios se han centrado en población infantil y adolescente (frente a adultos) y en las aptitudes intelectuales, existiendo un número limitado de investigaciones que hayan explorado diferencias de sexo en el resto de los dominios neuropsicológicos.

En el ámbito de la inteligencia, se han descrito diferencias estadísticamente significativas en población infantil con SD22q11.2 a favor de las niñas, aunque dichos hallazgos resultan inconsistentes con otros estudios en los que no se hallan (96,106). En los casos en los que se reportan diferencias, y no solo en el CIT sino también en el CI Verbal, CI Manipulativo y en los índices de Comprensión Verbal (CV) y Organización Perceptiva (OP) de la escala Wechsler, éstas generalmente han sido a favor de las niñas (254). Nuestros resultados del rendimiento intelectual en función del sexo no mostraron diferencias significativas en ninguna variable de CI (ni en el CIT ni en ninguno de los

cuatro índices de la escala Wechsler). Tanto mujeres como hombres obtuvieron niveles de CIT en rangos calificados como límite (al igual que ocurría en la muestra total).

En relación al resto de dominios neuropsicológicos, en un meta-análisis de 2018 se halló que en todas las muestras analizadas existía un mayor porcentaje de hombres que de mujeres con mayor afectación neurocognitiva (los hombres representaban el 67% del total de puntuaciones neuropsicológicas alteradas en los estudios) (100). La heterogeneidad en el uso de instrumentos de evaluación neuropsicológica, así como la escasez de estudios que reporten diferencias existentes en variables moderadoras de la cognición como el estatus socioeconómico, la etnia o el nivel educativo, creemos que pueden influir a la hora de generalizar resultados.

En cuanto a habilidades académicas, y en concreto respecto al rendimiento en escritura, en el SD22q11.2 se ha descrito una ventaja a favor de las mujeres (164). En otros aspectos del aprendizaje como la lectura y las matemáticas, también se ha informado de mejores resultados en ellas (106). En nuestro estudio, no se replicaron dichos resultados, pudiéndose deber además de al uso de distintos instrumentos de evaluación, a la edad media de los estudios (en este caso menor en el nuestro) y a la limitación con la que contábamos al no poder valorar, con nuestros tests de lectura y escritura, a los sujetos de cursos superiores a 4º de la ESO debido a los límites en los rangos de edad de nuestras pruebas.

En los dominios de habilidades visomotoras, funciones ejecutivas y atención (medida a través de estas dos pruebas: TMT-A y TMT-B), al igual que en nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas en función del sexo (254). En población general, se ha descrito un mejor desempeño de los hombres en habilidades visomotoras/visoespaciales (255). Sin embargo, en el SD22q11.2 no parece cumplirse

(en nuestra muestra tampoco), encontrándose incluso en algunos estudios diferencias de sexo más robustas a favor de las mujeres (106). En el lenguaje ocurre algo similar: en la investigación con población general se ha sugerido que las mujeres manifiestan superioridad lingüística (256), si bien ni en los estudios del SD22q11.2 ni nosotros lo hemos encontrado.

En resumen, son muy pocos los estudios que ofrecen datos sobre el perfil neuropsicológico de personas con SD22q11.2 en función de la variable sexo. Este hecho nos lleva a sugerir como futura línea de investigación profundizar en las diferencias existentes en los pacientes con SD22q11.2 en función de esta variable con el objetivo de desarrollar tanto programas de detección e intervención temprana como tratamientos más personalizados dentro de la práctica clínica.

#### **6.4. Diferencias en el rendimiento neuropsicológico en función del estatus socioeconómico parental (ESEP)**

La hipótesis 2.3 predecía que los pacientes con SD22q11.2 con mayor ESEP presentarían un mejor rendimiento en el cociente intelectual total (CIT) y menos problemas de conducta de tipo externalizante en el inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para padres (CBCL) que los pacientes con menor ESEP.

La evaluación del rendimiento neuropsicológico en función del ESEP no reveló la existencia de diferencias estadísticamente significativas en el CIT ni en la escala externalizante del CBCL. **Por tanto, los resultados del estudio no permiten confirmar la hipótesis 2.3.**

Se ha investigado poco sobre el papel del entorno sociocultural en el fenotipo neuropsicológico y conductual de los niños con SD22q11.2. Al tratarse el SD22q11.2 de

un trastorno genético, los problemas cognitivos y conductuales han sido considerados causa de alteraciones genéticas, habiéndose descuidado en su estudio la influencia de los factores psicosociales. Sin embargo, hoy en día sabemos que la cognición, la conducta y la psicopatología son funciones complejas que, sin duda, implican la interacción de factores genéticos y ambientales. Por ejemplo, en esta línea, un estudio del año 2004 relevó cómo un estilo de crianza afectuosa y con bajos niveles de ira en las interacciones familiares se asocia con menos problemas de conducta en niños con SD22q11.2 (257). En la actualidad, se conoce la influencia moduladora de aspectos como el apoyo social o las estrategias de afrontamiento a la hora de mitigar o acentuar dificultades (257). Por esta razón, las investigaciones proponen una exploración en mayor profundidad de todos estos factores ambientales, al considerarse una fuente valiosa para poder desarrollar intervenciones y poder investigar factores de causalidad y resiliencia en el SD22q11.2 (108).

En niños y en adultos con desarrollo típico, el ESEP se ha vinculado con el lenguaje y la función ejecutiva (FE) (258,259). También se ha asociado con el CI y el rendimiento académico en la primera infancia (260). Además de en la cognición, se ha descubierto su impacto en el comportamiento y en el funcionamiento emocional (108). En la literatura del SD22q11.2, los estudios sobre el ESEP han sido especialmente relacionados con la inteligencia y con la conducta. Revisando dicha literatura, únicamente hemos podido encontrar una investigación que relacione el ESEP con variables neuropsicológicas comparables a las utilizadas por nosotros en este estudio. Por ello, a lo largo de este apartado haremos especial referencia a esa investigación a la hora de explicar nuestros resultados pese a las limitaciones que supone contar sólo con un estudio comparativo (108).

El análisis de la correlación entre el ESEP y la neuropsicología en pacientes con SD22q11.2 (en ese estudio comparativo de referencia para nosotros (108)), reportó la existencia de relaciones positivas estadísticamente significativas entre medidas como el CIT, el índice de Organización Perceptiva (OP) y de Memoria de Trabajo (MT) de la escala Wechsler y las aptitudes matemáticas; no encontrando, sin embargo, correlaciones significativas entre el ESEP y la atención sostenida, el índice de Comprensión Verbal (CV) y de Velocidad de Procesamiento (VP) de la escala Wechsler, los errores perseverativos del WCST y el aprendizaje verbal (108). Hipotetizamos si la discordancia de estos resultados con los nuestros podría deberse a aspectos del diseño del estudio, tales como el haber considerado, en nuestro caso, el ESEP una variable cualitativa o el no haber analizado correlaciones. No obstante, creemos (dada la falta de estudios existentes) que se necesita de más investigación y de más estudios comparativos para poder llegar a conclusiones al respecto.

En personas con SD22q11.2, se ha encontrado una relación entre un ESEP más alto y un comportamiento opositor desafiante menos frecuente (según criterios diagnósticos DSM-IV) (108). Frente a la población general, el ESEP en el SD22q11.2 se ha asociado más frecuentemente con problemas de conducta (medidos a través del CBCL y la *Social Skills Rating Scale-SSRS*) que con problemas de cognición (96). En nuestro estudio, sin embargo, tampoco se encontraron diferencias significativas en ninguna de las escalas del CBCL. Nos planteamos, asimismo, si no habiendo estratificado la variable ESEP, los resultados obtenidos hubiesen mostrado más coherencia con los de los dos estudios previos.

En este apartado hemos revisado la influencia del ESEP en el funcionamiento neuropsicológico de personas con SD22q11.2, habiéndose identificado muy pocos

estudios sobre el tema. En población general existen estudios con resultados alentadores acerca de intervenciones dirigidas a superar las desventajas de un menor ESEP (261,262). En esta línea, es importante desarrollar investigaciones centradas en el estudio de factores psicosociales que interfieren en el bienestar emocional de personas con SD22q11.2 (tales como calidad de vida, bienestar psicológico, estrés y su afrontamiento), así como metodologías para su evaluación y técnicas de intervención para su modificación.

### **6.5. Análisis de la relación entre el rendimiento neuropsicológico y la clínica**

La hipótesis 3 pronosticaba una relación estadísticamente significativa entre un peor rendimiento neuropsicológico (dominios cognitivos y cociente intelectual total [CIT]) y un peor estado clínico (psicopatología y funcionalidad) en los pacientes con SD22q11.2.

El análisis de la asociación entre la neuropsicología y la clínica reveló la existencia de una relación estadísticamente significativa entre un peor rendimiento neuropsicológico y un peor estado clínico en la mayoría de las variables neuropsicológicas (dominios cognitivos y CIT) y clínicas (psicopatológicas y funcionales) del estudio (ver **Tabla 15**). Sin embargo, se registró un número muy reducido de correlaciones estadísticamente significativas entre los inventarios del comportamiento de niños de 6-18 años para padres (CBCL) y profesores (TRF) y la neuropsicología (dominios cognitivos y CIT); y entre la clínica y los dominios cognitivos de funciones ejecutivas (FE) y funciones motoras. **Por tanto, los resultados del estudio no permiten confirmar la hipótesis 3.**

Los niños, adolescentes y adultos con SD22q11.2 presentan una alta tasa de prevalencia de trastornos mentales, con cifras sensiblemente superiores a las de la población general

(42–44). En nuestro estudio, se replicó la existencia de altas proporciones de alteraciones psicopatológicas consistentes con las publicadas en la literatura previa, aunque con una prevalencia-vida de trastorno psicótico algo inferior a la descrita en otros estudios con población SD22q11.2 (más del 20% (2) frente a la nuestra de 15.1%). Esto podría deberse a la edad media de nuestros sujetos (16.04 años), ya que se estima que la edad media de inicio de psicosis es entre los 14 y 22 años en el 82.6% de los casos (5,263,264).

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto la existencia de una relación entre un peor rendimiento neuropsicológico y una mayor afectación psicopatológica y funcional.

Un menor cociente intelectual total (CIT) de nuestros sujetos se relacionó con unas mayores puntuaciones (mayor gravedad) en la escala PANSS (total, positiva y negativa). Estudios previos, en consonancia con nuestros resultados, han asociado la presencia, en personas con SD22q11.2, de un peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas (incluido un bajo CI) con un mayor riesgo de desarrollar síntomas psicóticos (9,86). En población general se ha sugerido que los déficits cognitivos están ya presentes antes del inicio de la psicosis (265), como manifestación temprana de la propia enfermedad. En pacientes con psicosis de inicio temprano (antes de los 18 años de edad) (177), en otras poblaciones de alto riesgo (178) y en población general también se ha relacionado un bajo CI con un aumento de riesgo de psicopatología (179). Dada la relación existente, como hemos descrito, entre un bajo CI o un peor rendimiento neuropsicológico con el desarrollo de psicosis tanto en población general, como en el SD22q11.2, planteamos que la detección de un peor funcionamiento neuropsicológico en personas con SD22q11.2 podría tener la utilidad clínica de identificar pacientes en situación de mayor riesgo, a los que se recomendaría realizar un seguimiento terapéutico más estrecho, así como intervenciones más intensivas.

Una mayor repercusión funcional en nuestra muestra se asoció con un menor CIT. Un CI bajo o una discapacidad intelectual (DI) suele implicar frecuentemente una serie de limitaciones a la hora de funcionar y responder ante las demandas del entorno. Las limitaciones del CI van acompañadas de dificultades adaptativas, afectando a las habilidades de la vida cotidiana, la comunicación y la socialización (266). Las personas con DI disponen de menos recursos y habilidades de adaptación ante las demandas externas que aquellas con un menor compromiso intelectual. Proponemos considerar el CIT en el SD22q11.2 como un factor predictor del nivel de funcionamiento de la persona que nos permita a nivel clínico poner en marcha estrategias de apoyos individualizados, así como programas y redes sociales donde la meta del tratamiento psicológico esté más orientada al bienestar emocional y la calidad de vida de estas personas (267).

En nuestro estudio, mayores puntuaciones (mayor riesgo clínico) en el cuestionario de comunicación social (SCQ) se relacionaron con un menor CIT en las personas con SD22q11.2. El cuestionario SCQ es un instrumento de evaluación del neurodesarrollo muy usado en la detección de trastornos del espectro autista (TEA). En este sentido, nuestros resultados indicarían que un menor CI se relaciona con mayor riesgo de presentar alteraciones del neurodesarrollo o que la expresión de un bajo CI ya formaría parte de las manifestaciones precoces de la enfermedad. De acuerdo con esto, estudios previos han relacionado el rendimiento intelectual con patologías del neurodesarrollo como la prematuridad (268), autismo, síndromes genéticos (como este estudio, (269)) o psicosis (visto previamente). Estudios de prevalencia han estimado que aproximadamente el 38.6% de los niños con una puntuación de CIT entre 30 y 80 disponen de un diagnóstico psiquiátrico adicional según criterios DSM-IV (270), en comparación con aproximadamente el 21.5% en la población general (271). Una vez

más, el CIT, al igual que proponíamos en relación con la psicosis, no sólo podría ser un marcador de pacientes de riesgo en los que se justificarían intervenciones más intensivas, sino también podría ser utilizado como una de las variables a incluir en los programas de detección temprana. Este resultado, junto con la noción de que estas alteraciones pueden ser detectadas durante el curso premórbido de los trastornos apoyarían uno de los postulados básicos de la hipótesis del neurodesarrollo.

Como dato inconsistente, hay que señalar que no se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre la clínica y los dominios cognitivos de FE y funciones motoras. Pensamos que esto pudo deberse al tipo de medida utilizada, que no representaría la correlación de dicho constructo neuropsicológico con el funcionamiento diario de estas personas.

El funcionamiento conductual (CBCL y TRF) en nuestra muestra alcanzó un número muy reducido de correlaciones estadísticamente significativas con la neuropsicología. En población general, se ha descrito la existencia de más problemas de tipo internalizantes en niños con mayor CI y más problemas externalizantes en niños con menor CI (150,151). Igualmente, en la literatura sobre discapacidad intelectual se alude frecuentemente a que, en comparación con población general, ésta resulta predictora de problemas de conducta (151). Sin embargo, en el SD22q11.2, a pesar de presentarse también una afectación intelectual, no se han hallado los mismos resultados; ya que en el SD22q11.2 no se alcanzan correlaciones estadísticamente significativas entre el CI y ninguna de las escalas del CBCL (150,151). En nuestro estudio, se obtuvieron resultados similares, ya que no se hallaron correlaciones significativas entre el CBCL-TRF y la inteligencia (ni en CIT ni en índices de la escala Wechsler). En consonancia con los resultados disponibles hasta el momento, se hipotetiza la existencia de un perfil

de comportamiento en el SD22q11.2 relativamente característico e independiente del CI (150,151).

En resumen, y para concluir con este apartado, podemos decir que estos hallazgos sugieren que la neuropsicología en el SD22q11.2 permite identificar patrones de afectación cognitiva que pueden contribuir como marcador pronóstico a una detección e intervención precoz de la patología mental.

### **6.6. Diferencias en el rendimiento neuropsicológico de los tres subgrupos en función de la sintomatología psicótica**

La hipótesis 4 pronosticaba que aquellos pacientes con SD22q11.2 y síntomas psicóticos subumbral (22q11sub) o trastorno psicótico (22q11tp) presentarían un peor rendimiento neuropsicológico, especialmente en los dominios cognitivos de aprendizaje y memoria, funciones motoras, funciones ejecutivas y en el índice de Comprensión Verbal (CV) de la escala Wechsler que los pacientes con SD22q11.2 sin síntomas psicóticos (22q11npsi).

El rendimiento neuropsicológico por grupos diagnósticos encontró únicamente diferencias estadísticamente significativas, según lo hipotetizado, en el índice de CV de la escala Wechsler, con mejores puntuaciones a favor del grupo 22q11npsi frente a 22q11tp, con puntuaciones intermedias en el grupo 22q11sub, pero sin alcanzar diferencias significativas. **Por tanto, los resultados del estudio no permiten confirmar la hipótesis 4.**

La revisión de la literatura existente acerca de la especificidad neuropsicológica de los grupos indica que aún no se ha llegado a un acuerdo sobre la existencia de un perfil neuropsicológico de afectación que diferencie unos de otros.

Varios estudios han asociado la presencia de un menor CI Verbal y un peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas de personas con SD22q11.2 con un mayor riesgo de desarrollar síntomas prodrómicos de psicosis durante el seguimiento (9,86). Asimismo, un cociente intelectual total [CIT] inferior a 75 en la adolescencia ha sido relacionado en la literatura como un factor de riesgo de desarrollo de psicosis (7,272). En nuestra muestra, el grupo 22q11tp obtuvo puntuaciones inferiores en el índice de CV frente al grupo 22q11npsi, con puntuaciones intermedias de afectación en el grupo 22q11sub, pero sin alcanzar diferencias significativas. La mayoría de estudios encontrados apoya estos resultados (7,33,111) difiriendo tan solo en aquellos con edades medias superiores a nuestro estudio (182), debido quizás a la hipótesis del declive de dicho parámetro a medida que aumenta la edad (47). Con respecto al CIT, aunque no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, el 22q11tp alcanzó una puntuación de hasta casi 3 DT por debajo de la media, sugiriendo un grado de afectación moderado. En el perfil cognitivo de pacientes con esquizofrenia, no se ha descrito tanta afectación del CIT como en el del SD22q11.2 (con y sin psicosis). De hecho, se estima que entre el 20% y el 25% de los pacientes con esquizofrenia tiene un CIT <85 (273).

Al analizar el rendimiento en los dominios cognitivos, encontramos diferencias significativas en los dominios de percepción y praxias, funciones lingüísticas y razonamiento abstracto, con mejores puntuaciones a favor del grupo 22q11npsi frente al 22q11tp. Estos resultados se muestran consistentes con un estudio previo en el que se reportaron diferencias significativas en los subtest de vocabulario y semejanzas de la escala Wechsler a favor del grupo SD22q11.2 sin trastorno psicótico (111). En el dominio de aprendizaje y memoria, no se alcanzaron diferencias significativas entre los grupos, aunque el 22q11tp alcanzó una puntuación de casi 2 DT por debajo de la media.

En la literatura, algunos estudios han señalado el funcionamiento mnésico en la esquizofrenia como la función cognitiva más afectada (174).

En los dominios de funciones motoras y FE se obtuvieron resultados inesperados (8,159) ya que, aunque no se alcanzó la significación estadística, 22q11npsi fue el grupo que obtuvo la peor puntuación en ambos dominios. Esto podría deberse a algunas limitaciones metodológicas concretas de nuestro estudio: 1) solo fue posible aplicar las pruebas del dominio de funciones motoras (WRAVMA mano dominante y no dominante), por motivos de baremos, hasta los 17 años incluidos, contando por tanto el grupo 22q11tp con un único sujeto para ese análisis; 2) en el dominio de FE, la prueba Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) no se aplicó a toda la muestra, al considerar que en edades menores, dado el CI límite de nuestros sujetos, no resultaría válida como medición. Por todo ello, recomendamos interpretar estos resultados con cautela y no necesariamente como una contradicción de la literatura previa.

Respecto a la lectura, en el SD22q11.2 se ha descrito una relación entre niveles bajos de lectura en la infancia y el aumento de riesgo de desarrollo sintomatología prodrómica (160). En nuestra investigación no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. En la misma línea que lo recién expuesto, respecto a la lectura y escritura, por motivos de edades de aplicación de las pruebas, el grupo 22q11tp dispuso de un número muy reducido de sujetos. Por ello, recomendamos igualmente interpretar estos resultados con cautela y considerar los resultados de estas pruebas preferentemente en relación a la muestra general (hipótesis 1) frente a las diferencias de grupo.

Pese a que no encontramos diferencias significativas en el dominio de atención y procesamiento de la información, observamos que el grupo 22q11tp obtuvo un rendimiento de afectación de casi 2 DT por debajo de la media. Nos parece relevante

discutir este resultado ya que, aunque no se alcance la significación estadística, en el análisis de la muestra total se obtuvieron resultados normativos. En esta línea, un estudio previo sugirió considerar los déficits atencionales en el SD22q11.2 como indicadores de vulnerabilidad para la esquizofrenia (159); otro estudio evidenció también una asociación entre síntomas de inatención y síntomas psicóticos subumbral (82). No obstante, en la literatura del SD22q11.2 existe controversia al respecto, encontrando en algunos estudios diferencias en ciertos parámetros del *Continuous Performance Test* (CPT) entre adultos con SD22q11.2 y esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, y aquellos sin tales diagnósticos (182); no siendo así en otros estudios (159).

El análisis de la posible influencia negativa de la medicación antipsicótica en el rendimiento neuropsicológico del grupo 22q11tp reveló que únicamente en el subgrupo con medicación antipsicótica (frente a aquellos sin medicación antipsicótica) se mantenían las diferencias significativas a favor del grupo 22q11npsi en las variables en las que el grupo 22q11tp rendía peor. Con nuestros datos (diseño transversal) resulta difícil discriminar la dirección de los efectos. Es decir, hasta qué punto el peor rendimiento del subgrupo con medicación antipsicótica era debido a la influencia de la medicación o si precisamente aquellos sujetos con mayor gravedad clínica y peor rendimiento neuropsicológico eran los que recibían una prescripción de antipsicóticos. Los estudios previos, no exentos de controversia, muestran un peor rendimiento cognitivo en sujetos con mayores dosis de antipsicóticos (274). Se ha demostrado la importancia de factores como la dosis, la etapa de la enfermedad y el CI premórbido a la hora de valorar la influencia de los antipsicóticos en la cognición (248). Planteamos, con estudios longitudinales y con una metodología más oportuna que la nuestra, considerar también estos factores a la hora de intentar clarificar esta cuestión.

En general, como resumen del apartado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las pruebas aplicadas ni en ninguno de los dominios cognitivos del estudio entre los grupos 22q11npsi y 22q11sub. En los casos en los que se encontraron, éstas se dieron entre los grupos 22q11npsi y 22q11tp, con mejores puntuaciones a favor del primero, obteniendo el 22q11sub niveles intermedios de afectación sin alcanzar diferencias significativas. Creemos que las diferencias de tamaño entre los grupos y la elevada variabilidad de las puntuaciones, en especial en el grupo con menor número de sujetos (22q11tp) pudo haber condicionado una reducción en el número de diferencias significativas halladas, ya que encontramos puntuaciones en las que se observa una tendencia hacia la significación sin llegar a alcanzarse posteriormente y que creemos que podría atribuirse a dichas circunstancias (por ejemplo, índice de RP y CIT de la escala Wechsler con peores puntuaciones de 22q11tp frente a 22q11npsi); igualmente consideramos que la heterogeneidad del tiempo transcurrido entre la valoración clínica y la valoración neuropsicológica pudo haber influido, limitando el número de diferencias significativas halladas entre el grupo 22q11sub y los demás, debido posiblemente a que en ese periodo se hubiera producido un cambio de diagnóstico entre los grupos, no siendo posible detectar diferencias más sutiles en este grupo de gravedad intermedia (además de que tampoco conocemos, al ser un estudio transversal, la evolución diagnóstica de nuestra muestra en relación a psicosis, dada su media de edad tan baja).

Como conclusión final, consideramos de interés psicopatológico y clínico subrayar que, a partir de los diferentes datos obtenidos en nuestra investigación, proporcionamos resultados en los que la presencia de psicosis se asocia a un peor rendimiento neuropsicológico en personas con SD22q11.2. El perfil neuropsicológico asociado con mayor riesgo de psicosis se caracteriza por un peor rendimiento en los dominios

cognitivos de razonamiento abstracto, funciones lingüísticas, percepción y praxias, y en el índice de CV de la escala Wechsler. En este sentido, la realización de evaluaciones neuropsicológicas en personas con SD22q11.2 permite detectar perfiles neuropsicológicos asociados a grupos de riesgo como el de alto riesgo de psicosis, permitiendo intervenir de manera precoz sobre el trastorno y posiblemente mejorar el curso de la enfermedad.

## **6.7. LIMITACIONES**

Los resultados de este estudio deben ser interpretados con cautela debido a la existencia de una serie de limitaciones que se exponen a continuación.

En primer lugar, hemos contado con un número reducido de participantes. No obstante, pese al tamaño muestral reducido, en la comparación intergrupo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables principales del estudio. Además, nuestra población de estudio son personas afectadas de un síndrome genético poco frecuente (considerado una enfermedad rara) y se trata de la mayor muestra de pacientes con SD22q11.2 de España.

En segundo lugar, el amplio rango de edad de nuestra muestra (6.66 a 47.50) limita las opciones de generalización de los resultados, pues no es una muestra homogénea con respecto a la edad y esto podría afectar a la propia validez y reproducibilidad de los hallazgos. No obstante, todos los test aplicados se encuentran baremados por edad.

En tercer lugar, no se ha incluido un grupo control de sujetos no afectados o grupo control de pacientes con discapacidad intelectual o CI límite, o con problemas de aprendizaje, que permita determinar la especificidad de las alteraciones cognitivas

encontradas para los pacientes con SD22q11.2. Aun así, las diferencias encontradas son consistentes con la literatura previa acerca de la neurocognición en el SD22q11.2.

En cuarto lugar, la heterogeneidad del periodo transcurrido entre la realización de la evaluación clínica y la evaluación neuropsicológica puede influir en las relaciones entre las variables clínicas y el funcionamiento neuropsicológico halladas en el estudio.

En quinto lugar, con el objetivo de reducir la heterogeneidad de los datos y configurar grupos de mayor tamaño, se decidió categorizar algunas variables como el ESEP y la edad (niños y adolescentes <18 años y adultos  $\geq$  18 años), lo que pudo derivar además de en su medición parcial, en una reducción de la sensibilidad para detectar aspectos sutiles, permitiéndonos, no obstante, su operatividad en los análisis.

Igualmente, pese a haber usado en el estudio una batería neuropsicológica muy amplia, no se han incluido pruebas que evaluaran cognición social. Resulta importante señalar que, pese a dicha limitación, a todos los casos del estudio se les aplicó el cuestionario de comunicación social (SCQ).

Finalmente, no se ha considerado como criterio de exclusión padecer comorbilidad con un trastorno psiquiátrico, al considerarse una característica muy frecuente del SD22q11.2. Pese a ello, la valoración neuropsicológica siempre se realizó en un momento de estabilidad clínica (y no aguda) de la misma. Asimismo, tampoco se excluyó a los sujetos con enfermedades neurológicas o médicas importantes, al considerarse también una característica frecuente y una manifestación de la complejidad del SD22q11.2.

## **6.8. FORTALEZAS Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

Esta tesis doctoral supone el primer estudio realizado en España en el ámbito de la psicología en personas con SD22q11.2.

En ella se ha empleado una extensa batería de pruebas neuropsicológicas que ha permitido una caracterización global del funcionamiento neuropsicológico de estos pacientes. Para poder comparar el rendimiento, en las diferentes medidas cognitivas, se transformaron las puntuaciones en equivalentes estandarizados de puntuaciones  $z$  (de media 0 y desviación típica, 1).

Pese a la ausencia de grupo control, todos los dominios cognitivos evaluados se estimaron mediante tests estandarizados con propiedades psicométricas bien establecidas, tanto en su versión original como en su validación española. Igualmente, el registro de las variables clínicas y sociodemográficas más relevantes de la muestra permitió estudiar la existencia de diferencias en el perfil neuropsicológico encontrado en función de dichas variables.

Se analizó el efecto del tratamiento farmacológico (estimulantes y antipsicóticos) en el desempeño de las pruebas cognitivas en los análisis de sensibilidad posterior.

El reclutamiento se llevó a cabo de acuerdo a los criterios éticos aprobados por el comité ético del hospital, garantizando los derechos de los participantes. La fiabilidad de los datos se consiguió gracias a que las escalas y los test fueron administrados mayoritariamente por un psicólogo clínico con formación en neuropsicología y una psiquiatra con experiencia en el área, ambos entrenados en dichas escalas y test.

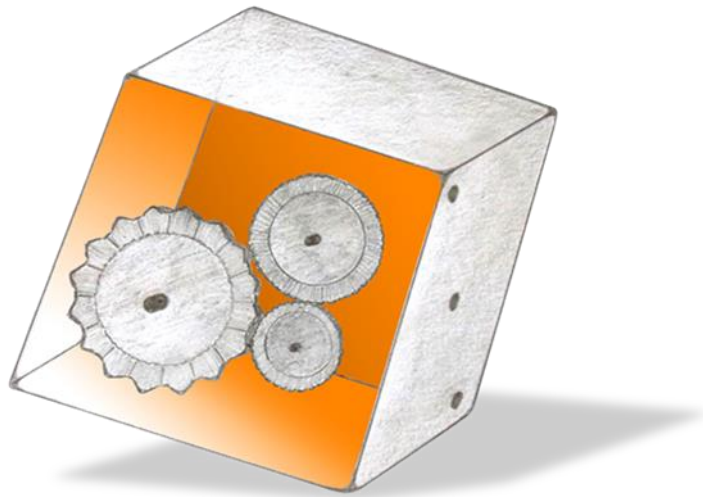
Por todo ello, se puede concluir que esta tesis ofrece información sobre las características neuropsicológicas de pacientes con SD22q11.2 e identifica un perfil

neuropsicológico asociado con alto riesgo de desarrollo de psicosis. Este tipo de investigación es importante tanto para favorecer la comprensión de los procesos subyacentes a la patología psicótica como para incrementar el conocimiento sobre poblaciones vulnerables, susceptibles de mayor atención a la hora de diseñar estrategias de prevención primaria y secundaria de las psicosis.

Esta tesis doctoral deja abiertos algunos interrogantes que podrían convertirse en futuras líneas de investigación, tales como el seguimiento de la misma muestra de manera longitudinal, la réplica de los análisis realizados incluyendo una muestra más grande de sujetos, el estudio de la evolución de la cognición en los distintos subgrupos diagnósticos, el análisis en profundidad del papel de la sintomatología y otras variables clínicas en el funcionamiento cognitivo de las personas con SD22q11.2 o la correlación de los resultados obtenidos en cognición con datos procedentes de estudios de neuroimagen o de medidas de actividad inflamatoria.



## 7. CONCLUSIONES





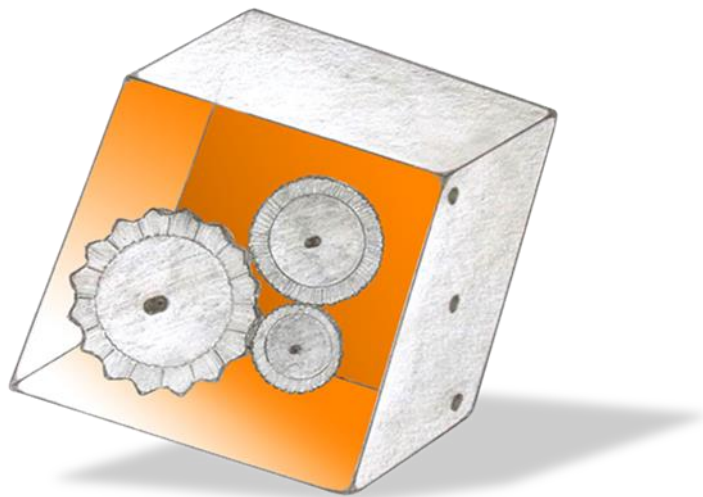
## 7. CONCLUSIONES

Esta tesis doctoral describe y analiza por primera vez en España el rendimiento neuropsicológico en personas con síndrome de delección 22q11.2 (SD22q11.2). La muestra del estudio constituye la mayor muestra de pacientes con SD22q11.2 de España y una de las mayores de Europa y del mundo.

1. La evaluación neuropsicológica de sujetos con SD22q11.2 puso de manifiesto la existencia de un peor rendimiento en todos los dominios cognitivos evaluados y en el cociente intelectual total, con puntuaciones medias entre 1 y 2 desviaciones típicas por debajo de la media, en comparación con valores normativos de la población general.
2. El perfil neuropsicológico en función de la edad (personas con SD22q11.2 con menos de 18 años frente a personas con SD22q11.2 con 18 años o más) mostró un mejor rendimiento en pacientes menores de 18 años; sin embargo, excepto en el dominio cognitivo de funciones ejecutivas, el mejor rendimiento pareció estar influido por una mayor gravedad de la sintomatología psicótica.
3. La comparación del rendimiento neuropsicológico en función del sexo y del estatus socioeconómico parental no reveló la existencia de diferencias estadísticamente significativas en los sujetos con SD22q11.2.
4. El análisis de la relación entre la neuropsicología y la clínica en el SD22q11.2 manifestó una asociación entre un menor cociente intelectual total y un peor estado clínico (psicopatología y funcionalidad), excepto entre el cociente intelectual total y la conducta, entre los que no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas.

5. El perfil neuropsicológico asociado con mayor riesgo de psicosis en pacientes con SD22q11.2 se caracterizó por un peor rendimiento en los dominios cognitivos de razonamiento abstracto, funciones lingüísticas, percepción y praxias, y en el índice de Comprensión Verbal de la escala Wechsler. La presencia de psicosis en personas con SD22q11.2 se relacionó con peores resultados en el rendimiento neuropsicológico.
6. Este estudio avala la importancia de realizar evaluaciones neuropsicológicas en personas con SD22q11.2, que favorecen la planificación de intervenciones personalizadas y adaptadas a cada caso, así como la identificación de grupos de riesgo como aquel con mayor riesgo de desarrollo de psicosis, facilitando así su detección e intervención precoz.

# BIBLIOGRAFÍA





**BIBLIOGRAFÍA**

1. McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews®. 1993.
2. Schneider M, Debbané M, Bassett AS, Chow EWC, Fung WLA, van den Bree MBM, 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 Jun;171(6):627–39.
3. Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet*. 2015 May;8:123–32.
4. Oskarsdóttir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child*. 2004 Feb;89(2):148–51.
5. Gothelf D, Schneider M, Green T, Debbané 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 Nov;52(11):1192–1203.e3.
6. Swillen A, McDonald-McGinn D. Developmental trajectories in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2015 Jun;169(2):172–81.
7. Vorstman JAS, 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 Apr;72(4):377–85.
8. Antshel KM, Shprintzen R, Fremont W, Higgins AM, Faraone S V, Kates WR. Cognitive and psychiatric predictors to psychosis in velocardiofacial syndrome: a 3-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Apr;49(4):333–44.
9. Gothelf D. Velocardiofacial Syndrome. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2007 Jul;16(3):677–93.
10. 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 (London, England)*. 1992 May 9;339(8802):1138–9.
11. Delorme R, Moreno-De-Luca D, Gennetier A, Maier W, Chaste P, Mössner R, et al. Search for copy number variants in chromosomes 15q11-q13 and 22q11.2 in obsessive compulsive disorder. *BMC Med Genet*. 2010 Dec 21;11(1):100.
12. Gross SJ, Stosic M, McDonald-McGinn DM, Bassett AS, Norvez A, Dhamankar R, et al. Clinical experience with single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal screening for 22q11.2 deletion syndrome. *Ultrasound Obstet*

- Gynecol. 2016 Feb;47(2):177–83.
13. Shprintzen RJ. Velocardiofacial syndrome. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000 Dec;33(6):1217–40, vi.
  14. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):3–10.
  15. 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 Dec 28;80(5):531–2.
  16. Tang KL, Antshel KM, Fremont WP, Kates WR. Behavioral and Psychiatric Phenotypes in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2015 Oct;36(8):639–50.
  17. Sedláčková E. The syndrome of the congenitally shortened velum. The dual innervation of the soft palate. *Folia Phoniatr (Basel).* 1967;19(6):441–50.
  18. Greenberg F. DiGeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features. *J Med Genet.* 1993;30:803–6.
  19. Cayler GG. Cardiofacial Syndrome Congenital Heart Disease and Facial Weakness, a Hitherto Unrecognized Association. *Arch Dis Childh.* 1969;44.
  20. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, Sidoti EJ, Berkman MD, Argamaso R V, et al. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J.* 1978 Jan;15(1):56–62.
  21. Strong WB. Familial syndrome of right-sided aortic arch, mental deficiency, and facial dysmorphism. *J Pediatr.* 1968 Dec;73(6):882–8.
  22. 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 Oct;30(10):813–7.
  23. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet.* 1993 Oct;30(10):852–6.
  24. 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 Jul;125:79–91.
  25. Hu WF, Chahrour MH, Walsh CA. The Diverse Genetic Landscape of Neurodevelopmental Disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2014 Aug 31;15(1):195–213.
  26. Nord AS, Pattabiraman K, Visel A, Rubenstein JLR. Genomic Perspectives of Transcriptional Regulation in Forebrain Development. *Neuron.* 2015 Jan 7;85(1):27–47.

27. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet.* 1997 Oct;34(10):798–804.
28. Tan GM, Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP. Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (velocardiofacial syndrome). *Schizophr Res.* 2009 Dec;115(2–3):173–81.
29. Campbell LE, Daly E, Toal F, Stevens A, Azuma R, Catani M, et al. Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. *Brain.* 2006 May 1;129(5):1218–28.
30. Sundram F, Campbell LE, Azuma R, Daly E, Bloemen OJN, Barker GJ, et al. White matter microstructure in 22q11 deletion syndrome: a pilot diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry study of children and adolescents. *J Neurodev Disord.* 2010 Jun 5;2(2):77–92.
31. Kunwar A, Ramanathan S, Nelson J, Antshel KM, Fremont W, Higgins AM, et al. Cortical gyrification in velo-cardio-facial (22q11.2 deletion) syndrome: A longitudinal study. *Schizophr Res.* 2012 May;137(1–3):20–5.
32. van Amelsvoort T, Daly E, Henry J, Robertson D, Ng V, Owen M, et al. Brain Anatomy in Adults With Velocardiofacial Syndrome With and Without Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Nov 1;61(11):1085.
33. Kates WR, Antshel KM, Faraone S V, Fremont WP, Higgins AM, Shprintzen RJ, et al. Neuroanatomic predictors to prodromal psychosis in velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome): a longitudinal study. *Biol Psychiatry.* 2011 May 15;69(10):945–52.
34. Kates WR, Bansal R, Fremont W, Antshel KM, Hao X, Higgins AM, et al. Mapping Cortical Morphology in Youth With Velocardiofacial (22q11.2 Deletion) Syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011 Mar 1;50(3):272–282.e2.
35. Flahault A, Schaer M, Ottet M-C, Debbané M, Eliez S. Hippocampal volume reduction in chromosome 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS): A longitudinal study of morphometry and symptomatology. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2012 Jul 30;203(1):1–5.
36. Gothelf D, Hoefl F, Ueno T, Sugiura L, Lee AD, Thompson P, et al. Developmental changes in multivariate neuroanatomical patterns that predict risk for psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *J Psychiatr Res.* 2011 Mar;45(3):322–31.
37. Eliez S, Blasey CM, Menon V, White CD, Schmitt JE, Reiss AL. Functional brain imaging study of mathematical reasoning abilities in velocardiofacial syndrome (del22q11.2). *Genet Med.* 3(1):49–55.
38. Andersson F, Glaser B, Spiridon M, Debbané M, Vuilleumier P, Eliez S. Impaired Activation of Face Processing Networks Revealed by Functional Magnetic Resonance Imaging in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Biol Psychiatry.*

- 2008 Jan 1;63(1):49–57.
39. Debbané M, Lazouret M, Lagioia A, Schneider M, Van De Ville D, Eliez S. Resting-state networks in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: Associations with prodromal symptoms and executive functions. *Schizophr Res*. 2012 Aug;139(1–3):33–9.
  40. Fraguas D, Díaz-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 Jan 23;47(02):193–7.
  41. da Silva Alves F, Boot E, Schmitz N, Nederveen A, Vorstman J, Lavini C, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in 22q11 Deletion Syndrome. Yoshikawa T, editor. *PLoS One*. 2011 Jun 30;6(6):e21685.
  42. Antshel KM, Fremont W, Roizen NJ, Shprintzen R, Higgins AM, Dhamoon A, et al. ADHD, Major Depressive Disorder, and Simple Phobias Are Prevalent Psychiatric Conditions in Youth With Velocardiofacial Syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 May;45(5):596–603.
  43. Arnold PD, Siegel-Bartelt J, Cytrynbaum C, Teshima I, Schachar R. Velo-cardiofacial syndrome: Implications of microdeletion 22q11 for schizophrenia and mood disorders. *Am J Med Genet*. 2001 May 8;105(4):354–62.
  44. 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*. 2004 Apr 1;126B(1):99–105.
  45. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980–2013. *Int J Epidemiol*. 2014 Apr;43(2):476–93.
  46. Bertrán M, Tagle FP, Irrarázaval M. Manifestaciones psiquiátricas del síndrome de delección 22q11.2: una revisión de la literatura. *Neurología*. 2018 Mar;33(2):121–8.
  47. Biswas AB, Furniss F. Cognitive phenotype and psychiatric disorder in 22q11.2 deletion syndrome: A review. *Res Dev Disabil*. 2016 Jun;53–54:242–57.
  48. Jonas RK, Montojo CA, Bearden CE. The 22q11.2 Deletion Syndrome as a Window into Complex Neuropsychiatric Disorders Over the Lifespan. *Biol Psychiatry*. 2014 Mar 1;75(5):351–60.
  49. Monks S, Niarchou M, Davies AR, Walters JTR, Williams N, Owen MJ, et al. Further evidence for high rates of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res*. 2014 Mar;153(1–3):231–6.
  50. Vangkilde A, Olsen L, Hoeffding LK, Pedersen CB, Mortensen PB, Werge T, et al. Schizophrenia Spectrum Disorders in a Danish 22q11.2 Deletion Syndrome Cohort Compared to the Total Danish Population—A Nationwide Register Study. *Schizophr Bull*. 2016 May;42(3):824–31.

51. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Blumberg SJ. Estimated Prevalence of Autism and Other Developmental Disabilities Following Questionnaire Changes in the 2014 National Health Interview Survey. *Natl Health Stat Report*. 2015 Nov 13;(87):1–20.
52. 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 Oct;60(10):432–40.
53. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, DE Graaf R, 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 Oct;6(3):168–76.
54. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010 Jan 26;15(1):53–63.
55. Demmer DH, Hooley M, Sheen J, McGillivray JA, Lum JAG. Sex Differences in the Prevalence of Oppositional Defiant Disorder During Middle Childhood: a Meta-Analysis. *J Abnorm Child Psychol*. 2017 Feb 10;45(2):313–25.
56. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):271–87.
57. Tang SX, Yi JJ, Moore TM, Calkins ME, Kohler CG, Whinna DA, et al. Subthreshold psychotic symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Sep;53(9):991–1000.e2.
58. Baker KD, Skuse DH. Adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: psychopathology in an at-risk group. *Br J Psychiatry*. 2005 Feb 2;186(02):115–20.
59. Bassett AS, Chow EWC, AbdelMalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R. The Schizophrenia Phenotype in 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry*. 2003 Sep;160(9):1580–6.
60. Rees E, Walters JTR, Georgieva L, Isles AR, Chambert KD, Richards AL, et al. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry*. 2014 Feb 2;204(02):108–14.
61. Szatkiewicz JP, O'Dushlaine C, Chen G, Chambert K, Moran JL, Neale BM, et al. Copy number variation in schizophrenia in Sweden. *Mol Psychiatry*. 2014 Jul 29;19(7):762–73.
62. Owen MJ, Doherty JL. What can we learn from the high rates of schizophrenia in people with 22q11.2 deletion syndrome? *World Psychiatry*. 2016 Feb;15(1):23–5.
63. Vorstman J, Morcus M, Duijff S, Klaassen P, Heineman-de Boer J, Beemer F, et al. The 22q11.2 Deletion in Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006

- Sep;45(9):1104–13.
64. Bassett AS, Caluseriu O, Weksberg R, Young DA, Chow EWC. Catechol-O-methyl transferase and expression of schizophrenia in 73 adults with 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry*. 2007 May 15;61(10):1135–40.
  65. Gothelf D, Eliez S, Thompson T, Hinard C, Penniman L, Feinstein C, et al. COMT genotype predicts longitudinal cognitive decline and psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Neurosci*. 2005 Nov 23;8(11):1500–2.
  66. Paterlini M, Zakharenko SS, Lai W-S, 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 Nov 23;8(11):1586–94.
  67. El-Husseini AE-D, Brecht DS. Protein palmitoylation: a regulator of neuronal development and function. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Oct 1;3(10):791–802.
  68. Harris J. Leo Kanner and autism: a 75-year perspective. *Int Rev Psychiatry*. 2018 Jan 2;30(1):3–17.
  69. American Psychiatric Association. DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Editorial Médica Panamericana; 2014.
  70. Cervantes PE, Matson JL. Comorbid Symptomology in Adults with Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability. *J Autism Dev Disord*. 2015 Dec 9;45(12):3961–70.
  71. Fine SE, Weissman A, Gerdes M, Pinto-Martin J, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, et al. Autism Spectrum Disorders and Symptoms in Children with Molecularly Confirmed 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2005 Aug;35(4):461–70.
  72. 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 Sep 20;37(9):1776–86.
  73. Bassett AS, Costain G, Alan Fung WL, Russell KJ, Pierce L, Kapadia R, et al. Clinically detectable copy number variations in a Canadian catchment population of schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2010 Nov;44(15):1005–9.
  74. Levinson DF, Duan J, Oh S, Wang K, Sanders AR, Shi J, et al. Copy Number Variants in Schizophrenia: Confirmation of Five Previous Findings and New Evidence for 3q29 Microdeletions and VIPR2 Duplications. *Am J Psychiatry*. 2011 Mar;168(3):302–16.
  75. 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 Dec;142(1–3):99–107.
  76. Fiksinski AM, Breetvelt EJ, Duijff SN, Bassett AS, Kahn RS, Vorstman JAS. Autism Spectrum and psychosis risk in the 22q11.2 deletion syndrome. Findings

- from a prospective longitudinal study. *Schizophr Res.* 2017 Oct;188:59–62.
77. Niarchou M, Martin J, Thapar A, Owen MJ, Bree MBM van den. The clinical presentation of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 2015 Dec;168(8):730.
  78. Zagursky K, Weller RA, Jessani N, Abbas J, Weller EB. Prevalence of ADHD in children with velocardiofacial syndrome: a preliminary report. *Curr Psychiatry Rep.* 2006 Apr;8(2):102–7.
  79. Bravo M. Caracterización fenotípica de una muestra clínica de pacientes con síndrome de delección 22q11. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid; 2017.
  80. Antshel KM, Faraone S V, 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 Jul 26;11(1):64–73.
  81. Ahuja A, Martin J, Langley K, Thapar A. Intellectual Disability in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Pediatr.* 2013 Sep;163(3):890–895.e1.
  82. Niarchou M, Calkins ME, Moore TM, Tang SX, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms and Psychosis in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Schizophr Bull.* 2017 Oct 10;
  83. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015 Sep;17(3):327–35.
  84. Mahle WT, Crisalli J, Coleman K, Campbell RM, Tam VKH, Vincent RN, et al. Deletion of chromosome 22q11.2 and outcome in patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg.* 2003 Aug;76(2):567–71.
  85. 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 Jul 19;21(7):379–85.
  86. Antshel KM, Shprintzen R, Fremont W, Higgins AM, Faraone S V, Kates WR. Cognitive and psychiatric predictors to psychosis in velocardiofacial syndrome: a 3-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010 Apr;49(4):333–44.
  87. Bigler ED. Neuropsychological testing defines the neurobehavioral significance of neuroimaging-identified abnormalities. *Arch Clin Neuropsychol.* 2001 Apr;16(3):227–36.
  88. Swillen A. The importance of understanding cognitive trajectories: the case of 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Opin Psychiatry.* 2016 Mar;29(2):133–7.
  89. Tobia V, Brigstocke S, Hulme C, Snowling MJ. Developmental changes in the cognitive and educational profiles of children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2018 Jan;31(1):e177–81.

90. Duijff SN, Klaassen PWJ, de Veye HFNS, Beemer FA, Sinnema G, Vorstman JAS. Cognitive development in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry*. 2012 Jun 2;200(06):462–8.
91. Vo OK, McNeill A, Vogt KS. The psychosocial impact of 22q11 deletion syndrome on patients and families: A systematic review. *Am J Med Genet A*. 2018 Oct;176(10):2215–25.
92. Butcher NJ, Chow EWC, Costain G, Karas D, Ho A, Bassett AS. Functional outcomes of adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2012 Oct 28;14(10):836–43.
93. 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 Jun;34(6):453–8.
94. Golding-Kushner KJ, Weller G, Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: language and psychological profiles. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1985;5(3):259–66.
95. Moss EM, Batshaw ML, Solot CB, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: A complex pattern. *J Pediatr*. 1999 Feb;134(2):193–8.
96. De Smedt B, Devriendt K, Fryns J-P, Vogels A, Gewillig M, Swillen A. Intellectual abilities in a large sample of children with Velo-Cardio-Facial Syndrome: an update. *J Intellect Disabil Res*. 2007 Sep;51(9):666–70.
97. Swillen A, Vandeputte L, Cracco J, Maes B, Ghesquière 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 Dec 1;5(4):230–41.
98. Rourke BP, Del Dotto JE, Rourke SB, Casey JE. Nonverbal learning disabilities: The syndrome and a case study. *J Sch Psychol*. 1990 Dec 1;28(4):361–85.
99. Bearden CE, Woodin MF, Wang PP, Moss E, McDonald-McGinn D, Zackai E, et al. The Neurocognitive Phenotype of the 22Q11.2 Deletion Syndrome: Selective Deficit in Visual-Spatial Memory. *J Clin Exp Neuropsychol (Neuropsychology, Dev Cogn Sect A)*. 2001 Aug 1;23(4):447–64.
100. Moberg PJ, Richman MJ, Roalf DR, Morse CL, Graefe AC, Brennan L, et al. Neurocognitive Functioning in Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome: A Meta-Analytic Review. *Behav Genet*. 2018 Jul 19;48(4):259–70.
101. Roizen NJ, Antshel KM, Fremont W, AbdulSabur N, Higgins AM, Shprintzen RJ, et al. 22q11.2DS Deletion Syndrome: Developmental Milestones in Infants and Toddlers. *J Dev Behav Pediatr*. 2007 Apr;28(2):119–24.
102. Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdóttir S, Gillberg C. Chromosome 22q11 deletion syndrome (CATCH 22): neuropsychiatric and neuropsychological aspects. *Dev Med Child Neurol*. 2002 Jan;44(1):44–50.

103. Stern W. *The Psychological Methods of Intelligence Testing* Warwick and York. Baltimore; 1912.
104. Antshel KM, Fremont W, Kates WR. The neurocognitive phenotype in velocardio-facial syndrome: A developmental perspective. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):43–51.
105. Henry JC, van Amelsvoort T, Morris RG, Owen MJ, Murphy DGM, Murphy KC. An investigation of the neuropsychological profile in adults with velocardio-facial syndrome (VCFS). *Neuropsychologia.* 2002;40(5):471–8.
106. Antshel KM, AbdulSabur N, Roizen N, Fremont W, Kates WR. Sex Differences in Cognitive Functioning in Velocardiofacial Syndrome (VCFS). *Dev Neuropsychol.* 2005 Dec;28(3):849–69.
107. 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 Jan 1;16(1):83–91.
108. Shashi V, Keshavan M, Kaczorowski J, Schoch K, Lewandowski KE, McConkie-Rosell A, et al. Socioeconomic status and psychological function in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: implications for genetic counseling. *J Genet Couns.* 2010 Oct;19(5):535–44.
109. Olszewski AK, Radoeva PD, Fremont W, Kates WR, Antshel KM. Is child intelligence associated with parent and sibling intelligence in individuals with developmental disorders? An investigation in youth with 22q11.2 deletion (velocardio-facial) syndrome. *Res Dev Disabil.* 2014 Dec 1;35(12):3582–90.
110. 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 Apr;164(4):663–9.
111. Green T, Gothelf D, Glaser B, Debbane M, Frisch A, Kotler M, et al. Psychiatric Disorders and Intellectual Functioning Throughout Development in Velocardiofacial (22q11.2 Deletion) Syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009 Nov;48(11):1060–8.
112. De Vega M. *Introducción a la Psicología Cognitiva.* Madrid: Alianza Editorial; 1984.
113. Posner MI, Dehaene S. Attentional networks. *Trends Neurosci.* 1994 Feb;17(2):75–9.
114. Posner MI, Petersen SE. The Attention System of the Human Brain. *Annu Rev Neurosci.* 1990 Mar;13(1):25–42.
115. Posner MI, Rothbart MK. Attentional Mechanisms and Conscious Experience. In: *The Neuropsychology of Consciousness.* Elsevier; 1992. p. 91–111.
116. Sohlberg MM, Mateer CA. Effectiveness of an attention-training program. *J Clin*

- Exp Neuropsychol. 1987 Apr 4;9(2):117–30.
117. Lewandowski KE, Shashi V, Berry PM, Kwapil TR. Schizophrenic-like neurocognitive deficits in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Jan 5;144B(1):27–36.
  118. Furniss F, Biswas AB, Gumber R, Singh N. Cognitive phenotype of velocardiofacial syndrome: A review. *Res Dev Disabil.* 2011 Nov;32(6):2206–13.
  119. Howley SA, Prasad SE, Pender NP, Murphy KC. Relationship between reaction time, fine motor control, and visual–spatial perception on vigilance and visual-motor tasks in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Res Dev Disabil.* 2012 Sep;33(5):1495–502.
  120. D.L. Tulving ES. *What are the memory systems of 1994?* London: MIT Press; 1994.
  121. Sanders AFP, Hobbs DA, Stephenson DD, Laird RD, Beaton EA. Working Memory Impairments in Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: The Roles of Anxiety and Stress Physiology. *J Autism Dev Disord.* 2017 Apr 12;47(4):992–1005.
  122. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2002 Mar 1;3(3):201–15.
  123. Campbell LE, Azuma R, Ambery F, Stevens A, Smith A, Morris RG, et al. Executive Functions and Memory Abilities in Children With 22q11.2 Deletion Syndrome. *Aust New Zeal J Psychiatry.* 2010 Apr;44(4):364–71.
  124. Bearden CE, Woodin MF, Wang PP, Moss E, McDonald-McGinn D, Zackai E, et al. The Neurocognitive Phenotype of the 22Q11.2 Deletion Syndrome: Selective Deficit in Visual-Spatial Memory. *J Clin Exp Neuropsychol (Neuropsychology, Dev Cogn Sect A).* 2001 Aug 1;23(4):447–64.
  125. Harlow JM. Recovery from the Passage of an Iron Bar through the Head. *Publications of the Massachusetts Medical Society* 2; 1868. 327-347 p.
  126. Luria AR. *El cerebro en acción.* 5 ed. Barcelona: Martínez-roca; 1988.
  127. Luria AR, Pribram KH, Homskey ED. An experimental analysis of the behavioral disturbance produced by a left frontal arachnoidal endothelioma (meningioma). *Neuropsychologia.* 1964 Dec 1;2(4):257–80.
  128. Lezak MD. The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol.* 1982;17:281–97.
  129. Tirapu-Ustárrroz J, Luna-Lario P. *Neuropsicología de las funciones ejecutivas.*
  130. Verdejo-García, A Bechara A. *Neuropsicología de las funciones ejecutivas.* 22nd ed. *Psicothema*; 2010. 227-35 p.

131. Tirapu-Ustarroz J, Cordero-Andres P, Luna-Lario P, Hernaez-Goni P. [Proposed model of executive functions based on factorial analyses]. *Rev Neurol*. 2017 Jan 16;64(2):75–84.
132. Goldenberg PC, Calkins ME, Richard J, McDonald-McGinn D, Zackai E, Mitra N, et al. Computerized neurocognitive profile in young people with 22q11.2 deletion syndrome compared to youths with schizophrenia and at-risk for psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012 Jan;159B(1):87–93.
133. Gold JM, Harvey PD. Cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 1993 Jun;16(2):295–312.
134. Aloia MS, Gourovitch ML, Weinberger DR, Goldberg TE. An investigation of semantic space in patients with schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*. 1996 Jul 26;2(04):267.
135. Gooding DC, Kwapil TR, Tallent KA. Wisconsin Card Sorting Test deficits in schizotypic individuals. *Schizophr Res*. 1999 Dec 21;40(3):201–9.
136. Diwadkar VA, Montrose DM, Dworakowski D, Sweeney JA, Keshavan MS. Genetically predisposed offspring with schizotypal features: An ultra high-risk group for schizophrenia? *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2006 Mar 1;30(2):230–8.
137. McCabe K, Atkinson R, Cooper G, Melville J, Harris J, Schall U, et al. Pre-pulse inhibition and antisaccade performance indicate impaired attention modulation of cognitive inhibition in 22q11.2 deletion syndrome (22q11DS). *J Neurodev Disord*. 2014;6(1):38.
138. Shapiro HM, Tassone F, Choudhary NS, Simon TJ. The development of cognitive control in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Front Psychol*. 2014 Jun 10;5:566.
139. Baddeley A. Working memory. *Science*. 1992 Jan 31;255(5044):556–9.
140. Baddeley A, Hitch G. Working Memory. Recent advances in learning and motivation. 8th ed. Bower GA, editor. New York: Academic Press; 1974. 47-90 p.
141. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*. 2000 Nov 1;4(11):417–23.
142. Maeder J, Schneider M, Bostelmann M, Debbané M, Glaser B, Menghetti S, et al. Developmental trajectories of executive functions in 22q11.2 deletion syndrome. *J Neurodev Disord*. 2016;8:10.
143. Azuma R, Daly EM, Campbell LE, Stevens AF, Deeley Q, Giampietro V, et al. Visuospatial working memory in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome; an fMRI study. *J Neurodev Disord*. 2009 Mar 5;1(1):46–60.
144. Harrell W, Zou L, Englander Z, Hooper SR, Keshavan MS, Song A, et al. Frontal Hypoactivation During a Working Memory Task in Children With 22q11

- Deletion Syndrome. *J Child Neurol*. 2017 Jan 4;32(1):94–9.
145. Woodin M, Wang PP, Aleman D, McDonald-McGinn D, Zackai E, Moss E. Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genet Med*. 2001;3(1):34–9.
146. Cai X, Kaiser AP, Hancock TB. Parent and Teacher Agreement on Child Behavior Checklist Items in a Sample of Preschoolers From Low-Income and Predominantly African American Families. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2004 May;33(2):303–12.
147. Youngstrom E, Loeber R, Stouthamer-Loeber M. Patterns and correlates of agreement between parent, teacher, and male adolescent ratings of externalizing and internalizing problems. *J Consult Clin Psychol*. 2000 Dec;68(6):1038–50.
148. Verhulst FC, Akkerhuis GW. Agreement between parents' and teachers' ratings of behavioral/emotional problems of children aged 4-12. *J Child Psychol Psychiatry*. 1989 Jan;30(1):123–36.
149. Wray E, Shashi V, Schoch K, Curtiss K, Hooper SR. Discrepancies in parent and teacher ratings of social-behavioral functioning of children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: implications for assessment. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2013 Sep;118(5):339–52.
150. Duijff SN, Klaassen PWJ, Swanenburg de Veye HFN, Beemer FA, Sinnema G, Vorstman JAS. Cognitive and behavioral trajectories in 22q11DS from childhood into adolescence: A prospective 6-year follow-up study. *Res Dev Disabil*. 2013 Sep;34(9):2937–45.
151. Jansen PW, Duijff SN, Beemer FA, Vorstman JAS, Klaassen PWJ, Morcus MEJ, et al. Behavioral problems in relation to intelligence in children with 22q11.2 deletion syndrome: A matched control study. *Am J Med Genet Part A*. 2007 Mar 15;143A(6):574–80.
152. Sobin C, Kiley-Brabeck K, Monk SH, Khuri J, Karayiorgou M. Sex differences in the behavior of children with the 22q11 deletion syndrome. *Psychiatry Res*. 2009 Mar 31;166(1):24–34.
153. Scherer NJ, D'Antonio LL, Kalbfleisch JH. Early speech and language development in children with velocardiofacial syndrome. *Am J Med Genet*. 1999 Dec 15;88(6):714–23.
154. Glaser B, Mumme DL, Blasey C, Morris MA, Dahoun SP, Antonarakis SE, et al. Language skills in children with velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *J Pediatr*. 2002 Jun;140(6):753–8.
155. Van Den Heuvel E, Manders E, Swillen A, Zink I. Atypical language characteristics and trajectories in children with 22q11.2 deletion syndrome. *J Commun Disord*. 2018 Sep 5;75:37–56.
156. Campbell L, McCabe K, Leadbeater K, Schall U, Loughland C, Rich D. Visual scanning of faces in 22q11.2 deletion syndrome: Attention to the mouth or the

- eyes? *Psychiatry Res.* 2010 May 15;177(1–2):211–5.
157. Norkett EM, Lincoln SH, Gonzalez-Heydrich J, D’Angelo EJ. Social cognitive impairment in 22q11 deletion syndrome: A review. *Psychiatry Res.* 2017 Jul;253:99–106.
158. Campbell LE, McCabe KL, Melville JL, Strutt PA, Schall U. Social cognition dysfunction in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome (velo-cardio-facial syndrome): relationship with executive functioning and social competence/functioning. *J Intellect Disabil Res.* 2015 Sep;59(9):845–59.
159. Chow EWC, Watson M, Young DA, Bassett AS. Neurocognitive profile in 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006 Oct;87(1–3):270–8.
160. Ferrer E, McArdle JJ, Shaywitz BA, Holahan JM, Marchione K, Shaywitz SE. Longitudinal models of developmental dynamics between reading and cognition from childhood to adolescence. *Dev Psychol.* 2007 Nov;43(6):1460–73.
161. Antshel KM, Fremont W, Ramanathan S, Kates WR. Predicting Cognition and Psychosis in Young Adults With 22q11.2 Deletion Syndrome. *Schizophr Bull.* 2016 Oct 25;sbw135.
162. Semrud-Clikeman M, Harder L. Neuropsychological Correlates of Written Expression in College Students With ADHD. *J Atten Disord.* 2011 Apr 2;15(3):215–23.
163. Altemeier L, Jones J, Abbott RD, Berninger VW. Executive Functions in Becoming Writing Readers and Reading Writers: Note Taking and Report Writing in Third and Fifth Graders. *Dev Neuropsychol.* 2006 Feb;29(1):161–73.
164. Hamsho N, Antshel KM, Eckert TL, Kates WR. Childhood predictors of written expression in late adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: a longitudinal study. *J Intellect Disabil Res.* 2017 May;61(5):501–11.
165. Wang PP, Woodin MF, Kreps-Falk R, Moss EM. Research on behavioral phenotypes: velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *Dev Med Child Neurol.* 2000 Jun;42(6):422–7.
166. Roizen NJ, Higgins AM, Antshel KM, Fremont W, Shprintzen R, Kates WR. 22q11.2 deletion syndrome: are motor deficits more than expected for IQ level? *J Pediatr.* 2010 Oct;157(4):658–61.
167. Swillen A, Devriendt K, Legius E, Prinzie P, Vogels A, Ghesquière P, et al. The behavioural phenotype in velo-cardio-facial syndrome (VCFS): from infancy to adolescence. *Genet Couns.* 1999;10(1):79–88.
168. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H. Children’s Self-Reported Psychotic Symptoms and Adult Schizophreniform Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Nov 1;57(11):1053.
169. McClellan J, Breiger D, McCurry C, Hlastala SA. Premorbid functioning in

- early-onset psychotic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003 Jun;42(6):666–72.
170. Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*. 2004 Sep 1;56(5):301–7.
171. Bliksted V, Fagerlund B, Weed E, Frith C, Videbech P. Social cognition and neurocognitive deficits in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014 Mar 1;153(1–3):9–17.
172. Kravariti E, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Murray RM, Frangou S. The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function in adolescents with recent onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003 Jun 1;61(2–3):137–48.
173. Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Gitlin M, Subotnik KL, Snyder KS, et al. The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;382:58–64.
174. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, et al. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Jul;48(7):618–24.
175. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998 Jul;12(3):426–45.
176. Green MF, Horan WP. Social Cognition in Schizophrenia. *Curr Dir Psychol Sci*. 2010 Aug 11;19(4):243–8.
177. Kumra S, Wiggs E, Bedwell J, Smith AK, Arling E, Albus K, et al. Neuropsychological deficits in pediatric patients with childhood-onset schizophrenia and psychotic disorder not otherwise specified. *Schizophr Res*. 2000 Apr 7;42(2):135–44.
178. Hans SL, Auerbach JG, Styr B, Marcus J. Offspring of parents with schizophrenia: mental disorders during childhood and adolescence. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):303–15.
179. Welham J, Scott J, Williams GM, Najman JM, Bor W, O’Callaghan M, et al. The antecedents of non-affective psychosis in a birth-cohort, with a focus on measures related to cognitive ability, attentional dysfunction and speech problems. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Apr;121(4):273–9.
180. Sommer IE, Bearden CE, van Dellen E, Breetvelt EJ, Duijff SN, Majer K, et al. Early interventions in risk groups for schizophrenia: what are we waiting for? *npj Schizophr*. 2016 Nov 9;2(1):16003.
181. van Amelsvoort T, Zinkstok J, Figuee M, Daly E, Morris R, Owen MJ, et al. Effects of a functional COMT polymorphism on brain anatomy and cognitive function in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Psychol Med*. 2008 Jan 10;38(01):89–100.

182. AMELSVOORT T, Henry J, Morris R, Owen M, Linszen D, Murphy K, et al. Cognitive deficits associated with schizophrenia in velo-cardio-facial syndrome. *Schizophr Res.* 2004 Oct 1;70(2–3):223–32.
183. Campbell LE, Stevens AF, McCabe K, Cruickshank L, Morris RG, Murphy DGM, et al. Is theory of mind related to social dysfunction and emotional problems in 22q11.2 deletion syndrome (velo-cardio-facial syndrome)? *J Neurodev Disord.* 2011 Jun 5;3(2):152–61.
184. Vorstman JA, Breetvelt EJ, Hillegers MH, Scheepers FE. [Psychosis: recognising the symptoms and disorders in children and adolescents]. *Tijdschr Psychiatr.* 2015;57(12):928–32.
185. Cooper S-A, Smiley E, Morrison J, Williamson A, Allan L. Mental ill-health in adults with intellectual disabilities: prevalence and associated factors. *Br J Psychiatry.* 2007 Jan 2;190(01):27–35.
186. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Oct;59(10):921–8.
187. Murphy KC, Owen MJ. Velo-cardio-facial syndrome: a model for understanding the genetics and pathogenesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2001 Nov;179:397–402.
188. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, Morrison AP, Kendall T. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013 Jan 18;346:f185.
189. Yuen T, Chow EWC, Silversides CK, Bassett AS. Premorbid adjustment and schizophrenia in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res.* 2013 Dec;151(1–3):221–5.
190. Kramer MS, Boivin JF. Toward an “unconfounded” classification of epidemiologic research design. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov’t]. *J Chronic Dis.* 1987;40(7):683–8.
191. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–4.
192. Hollingshead AB, Redlich FC. Social class and mental illness: a community study. 1958. *Am J Public Health.* 2007 Oct;97(10):1756–7.
193. Lewis SW, Murray RM. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1987 Jan 1;21(4):413–21.
194. 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 Jul;36(7):980–8.

195. First MB, Spitzer, Robert, L, Gibbon, M, Williams, Janet BW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P). Research B, editor. New York: New York State Psychiatric Institute; 2002.
196. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles. Burlington: VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families; 2001.
197. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel R. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *Br J Psychiatry*. 2005 Oct 2;187(04):366–71.
198. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007 Jul;4(7):28–37.
199. Pereña J Santamaría P. SCQ. Cuestionario de Comunicación Social. Madrid, España: TEA Ediciones; 2005.
200. Berument SK, Rutter M, Lord C, Pickles A, Bailey A. Autism screening questionnaire: diagnostic validity. *Br J Psychiatry*. 1999 Nov;175:444–51.
201. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56–62.
202. Ramos-Brieva JA, Cordero A. [Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 14(4):324–34.
203. Kovacs M. The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull*. 1985;21(4):995–8.
204. Del Barrio V, Roa ML, Olmedo M, Colodrón F. Primera adaptación del CDI-S a población española [First adaptation of the CDI-S for Spanish population]. *Acción Psicológica*. 2002 Sep 9;1(3):263–72.
205. Del Barrio V, Carrasco MA. CDI. Inventario de depresión infantil. Manual. María Kovacs. Madrid, España: TEA Ediciones; 2004.
206. Keith Connors C. Connors' Rating Scales. Toronto: MHS Assessments; 1989.
207. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. American Psychiatric Association; 2000. 943 p.
208. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983 Nov;40(11):1228–31.
209. 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 May;159(5):863–5.
210. 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.
  211. 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.
  212. Peralta V, Cuesta MJ. [Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 22(4):171–7.
  213. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
  214. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Dec 15;72(1):29–39.
  215. Reitan RM. Manual for administration of Neuropsychological Tests Batteries for Adults and Children. Tucson, AZ: Neuropsychology Press; 1979.
  216. Adams W, Sheslow D. WRAVMA. Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities. Pearson; 1995.
  217. Conners K, Staff M. Conners' continuous performance test (CPT II): Technical guide and software manual. Multi-Health Systems; 2000.
  218. Portellano JA, Martínez R, Zumárraga L. ENFEN. Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños. Madrid, España: TEA Ediciones; 2009.
  219. Battery AIT. Manual of directions and scoring. Washington D.C.: War Department, Adjutant General's Office; 1944.
  220. Reitan RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation. 2nd Edn. Tuscon, AZ: Neuropsychology Press; 1993.
  221. Mitrushina MN, Boone KB, D'Elia L. Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment. Nueva York/Oxford: Oxford University Press; 1999.
  222. Seisdedos N, Corral S, Cordero A, de la Cruz MV, Hernández MV, Pereña J. WAIS-III, Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III. Manual de Aplicación y Corrección. Madrid, España: TEA Ediciones; 2001.
  223. De la Guía E, Hernandez A, Paradell E, Vallar F. WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual de Aplicación y Corrección. Madrid, España: Pearson Educación; 2012.

224. Corral S, Arribas D, Santamaría P, Sueiro MJ, Pereña J. WISC-IV, Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños-IV. Manual de Aplicación y Corrección. Madrid, España: TEA Ediciones; 2005.
225. Corral S, Arribas D, Santamaría P, Sueiro MJ, Pereña J. WISC-IV, Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños-IV. Manual Técnico y de Interpretación. Madrid, España: TEA Ediciones; 2005.
226. Corral S, Fernández-Pinto I, Arribas D, Sánchez F, Santamaría P. WPPSI-III, Escala de Inteligencia de Wechsler para Preescolar y Primaria-III. Manual de Aplicación y Corrección. Madrid, España: TEA Ediciones; 2009.
227. Golden CJ. STROOP: Test de colores y palabras. Madrid, España: TEA Ediciones; 2001.
228. De la Serna E, Mayoral M, Baeza I, Arango C, Andrés P, Bombin I, et al. Cognitive Functioning in Children and Adolescents in Their First Episode of Psychosis. *J Nerv Ment Dis.* 2010 Feb;198(2):159–62.
229. Zabala A, Rapado M, Arango C, Robles O, de la Serna E, González C, et al. Neuropsychological functioning in early-onset first-episode psychosis: comparison of diagnostic subgroups. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010 Apr 19;260(3):225–33.
230. De la Cruz MV. Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Madrid, España: TEA Ediciones; 2001.
231. Benedet MJ, Alejandro MA. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. Madrid, España: TEA Ediciones; 1998.
232. Benedet MJ, Alejandro MA, Pamos A. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil. Madrid, España: TEA Ediciones; 2001.
233. Delis D, Kramer J, Kaplan E, Ober B. California Verbal Learning Test. San Antonio: The Psychological Corporation; 1987.
234. Santamaría P, Fernández I. RIAS. Escala de Inteligencia de Reynolds. Madrid, España: TEA Ediciones; 2009.
235. Gold JM, Carpenter C, Randolph C, Goldberg TE, Weinberger DR. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1997 Feb;54(2):159–65.
236. González-Ortega I, de los Mozos V, Echeburúa E, Mezo M, Besga A, Ruiz de Azúa S, et al. Working memory as a predictor of negative symptoms and functional outcome in first episode psychosis. *Psychiatry Res.* 2013 Mar;206(1):8–16.
237. Cuetos F, Rodríguez B, Ruano E. PROLEC. Batería de evaluación de los Procesos lectores de los niños de Educación Primaria. Madrid, España: TEA Ediciones; 1996.

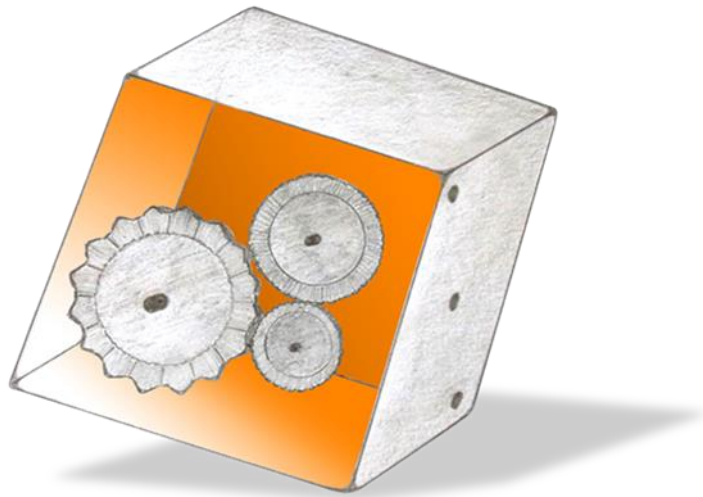
238. Ramos JL, Cuetos F. PROLEC-SE. Evaluación de los procesos lectores en alumnos del tercer ciclo de Educación Primaria y Educación Secundaria Obligatoria. Madrid, España: TEA Ediciones; 2011.
239. Cuetos F, Ramos JL, Ruano E. PROESC. Batería de evaluación de los Procesos de escritura. Madrid, España: TEA Ediciones; 2004.
240. Heaton RK, Grant I, Matthews CG. Comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan Battery: Demographic corrections research findings, and clinical applications. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1991.
241. MD L. Neuropsychological Assessment. 3. New York NY: Oxford University Press; 1995.
242. Townsend LA, Malla AK, Norman RM. Cognitive functioning in stabilized first-episode psychosis patients. *Psychiatry Res.* 2001 Nov 1;104(2):119–31.
243. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *Am J Psychiatry.* 2010 Jun;167(6):686–93.
244. Gupta S. The relevance of confidence interval and P-value in inferential statistics. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(1):143.
245. Altman DG. *Statistics with confidence: confidence intervals and statistical guidelines.* BMJ Books; 2000. 240 p.
246. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, et al. The Psychosis High-Risk State. *JAMA Psychiatry.* 2013 Jan 1;70(1):107.
247. 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.
248. Faber G, Smid HGOM, Van Gool AR, Wiersma D, Van Den Bosch RJ. The effects of guided discontinuation of antipsychotics on neurocognition in first onset psychosis. *Eur Psychiatry.* 2012 May;27(4):275–80.
249. 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.
250. Crow TJ. A theory of the origin of cerebral asymmetry: Epigenetic variation superimposed on a fixed right-shift. *Laterality Asymmetries Body, Brain Cogn.* 2010 May;15(3):289–303.
251. Beaton AA. The lateralized brain: the neuroscience and evolution of hemispheric asymmetries. *Laterality Asymmetries Body, Brain Cogn.* 2018 Jul 17;1–4.

252. García B. Influencia de la lateralidad en la percepción y la psicomotricidad a los 4 años. 2012 Nov 5;
253. Niarchou M, Martin J, Thapar A, Owen MJ, van den Bree MBM. The clinical presentation of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015 Dec;168(8):730–8.
254. Niklasson L, Gillberg C. The neuropsychology of 22q11 deletion syndrome. A neuropsychiatric study of 100 individuals. *Res Dev Disabil*. 2010 Jan;31(1):185–94.
255. Collins DW, Kimura D. A large sex difference on a two-dimensional mental rotation task. *Behav Neurosci*. 1997 Aug;111(4):845–9.
256. Kaufman AS, McLean JE, Kaufman-Packer JL, Reynolds CR. Is the pattern of intellectual growth and decline across the adult life span different for men and women? *J Clin Psychol*. 1991 Nov;47(6):801–12.
257. Prinzie P, Swillen A, Maes B, Onghena P, Vogels A, Van Hooste A, et al. Parenting, family contexts, and personality characteristics in youngsters with VCFS. *Genet Couns*. 2004;15(2):141–57.
258. Hackman DA, Farah MJ. Socioeconomic status and the developing brain. *Trends Cogn Sci*. 2009 Feb;13(2):65–73.
259. Singhmanoux A, Richards M, Marmot M. Socioeconomic Position across the Lifecourse: How Does it Relate to Cognitive Function in Mid-life? *Ann Epidemiol*. 2005 Sep;15(8):572–8.
260. Turkheimer E, Haley A, Waldron M, D’Onofrio B, Gottesman II. Socioeconomic Status Modifies Heritability of IQ in Young Children. *Psychol Sci*. 2003 Nov 17;14(6):623–8.
261. Weikart DP. Changing Early Childhood Development through Educational Intervention. *Prev Med (Baltim)*. 1998 Mar;27(2):233–7.
262. Fernald LC, Gertler PJ, Neufeld LM. Role of cash in conditional cash transfer programmes for child health, growth, and development: an analysis of Mexico’s Oportunidades. *Lancet*. 2008 Mar 8;371(9615):828–37.
263. Schneider M, Armando M, Pontillo M, Vicari S, Debbané M, Schultze-Lutter F, et al. Ultra high risk status and transition to psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *World Psychiatry*. 2016 Oct;15(3):259–65.
264. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RKR, et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. 2015 Mar;30(3):405–16.
265. Cannon M, Jones P, Huttunen MO, Tanskanen A, Huttunen T, Rabe-Hesketh S, et al. School Performance in Finnish Children and Later Development of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 May 1;56(5):457.

266. Tassé MJ, Luckasson R, Schalock RL. The Relation Between Intellectual Functioning and Adaptive Behavior in the Diagnosis of Intellectual Disability. *Intellect Dev Disabil.* 2016 Dec;54(6):381–90.
267. Kok L, van der Waa A, Klip H, Staal W. The effectiveness of psychosocial interventions for children with a psychiatric disorder and mild intellectual disability to borderline intellectual functioning: A systematic literature review and meta-analysis. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2016 Jan 28;21(1):156–71.
268. Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, Kalidindi M, Arroyo-Manzano D, Asztalos E, et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018 Jan;125(1):16–25.
269. Yang L, Zhan G, Ding J, Wang H, Ma D, Huang G, et al. Psychiatric Illness and Intellectual Disability in the Prader–Willi Syndrome with Different Molecular Defects - A Meta Analysis. Veitia RA, editor. *PLoS One.* 2013 Aug 14;8(8):e72640.
270. DEKKER MC, KOOT HM. DSM-IV Disorders in Children With Borderline to Moderate Intellectual Disability. I: Prevalence and Impact. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003 Aug 1;42(8):915–22.
271. Verhulst FC, Ende J van der, Ferdinand RF, Kasius MC. The Prevalence of DSM-III-R Diagnoses in a National Sample of Dutch Adolescents. *Arch Gen Psychiatry.* 1997 Apr 1;54(4):329.
272. Hooper SR, Curtiss K, Schoch K, Keshavan MS, Allen A, Shashi V. A longitudinal examination of the psychoeducational, neurocognitive, and psychiatric functioning in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Res Dev Disabil.* 2013 May;34(5):1758–69.
273. David AS, Malmberg A, Brandt L, Allebeck P, Lewis G. IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychol Med.* 1997 Nov;27(6):1311–23.
274. Ballesteros A, Sánchez-Torres AM, López-Ilundain JM, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto AM, et al. Is cognitive impairment associated with antipsychotic dose and anticholinergic equivalent loads in first-episode psychosis? *Psychol Med.* 2018 Oct 14;48(13):2247–56.
275. Albert AB, Abu-Ramadan T, Kates WR, Fremont W, Antshel KM. Childhood Executive Functioning Predicts Young Adult Outcomes in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Int Neuropsychol Soc.* 2018 Oct;24(9):905–16.



# ANEXOS





## ANEXOS

### Anexo 1: Resumen de los estudios sobre características neuropsicológicas en el síndrome de delección 22q11.2 incluidos en la tesis

**Tabla 18** Descripción de los estudios sobre características neuropsicológicas en pacientes con SD22q11.2 incluidos en la tesis

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
Ann Swillen y McDonald-McGinn, 2015 (6)	- Revisión	Inteligencia		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nivel intelectual en rango límite (CI: 70-84).</li> <li>- 1/3 con discapacidad intelectual (DI) leve a moderada.</li> <li>- Los niveles más severos de DI son más frecuentes en adultos.</li> </ul>
Henry et al., 2002 (105)	- Transversal: n=19 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 35.16; 14 mujeres y 5 hombres) y n=8 controles (edad media: 34.95; 4 hombres y 15 mujeres)	Inteligencia, visopercepción, atención y FE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)</li> <li>- The Doors and People Test of Visual and Verbal Recall and Recognition.</li> <li>- Dos subtests de la Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), Logical Memory (recuerdo inmediato y demorado de dos historias breves) y Paired Associates sub-tests.</li> <li>- The Visual Space and Object Perception Battery (VOSP).</li> <li>- Torre de Londres computarizada</li> <li>- Executive Golf Task.</li> <li>- The Controlled Oral Word Association Test.</li> </ul>	- Los adultos con SD22q11.2 manifestaban dificultades en la capacidad visoperceptiva, en resolución de problemas y planificación (Torre de Londres) y en pensamiento abstracto y social (Comprensión WAIS-R).

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- The Weigl test.</li> <li>- The Continuous Performance Test (CPT).</li> </ul>	
Antshel, AbdulSabur, Roizen, Fremont, y Kates, 2005 (106)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: 6 grupos: 1) n=50 chicos con SD22q1.2 edad media: 11.1; 2) n=40 chicas con SD22q11.2 edad media: 10.8; 3) n=13 hermanos de pacientes edad media: 12.3; 4) n=17 hermanas de pacientes, edad media: 12.2; 5) n=28 controles chicos, edad media: 10.7; 6) n= 19 controles chicas, edad media: 9.2</li> </ul>	Inteligencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children–3rd edition (WISC-III).</li> <li>- Wechsler Individual Achievement Test–2nd edition (WIAT-II).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los niños con SD22q11.2 manifiestan mayor afectación cognitiva que las niñas.</li> <li>- Los resultados de diferencias de sexo en el SD22q11.2 son más sólidos en el dominio no verbal.</li> <li>- Asociación negativa entre la edad y el funcionamiento cognitivo en las niñas con SD22q11.2 pero no en los niños.</li> </ul>
Gothelf et al., 2005 (65)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal: n=24 sujetos con SD22q11.2 y n=23 sujetos con retraso del desarrollo idiopático. Evaluados en dos momentos temporales</li> </ul>	Inteligencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scale</li> <li>- The Clinical Evaluation of Language Fundamentals–III (CELF-III).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El (COMT (L)), factor de riesgo para la disminución del volumen cortical prefrontal y la cognición, así como para el desarrollo consecuente de síntomas psicóticos durante la adolescencia.</li> <li>- El SD22q11.2 es un modelo prometedor para identificar biomarcadores relacionados con el desarrollo de la esquizofrenia.</li> </ul>
Shashi et al., 2010 (108)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: n=65 sujetos con SD22q1.2 (52% hombres); edad media: 10.2 años; y n=52 controles (62% hombres); edad media: 10.4 años</li> </ul>	Conducta, inteligencia, FE, memoria verbal, atención y HH sociales y académicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)</li> <li>- Wechsler Individual Achievement Test (WIAT-II)</li> <li>- Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</li> <li>- Continuous Performance Test (CPT_IP and AX)</li> <li>- California Verbal Learning Test for</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En niños con SD22q11.2, correlaciona un mayor nivel de ESE con un mejor funcionamiento general, habilidades sociales, y un comportamiento menos oposicionista-desafiante.</li> <li>- En el grupo SD22q11.2, el ESE parental se asocia principalmente con los problemas de conducta y menos con la</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
			Children (CVLTC)	<p>cognición. Por el contrario, el ESE parental en el grupo control se asoció con el CI, pero no con los problemas de conducta.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En el grupo control el ESE se correlacionaba con la cognición y el rendimiento, pero no con el comportamiento.</li> <li>- Los resultados indican que los factores ambientales influyen en el fenotipo conductual en los niños con SD22q11.2, proporcionando un marco para desarrollar intervenciones apropiadas.</li> </ul>
Olszewski, Radoeva, Fremont, Kates, y Antshel, 2014 (109)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) n=73 sujetos con SD22q11.2 (38 hombres y 35 mujeres), edad media: 11.8 años; n=25 hermanos, (13 hombres y 12 mujeres) edad media: 12.1; n=23 controles (16 hombres y 7 mujeres) edad media: 11.7.</li> <li>2) n=81 sujetos con SD22q11.2 (40 hombres y 41 mujeres), edad media: 14.9 años; n=31 hermanos, (15 hombres y 16 mujeres) edad media: 15.2; n=33 controles (18 hombres y 15 mujeres) edad media: 15.1.</li> <li>3) n=69 sujetos con SD22q11.2 (35 hombres y 34 mujeres), edad media:</li> </ol> </li> </ul>	Inteligencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children-Third edition (WISC-III)</li> <li>- Wechsler Adult Intelligence Scale-Third edition (WAIS-III)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asociaciones familiares de CI entre individuos con SD22q11.2 y padres, hermanos.</li> <li>- Estabilidad de las asociaciones entre el CI total de madre-hijo a lo largo del tiempo.</li> <li>- Puntuaciones de CI en familiares de primer grado se relacionan con la capacidad cognitiva en el SD22q11.2.</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
	18 años; n=23 hermanos, (11 hombres y 12 mujeres) edad media: 18.6; n=27 controles (16 hombres y 11 mujeres) edad media: 17.6			
A Swillen et al., 1997 (93)	- Transversal: n=37 sujetos con SD22q1.2 (19 mujeres y 18 hombres); 25 de novo. Edad: de 8 meses a 20 años	Inteligencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bayley Developmental Scales (BOS 2-30)</li> <li>- McCarthy Developmental Scales</li> <li>- Snijders-Oomen Non-Verbal Intelligence Test Revised (SON-R)</li> <li>- Wechsler Primary Preschool Scale of Intelligence (WPPSI)</li> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R)</li> <li>- Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)</li> <li>- Terman-Merrill intelligence scale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DI en el 45%; siendo DI ligera en el 38%.</li> <li>- DI severa es rara en el SD22q11.2.</li> <li>- La incidencia de DI es más alta en los casos con deleción familiar frente a deleciones de novo. Se podría explicar en parte por un nivel educativo más bajo en los padres afectados que no.</li> <li>- El CI de los padres y el ESE familiar son factores determinantes del CI de estos sujetos.</li> <li>- Diferencias significativas a favor del CIV vs CIM.</li> <li>- Mayores dificultades en FE y HH visoperceptivas-espaciales.</li> </ul>
De Smedt et al., 2007 (96)	- Transversal: n=103 niños con SD22q11.2 (edad media: 7 años y 9 meses; 56 hombres, 47 mujeres)	Inteligencia	- Wechsler Intelligence Scales (WPPSI-R and WISC-III)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La media de CI total obtenido es de 73.48; 40% DI.</li> <li>- CIV&gt;CIM.</li> <li>- Mayor afectación en CI en casos de deleción heredada vs novo.</li> <li>- No se encuentran diferencias en el sexo respecto al CI.</li> <li>- No se encuentra asociación entre CI y patología cardíaca.</li> </ul>
A Swillen, Devriendt, et al., 1999 (167)	- Revisión	Cognición, motor, desarrollo		- Hipotonía en la infancia, retraso en los hitos del desarrollo motor grueso y problemas en la coordinación y en el equilibrio desde la edad preescolar en adelante. En la adolescencia, dificultades

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
				<p>con el ritmo y la velocidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastornos del aprendizaje (82-100%), discapacidad intelectual (45%), mejores habilidades verbales que no verbales, dificultades de atención y concentración, problemas visuo-perceptivos-espaciales, buena memoria (auditiva).</li> <li>- Un importante subgrupo (55%) tiene un trastorno de aprendizaje no verbal (TANV).</li> <li>- Problemas sociales, &gt; riesgo de problemas psiquiátricos en la infancia, así como durante la adolescencia y la adultez temprana.</li> <li>- La información sobre el fenotipo conductual del SD22q11.2 es de gran importancia tanto para los clínicos como para los padres.</li> </ul>
Duijff et al., 2012 (90)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal: n=69 sujetos con SD22q11.2 (26 hombres y 43 mujeres); 2 o 3 medidas a los 5.5 años, 7.5 años y 9.5 años</li> </ul>	Inteligencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised (WPPSI-R)</li> <li>- The revised Snijders-Oomen Non-verbal test.</li> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-RN) y/o la Wechsler Intelligence Scale for Children Third Edition (WISC-III-NL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución significativa del CIT (media de 9.7 puntos) entre las 3 evaluaciones. Disminución dos veces más grande para CIV que para CIM.</li> <li>- Se sugiere la existencia de un posible deterioro cognitivo.</li> <li>- Diferencias de género a favor de las niñas en CI, sin embargo, experimentan mayor deterioro que los niños.</li> </ul>
A Swillen et al., 1999 (97)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: n=9 (edad media: 10.5 años; 4 niños, 5 niñas). Todos son deleción de novo 22q11.2</li> </ul>	Inteligencia, FE, Atención, HH académicas, Percepción visual, Motricidad fina,	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R)</li> <li>- Visual Perceptual Skills Test of Visual Perceptual Skills (TVPS)</li> <li>- Visual Attention Bourdon-Vos dot-test</li> <li>- Auditory Memory Rey</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CI límite (CI=74) con CIV&gt;CIM.</li> <li>- Lectura (decodificación)&gt;aritmética.</li> <li>- Déficit en percepción táctil.</li> <li>- Gran déficit en HH visoespaciales.</li> <li>- HH motoras gruesas más deficientes que las finas.</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
		Memoria, Lenguaje y Funcionamiento psicosocial	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The Revised Amsterdam Child Intelligence test (RAKIT)</li> <li>- Tactile Perceptual Skills Finger localization</li> <li>- Motor Skills Bruininks-Oseretzky test of Motor Proficiency</li> <li>- Visual-motor construction Visual Motor Integration Test</li> <li>- Executive function Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</li> <li>- Language-Language Tests for Children (TVK)</li> <li>- Reading (decoding) Brus-One Minute Test (Brus-EMT)</li> <li>- Comprensión lectora</li> <li>- Mathematics–Kortrijk Arithmetic Test (KRT)</li> <li>- Deletreo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atención visual deficiente.</li> <li>- Buena memoria auditiva.</li> <li>- HH lingüísticas relativamente buenas.</li> <li>- Dificultades en estrategias de solución.</li> <li>- Perfil cognitivo similar al del TANV.</li> <li>- Problemas internalizantes.</li> </ul>
McCabe et al., 2014 (137)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: n=25 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 16.8 años; 10 hombres); n=30 controles (edad media: 16.5 años; 14 hombres)</li> </ul>	FE (inhibición)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI-4)</li> <li>- A computerised planning task based on the Tower of London (ToL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primer estudio que examina sistemáticamente los componentes automáticos y controlados del procesamiento de la información y su relación con el FE en el SD22q11.2.</li> <li>- Hallazgos similares con estudios previos en esquizofrenia, que pueden indicar una disfunción compartida de las vías de inhibición en estos grupos.</li> </ul>
L. E. Campbell, McCabe, Melville, Strutt, y Schall, 2015 (158)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: n=24 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 16.75 años; 10 hombres y 14 mujeres) y n=27 controles (edad media: 16.26 años; 13</li> </ul>	Inteligencia, cognición social y FE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)</li> <li>- Versión reducida del EAT</li> <li>- Picture sequencing task (PST)</li> <li>- Tarea de planificación computarizada basada en la ToL task</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adolescentes con SD22q11.2 mostraron peor rendimiento en tareas de creencias falsas, atribución de emociones y funcionamiento ejecutivo en comparación con controles.</li> <li>- El funcionamiento intelectual, en lugar de</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
	hombres y 14 mujeres)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tarea visoespacial de localización y dos tareas de memoria de trabajo no espacial.</li> </ul>	<p>la teoría de la mente o el funcionamiento ejecutivo, social predijo la competencia social en estos pacientes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evidencia de una disfunción subyacente en SD22q11.2 que incluye la capacidad ejecutiva para comprender relaciones causa y efecto, para razonar lógicamente sobre escenarios sociales y también para inhibir respuestas.</li> <li>- Un déficit intelectual generalizado junto con dificultades ejecutivas puede explicar mejor la pobre cognición social en SD22q11.2.</li> </ul>
Niklasson, Rasmussen, Oskarsdóttir, y Gillberg, 2002 (102)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: n=20 sujetos con SD22q11.2 (12 mujeres, 8 hombres); de 5 a 33 años</li> </ul>	Inteligencia, conducta, psicopatología, cognición social y FE.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Griffiths' Mental Developmental Scale, part II</li> <li>- Wechsler Primary and Preschool Scale of Intelligence (WPPSI)</li> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC III)</li> <li>- Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)</li> <li>- Kaufman factors-Verbal</li> <li>- Graphomotor Developmental Test of Visual-Motor</li> <li>- Trail-making</li> <li>- Go-No-Go</li> <li>- Conflict Test</li> <li>- Tower of London</li> <li>- Test de Teoría de la mente apropiados a la edad y nivel de desarrollo: the Smarties and Sally-Anne tasks, Strange Stories y Non-mental y Mental Cartoons</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CIV más alto que el CIM.</li> <li>- CIT de 70.</li> <li>- Aquellos con TDAH, obtenían un CIT más alto que las personas con un diagnóstico de trastorno autista con o sin TDAH.</li> <li>- Valores más alto en CIT en niñas.</li> <li>- Correlación entre CIT y capacidad de planificación (FE).</li> <li>- Muchos participantes, incluso entre aquellos que tenían un CI dentro del rango normal y no tenían ni TDAH ni problemas de espectro autista, mostraron un perfil de comportamiento característico y pronunciado con baja energía mental, dificultades de iniciación, déficits en atención e interacción social (a menudo aumentada por limitaciones en la expresión facial y problemas de comunicación y del habla).</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
Harrell et al., 2017 (144)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: n=11 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 14.5 años; 64% mujeres) y n=8 controles (edad media: 14 años; 63% mujeres)</li> </ul>	Memoria de trabajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Semejanzas, Vocabulario, Cubos, Dígitos y Matrices de la Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th edition (WISC-IV)/Wechsler Adult Intelligence Scale, 4th edition (WAIS-IV)</li> <li>- Reaction time</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoactivación en áreas del cerebro involucradas en la MT, a la hora de realizar tareas que implican dicha función cognitiva.</li> <li>- Podría deberse a una &lt; cantidad de sustancia gris o menor conectividad en la sustancia blanca en las regiones frontales y parietal.</li> </ul>
Sanders, Hobbs, Stephenson, Laird, y Beaton, 2017 (121)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: n=20 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 12.2 años; 50% mujeres) y n=32 controles (edad media: 10.9 años; 41% mujeres)</li> </ul>	Memoria de trabajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The SNAP-IV Rating Scale</li> <li>- The Wechsler intelligence scale for children-fourth edition (WISC-IV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Padres informan de niveles más altos de ansiedad y TDAH en sus hijos en comparación con el grupo control.</li> <li>- La ansiedad interfiere negativamente en los déficits en MT en pacientes con SD22q11.2.</li> </ul>
Howley, Prasad, Pender, y Murphy, 2012 (119)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: n=31 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 11.26 años; 15 hombres y 16 mujeres); n=26 controles (edad media: 11.85 años; 14 hombres y 12 mujeres) y n=17 controles con bajo CI (edad media: 12.12; 6 hombres y 11 mujeres)</li> </ul>	Visoespacial, motricidad fina, tiempos de reacción.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities (WRAVMA)</li> <li>- The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los déficits motores visuales en SD22q11.2 son atribuibles principalmente a los déficits en la velocidad psicomotora que se manifiesta cuando las tareas se cronometran frente a las no programadas.</li> <li>- Además, la integración de la información visual y motora puede estar intacta y, de hecho, representar una fuerza relativa en SD22q11.2 cuando no se imponen limitaciones de tiempo.</li> <li>- Los resultados sugieren la presencia de un perfil visual-motor distinto en el SD22q11.2 que no está mediado por una función intelectual reducida o deficiencias en el tiempo de reacción.</li> <li>- Déficits en el control motor fino desproporcionado a su nivel de funcionamiento intelectual.</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
Furniss, Biswas, Gumber, y Singh, 2011 (118)	- Revisión	Inteligencia, atención, aritmética, memoria, visoespacial y FE.		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dificultades de atención (más cambio de foco atencional que atención sostenida).</li> <li>- Dificultades en lenguaje receptivo y expresivo.</li> <li>- Resultados en la prueba Torre de Londres mostró posibles dificultades con impulsividad y / o planificación capacidad relacionado el lóbulo frontal o prefrontal.</li> <li>- Posible relación entre las dificultades matemáticas en estos niños y sus déficits en habilidades visoespaciales.</li> </ul>
Roizen et al., 2010 (166)	- Transversal: n=40 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 10.87 años) y n=24 controles (edad media: 10.45 años)	Funciones motoras	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ball Skills on the Motor Battery</li> <li>- Visual Motor Inventory (VMI)</li> <li>- Vineland Adaptive Behavior Scales</li> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISC-III)</li> </ul>	- Los niños en edad escolar con SD22q11.2 tienen deficiencias motoras específicas en estabilidad axial y habilidades grafomotoras.
Hamsho, Antshel, Eckert, y Kates, 2017 (164)	- Longitudinal: 1) n=69 sujetos SD22q11.2 (edad media: 12.19); n=50 controles (edad media: 13.02). 2) n= 68 SD22q11.2 (edad media: 14.98); n=49 controles (edad media: 15.32); 3) n= 69 SD22q11.2 (edad media: 18.03); n=50 controles (edad media: 18.08)	Escritura, atención, inteligencia, memoria, lenguaje, FE, psicopatología	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gordon Diagnostic System-Continuous Performance Test (GDS-CPT)</li> <li>- Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</li> <li>- Tower of London (TOL)</li> <li>- Dígitos de la Wechsler Intelligence Scale for Children-third edition (WISC-III)</li> <li>- California Verbal Learning Test-Children's version (CVLT-C)</li> <li>- Adaptación computarizada de la prueba Visual memory Span subtest de la Wechsler Memory Scale-Third Edition (WMS-III)</li> <li>- Clinical Evaluation of Language Fundamentals-fourth edition (CELF-4)</li> <li>- Wechsler Intelligence Scale for</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diferencias en los predictores de la escritura en la adolescencia entre el grupo SD22q11.2 y el grupo control.</li> <li>- Las puntuaciones de CIV en la infancia predijeron el rendimiento de la escritura en los adolescentes en el grupo control, la FE en la infancia y las habilidades del lenguaje fueron predictores únicos de la escritura en la adolescencia en los individuos con SD22q11.2.</li> <li>- La puntuación de FE es un predictor significativo de la escritura en la adolescencia en el grupo SD22q11.2.</li> <li>- Los análisis exploratorios de seguimiento indicaron que la memoria de trabajo y el cambio de set (medido por Dígitos</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
			Children-Third Edition (WISC-III) - Wechsler Adult Intelligence Scale-Third edition (WAIS-III) - Wechsler Individual Achievement Test-Second Edition (WIAT-II)	inversos y errores perseverativos del WCST) contribuyeron significativamente a la escritura para personas con SD22q11.2. - El género también fue un predictor significativo de las puntuaciones en la escritura en la medida 3, obteniendo mayores puntuaciones las mujeres.
Moss et al., 1999 (95)	- Transversal: n=33 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 10.8 años; 18 mujeres y 15 hombres)	Inteligencia, lectura, matemáticas y lenguaje	- Clinical Evaluation of Language Fundamentals-Revised (CELF-R) - Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence-Revised (WPPSI-R) - Wechsler Intelligence Scale for Children-Third edition (WISC-III) - Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) - Wechsler Individual Achievement Test (WIAT) - Woodcock-Johnson Tests of Achievement-Revised	- CIT entre rango normal y el moderadamente retardado. - CIV>CIM. - Lectura y ortografía >matemáticas. - Muchos niños mostraron alteraciones del lenguaje clínicamente significativas, con puntajes de lenguaje medios más bajos que el CIV promedio.
Sanders et al., 2017 (121)	- Transversal: n=20 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 12.2 años; 50% mujeres) y n=32 controles (edad media: 10.9 años; 41% mujeres)	Memoria de trabajo	- Wechsler intelligence scale for children-fourth edition (WISC-IV) - Shapes Working Memory Computer Task	- Los niños con SD22q11.2 demostraron peor memoria de trabajo, y mayores niveles de cortisol en comparación con los controles. - La ansiedad, pero no la respuesta fisiológica al estrés, mediaba la relación entre el diagnóstico SD22q11.2 y el deterioro de la memoria de trabajo visoespacial. - Los resultados indican que la ansiedad exagera la memoria de trabajo deteriorada en niños con SD22q11.2.

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
Tobia et al., 2018 (89)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal: n=18 sujetos con SD22q11.2 (12 mujeres), 1) edad media: 9.87 años 2) edad media: 15.07 años</li> </ul>	Habilidades verbales, no verbales, espaciales y educativas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The General conceptual ability (GCA)</li> <li>- The the British Ability Scales (BAS-II): word reading, spelling and number skills</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución en CIT, con &gt; habilidades verbales que no verbales.</li> <li>- Las habilidades espaciales se mantuvieron estables en el tiempo.</li> <li>- “Hiperlexia” en más de 2/3 de los sujetos.</li> <li>- La predominancia de lo verbal es más evidente a &lt; edad con un perfil cognitivo más uniforme a &gt; edad.</li> <li>- Importancia de la monitorización de los cambios cognitivos de cara a la adaptación en la escuela.</li> </ul>
Linda E. Campbell et al., 2010 (123)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: n=50 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 11 años; 28 mujeres) y n=31 hermanos controles (edad media: 12 años; 13 mujeres)</li> </ul>	Inteligencia, memoria, FE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scales for Children-third edition (WISC-III)</li> <li>- The Children’s Memory Scale (CMS)</li> <li>- The computerized Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery</li> <li>- The Maudsley Attention and Response Suppression battery</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En general, el grupo SD22q11.2 redujo significativamente las puntuaciones en las pruebas de memoria (especialmente en la memoria visual) y la función ejecutiva (especialmente en planificación, memoria de trabajo y organización motora) en comparación con los controles de hermanos.</li> <li>- No se identificó asociación entre el genotipo COMT y la función cognitiva.</li> <li>- Más problemas en memoria visual (tarea de caras) vs memoria verbal.</li> <li>- Peor desempeño en memoria visual (tarea de caras) de lo esperado con respecto a su CIT.</li> </ul>
Bearden et al., 2001 (124)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: n=29 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 10.34 años; 17 mujeres y 12 hombres)</li> </ul>	Memoria, inteligencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wide Range Assessment of Memory and Learning (WRAML)</li> <li>- California Verbal Learning Test-Children’s Version (CVLT-C)</li> <li>- Children’s Memory Scale (CMS) Dot Locations</li> <li>- Wechsler Intelligence Scales for</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit selectivo en la memoria visual-espacial, que se reflejó en los déficits de la aritmética y la cognición visual-espacial general.</li> <li>- Además, se observó una disociación entre la memoria visual-espacial y la memoria de objeto, proporcionando evidencia de la</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
			Children–third edition (WISC-III) Verbal Comprehension (VC) and Perceptual Organization (PO) - Wechsler Individualized Achievement Test (WIAT)	disociación de estos componentes de la memoria visual. - Memoria verbal > memoria visoespacial. - Memoria de objetos > memoria visoespacial. - Memoria verbal = memoria de objetos. - CV > OP (WISC-III). - CIV > CIM (WISC-III). - Lectura > aritmética. - Aritmética mental (MT) = aritmética escrita. - Dos medidas diferentes de memoria verbal fueron empleadas, una medida de lista verbal pura aprendizaje, y uno que involucraba categorías semánticas y organización de palabras; un grado similar de discrepancia se observó entre memoria visoespacial y estas dos medidas verbales. - Memoria para objetos relativamente preservada.
Roizen et al., 2007 (101)	- Transversal: n=88 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 11.0 años; 39 mujeres); n=47 controles (edad media: 10 años; 20 mujeres); n=29 hermanos control (edad media: 12.2 años; 16 mujeres)	Inteligencia, lenguaje y desarrollo motor.	- Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISC-III)	- Retraso en los hitos motores y de lenguaje expresivo. - Retrasos tempranos en el desarrollo motor y del lenguaje expresivo no predicen el nivel de funcionamiento cognitivo en la infancia posterior. - El retraso en los hitos del lenguaje receptivo fue predictivo del índice de OP del WISC en la infancia posterior, particularmente en niñas con SD22q11.2. - Fortalezas relativas en el lenguaje receptivo y habilidades sociales de

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
Glaser et al., 2002 (154)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: n=27 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 12.4 años; 8 mujeres); n=27 sujetos con retraso del desarrollo idiopático (edad media: 11.6 años; 9 mujeres; n=54 controles (edad media: 11.9 años; 16 mujeres)</li> </ul>	Lenguaje	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISC-III) or Wechsler Adult Intelligence Scale-Third edition (WAIS-III)</li> <li>- Clinical Evaluation of Language Fundamentals-III (CELF-III).</li> <li>- Oral Test of Word Association</li> </ul>	<p>adaptación.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Puntuaciones más bajas en las pruebas: “Semantic Relationships” y “Sentence Structure” y las más altas en: “Recalling Sentences” y “Word Structure”.</li> <li>- Lenguaje receptivo &lt; lenguaje expresivo.</li> <li>- Los hallazgos cerebrales estructurales apoyan dicho hallazgo.</li> </ul>
Scherer, D’Antonio, y Kalbfleisch, 1999 (153)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal: n=4 niños con SD22q11.2 estudiados longitudinalmente de 6 a 30 meses de edad y compara su desempeño con tres grupos de niños: (1) niños con desarrollo normal, (2) niños con labio y paladar hendido y (3) niños con paladar hendido aislado</li> </ul>	Lenguaje		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los niños pequeños con SD22q11.2 muestran un deterioro del lenguaje receptivo-expresivo desde el inicio del lenguaje.</li> <li>- Retraso del lenguaje expresivo más allá de lo previsto por su lenguaje receptivo o desarrollo.</li> <li>- Los niños con SD22q11.2 muestran severas limitaciones en los inventarios de sonidos del habla y de vocabulario por encima de los niños con labio leporino, paladar hendido y con fisura palatina aislada.</li> <li>- Los niños con SD22q11.2 presentan severas limitaciones en sus habilidades comunicativas.</li> </ul>
Maeder et al., 2016 (142)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal: n=95 sujetos (edad media: 12.80 años; 45 hombres) con SD22q11.2; n=100 controles (edad media: 13.17 años; 48 hombres)</li> <li>- Datos longitudinales que</li> </ul>	FE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III)</li> <li>- Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)</li> <li>- Conner’s Continuous Performance Test (CPT)</li> <li>- Stroop task</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor rendimiento en todas las variables de FE (fluidez verbal, memoria de trabajo e inhibición) para el SD22q11.2 en comparación con controles.</li> <li>- En el SD22q11.2, se observaron trayectorias de desarrollo atípicas para la memoria de trabajo y la fluidez verbal. En</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
	oscilaron entre dos y cuatro medidas por sujeto disponibles para el 55.38% de los sujetos		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Digit Span subtest</li> <li>- Semantic verbal fluency (animals)</li> <li>- French version of the Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT)</li> </ul>	<p>inhibición no.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primer estudio que informa de alteraciones de la fluidez verbal en el SD22q11.2.</li> </ul>
Van Den Heuvel et al., 2018 (155)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal: n=60 sujetos con edades comprendidas entre 6 y 13 años; 1) n=18 con SD22q11.2; n=19 con discapacidad intelectual (DI); n=23 con DI y autismo; n=30 controles 2) n=17 con SD22q11.2; n=15 con DI; n=22 con DI y autismo</li> </ul>	Lenguaje	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The Clinical Evaluation of Language Fundamentals</li> <li>- Peabody Picture Vocabulary Test</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En niños con SD22q11.2, la ventaja del lenguaje receptivo sobre el expresivo disminuye en comparación con aquellos con DI.</li> <li>- La comprensión de oraciones complejas les resulta muy difícil con el tiempo.</li> <li>- El lenguaje expresivo en el SD22q11.2 parece estar menos afectado que en la DI.</li> <li>- En los niños con SD22q11.2 y en los niños con DI+autismo, existieron patrones variables de fortalezas y debilidades, con diferencias sutiles entre ambos grupos.</li> <li>- Se recomienda, en el SD22q11.2, que el impacto del deterioro del lenguaje receptivo sea examinado y seguido exhaustivamente, por su posible efecto negativo en las habilidades de comunicación social, funcionamiento adaptativo y rendimiento académico.</li> <li>- La investigación futura debe centrarse en las trayectorias de desarrollo de las habilidades de comunicación social y en el uso de estrategias de intervención para mejorar la comprensión del lenguaje y la pragmática de los niños en edad escolar con SD22q11.2.</li> </ul>
Woodin et al., 2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: n=80 sujetos con SD22q11.2</li> </ul>	Inteligencia, memoria de		<ul style="list-style-type: none"> <li>- CIV&gt;CIM.</li> <li>- &gt;memoria verbal.</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
(145)		trabajo, lenguaje, aritmética.		- Déficits en las áreas de atención, memoria de historias, memoria visoespacial y aritmética vs a otras áreas de rendimiento y funcionamiento psicosocial.
Albert, Abu-Ramadan, Kates, Fremont, & Antshel, 2018 (275)	- Longitudinal: n=63 sujetos (34 hombres) con SD22q11.2; n=43 controles (22 hombres), seguidos en 4 momentos temporales a lo largo de 9 años	FE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Adult Intelligence Scale-Third edition (WAIS-III)</li> <li>- Vineland Adaptive Behavior Scales-2nd edition (VABS-II)</li> <li>- Behavior Rating Inventory of Executive Functioning-Adult version (BRIEF-A)</li> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children-3rd edition (WISC-III)</li> <li>- Gordon Diagnostic System (GDS)</li> <li>- Tower of London (TOL)</li> <li>- Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</li> <li>- Stroop Color-Word Test</li> <li>- Visual Span Test (VSPAN)</li> <li>- Behavior Rating Inventory of Executive Functioning (BRIEF)</li> <li>- California Verbal Learning Test-Children's Version (CVLT-C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los niños con SD22q11.2 mostraron un funcionamiento ejecutivo (FE) significativamente inferior en comparación con los controles.</li> <li>- El cuestionario de padres sobre FE fue el predictor más consistente de los resultados en adultos jóvenes resultando mejor que las pruebas neuropsicológicas de FE.</li> <li>- Hallazgo de que los déficits infantiles en las FE predicen síntomas prodrómicos positivos en la edad adulta.</li> </ul>
Ann Swillen, 2016 (88)	- Revisión	Cognición		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gran variabilidad en el perfil cognitivo de niños y adolescentes con SD22q11.2.</li> <li>- Los niños con un padre que también tiene SD22q11.2 &gt; riesgo de peor evolución.</li> <li>- Estudios longitudinales: diversidad en las trayectorias cognitivas a lo largo de la infancia y la adolescencia: una trayectoria de CI relativamente estable a lo largo del tiempo, una trayectoria de "growing into deficit" y una trayectoria de disminución en el CI, en concreto CIV.</li> <li>- Esta última trayectoria precede a la</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
<p>Jansen et al., 2007 (151)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: n=69 sujetos con SD22q11.2 (de 5 a 15 años; 23 hombres y 46 mujeres); n=69 sujetos con craneofaciales anomalías (de 5 a 15 años; 32 hombres y 37 mujeres)</li> </ul>	<p>Conducta, inteligencia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler preschool and primary scale of intelligence (WPPSI-R)</li> <li>- Wechsler intelligence scale for children-revised/Netherlands (WISC-RN)</li> <li>- Wechsler intelligence scale for children-third edition (WISC-III)</li> <li>- Snijders-Oomen non-verbal intelligence scales 2½-7 (SON-R 2½-7)</li> <li>- Snijders-Oomen non-verbal intelligence scales 5½-17 (SON-R 5½-17)</li> <li>- Child Behavior Checklist 6-18 (CBCL)</li> </ul>	<p>aparición de psicosis en el SD22q11.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los niños con SD22q11.2 mostraron más problemas de conducta que el grupo CFA: esto fue especialmente evidente en las subescalas CBCL “aislamiento”, “ansiedad-depresión”, “comportamiento delictivo”, “comportamiento agresivo”, “quejas somáticas” y “problemas sociales”.</li> <li>- &gt;problemas de internalización vs externalización en el SD22q11.2.</li> <li>- No correlación entre el puntaje de CI y los problemas de comportamiento en el grupo SD22q11.2, lo que fue notable porque, comparables con la población general, las discapacidades intelectuales fueron un predictor de problemas de conducta en el grupo CFA.</li> <li>- En ambos grupos no se encontró correlación entre CI y las puntuaciones en internalización y externalización.</li> <li>- En el grupo de SD22q11.2, ninguna escala del CBCL correlacionó significativamente con la inteligencia.</li> <li>- Los niños con SD22q11.2 con cocientes intelectuales más altos mostraron más problemas de internalización que de externalización, mientras que los niños con SD22q11.2 con cocientes de inteligencia más bajos mostraron más problemas de conducta.</li> <li>- Ausencia de una correlación estadísticamente significativa entre la</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
Duijff et al., 2013 (150)	- Longitudinal: n=53 sujetos con SD22q11.2. 1) 9.5 años y 2) 15.3 años	Inteligencia, conducta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-RN)</li> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children Third Edition (WISC-III)</li> <li>- Dutch version of the Child Behavior Checklist 6–18 (CBCL)</li> </ul>	<p>inteligencia y los problemas de conducta en el grupo de niños SD22q11.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los comportamientos de internalización se intensificaron mientras que los comportamientos de externalización disminuyeron.</li> <li>- Simultáneamente, en aproximadamente 1/3 se encontró una disminución significativa en el CI, que, sorprendentemente, no estaba relacionado con los cambios de comportamiento.</li> <li>- El deterioro cognitivo es severo en algunos, pero no parece predecir problemas de conducta en la adolescencia temprana.</li> </ul>
Sobin et al., 2009 (152)	- Transversal: n=51 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 9.4 años); n=31 controles (edad media: 6.1 años)	Conducta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Child Behavior Checklist (CBCL)</li> <li>- Stanford-Binet IQ Battery</li> <li>- NEPSY Neuropsychological Battery</li> <li>- Test of Everyday Attention</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Existen diferencias de sexo en la conducta en los niños con SD22q11.2 cuando ésta es evaluada dimensionalmente. Los hombres experimentan más problemas de internalización y de pensamiento.</li> <li>- Los diagnósticos categóricos no reflejan dichas diferencias de comportamiento existentes.</li> </ul>
Shapiro et al., 2014 (138)	- Transversal: n=71 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 11.4 años; 31 mujeres); n=52 controles (edad media: 10.6 años; 27 mujeres)	FE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children-4th edition (WISC-IV)</li> <li>- Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)</li> <li>- Computerized version of the canonical Stroop task</li> <li>- Child-adapted version of a Go/No-Go response inhibition task</li> <li>- Visually-Cued Card Sort (VCCS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En comparación con controles, los niños con SD22q11.2 puntuaban inferior en: inhibición, flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo.</li> <li>- Desarrollo atípico con la edad en inhibición y flexibilidad cognitiva frente a desarrollo típico en memoria de trabajo.</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
			- Self-Ordered Pointing Test (SOPT)	
Moberg et al., 2018 (100)	- Meta-análisis	Neuropsicología, cognición		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Revisión sistemática de estudios transversales que comparan la neuropsicología de individuos con SD22q11.2 con sujetos sanos y hermanos con edades similares.</li> <li>- Niveles inferiores en pacientes pediátricos y adultos con SD22q11.2 en inteligencia general, inteligencia verbal y no verbal, funciones ejecutivas y motricidad.</li> <li>- Inteligencia verbal &gt; no verbal en muestras pediátricas. La edad resultó ser una característica que influyó significativamente.</li> <li>- Importante considerar la influencia de características demográficas y clínicas.</li> <li>- Necesidad de estudios longitudinales para examinar el funcionamiento cognitivo en el SD22q11.2.</li> </ul>
Azuma et al., 2009 (143)	- Transversal: n=8 sujetos (edad media: 12 años; 4 hombres) con SD22q11.2; n=13 controles (edad media: 13 años; 8 hombres)	Memoria de trabajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children-III (WISC-III)</li> <li>- Spatial Working Memory (SWM)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los controles mostraron una activación significativamente mayor que los niños con SD22q11.2 en regiones parietales y occipitales.</li> <li>- No existieron diferencias significativas entre los dos grupos en la activación de las regiones frontales.</li> </ul>
Wray, Shashi, Schoch, Curtiss, y Hooper, 2013 (149)	- Transversal: n=67 sujetos con SD22q11.2 (edad media: 10.47 años; 51 mujeres); n=59 controles (edad media: 11.16 años; 47 mujeres)	Conducta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Child Behavior Checklist (CBCL)</li> <li>- Teacher Report Form (TRF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta de correlaciones significativas entre padres y profesores en las tres escalas principales del CBCL en el SD22q11.2.</li> <li>- La puntuación “problemas de pensamiento” de los profesores se correlacionaba significativamente con las</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
				<p>puntuaciones de “incumplimiento de las reglas”, “comportamiento delictivo” y “comportamiento agresivo” de los padres.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Las únicas puntuaciones de acuerdo entre los padres y profesores fueron “aislamiento”, “problemas de pensamiento” y “ansiedad-depresión”.</li> <li>- Los padres informaron de mayor sintomatología de tipo internalizante, retraimiento y problemas sociales en los niños con SD22q11.2 mientras que los profesores apenas percibieron diferencias con sus iguales.</li> </ul>

*Abreviaturas: CBCL, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para padres; CFA, anomalías craneofaciales; CI, Cociente Intelectual; CIM, Cociente Intelectual Manipulativo; CIV, Cociente Intelectual Verbal; COMT, gen de la catecol-o-metiltransferasa; CV, Comprensión Verbal; DI, discapacidad intelectual; ESE, Estatus socioeconómico; FE, Función ejecutiva; HH, habilidades; MT, Memoria de Trabajo; OP, Organización Perceptiva; SD22Q11.2, Síndrome de deleción 22q11.2; TANV, Trastorno de aprendizaje no verbal; TDAH, Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised; WCST, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin; WISC, Wechsler Intelligence Scale for Children; WISC-III, Wechsler Intelligence Scales for Children-third edition.*

## Anexo 2: Consentimiento informado

### 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 Delección 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 este 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/a recibiremos compensación económica alguna por participar en este 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 esta explicación, por favor conteste a las siguientes preguntas. Lea estas 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 (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 este 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 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 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 este 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 esta explicación, por favor conteste a las siguientes preguntas. Lea estas 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 3: Escalas y pruebas neuropsicológicas incluidas en el cuadernillo de recogida de datos del estudio (CRD)

**Tabla 19** Escalas y pruebas neuropsicológicas del CRD con sus referencias

ESCALAS	PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS
Escala Hollinshead y Rendlich (192)	Escala de inteligencia de Wechsler correspondiente: WPPSI-III (226), WISC-IV (224), WAIS-III (222) y WAIS-IV (223)
Escala de Lewis-Murray de antecedentes de CO (193)	Test de ejecución continua (CPT-II) (217)
Entrevista Kiddie Schedule for Children and Adolescents-Revised (KSADS) (194)	Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) (230)
Entrevista Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) (195)	Test de Stroop (227)
Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para padres (CBCL) (196)	Construcción de senderos de la ENFEN (218)
Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para profesores (TRF) (196)	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense e Infantil: TAVEC (231) y TAVECI (232)
Escala CGI de Evaluación de gravedad de la enfermedad (CGI-G) (197,198)	Escala de Inteligencia de Reynolds (RIAS) (subtest memoria no verbal) (234)
Cuestionario de comunicación social (SCQ) (199)	TMT, Test de Trazado Parte A (215) y Parte B (215)
Inventario de Depresión Infantil (CDI) (204)	Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities (WRAVMA) (216)
Escala de evaluación para depresión de Hamilton (HDRS) (202)	Batería de evaluación de los procesos de escritura (PROESC) (239)
Escala de evaluación de Conners para padres (CPRS-48) (206)	Batería de evaluación de los procesos lectores de los niños de educación primaria: PROLEC (237) y en alumnos del tercer ciclo de educación primaria y educación secundaria obligatoria (PROLEC-SE) (238)
Escala global de evaluación para niños (C-GAS) (208)	
Escala de Evaluación de la	

ESCALAS	PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS
Actividad Global (EEAG o GAF) (207)	
Entrevista estructurada para síntomas prodrómicos (SIPS/SOPS) (209,211)	
Escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) (212,213)	
<p><i>Abreviaturas: CO, Complicaciones Obstétricas; ENFEN, Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños; WAIS-III/WAIS-IV, 3ª-4ª edición de la Escala de inteligencia de Wechsler para adultos; WISC-IV, 4ª edición de la Escala de inteligencia de Wechsler para niños; WPPSI-III, 3ª edición de la Escala de inteligencia de Wechsler para Preescolar y Primaria.</i></p>	

## Anexo 4: Resumen de los estudios sobre características neuropsicológicas y psicosis en el síndrome de delección 22q11.2 incluidos en la tesis

**Tabla 20** Descripción de los estudios sobre características neuropsicológicas y psicosis en pacientes con SD22q11.2 incluidos en la tesis

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
Antshel et al., 2010 (8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal; n=70 jóvenes con SD22q11.2; n=27 hermanos de pacientes con SD22q11.2 y n= 25 controles. Seguidos desde la infancia (edad media: 11.8 años) hasta la mitad de la adolescencia (edad media: 15.0 años).</li> </ul>	Inteligencia, rendimiento académico, memoria, atención y FE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children-Third edition (WISC-III)</li> <li>- Wechsler Adult Intelligence Scale-Third edition (WAIS-III)</li> <li>- Wechsler Individual Achievement Test-Second edition (WIAT-II)</li> <li>- Gordon Diagnostic System - Continuous Performance Test (CPT)</li> <li>- Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</li> <li>- Tower of London (TOL)</li> <li>- California Verbal Learning Test (CVLT)</li> <li>- The Visual Span Test</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En todas las pruebas, un menor rendimiento durante la infancia predijo más síntomas prodrómicos en la adolescencia.</li> <li>- Los déficits de FE y del lenguaje en la infancia parecen presagiar el desarrollo de síntomas psicóticos prodrómicos significativos en la adolescencia.</li> <li>- Altos niveles de comportamientos extraños y ansiosos pueden significar un mayor riesgo de desarrollar síntomas psicóticos prodrómicos significativos en la adolescencia.</li> <li>- Recomendación del uso en la práctica clínica de las pruebas: WCST y BASC.</li> </ul>
Chow, Watson, Young, y Bassett, 2006 (159)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: n=56 pacientes con SD22q11.2 (edad media: 27.8 años; 26 mujeres y 30 hombres); 2 grupos; 1)SD22q11.2+SZ (n=27, 14 hombres, edad media:</li> </ul>	Inteligencia, memoria, hh motoras, cognición social, atención, FE.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Animales y FAS test</li> <li>- Cubos, Vocabulario, Dígitos, Semejanzas e Historias de Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) y Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition (WAIS-III)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los grupos de SD22q11.2 con y sin esquizofrenia tenían CIT medios estimados y rendimiento académico similares.</li> <li>- El grupo SD22q11.2+SZ mostró deterioro en todas las variables evaluadas: severo en habilidades</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
	30.6) 2)SD22q11.2-NP (n=29, 16 hombres, edad media: 25)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Judgment of Line Orientation</li> <li>- Purdue Pegboard</li> <li>- Rey Auditory Verbal Learning Test 5- ensayo recuerdo y reconocimiento</li> <li>- Interferencia Stroop = Stroop Color-PalabraTest</li> <li>- Test de Teoría de la Mente</li> <li>- Trails A and B</li> <li>- Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</li> <li>- Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)</li> </ul>	<p>motoras, aprendizaje verbal y reconocimiento verbal, moderado en cognición social, comprensión y Senderos B, y leve en las pruebas neurocognitivas restantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En el grupo de SD22q11.2-NP, el rendimiento fue moderadamente alterado en las habilidades motoras. En las pruebas de memoria de reconocimiento verbal, memoria visual inmediata y retardada, y ToM estuvo relativamente intacto.</li> <li>- El rendimiento fue significativamente inferior en el SD22q11.2-SZ que en el grupo SD22q11.2-NP en las pruebas motoras, de aprendizaje verbal, de reconocimiento verbal y de cognición social, pero no en las pruebas de atención.</li> <li>- El grupo SD22q11.2-SZ también mostró un rendimiento significativamente inferior en memoria visual inmediata y tardía, Trails B, categoría WCST, nomenclatura de animales y pruebas de vocabulario. Sin embargo, el rendimiento en las pruebas de memoria lógica WMS-R, los errores de perseveración WCST, Semejanzas, FAS y Cubos, no fue significativamente diferente entre los dos grupos.</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
Gothelf et al., 2007 (110)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal; 1) n=31 pacientes con SD22q11.2, edad media: 12.5 y n=29 pacientes con retraso del desarrollo idiopático, edad media: 12.9;</li> <li>2) n=28 pacientes con SD22q11.2, edad media: 17.4 y n=23 pacientes con retraso del desarrollo idiopático, edad media: 18.2</li> </ul>	Psicopatología, inteligencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd edition (WISC-III)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los niños con SD22q11.2 presentan síntomas psiquiátricos más severos vs los niños con retraso del desarrollo idiopático a medida que pasan por la adolescencia.</li> <li>- El 32.1% de los sujetos con SD22q11.2 desarrollaron trastornos psicóticos en comparación con el 4.3% del otro grupo.</li> <li>- En el grupo de SD22q11.2, los síntomas psicóticos subumbrales iniciales interactuaron con el genotipo COMT y con los síntomas basales de ansiedad o depresión para predecir el 61% de la varianza en la gravedad de la psicosis en la evaluación de seguimiento.</li> <li>- El otro predictor principal para el desarrollo de trastornos y síntomas psicóticos fue una puntuación basal alta en el CBCL subescala “ansiedad/depresión”.</li> <li>- Sorprendentemente, todos los sujetos con TOC en la línea base desarrollaron un trastorno psicótico en el seguimiento.</li> <li>- Aunque el TDAH es el trastorno psiquiátrico más común en el SD22q11.2, que ocurre en 40% -50% de sujetos, la presencia de TDAH no se asoció con un mayor riesgo de desarrollo posterior de psicosis.</li> <li>- Un CIV inicial bajo se asoció con</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
				síntomas psicóticos más severos en la evaluación de seguimiento.
Jalbrzikowski et al., 2012 (75)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal; n=31 pacientes con SD22q1.2 (16 mujeres); edad media: 15.9 años; y n=31 controles (14 mujeres); edad media: 15.6 años</li> </ul>	Inteligencia, cognición social y FE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Penn Emotion Recognition Test (ER40)</li> <li>- Penn Emotion Differentiation Task (EMODIFF)</li> <li>- Parte 3 del Awareness of Social Inference Test (TASIT)</li> <li>- Vocabulario y Matrices de Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)</li> <li>- Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) Symbol Coding task</li> <li>- University of Maryland Letter Number Sequencing (LNS) task</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ToM surgió como el mejor predictor de síntomas positivos, representando el 39% de la varianza en la gravedad de los síntomas en aquellos con pacientes con SD22q11.2. Este hallazgo permaneció cuando se utilizó como covariable global en el análisis de regresión, el predictor cognitivo no social más significativo o CI, lo que sugiere que las medidas cognitivas sociales predicen de manera única los síntomas positivos, además de las medidas de cognición no social.</li> <li>- La VP surgió como el mejor predictor de síntomas negativos, representando el 37% de la varianza en los síntomas.</li> <li>- Los resultados sugieren que la cognición social puede ser un rasgo valioso para predecir el desarrollo de la psicosis.</li> <li>- Los jóvenes con SD22q11.2 comienzan con déficits en la MT, pero a medida que avanzan en la adolescencia, este deterioro aumenta.</li> </ul>
Gothelf, 2007 (9)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Revisión</li> </ul>	Psicopatología, inteligencia		<ul style="list-style-type: none"> <li>- En un estudio longitudinal de 28 niños con SD22q11.2 evaluados durante la infancia tardía-adolescencia temprana y reevaluados nuevamente 5 años después, se vio que la presencia de síntomas psicóticos subumbrales,</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
				<p>síntomas de ansiedad y depresión, y un CIV inferior durante la infancia predijo significativamente la aparición de trastornos psicóticos en el seguimiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- El TOC fue el predictor más fuerte entre los desórdenes de ansiedad; los cuatro sujetos que tenían TOC al inicio del estudio exhibieron trastornos psicóticos en la adultez temprana.</li> <li>- Aunque el TDAH es reconocido como el trastorno psiquiátrico más común en niños con SD22q11.2 (40% a 50% de los sujetos), su presencia no parecía aumentar el riesgo de presencia de un trastorno psicótico posterior.</li> </ul>
AMELSVOORT et al., 2004 (182)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: 1)SD22q11.2+SZ (n=13, 6 hombres y 7 mujeres, edad media: 34.36)</li> <li>2)SD22q11.2-NP (n=15, 4 hombres y 11 mujeres, edad media: 32.56)</li> </ul>	Inteligencia, memoria, visoespacial, FE y atención.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)</li> <li>- Doors and People Test of Visual and Verbal Recall and Recognition</li> <li>- Dos subtest de la Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), the Logical Memory (recuerdo inmediato y demorado de dos historias breves), y Paired Associates subtests</li> <li>- Visual Space and Object Perception Battery (VOSP)</li> <li>- The 3-D Computerised Tower of London Task (3-D CTL-Test)</li> <li>- Executive Golf Task</li> <li>- Continuous Performance Test (CPT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No diferencias significativas en ninguno de los dos grupos en CIT, CIV y CIM. Tampoco en la discrepancia CIV-CIM.</li> <li>- No diferencia en el rendimiento en pruebas de funcionamiento visoespacial/perceptual, flexibilidad cognitiva, planificación / resolución de problemas y fluidez verbal.</li> <li>- El grupo de SD22q11.2+SZ obtuvo puntuaciones más bajas en el subtest semejanzas del WAIS-R, en una prueba de reconocimiento visual y de memoria, en memoria de trabajo espacial y en tres subpruebas de la</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
				prueba de atención CPT.
Antshel et al., 2010b (86)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal: n=70 sujetos con SD22q11.2; n=27 hermanos controles; n=25 controles seguidos desde la infancia (edad media: 11.8 años) hasta la adolescencia (edad media: 15.0 años).</li> </ul>	Cognición y psicosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children-Third edition (WISC-III)</li> <li>- Wechsler Adult Intelligence Scale-Third edition (WAIS-III)</li> <li>- Wechsler Individual Achievement Test-Second edition (WIAT-II)</li> <li>- Gordon Diagnostic System-Continuous Performance Test (CPT)</li> <li>- Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</li> <li>- Tower of London (TOL)</li> <li>- California Verbal Learning Test (CVLT)</li> <li>- Visual Memory Span subtest of the Wechsler Memory Scale-Third Edition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síntomas psicóticos prodrómicos aprox en el 20% de los sujetos con SD22q11.2</li> <li>- En todas las pruebas, un &lt; rendimiento en la infancia predijo más síntomas prodrómicos en la adolescencia.</li> <li>- Los déficits en lenguaje y FE en la infancia parecen presagiar síntomas psicóticos prodrómicos en la adolescencia.</li> <li>- Comportamientos “extraños” y ansiosos se pueden relacionar con un &gt; riesgo de desarrollar síntomas psicóticos prodrómicos en la adolescencia.</li> <li>- La VP y el rendimiento en la tarea Visual Span Backwards fueron factores predictivos significativos de depresión adolescente en el grupo SD22q11.2</li> <li>- No todas las funciones cognitivas se ven igualmente afectadas longitudinalmente. Las puntuaciones de las mujeres con SD22q11.2 se vieron más afectadas que la de los hombres.</li> </ul>
Kates et al., 2011 (33)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal: n=156 1) n=86 sujetos con SD22q11.2 edad media: 11.9; n=33 hermanos</li> </ul>	Inteligencia, psicopatología	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children. Third edition (WISC-III)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La disminución en el CIV parece relacionarse con la aparición de síntomas positivos de psicosis.</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
	controles; edad media: 12.3; n=37 controles edad media: 12.1 2) n=72 sujetos con SD22q11.2 edad media: 15.1; n=26 hermanos controles; edad media: 15.2; n=24 controles edad media: 15			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aunque en el grupo de SD22q11.2 las disminuciones volumétricas a lo largo del tiempo en el gris craneal y la sustancia blanca, la corteza prefrontal, el lóbulo temporal mesial y el cerebelo fueron predictivos de síntomas prodrómicos, solo los decrementos en la materia gris del lóbulo temporal predijeron síntomas prodrómicos positivos de psicosis en el tiempo 2.</li> </ul>
Butcher et al., 2012 (92)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal; n=100 adultos con SD22q11.2 (46 hombres), edad media: 28.8.</li> </ul>	Inteligencia, psicopatología, funcionalidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vineland Adaptive Behavior Scales</li> <li>- Wechsler Adult Intelligence Scale– Revised (WAIS-R)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No hubo diferencias significativas entre CIV y CIM.</li> <li>- Elevada correlación entre el CI y la escala Vineland.</li> <li>- El CIT más bajo en los pacientes con esquizofrenia que en los no psicóticos.</li> <li>- El CI y el diagnóstico de esquizofrenia fueron predictores significativos del funcionamiento general de adultos.</li> <li>- El CI y el diagnóstico de esquizofrenia fueron predictivos de los puntajes de la escala “habilidades de la vida diaria” y de “socialización”, mientras que el CI solo fue un predictor significativo de los puntajes de “comunicación”.</li> <li>- En la edad adulta, el SD22q11.2 se caracteriza por déficits funcionales y adaptativos que tienen un impacto en la mayoría de los aspectos principales de la vida cotidiana.</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Existe una gran variabilidad interindividual en las habilidades funcionales en adultos con SD22q11.2, que está mediada principalmente por el nivel intelectual y, en menor medida, por la presencia o ausencia de esquizofrenia.</li> <li>- No hay diferencias de género en las habilidades funcionales.</li> </ul>
Biswas y Furniss, 2016 (47)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Revisión</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Memoria verbal &gt; visoespacial</li> <li>- Lectura &gt; matemáticas</li> <li>- Dificultades en la percepción de tiempo, memoria para orden serial, y orientación y reorientación de la atención a través del espacio.</li> <li>- A partir de la adolescencia, en comparación con otros grupos con retrasos del desarrollo los déficits &gt; en todos los dominios, excepto en la velocidad sensoriomotora. &gt; déficits obtenidos en los dominios de la "cognición compleja".</li> </ul>
Gothelf et al., 2013 (5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal;</li> <li>- 1) n=125 con SD22q11.2 (3 grupos: niños=49, adolescentes=46 y adultos=30)</li> <li>- 2) n=125 con SD22q11.2 (3 grupos: niños=49, adolescentes=46 y adultos=30)</li> </ul>	Inteligencia y psicopatología	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)</li> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children Revised (WISC-R, TA cohort)</li> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children Third Edition (WISC-III, GVA cohort)</li> <li>- Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition (WAIS-III)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En individuos con SD22q11.2, los trastornos psicóticos típicamente emergen entre las edades de 14 y 22 años.</li> <li>- La prevalencia de los trastornos del estado de ánimo en SD22q11.2 aumenta durante la adolescencia tardía y la edad adulta temprana.</li> <li>- Los trastornos de ansiedad ocurren en aproximadamente la mitad de</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
				individuos con SD22q11.2 y representan un importante factor de riesgo para la psicosis en esta población. - Una disminución del CIV puede acompañar la aparición de psicosis.
Green et al., 2009 (111)	- Transversal: n=172 sujetos con SD22q11.2 (90 hombres y 82 mujeres); edad media: 15.9 pertenecientes a dos países.	Inteligencia, psicopatología	- Wechsler Intelligence Scale for Children Third Edition (WISC-III) - Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition (WAIS-III)	- Los trastornos psicóticos y la depresión son poco comunes durante la infancia, aumentando durante la edad adulta. - Las puntuaciones cognitivas se asociaron inversamente con la edad en los sujetos con SD22q11.2, incluidos los pacientes sin psicosis. - Específicamente, las puntuaciones del CIV correlacionaron negativamente de forma más marcada con la edad. - Los sujetos con SD22q11.2 y psicosis tuvieron puntuaciones en CIV significativamente más bajas que los sujetos con SD22q11.2 no psicóticos. - Las puntuaciones de CIM no difieren significativamente entre sujetos psicóticos y no psicóticos. - Los trastornos del estado de ánimo, y los trastornos psicóticos aumentan dramáticamente durante la edad adulta. - Altas tasas de TDAH en la edad temprana (52.2%), frente a la edad adulta (13.3%). - Los subtests: vocabulario y

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
				<p>semejanzas del WISC/WAIS fueron significativamente más bajas en el subgrupo con trastornos psicóticos vs sin trastornos psicóticos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La mayoría de los subtest correlacionaron inversamente con la edad, destacando especialmente en las pruebas de semejanzas, información y comprensión del WISC/WAIS.</li> </ul>
Lewandowski, Shashi, Berry, y Kwapil, 2007 (117).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transversal: n=26 pacientes con SD22q11.2 (edad media: 9.3 años; 39% mujeres) y n=25 controles (edad media: 9.7 años; 48% mujeres)</li> </ul>	Atención sostenida, FE, memoria verbal, inteligencia y logro	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Continuous Performance Test-Identical Pairs and AX Versions</li> <li>- Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</li> <li>- California Verbal Learning Test-Children's Version</li> <li>- Wechsler intelligence scale for children, 3rd edition (WISC-III) and Wechsler individual achievement Test, 2nd edition (WIAT-II)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El grupo SD22q11.2 obtuvo peor rendimiento en atención sostenida, función ejecutiva y memoria verbal en comparación con los controles, incluso después de controlar por CI.</li> <li>- En el WCST, cometieron más errores y perseveraciones (estas últimas siguen siendo significativas tras controlar por CI).</li> <li>- Déficits similares que, en psicosis en codificación y reconocimiento verbal.</li> <li>- Déficits en el aprendizaje verbal no inferiores de lo que se esperaría teniendo en cuenta su CI.</li> </ul>
Antshel, Fremont, Ramanathan, y Kates, 2016 (161).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal; 1) n=78 pacientes con SD22q11.2 (edad media: 11.9); n=22 controles (edad media: 11.6); n=28 hermanos control (edad media: 12). 2) n= 81 pacientes con SD22q11.2 (edad media:</li> </ul>	Inteligencia, memoria, atención, MT, FE, reconocimiento de emociones, psicopatología,	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children-third edition (WISC-III)</li> <li>- Wechsler Adult Intelligence Scale third edition (WAIS-III)</li> <li>- Wechsler Individual Achievement Test-second edition (WIAT-II)</li> <li>- Gordon Diagnostic System (GDS)</li> <li>- Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Las personas con SD22q11.2 que desarrollaron síntomas psicóticos mejoraron de forma menos apreciable y continuaron demostrando dificultades en la flexibilidad cognitiva (errores perseverativos del WCST) en relación con las personas con SD22q11.2 que no tenían</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
	14.9); n=31 controles (edad media: 15.2); 31 hermanos control (edad media: 15.3). 3) n= 77 SD22q11.2 (edad media: 18); n=28 controles (edad media: 17.5); n= 26 hermanos control (edad media: 18.5). 4) n= 61 SDq11.2 (edad media: 21.2); n= 21 controles (edad media: 20.6); n= 21 hermanos control (edad media: 21.9).	lectura.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- California Verbal Learning Test (CVLT)</li> <li>- Adaptación computarizada del Visual Memory Span subtest de la Wechsler Memory Scale-third edition (WMS-III)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- síntomas psicóticos.</li> <li>- Las personas con SD22q11.2 que desarrollaron psicosis tenían habilidades de lectura más débiles en la infancia y, después de una mejoría inicial en la adolescencia, estos individuos con psicosis tuvieron un declive en las habilidades de lectura.</li> <li>- Investigación futura debería considerar como las medidas cambio de set y decodificación de lectura se relacionan con la disminución del CIV en la población de SD22q11.2.</li> <li>- Trayectorias longitudinales de cambio de set, decodificación lectora y el reconocimiento de emociones predijeron la presencia de síntomas positivos de psicosis en la adultez temprana.</li> </ul>
Duijff et al., 2012 (90)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal: n=69 pacientes con SD22q11.2 evaluados cognitivamente dos o tres veces a las edades de 5.5 años, 7.5 años y 9.5 años.</li> </ul>	Inteligencia, psicopatología	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised (WPPSI-R)</li> <li>- The revised Snijders-Oomen Non-verbal test (SON-R 2.5-7)</li> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-RN)</li> <li>- Wechsler Intelligence Scale for Children Third Edition (WISC-III-NL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución significativa de 9.7 puntos en el CIT entre las edades de 5.5 años y 9.5 años.</li> <li>- En 10 niños de 29 se encontró una disminución en las puntuaciones directas en las edades de 7.5 años y 9.5 años.</li> <li>- La disminución en las puntuaciones no se asoció con un cambio en las medidas de conducta.</li> <li>- Hipótesis de “growing into déficit”.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal: n=829 pacientes con SD22q11.2</li> </ul>	Psicopatología,	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI), Wechsler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los niños con SD22q11.2 mostraron una disminución en el CIT (7 puntos)</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
Vorstman et al., 2015 (7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tanto la evaluación psiquiátrica como las mediciones longitudinales de CI estuvieron disponibles para una n=411 sujetos (388 con <math>\geq 1</math> evaluación a la edad de 8 a 24 años).</li> </ul>	inteligencia	Intelligence Scale for Children (WISC), Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) o Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- con la edad, y especialmente en el CIV (9 puntos). En aquellos que desarrollaron psicosis, la disminución fue más significativa.</li> <li>- La divergencia de las trayectorias del CIV entre los que desarrollaron posteriormente un trastorno psicótico y los que no, se distinguió a partir de los 11 años en adelante.</li> <li>- Un CI inicial relativamente bajo (inferior a 75) en la adolescencia o antes del inicio de ella, de forma independiente, es un factor de riesgo para psicosis en SD22q11.2.</li> </ul>
Yuen, Chow, Silversides, & Bassett, 2013 (189)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinal: n=103 pacientes con SD22q11.2, evaluados a la edad de 5-11 años y en la adolescencia temprana (edad 12-15 años).</li> </ul>	Ajuste premórbido, inteligencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- The Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los sujetos que desarrollaron esquizofrenia tuvieron puntuaciones en la escala PAS significativamente más altas (indicando peor funcionamiento) en los dominios sociales y académicos entre la niñez y la adolescencia temprana, independientemente de la presencia de discapacidad intelectual.</li> <li>- Los dos grupos obtuvieron puntuaciones PAS similares durante la infancia.</li> <li>- El deterioro en el funcionamiento social y académico entre la niñez y la adolescencia temprana precedió el inicio de la esquizofrenia, independientemente del funcionamiento previo.</li> </ul>

Autores	Diseño y muestra	Dominio cognitivo	Instrumentos neuropsicológicos	Hallazgos
Niarchou et al., 2017 (82)	- Transversal: n=72 pacientes con SD22q11.2 y síntomas psicóticos subumbrales (edad media: 13.9); n=84 pacientes con síntomas psicóticos subumbrales y sin SD22q11.2 (edad media: 16.9); n=31 sujetos sin SD22q11.2 con historia familiar de psicosis (edad media: 17.0).	Psicopatología	- Wide Range Achievement Test 4 (WRAT4) - Penn computerized Neurocognitive Battery	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La prevalencia de los síntomas de falta de atención fue mayor en individuos con SD22q11.2 en comparación con los otros dos grupos.</li> <li>- La sintomatología TDAH (especialmente inatención) parece estar asociada con síntomas psicóticos subumbral en individuos con SD22q11.2.</li> <li>- Los síntomas TDAH no se asociaron con esquizofrenia o psicosis en el grupo SD22q11.2.</li> <li>- Los síntomas de falta de atención se asociaron específicamente con síntomas subumbrales positivos y desorganizados mientras que la hiperactividad-impulsividad se asociaron con síntomas desorganizados.</li> </ul>
<p><i>Abreviaturas: BASC, Sistema de Evaluación de la Conducta de Niños y Adolescentes; CBCL, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para padres; CI, Cociente Intelectual; CIM, Cociente Intelectual Manipulativo; CIT, Cociente Intelectual Total; CIV, Cociente Intelectual Verbal; COMT, gen de la catecol-o-metiltransferasa; CPT, Test de ejecución continua; FAS, Test de fluencia verbal; FE, Función ejecutiva; MT, Memoria de Trabajo; NP, no-psicosis; PAS, Premorbid Adjustment Scale; SD22Q11.2, Síndrome de delección 22q11.2; SZ, Esquizofrenia; TDAH, Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TOC, Trastorno obsesivo-compulsivo; ToM, Teoría de la Mente; VP, Velocidad de Procesamiento; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised; WCST, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin; WISC, Wechsler Intelligence Scale for Children; WMS-R, Wechsler Memory Scale-Revised.</i></p>				

## Anexo 5: Grupos integrantes del proyecto internacional: “International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome”

**Tabla 21** Grupos integrantes del proyecto internacional: “International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome”

<b>GRUPOS INTEGRANTES DEL PROYECTO INTERNACIONAL: “International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome”</b>				
<b>GENÉTICA</b>	<b>FENÓTIPOS</b>			
<b><u>USA</u></b>	<b><u>Canada, Australia, &amp; Chile (CAN+)</u></b>	<b><u>Europe A (EUA)</u></b>	<b><u>Europe B (EUB)</u></b>	<b><u>USA</u></b>
Emory University - PI: Stephen Warren, Ph.D.	Toronto, Canada - PIs: Anne Bassett, M.D. and Eva Chow, M.D.	Leuven, Belgium - PI: Ann Swillen, Ph.D.	Cardiff, UK - PIs: Marianne Van Den Bree, Ph.D. and Michael Owen, M.D. Ph.D.	Children’s Hospital of Philadelphia (CHOP) - PI: Donna M. McDonald-McGinn, MS, CGC.
Albert Einstein College of Medicine - PI: Bernice Morrow Ph.D.	Newcastle, Australia - PI: Linda Campbell, Ph.D.	Utrecht, Netherlands - PI: Jacob Vorstman, M.D. Ph.D.	Dublin, Ireland - PI: Kieran Murphy, M.D. Ph.D.	Pennsylvania - PI: Raquel Gur, M.D. Ph.D.
Children’s Hospital of Philadelphia (CHOP) - PI: Beverly Emanuel, Ph.D.	Santiago, Chile - PI: Gabriela Repetto, M.D.	Geneva, Switzerland - PI: Stephen Eliez, M.D.	London, UK - PIs: Clodagh Murphy, M.D. Ph.D. and Declan Murphy, M.D. Ph.D.	The University of California, Los Angeles (UCLA) - PI: Carrie Bearden, Ph.D.
Leuven - PI: Joris Vermeesch, Ph.D.		Maastricht, Netherlands - PI: Therese Van Amelsvoort, M.D. Ph.D.	Madrid, Spain - PI: Celso Arango, M.D. and Sixto Minaur, M.D.	Duke - PI: Vandana Shashi, MD.

<b>GRUPOS INTEGRANTES DEL PROYECTO INTERNACIONAL: “International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome”</b>				
<b>GENÉTICA</b>	<b>FENÓTIPOS</b>			
<b><u>USA</u></b>	<b><u>Canada, Australia, &amp; Chile (CAN+)</u></b>	<b><u>Europe A (EUA)</u></b>	<b><u>Europe B (EUB)</u></b>	<b><u>USA</u></b>
Toronto - PI: Steve Sherer, Ph.D.		Marseilles, France - PI: Nicole Philip, M.D.	Mallorca, Spain - PI: Damian Heine Suner, Ph.D.	Emory - PI: Joseph Cubells, M.D. Ph.D.
		Tel Aviv, Israel - PI: Doron Gothelf, M.D.	Rome, Italy - PIs: Marco Armando, M.D. and Stefano Vicari, M.D.	Syracuse - PI: Wendy Kates, Ph.D.
				University of California, Davis - PI: Tony Simon, Ph.D.

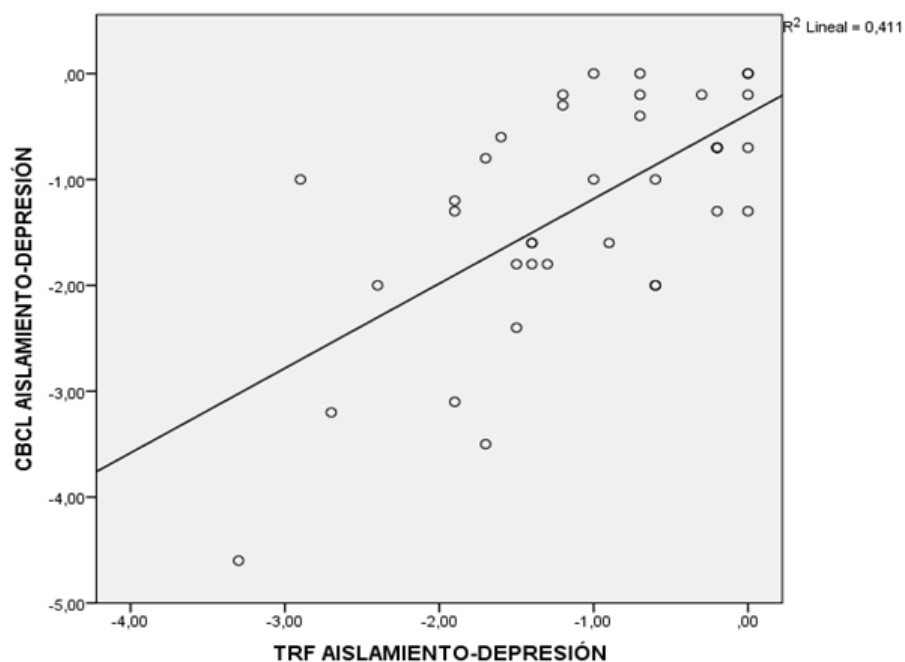
*Abreviaturas: Ph.D, del inglés philosophy doctor; PI, Investigador principal; PIs, Investigadores principales; M.D, del inglés medical doctor.*

**Anexo 6: Resultados de las correlaciones entre las puntuaciones obtenidas en el inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para padres (CBCL) y profesores (TRF)**

**Tabla 22** Correlaciones entre las puntuaciones del cuestionario CBCL y TRF en la muestra clínica

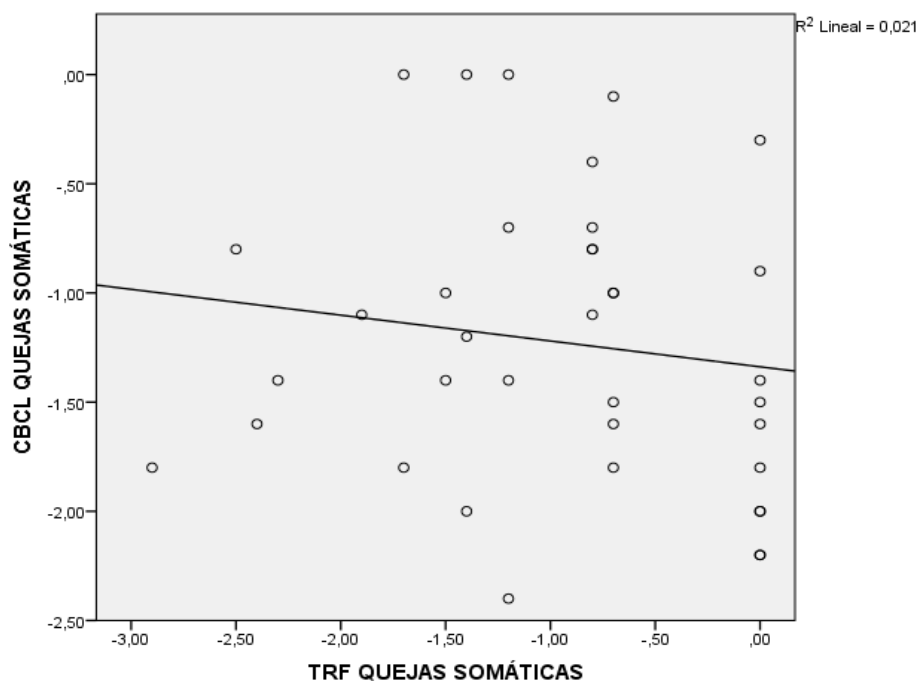
	CBCL ANSIEDAD-DEPRESIÓN	CBCL AISLAMIENTO-DEPRESIÓN	CBCL QUEJAS SOMÁTICAS	CBCL PROBLEMAS SOCIALES	CBCL PROBLEMAS DE PENSAMIENTO	CBCL PROBLEMAS DE ATENCIÓN	CBCL COMPORTAMIENTO PERTURBADO	CBCL CONDUCTA AGRESIVA	CBCL INTERNALIZACIÓN	CBCL EXTERNALIZACIÓN
<b>TRF ANSIEDAD-DEPRESIÓN</b>	.314	.074	-.076	.425**	.274	.268	.146	.211	.191	.233
<b>TRF AISLAMIENTO-DEPRESIÓN</b>	.174	<b>.563**</b>	-.148	.304	.291	.299	.171	.307	.289	.298
<b>TRF QUEJAS SOMÁTICAS</b>	.126	.070	-.216	.286	.175	-.006	.138	.219	.040	.192
<b>TRF PROBLEMAS SOCIALES</b>	.023	.009	-.169	.248	.407*	.379*	.143	.272	-.033	.262
<b>TRF PROBLEMAS DE PENSAMIENTO</b>	.062	.180	-.178	.308	<b>.485**</b>	.292	.203	.395*	.071	.376*
<b>TRF PROBLEMAS DE ATENCIÓN</b>	-.171	-.159	.017	-.016	.106	<b>.496**</b>	.124	.195	-.179	.170
<b>TRF COMPORTAMIENTO PERTURBADOR</b>	.210	.133	.024	.379*	.498**	.329*	.283	.475**	.197	.476**
<b>TRF CONDUCTA AGRESIVA</b>	.116	-.098	-.010	.343*	.356*	.215	.120	<b>.342*</b>	.015	.303
<b>TRF INTERNALIZACIÓN</b>	.286	.282	-.186	.450**	.341*	.257	.239	.350*	.232	.363*
<b>TRF EXTERNALIZACIÓN</b>	.075	-.104	-.054	.305	.342*	.249	.139	.393*	-.015	<b>.362*</b>

\*. La correlación es significativa en el nivel 0.05 (bilateral). \*\*. La correlación es significativa en el nivel 0.01 (bilateral). Las puntuaciones del CBCL y TRF se transformaron en equivalentes estandarizados de puntuaciones z (de media 0 y desviación típica 1). Abreviaturas: CBCL, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para padres; TRF, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para profesores.



**Figura 19** Correlación entre CBCL Aislamiento-depresión y TRF Aislamiento-depresión

Abreviaturas: CBCL, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para padres; TRF, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para profesores.



**Figura 20** Correlación entre CBCL Quejas somáticas y TRF Quejas somáticas

Abreviaturas: CBCL, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para padres; TRF, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para profesores.

## Anexo 7: Estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en las distintas pruebas neuropsicológicas por el grupo de pacientes con síndrome de delección 22q11.2

**Tabla 23** Descriptivo de todas las variables neuropsicológicas estandarizadas en puntuaciones z (media=0; dt=1) del grupo de pacientes con SD22q11.2

	N*	Media	Mediana	DT	IC 95%	
					Mínimo	Máximo
<b>Atención y procesamiento de la información</b>	<b>53</b>	<b>-1.07</b>	<b>-0.89</b>	<b>1.35</b>	<b>-1.45</b>	<b>-0.7</b>
TMT-A/Sendero Gris	44	-3.29	-1.63	5.91	-5.09	-1.5
Span de dígitos directos	52	-0.72	-0.78	1.08	-1.02	-0.42
Omisiones (CPT-II)	48	-2.07	-1.19	4.05	-3.24	-0.89
Comisiones (CPT-II)	48	-0.22	-0.27	1.22	-0.57	0.14
Detectabilidad (CPT-II)	48	-0.11	-0.25	1.04	-0.42	0.19
Error estándar del tiempo de reacción medio (CPT-II)	48	-0.8	-0.6	1.71	-1.3	-0.3
Aumento del tiempo de reacción según progresa el test (CPT-II)	47	-0.64	-0.23	1.68	-1.14	-0.15
Tiempo de reacción según intervalo entre estímulos (CPT-II)	47	-0.07	0.27	1.91	-0.63	0.49
Subíndice de palabra del Test Stroop	49	-1.32	-1.2	0.88	-1.57	-1.07
Subíndice de color del Test Stroop	49	-1.27	-1.2	1.01	-1.56	-0.98
<b>Funciones ejecutivas</b>	<b>52</b>	<b>-1.54</b>	<b>-1.09</b>	<b>1.65</b>	<b>-2</b>	<b>-1.08</b>
TMT-B Sendero Color	44	-3.68	-2.25	3.55	-4.76	-2.6
Número de categorías completas (WCST)	20	-3.32	-3.73	2.68	-4.57	-2.06
Errores perseverativos (WCST)	20	-2.84	-2.47	2.24	-3.88	-1.79
Intentos para completar 1ª categoría (WCST)	20	-11.21	-1.39	16.23	-18.8	-3.61
Número de respuestas correctas (WCST)	20	-0.9	-0.03	2.07	-1.87	0.07
Número de errores (WCST)	20	-2.59	-2.79	1.5	-3.29	-1.89
Índice de interferencia del Test Stroop	49	0.18	0.2	0.78	-0.05	0.4
Perseveraciones de memoria verbal (TAVEC/TAVECI)	50	-0.08	0.5	1.34	-0.46	0.3
Intrusiones recuerdo libre (TAVEC/TAVECI)	50	-0.86	-0.5	1.66	-1.33	-0.39
Intrusiones recuerdo con claves (TAVEC/TAVECI)	50	-1.72	-1.5	2.2	-2.35	-1.09
Comisiones (CPT-II)	48	-0.22	-0.27	1.22	-0.57	0.14
Perseveraciones (CPT-II)	48	-1.53	-0.64	2.84	-2.36	-0.71
<b>Aprendizaje y memoria</b>	<b>50</b>	<b>-1.25</b>	<b>-1.05</b>	<b>1.15</b>	<b>-1.58</b>	<b>-0.93</b>
Recuerdo inmediato del primer ensayo de aprendizaje (TAVEC/TAVECI)	50	-1.02	-1	0.9	-1.28	-0.76

	N*	Media	Mediana	DT	IC 95%	
					Mínimo	Máximo
Recuerdo inmediato del quinto ensayo de aprendizaje (TAVEC/TAVECI)	50	-1.59	-1.5	1.85	-2.11	-1.07
Total, palabras recordadas en los cinco ensayos (TAVEC/TAVECI)	50	-1.49	-1.25	1.3	-1.86	-1.12
Recuerdo libre a corto plazo (TAVEC/TAVECI)	50	-1.46	-1.5	1.53	-1.89	-1.03
Recuerdo libre a largo plazo (TAVEC/TAVECI)	50	-1.41	-1.5	1.55	-1.85	-0.97
Recuerdo con claves a corto plazo (TAVEC/TAVECI)	50	-1.59	-1.5	1.67	-2.06	-1.12
Recuerdo con claves a largo plazo (TAVEC/TAVECI)	50	-1.6	-1.5	1.73	-2.09	-1.11
N.º de aciertos en reconocimiento (TAVEC/TAVECI)	50	-1.15	-0.75	1.68	-1.63	-0.67
Índice de discriminabilidad (TAVEC/TAVECI)	50	-1.59	-1	2.05	-2.17	-1.01
Índice de interferencia proactiva (TAVEC/TAVECI)	50	-0.48	0	1.73	-0.97	0.01
Índice de interferencia retroactiva (TAVEC/TAVECI)	49	-0.48	0	1.94	-1.04	0.08
Memoria no verbal (RIAS)	34	-0.83	-0.9	1.23	-1.26	-0.4
<b>Memoria de trabajo</b>	<b>53</b>	<b>-1.07</b>	<b>-1.1</b>	<b>1.11</b>	<b>-1.37</b>	<b>-0.76</b>
Subtest letras y números	46	-1.17	-1	1.05	-1.48	-0.85
Span de dígitos inversos	52	-0.82	-1.16	1.32	-1.18	-0.45
<b>Razonamiento abstracto</b>	<b>53</b>	<b>-1.26</b>	<b>-1.33</b>	<b>1.09</b>	<b>-1.56</b>	<b>-0.96</b>
Subtest matrices	53	-1.48	-1.67	1.16	-1.8	-1.17
Subtest semejanzas	50	-1.05	-1	1.35	-1.44	-0.67
<b>Funciones lingüísticas</b>	<b>53</b>	<b>-1.21</b>	<b>-1</b>	<b>1.21</b>	<b>-1.55</b>	<b>-0.88</b>
Subtest vocabulario	53	-1.21	-1	1.21	-1.55	-0.88
<b>Habilidades académicas</b>	<b>52</b>	<b>-1.26</b>	<b>-1.17</b>	<b>1.19</b>	<b>-1.6</b>	<b>-0.93</b>
Subtest aritmética	52	-1.74	-2	0.86	-1.98	-1.5
Lectura de palabras (PROLEC/PROLEC-SE)	31	-0.49	0.28	2.54	-1.42	0.44
Lectura de pseudopalabras (PROLEC/PROLEC-SE)	31	-0.4	-0.35	1.4	-0.91	0.11
Procesos sintácticos de la lectura (PROLEC/PROLEC-SE)	30	-1.83	-2.02	1.23	-2.29	-1.37
Comprensión lectora (PROLEC/PROLEC-SE)	29	-1.62	-1.31	2.91	-2.72	-0.51
Dictado de palabras ortografía arbitraria (PROESC)	25	-1.33	-1.39	1.14	-1.8	-0.86
Dictado de palabras ortografía reglada (PROESC)	24	-0.97	-1.1	1.34	-1.54	-0.4
Dictado de pseudopalabras total (PROESC)	25	-3.69	-3.16	2.88	-4.88	-2.5
Dictado de pseudopalabras ortográficas (PROESC)	25	-1.29	-1.24	1.55	-1.93	-0.65
<b>Percepción y praxias</b>	<b>52</b>	<b>-1.61</b>	<b>-1.7</b>	<b>0.91</b>	<b>-1.86</b>	<b>-1.36</b>

	N*	Media	Mediana	DT	IC 95%	
					Mínimo	Máximo
Subtest cubos	52	-1.74	-2	0.93	-2	-1.49
WRAVMA visoespacial	34	-1.14	-1.1	1.09	-1.52	-0.76
<b>Funciones motoras</b>	<b>34</b>	<b>-1.44</b>	<b>-1.33</b>	<b>0.94</b>	<b>-1.77</b>	<b>-1.12</b>
WRAVMA mano dominante	34	-1.57	-1.6	1.03	-1.93	-1.21
WRAVMA mano no dominante	34	-1.31	-1.2	0.99	-1.66	-0.97
<b>Cociente intelectual total (CIT)</b>	<b>53</b>	<b>-1.94</b>	<b>-1.87</b>	<b>1.21</b>	<b>-2.27</b>	<b>-1.6</b>
Índice de Comprensión Verbal (CV)	53	-1.38	-1.33	1.28	-1.74	-1.03
Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)	53	-1.87	-1.73	1.11	-2.17	-1.56
Índice de Memoria de Trabajo (MT)	53	-1.38	-1.4	1.2	-1.71	-1.05
Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)	53	-1.36	-1.27	1.04	-1.64	-1.07

\*. El N de cada dominio corresponde al número de sujetos que tenían al menos alguna prueba completa de cada dominio. Abreviaturas: CPT-II, Test de ejecución continua; DT, Desviación típica; IC, Intervalo de confianza; PROESC, Batería de evaluación de los procesos de escritura; PROLEC, Batería de evaluación de los procesos lectores de los niños de educación primaria; PROLEC-SE, en alumnos del tercer ciclo de educación primaria y educación secundaria obligatoria; RIAS, Escalas de Inteligencia de Reynolds; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVECI, Infantil; TMT, Test de Trazado; TMT-A, Parte A; TMT-B, Parte B; WCST, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin; WRAVMA, Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities.

## Anexo 8: Análisis de sensibilidad de la influencia de la medicación en el perfil neuropsicológico

**Tabla 24** Estadísticos descriptivos de las principales variables neuropsicológica del estudio excluyendo, por un lado, a los sujetos con medicación estimulante, y, por otro lado, a aquellos con medicación antipsicótica

Dominios cognitivos	Sin sujetos con medicación estimulante*	Sin sujetos con medicación antipsicótica*
	N, Media (IC 95%)	
Atención y procesamiento de la información	N=48 -1.17 (-1.57 a -0.78)	N=48 -0.88 (-1.14 a -0.61)
Funciones ejecutivas	N=47 -1.6 (-2.1 a -1.09)	N=47 -1.48 (-1.98 a -0.98)
Aprendizaje y memoria	N=45 -1.36 (-1.69 a -1.02)	N=45 -1.08 (-1.39 a -0.76)
Memoria de trabajo	N=48 -1.14 (-1.45 a -0.83)	N=48 -0.9 (-1.18 a -0.62)
Razonamiento abstracto	N=48 -1.33 (-1.63 a -1.03)	N=48 -1.11 (-1.41 a -0.81)
Funciones lingüísticas	N=48 -1.26 (-1.62 a -0.91)	N=48 -1.05 (-1.38 a -0.72)
Habilidades académicas	N=47 -1.31 (-1.66 a -0.96)	N=47 -1.11 (-1.44 a -0.77)
Percepción y praxias	N=47 -1.64 (-1.91 a -1.38)	N=47 -1.5 (-1.76 a -1.25)
Funciones motoras	N=29 -1.41 (-1.78 a -1.05)	N=34 -1.44 (-1.77 a -1.12)
<b>CIT e índices de la escala Wechsler</b>	N, Media (IC 95%)	
Cociente intelectual total (CIT)	N=48 -2.01 (-2.34 a -1.67)	N=48 -1.76 (-2.09 a -1.43)
Índice de Comprensión Verbal (CV)	N=48 -1.42 (-1.78 a -1.06)	N=48 -1.22 (-1.58 a -0.87)
Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)	N=48 -1.95 (-2.26 a -1.64)	N=48 -1.73 (-2.04 a -1.42)
Índice de Memoria de Trabajo (MT)	N=48 -1.46 (-1.79 a -1.13)	N=48 -1.22 (-1.55 a -0.89)
Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)	N=48 -1.39 (-1.69 a -1.08)	N=48 -1.22 (-1.5 a -0.94)

\*. En el momento de la evaluación neuropsicológica. El N de cada dominio corresponde al número de sujetos que tenían al menos alguna prueba completa de cada dominio. Abreviaturas: CIT, Cociente intelectual total; IC, Intervalo de confianza.

## Anexo 9: Resultados de las correlaciones entre la medicación y los dominios cognitivos, cociente intelectual total (CIT) e índices de la escala Wechsler

**Tabla 25** Correlación no paramétrica entre medicación, dominios cognitivos, CIT e índices de la escala Wechsler

Correlaciones	DOSIS CLORPROMACINA	DOSIS METILFENIDATO
Atención y procesamiento de la información	.410	-.300
Funciones ejecutivas	.308	.100
Aprendizaje y memoria	-.359	-.500
Memoria de trabajo	.616	.200
Razonamiento abstracto	.526	-.600
Funciones lingüísticas	.725	-.600
Habilidades académicas	.574	.700
Percepción y praxias	<b>.918*</b>	-.700
Funciones motoras	-	-.600
Cociente intelectual total (CIT)	.263	-.500
Índice de Comprensión Verbal (CV)	.132	-.500
Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)	.725	-.600
Índice de Memoria de Trabajo (MT)	.287	.200
Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)	.105	-.300

\*. La correlación es significativa en el nivel 0.05 (bilateral).

## Anexo 10: Estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en las distintas pruebas neuropsicológicas por cada uno de los dos grupos de edad

**Tabla 26** Descriptivo de todas las variables neuropsicológicas estandarizadas en puntuaciones z (media=0; dt=1) de los dos grupos de edad

Edad estratificada en niños y adultos	< 18					≥ 18				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
<b>Atención y procesamiento de la información</b>	<b>36</b>	<b>-0.82</b>	<b>0.78</b>	<b>-1.09</b>	<b>-0.56</b>	<b>17</b>	<b>-1.6</b>	<b>2.03</b>	<b>-2.65</b>	<b>-0.56</b>
TMT-A/Sendero Gris	28	-2.45	4.11	-4.04	-0.85	16	-4.77	8.12	-9.1	-0.44
Span de dígitos directos	35	-0.54	1.13	-0.93	-0.15	17	-1.09	0.87	-1.54	-0.64
Omisiones (CPT-II)	33	-1.4	1.76	-2.03	-0.78	15	-3.53	6.68	-7.23	0.17
Comisiones (CPT-II)	33	0.06	1.08	-0.32	0.44	15	-0.83	1.34	-1.57	-0.09
Detectabilidad (CPT-II)	33	0.07	1.03	-0.3	0.44	15	-0.52	0.98	-1.06	0.02
Error estándar del tiempo de reacción medio (CPT-II)	33	-0.71	1.31	-1.18	-0.25	15	-0.98	2.43	-2.33	0.36
Aumento del tiempo de reacción según progresa el test (CPT-II)	32	-0.86	1.63	-1.45	-0.27	15	-0.19	1.75	-1.15	0.78
Tiempo de reacción según intervalo entre estímulos (CPT-II)	32	-0.31	1.6	-0.88	0.27	15	0.42	2.44	-0.92	1.77
Subíndice de palabra del Test Stroop**	32	-1.03	0.76	-1.3	-0.75	17	-1.87	0.84	-2.3	-1.44
Subíndice de color del Test Stroop	32	-0.99	0.94	-1.33	-0.65	17	-1.79	0.96	-2.29	-1.3
<b>Funciones ejecutivas**</b>	<b>35</b>	<b>-0.93</b>	<b>0.79</b>	<b>-1.2</b>	<b>-0.66</b>	<b>17</b>	<b>-2.79</b>	<b>2.2</b>	<b>-3.93</b>	<b>-1.66</b>
TMT-B Sendero Color	29	-2.78	3.29	-4.03	-1.53	15	-5.4	3.49	-7.33	-3.47
Número de categorías completas (WCST)	3	-3.97	3.86	-13.55	5.61	17	-3.2	2.56	-4.52	-1.88
Errores perseverativos (WCST)	3	-2.06	2.02	-7.08	2.97	17	-2.98	2.3	-4.16	-1.79
Intentos para completar 1ª categoría (WCST)**	3	-0.02	0.37	-0.95	0.91	17	-13.18	16.89	-21.86	-4.5
Número de respuestas correctas (WCST)	3	0.32	0.33	-0.49	1.13	17	-1.12	2.17	-2.23	0
Número de errores (WCST)	3	-1.97	1.56	-5.84	1.89	17	-2.7	1.52	-3.48	-1.92
Índice de interferencia del Test Stroop	32	0.15	0.82	-0.15	0.44	17	0.23	0.71	-0.13	0.59

Edad estratificada en niños y adultos	< 18					≥ 18				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
Perseveraciones de memoria verbal (TAVEC/TAVECI)	33	-0.36	1.48	-0.89	0.16	17	0.47	0.8	0.06	0.88
Intrusiones recuerdo libre (TAVEC/TAVECI)	33	-1.15	1.72	-1.76	-0.54	17	-0.29	1.4	-1.02	0.43
Intrusiones recuerdo con claves (TAVEC/TAVECI)	33	-1.88	1.98	-2.58	-1.18	17	-1.41	2.62	-2.76	-0.06
Comisiones (CPT-II)	33	0.06	1.08	-0.32	0.44	15	-0.83	1.34	-1.57	-0.09
Perseveraciones (CPT-II)	33	-0.68	1.44	-1.19	-0.16	15	-3.42	4.11	-5.69	-1.14
<b>Aprendizaje y memoria**</b>	<b>33</b>	<b>-0.87</b>	<b>0.88</b>	<b>-1.18</b>	<b>-0.56</b>	<b>17</b>	<b>-1.99</b>	<b>1.26</b>	<b>-2.64</b>	<b>-1.34</b>
Recuerdo inmediato del primer ensayo de aprendizaje (TAVEC/TAVECI)	33	-0.79	0.84	-1.09	-0.49	17	-1.47	0.87	-1.92	-1.02
Recuerdo inmediato del quinto ensayo de aprendizaje (TAVEC/TAVECI)**	33	-0.95	1.34	-1.43	-0.48	17	-2.82	2.1	-3.9	-1.74
Total, palabras recordadas en los cinco ensayos (TAVEC/TAVECI)**	33	-1.02	1.06	-1.39	-0.64	17	-2.41	1.23	-3.04	-1.78
Recuerdo libre a corto plazo (TAVEC/TAVECI)	33	-1.09	1.31	-1.55	-0.63	17	-2.18	1.7	-3.05	-1.3
Recuerdo libre a largo plazo (TAVEC/TAVECI)**	33	-0.92	1.21	-1.35	-0.5	17	-2.35	1.73	-3.24	-1.46
Recuerdo con claves a corto plazo (TAVEC/TAVECI)**	33	-1.08	1.35	-1.56	-0.6	17	-2.59	1.8	-3.52	-1.66
Recuerdo con claves a largo plazo (TAVEC/TAVECI)	33	-1.09	1.37	-1.58	-0.6	17	-2.59	1.97	-3.6	-1.57
N.º de aciertos en reconocimiento (TAVEC/TAVECI)	33	-0.98	1.48	-1.51	-0.46	17	-1.47	2.03	-2.52	-0.42
Índice de discriminabilidad (TAVEC/TAVECI)	33	-1.14	1.81	-1.78	-0.49	17	-2.47	2.24	-3.62	-1.32
Índice de interferencia proactiva (TAVEC/TAVECI)	33	-0.09	1.23	-0.53	0.34	17	-1.24	2.28	-2.41	-0.06
Índice de interferencia retroactiva (TAVEC/TAVECI)	32	-0.58	1.65	-1.17	0.02	17	-0.29	2.44	-1.55	0.96

Edad estratificada en niños y adultos	< 18					≥ 18				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
Memoria no verbal (RIAS)	32	-0.71	1.14	-1.12	-0.3	2	-2.65	1.77	-18.53	13.23
<b>Memoria de trabajo</b>	<b>36</b>	<b>-0.88</b>	<b>0.98</b>	<b>-1.21</b>	<b>-0.55</b>	<b>17</b>	<b>-1.47</b>	<b>1.28</b>	<b>-2.12</b>	<b>-0.81</b>
Subtest letras y números	33	-1.09	1.06	-1.47	-0.72	13	-1.36	1.07	-2	-0.71
Span de dígitos inversos	35	-0.57	1.19	-0.98	-0.16	17	-1.32	1.48	-2.08	-0.56
<b>Razonamiento abstracto</b>	<b>36</b>	<b>-1.05</b>	<b>1.1</b>	<b>-1.42</b>	<b>-0.68</b>	<b>17</b>	<b>-1.73</b>	<b>0.94</b>	<b>-2.21</b>	<b>-1.24</b>
Subtest matrices**	36	-1.19	1.13	-1.57	-0.8	17	-2.12	0.96	-2.61	-1.62
Subtest semejanzas	33	-0.91	1.43	-1.42	-0.4	17	-1.33	1.15	-1.93	-0.74
<b>Funciones lingüísticas</b>	<b>36</b>	<b>-1</b>	<b>1.17</b>	<b>-1.4</b>	<b>-0.6</b>	<b>17</b>	<b>-1.67</b>	<b>1.21</b>	<b>-2.29</b>	<b>-1.05</b>
Subtest vocabulario	36	-1	1.17	-1.4	-0.6	17	-1.67	1.21	-2.29	-1.05
<b>Habilidades académicas**</b>	<b>35</b>	<b>-0.93</b>	<b>1.22</b>	<b>-1.35</b>	<b>-0.51</b>	<b>17</b>	<b>-1.94</b>	<b>0.8</b>	<b>-2.35</b>	<b>-1.53</b>
Subtest aritmética	35	-1.65	0.88	-1.95	-1.34	17	-1.94	0.8	-2.35	-1.53
Lectura de palabras (PROLEC/PROLEC-SE)	31	-0.49	2.54	-1.42	0.44	0	-	-	-	-
Lectura de pseudopalabras (PROLEC/PROLEC-SE)	31	-0.4	1.4	-0.91	0.11	0	-	-	-	-
Procesos sintácticos de la lectura (PROLEC/PROLEC-SE)	30	-1.83	1.23	-2.29	-1.37	0	-	-	-	-
Comprensión lectora (PROLEC/PROLEC-SE)	29	-1.62	2.91	-2.72	-0.51	0	-	-	-	-
Dictado de palabras ortografía arbitraria (PROESC)	25	-1.33	1.14	-1.8	-0.86	0	-	-	-	-
Dictado de palabras ortografía reglada (PROESC)	24	-0.97	1.34	-1.54	-0.4	0	-	-	-	-
Dictado de pseudopalabras total (PROESC)	25	-3.69	2.88	-4.88	-2.5	0	-	-	-	-
Dictado de pseudopalabras ortográficas (PROESC)	25	-1.29	1.55	-1.93	-0.65	0	-	-	-	-
<b>Percepción y praxias</b>	<b>35</b>	<b>-1.4</b>	<b>0.87</b>	<b>-1.7</b>	<b>-1.1</b>	<b>17</b>	<b>-2.04</b>	<b>0.84</b>	<b>-2.47</b>	<b>-1.61</b>
Subtest cubos	35	-1.6	0.95	-1.92	-1.28	17	-2.04	0.84	-2.47	-1.61
WRAVMA visoespacial	34	-1.14	1.09	-1.52	-0.76	0	-	-	-	-
<b>Funciones motoras</b>	<b>34</b>	<b>-1.44</b>	<b>0.94</b>	<b>-1.77</b>	<b>-1.12</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
WRAVMA mano dominante	34	-1.57	1.03	-1.93	-1.21	0	-	-	-	-
WRAVMA mano no dominante	34	-1.31	0.99	-1.66	-0.97	0	-	-	-	-

Edad estratificada en niños y adultos	< 18					≥ 18				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
<b>Cociente intelectual total (CIT)</b>	36	-1.64	1.17	-2.04	-1.25	17	-2.56	1.09	-3.12	-2
Índice de Comprensión Verbal (CV)	36	-1.21	1.25	-1.64	-0.79	17	-1.75	1.29	-2.41	-1.08
Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)**	36	-1.59	1.12	-1.97	-1.21	17	-2.44	0.84	-2.87	-2.01
Índice de Memoria de Trabajo (MT)	36	-1.09	1.18	-1.48	-0.69	17	-2	1.01	-2.51	-1.47
Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)**	36	-1.05	0.99	-1.39	-0.72	17	-2	0.85	-2.43	-1.56

\*. El N de cada dominio corresponde al número de sujetos que tenían al menos alguna prueba completa de cada dominio. \*\*. Aquellas variables y sus IC en los que existían diferencias estadísticamente significativas (sig. <0.05).  
 Abreviaturas: CPT-II, Test de ejecución continua; DT, Desviación típica; IC, Intervalo de confianza; PROESC, Batería de evaluación de los procesos de escritura; PROLEC, Batería de evaluación de los procesos lectores de los niños de educación primaria; PROLEC-SE, en alumnos del tercer ciclo de educación primaria y educación secundaria obligatoria; RIAS, Escalas de Inteligencia de Reynolds; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVECI, Infantil; TMT, Test de Trazado; TMT-A, Parte A; TMT-B, Parte B; WCST, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin; WRAVMA, Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities.

## Anexo 11: Análisis de sensibilidad de la influencia del grupo Trastorno psicótico (22q11tp) en las diferencias encontradas en el perfil neuropsicológico en función de la edad

**Tabla 27** Rendimiento neuropsicológico de los dos grupos de edad excluyendo a los sujetos del grupo 22q11tp

Dominios cognitivos	EDAD	
	< 18**	≥ 18**
	N, Media (IC 95%)	
Atención y procesamiento de la información	N=35 -0.83 (-1.1 a -0.56)	N=10 -1.26 (-2.14 a -0.37)
Funciones ejecutivas***	N=34 -0.92 (-1.2 a -0.64)	N=10 -3.71 (-5.31 a -2.1)
Aprendizaje y memoria	N=32 -0.89 (-1.21 a -0.57)	N=10 -1.9 (-2.82 a -0.97)
Memoria de trabajo	N=35 -0.91 (-1.25 a -0.58)	N=10 -1.17 (-1.81 a -0.53)
Razonamiento abstracto	N=35 -1.02 (-1.4 a -0.64)	N=10 -1.38 (-1.98 a -0.78)
Funciones lingüísticas	N=35 -0.97 (-1.38 a -0.57)	N=10 -1.17 (-2.03 a -0.3)
Habilidades académicas	N=34 -0.97 (-1.4 a -0.54)	N=10 -1.7 (-2.21 a -1.19)
Percepción y praxias	N=34 -1.37 (-1.67 a -1.07)	N=10 -1.77 (-2.39 a -1.14)
Funciones motoras	N=33 -1.45 (-1.78 a -1.11)	N=0
<b>CIT e índices de la escala Wechsler</b>	N, Media (IC 95%)	
Cociente intelectual total (CIT)	N=35 -1.64 (-2.05 a -1.23)	N=10 -2.21 (-2.96 a -1.46)
Índice de Comprensión Verbal (CV)	N=35 -1.19 (-1.62 a -0.76)	N=10 -1.28 (-2.23 a -0.33)
Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)	N=35 -1.6 (-1.99 a -1.2)	N=10 -2.19 (-2.81 a -1.58)
Índice de Memoria de Trabajo (MT)	N=35 -1.11 (-1.52 a -0.71)	N=10 -1.85 (-2.45 a -1.24)
Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)	N=35 -1.06 (-1.4 a -0.71)	N=10 -1.85 (-2.37 a -1.32)
<b>Otras variables significativas en función de la edad*</b>	N, Media (IC 95%)	
Total, palabras recordadas en los cinco ensayos (TAVEC/TAVECI)***	N=32 -1 (-1.38 a -0.61)	N=10 -2.2 (-3.01 a -1.39)
Recuerdo inmediato del quinto ensayo de aprendizaje (TAVEC/TAVECI)***	N=32 -0.94 (-1.43 a -0.45)	N=10 -3 (-4.17 a -1.83)
Subíndice de palabra del Test	N=31	N=10

Stroop	-1.02 (-1.31 a -0.74)	-1.78 (-2.28 a -1.28)
Recuerdo libre a largo plazo (TAVEC/TAVECI)	N=32 -0.97 (-1.4 a -0.54)	N=10 -2.3 (-3.47 a -1.13)
Recuerdo con claves a corto plazo (TAVEC/TAVECI)	N=32 -1.11 (-1.6 a -0.62)	N=10 -2.3 (-3.47 a -1.13)
Intentos para completar 1ª categoría (WCST)***	N=3 -0.02 (-0.95 a 0.91)	N=10 -20.94 (-33.94 a -7.94)
Subtest matrices	N=35 -1.2 (-1.59 a -0.81)	N=10 -1.87 (-2.6 a -1.14)
* Con sujetos del grupo 22q11tp. **. Sin sujetos del grupo 22q11tp. ***. Aquellas variables en las que existían diferencias estadísticamente significativas (sig. <0.05). El N de cada dominio corresponde al número de sujetos que tenían al menos alguna prueba completa de cada dominio. Abreviaturas: CIT, Cociente intelectual total; IC, Intervalo de confianza; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVECI, Infantil; WCST, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin.		

## Anexo 12: Estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en las distintas pruebas neuropsicológicas por cada uno de los dos grupos en función del sexo

**Tabla 28** Descriptivo de todas las variables neuropsicológicas estandarizadas en puntuaciones z (media=0; dt=1) de los dos grupos en función del sexo

	Mujer					Hombre				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
<b>Atención y procesamiento de la información</b>	<b>24</b>	<b>-1.36</b>	<b>1.79</b>	<b>-2.12</b>	<b>-0.6</b>	<b>29</b>	<b>-0.84</b>	<b>0.78</b>	<b>-1.14</b>	<b>-0.54</b>
TMT-A/Sendero Gris	20	-4.56	7.86	-8.24	-0.88	24	-2.23	3.41	-3.67	-0.79
Span de dígitos directos	24	-0.74	1.24	-1.27	-0.22	28	-0.7	0.94	-1.07	-0.34
Omisiones (CPT-II)	22	-3.01	5.57	-5.48	-0.54	26	-1.27	1.82	-2	-0.53
Comisiones (CPT-II)	22	-0.58	1.51	-1.25	0.09	26	0.09	0.83	-0.25	0.42
Detectabilidad (CPT-II)	22	-0.26	1.37	-0.87	0.35	26	0.01	0.66	-0.26	0.28
Error estándar del tiempo de reacción medio (CPT-II)	22	-1.07	2.15	-2.03	-0.12	26	-0.57	1.22	-1.06	-0.07
Aumento del tiempo de reacción según progresa el test (CPT-II)	21	-0.6	1.5	-1.28	0.09	26	-0.68	1.84	-1.43	0.06
Tiempo de reacción según intervalo entre estímulos (CPT-II)	21	-0.37	1.99	-1.28	0.53	26	0.17	1.84	-0.57	0.91
Subíndice de palabra del Test Stroop	22	-1.36	0.92	-1.77	-0.95	27	-1.29	0.87	-1.63	-0.94
Subíndice de color del Test Stroop	22	-1.38	0.94	-1.8	-0.97	27	-1.18	1.08	-1.6	-0.75
<b>Funciones ejecutivas</b>	<b>24</b>	<b>-1.67</b>	<b>1.94</b>	<b>-2.49</b>	<b>-0.85</b>	<b>28</b>	<b>-1.43</b>	<b>1.38</b>	<b>-1.96</b>	<b>-0.89</b>
TMT-B Sendero Color	20	-3.64	4.23	-5.62	-1.66	24	-3.71	2.95	-4.95	-2.46
Número de categorías completas (WCST)	7	-4.4	3.18	-7.34	-1.46	13	-2.73	2.29	-4.11	-1.35
Errores perseverativos (WCST)	7	-3.52	2.02	-5.39	-1.65	13	-2.47	2.34	-3.88	-1.06
Intentos para completar 1ª categoría (WCST)	7	-17.22	21.53	-37.14	2.69	13	-7.96	12.36	-15.43	-0.5
Número de respuestas correctas (WCST)	7	-1.39	2.87	-4.04	1.26	13	-0.64	1.56	-1.58	0.3
Número de errores (WCST)	7	-3.25	1.7	-4.83	-1.68	13	-2.23	1.32	-3.03	-1.44
Índice de interferencia del Test Stroop	22	0.2	0.69	-0.1	0.51	27	0.15	0.85	-0.19	0.49
Perseveraciones de memoria verbal (TAVEC/TAVECI)	22	-0.09	1.51	-0.76	0.58	28	-0.07	1.21	-0.54	0.4

	Mujer					Hombre				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
Intrusiones recuerdo libre (TAVEC/TAVECI)	22	-1.18	1.7	-1.94	-0.43	28	-0.61	1.61	-1.23	0.02
Intrusiones recuerdo con claves (TAVEC/TAVECI)	22	-1.48	1.91	-2.32	-0.63	28	-1.91	2.43	-2.85	-0.97
Comisiones (CPT-II)	22	-0.58	1.51	-1.25	0.09	26	0.09	0.83	-0.25	0.42
Perseveraciones (CPT-II)	22	-1.7	3.59	-3.29	-0.11	26	-1.39	2.09	-2.24	-0.55
<b>Aprendizaje y memoria</b>	<b>22</b>	<b>-0.98</b>	<b>1</b>	<b>-1.42</b>	<b>-0.54</b>	<b>28</b>	<b>-1.47</b>	<b>1.23</b>	<b>-1.94</b>	<b>-0.99</b>
Recuerdo inmediato del primer ensayo de aprendizaje (TAVEC/TAVECI)	22	-0.84	1	-1.29	-0.4	28	-1.16	0.81	-1.47	-0.85
Recuerdo inmediato del quinto ensayo de aprendizaje (TAVEC/TAVECI)	22	-1.45	1.63	-2.18	-0.73	28	-1.7	2.02	-2.48	-0.91
Total, palabras recordadas en los cinco ensayos (TAVEC/TAVECI)	22	-1.3	1.23	-1.84	-0.75	28	-1.64	1.35	-2.16	-1.12
Recuerdo libre a corto plazo (TAVEC/TAVECI)	22	-1.05	1.22	-1.59	-0.5	28	-1.79	1.68	-2.44	-1.13
Recuerdo libre a largo plazo (TAVEC/TAVECI)	22	-0.98	1.34	-1.57	-0.38	28	-1.75	1.64	-2.38	-1.12
Recuerdo con claves a corto plazo (TAVEC/TAVECI)	22	-1.18	1.57	-1.88	-0.49	28	-1.91	1.7	-2.57	-1.25
Recuerdo con claves a largo plazo (TAVEC/TAVECI)	22	-1.14	1.53	-1.81	-0.46	28	-1.96	1.83	-2.67	-1.26
N.º de aciertos en reconocimiento (TAVEC/TAVECI)	22	-0.75	1.25	-1.3	-0.2	28	-1.46	1.92	-2.21	-0.72
Índice de discriminabilidad (TAVEC/TAVECI)	22	-1.11	1.74	-1.88	-0.34	28	-1.96	2.22	-2.82	-1.1
Índice de interferencia proactiva (TAVEC/TAVECI)	22	-0.77	1.8	-1.57	0.03	28	-0.25	1.66	-0.89	0.39
Índice de interferencia retroactiva (TAVEC/TAVECI)	22	-0.25	1.8	-1.05	0.55	27	-0.67	2.06	-1.48	0.15
Memoria no verbal (RIAS)	16	-0.64	0.93	-1.13	-0.14	18	-0.99	1.46	-1.72	-0.27
<b>Memoria de trabajo</b>	<b>24</b>	<b>-0.97</b>	<b>1.17</b>	<b>-1.47</b>	<b>-0.48</b>	<b>29</b>	<b>-1.15</b>	<b>1.07</b>	<b>-1.55</b>	<b>-0.74</b>
Subtest letras y números	21	-0.9	1.1	-1.4	-0.41	25	-1.39	0.98	-1.79	-0.98
Span de dígitos inversos	24	-0.88	1.42	-1.49	-0.28	28	-0.76	1.26	-1.24	-0.27
<b>Razonamiento abstracto</b>	<b>24</b>	<b>-1.15</b>	<b>1.11</b>	<b>-1.61</b>	<b>-0.68</b>	<b>29</b>	<b>-1.36</b>	<b>1.08</b>	<b>-1.77</b>	<b>-0.95</b>
Subtest matrices	24	-1.29	1.22	-1.81	-0.78	29	-1.64	1.09	-2.06	-1.23
Subtest semejanzas	23	-0.99	1.36	-1.57	-0.4	27	-1.11	1.36	-1.65	-0.57
<b>Funciones lingüísticas</b>	<b>24</b>	<b>-1.14</b>	<b>1.3</b>	<b>-1.69</b>	<b>-0.59</b>	<b>29</b>	<b>-1.28</b>	<b>1.15</b>	<b>-1.72</b>	<b>-0.84</b>
Subtest vocabulario	24	-1.14	1.3	-1.69	-0.59	29	-1.28	1.15	-1.72	-0.84
<b>Habilidades académicas</b>	<b>24</b>	<b>-1.34</b>	<b>1.39</b>	<b>-1.92</b>	<b>-0.75</b>	<b>28</b>	<b>-1.2</b>	<b>1.02</b>	<b>-1.59</b>	<b>-0.8</b>

	Mujer					Hombre				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
Subtest aritmética	24	-1.72	0.77	-2.05	-1.4	28	-1.76	0.95	-2.13	-1.39
Lectura de palabras (PROLEC/PROLEC-SE)	15	-0.9	2.94	-2.53	0.73	16	-0.12	2.12	-1.24	1.01
Lectura de pseudopalabras (PROLEC/PROLEC-SE)	15	-0.41	1.75	-1.38	0.55	16	-0.39	1.04	-0.94	0.17
Procesos sintácticos de la lectura (PROLEC/PROLEC-SE)	15	-1.89	1.33	-2.62	-1.15	15	-1.78	1.17	-2.43	-1.13
Comprensión lectora (PROLEC/PROLEC-SE)	15	-1.46	2.92	-3.08	0.15	14	-1.78	3	-3.51	-0.05
Dictado de palabras ortografía arbitraria (PROESC)	12	-1.21	1.3	-2.04	-0.38	13	-1.45	1.01	-2.06	-0.84
Dictado de palabras ortografía reglada (PROESC)	12	-0.9	1.45	-1.82	0.02	12	-1.04	1.29	-1.86	-0.22
Dictado de pseudopalabras total (PROESC)	12	-3	2.06	-4.31	-1.69	13	-4.32	3.44	-6.4	-2.24
Dictado de pseudopalabras ortográficas (PROESC)	12	-1.1	1.64	-2.15	-0.06	13	-1.47	1.51	-2.38	-0.55
<b>Percepción y praxias</b>	<b>23</b>	<b>-1.59</b>	<b>0.99</b>	<b>-2.01</b>	<b>-1.16</b>	<b>29</b>	<b>-1.63</b>	<b>0.85</b>	<b>-1.95</b>	<b>-1.3</b>
Subtest cubos	23	-1.67	0.96	-2.08	-1.25	29	-1.8	0.91	-2.15	-1.46
WRAVMA visoespacial	16	-1.16	1.13	-1.77	-0.56	18	-1.13	1.08	-1.66	-0.59
<b>Funciones motoras</b>	<b>16</b>	<b>-1.33</b>	<b>0.68</b>	<b>-1.69</b>	<b>-0.97</b>	<b>18</b>	<b>-1.55</b>	<b>1.14</b>	<b>-2.11</b>	<b>-0.98</b>
WRAVMA mano dominante	16	-1.39	0.85	-1.84	-0.93	18	-1.74	1.17	-2.32	-1.16
WRAVMA mano no dominante	16	-1.27	0.68	-1.63	-0.9	18	-1.36	1.21	-1.96	-0.75
<b>Cociente intelectual total (CIT)</b>	<b>24</b>	<b>-1.81</b>	<b>1.3</b>	<b>-2.36</b>	<b>-1.26</b>	<b>29</b>	<b>-2.04</b>	<b>1.14</b>	<b>-2.48</b>	<b>-1.61</b>
Índice de Comprensión Verbal (CV)	24	-1.36	1.39	-1.95	-0.78	29	-1.4	1.2	-1.86	-0.95
Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)	24	-1.66	1.24	-2.19	-1.14	29	-2.03	0.98	-2.41	-1.66
Índice de Memoria de Trabajo (MT)	24	-1.21	1.3	-1.76	-0.66	29	-1.51	1.11	-1.94	-1.09
Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)	24	-1.2	1.03	-1.64	-0.77	29	-1.48	1.05	-1.88	-1.08

\* El N de cada dominio corresponde al número de sujetos que tenían al menos alguna prueba completa de cada dominio. Abreviaturas: CPT-II, Test de ejecución continua; DT, Desviación típica; IC, Intervalo de confianza; PROESC, Batería de evaluación de los procesos de escritura; PROLEC, Batería de evaluación de los procesos lectores de los niños de educación primaria; PROLEC-SE, en alumnos del tercer ciclo de educación primaria y educación secundaria obligatoria; RIAS, Escalas de Inteligencia de Reynolds; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVECI, Infantil; TMT, Test de Trazado; TMT-A, Parte A; TMT-B, Parte B; WCST, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin; WRAVMA, Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities.

**Anexo 13: Estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en las distintas pruebas neuropsicológicas por cada uno de los dos grupos en función del estatus socioeconómico parental (ESEP)**

**Tabla 29** Descriptivo de todas las variables neuropsicológicas estandarizadas en puntuaciones z (media=0; dt=1) de los dos grupos en función del ESEP

ESEP estratificada	Bajo - Intermedio					Intermedio - Alto				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
<b>Atención y procesamiento de la información</b>	<b>20</b>	<b>-1.74</b>	<b>1.83</b>	<b>-2.59</b>	<b>-0.88</b>	<b>33</b>	<b>-0.67</b>	<b>0.73</b>	<b>-0.93</b>	<b>-0.41</b>
TMT-A/Sendero Gris	16	-6.16	9.04	-10.98	-1.35	28	-1.65	1.58	-2.26	-1.04
Span de dígitos directos	19	-1.07	0.91	-1.51	-0.63	33	-0.52	1.12	-0.92	-0.12
Omisiones (CPT-II)	18	-3.57	5.91	-6.51	-0.63	30	-1.17	1.96	-1.9	-0.44
Comisiones (CPT-II)	18	-0.59	1.2	-1.19	0	30	0	1.2	-0.45	0.45
Detectabilidad (CPT-II)	18	-0.42	0.83	-0.83	-0.01	30	0.07	1.13	-0.35	0.49
Error estándar del tiempo de reacción medio (CPT-II)	18	-1.26	2.27	-2.39	-0.13	30	-0.52	1.23	-0.98	-0.06
Aumento del tiempo de reacción según progresa el test (CPT-II)	18	-1.23	2.05	-2.25	-0.21	29	-0.28	1.31	-0.78	0.22
Tiempo de reacción según intervalo entre estímulos (CPT-II)	18	-0.59	2.36	-1.76	0.59	29	0.24	1.52	-0.34	0.82
Subíndice de palabra del Test Stroop	20	-1.39	0.91	-1.81	-0.96	29	-1.27	0.87	-1.61	-0.94
Subíndice de color del Test Stroop	20	-1.39	1.04	-1.88	-0.9	29	-1.19	1	-1.57	-0.81
<b>Funciones ejecutivas</b>	<b>20</b>	<b>-1.67</b>	<b>1.19</b>	<b>-2.22</b>	<b>-1.11</b>	<b>32</b>	<b>-1.46</b>	<b>1.89</b>	<b>-2.14</b>	<b>-0.78</b>
TMT-B Sendero Color	15	-4.81	4.42	-7.26	-2.36	29	-3.09	2.91	-4.20	-1.98
Número de categorías completas (WCST)	8	-3.8	1.32	-4.9	-2.7	12	-2.99	3.32	-5.1	-0.89
Errores perseverativos (WCST)	8	-4.03	2.57	-6.17	-1.88	12	-2.04	1.66	-3.09	-0.99
Intentos para completar 1ª categoría (WCST)	8	-6.11	6.99	-11.96	-0.26	12	-14.6	19.81	-27.19	-2.02
Número de respuestas correctas (WCST)	8	-0.95	1.94	-2.57	0.67	12	-0.87	2.23	-2.29	0.55
Número de errores (WCST)	8	-2.83	0.61	-3.34	-2.31	12	-2.43	1.9	-3.64	-1.23
Índice de interferencia del Test Stroop	20	0.09	0.71	-0.25	0.42	29	0.24	0.82	-0.07	0.55
Perseveraciones de memoria verbal (TAVEC/TAVECI)	20	0	1.11	-0.52	0.52	30	-0.13	1.49	-0.69	0.42

ESEP estratificada	Bajo - Intermedio					Intermedio - Alto				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
Intrusiones recuerdo libre (TAVEC/TAVECI)	20	-0.83	1.84	-1.69	0.04	30	-0.88	1.55	-1.46	-0.3
Intrusiones recuerdo con claves (TAVEC/TAVECI)	20	-1.23	2.17	-2.24	-0.21	30	-2.05	2.2	-2.87	-1.23
Comisiones (CPT-II)	18	-0.59	1.2	-1.19	0	30	0	1.2	-0.45	0.45
Perseveraciones (CPT-II)	18	-2.66	3.77	-4.53	-0.78	30	-0.86	1.87	-1.56	-0.16
<b>Aprendizaje y memoria</b>	<b>20</b>	<b>-1.26</b>	<b>0.89</b>	<b>-1.68</b>	<b>-0.84</b>	<b>30</b>	<b>-1.25</b>	<b>1.3</b>	<b>-1.73</b>	<b>-0.76</b>
Recuerdo inmediato del primer ensayo de aprendizaje (TAVEC/TAVECI)	20	-1.08	0.98	-1.53	-0.62	30	-0.98	0.87	-1.31	-0.66
Recuerdo inmediato del quinto ensayo de aprendizaje (TAVEC/TAVECI)	20	-1.88	1.63	-2.64	-1.11	30	-1.40	1.98	-2.14	-0.66
Total, palabras recordadas en los cinco ensayos (TAVEC/TAVECI)	20	-1.55	1.22	-2.12	-0.98	30	-1.45	1.36	-1.96	-0.94
Recuerdo libre a corto plazo (TAVEC/TAVECI)	20	-1.38	1.23	-1.95	-0.8	30	-1.52	1.71	-2.16	-0.88
Recuerdo libre a largo plazo (TAVEC/TAVECI)	20	-1.33	1.28	-1.92	-0.73	30	-1.47	1.72	-2.11	-0.82
Recuerdo con claves a corto plazo (TAVEC/TAVECI)	20	-1.68	1.58	-2.41	-0.94	30	-1.53	1.75	-2.19	-0.88
Recuerdo con claves a largo plazo (TAVEC/TAVECI)	20	-1.58	1.5	-2.28	-0.87	30	-1.62	1.9	-2.33	-0.91
N.º de aciertos en reconocimiento (TAVEC/TAVECI)	20	-1.4	1.74	-2.21	-0.59	30	-0.98	1.65	-1.6	-0.37
Índice de discriminabilidad (TAVEC/TAVECI)	20	-1.7	1.89	-2.58	-0.82	30	-1.52	2.18	-2.33	-0.7
Índice de interferencia proactiva (TAVEC/TAVECI)	20	-0.5	1.78	-1.33	0.33	30	-0.47	1.72	-1.11	0.18
Índice de interferencia retroactiva (TAVEC/TAVECI)	20	0.2	1.67	-0.58	0.98	29	-0.95	2.01	-1.71	-0.19
Memoria no verbal (RIAS)	14	-1.04	1.24	-1.76	-0.33	20	-0.68	1.24	-1.25	-0.1
<b>Memoria de trabajo</b>	<b>20</b>	<b>-1.36</b>	<b>1.2</b>	<b>-1.92</b>	<b>-0.8</b>	<b>33</b>	<b>-0.89</b>	<b>1.03</b>	<b>-1.26</b>	<b>-0.53</b>
Subtest letras y números	18	-1.43	0.96	-1.9	-0.95	28	-1	1.1	-1.43	-0.57
Span de dígitos inversos	19	-1.11	1.48	-1.82	-0.39	33	-0.65	1.22	-1.08	-0.22
<b>Razonamiento abstracto</b>	<b>20</b>	<b>-1.68</b>	<b>0.99</b>	<b>-2.14</b>	<b>-1.21</b>	<b>33</b>	<b>-1.02</b>	<b>1.09</b>	<b>-1.4</b>	<b>-0.63</b>
Subtest matrices	20	-1.77	1.07	-2.27	-1.27	33	-1.31	1.19	-1.73	-0.89
Subtest semejanzas	20	-1.58	1.2	-2.15	-1.02	30	-0.7	1.34	-1.2	-0.2
<b>Funciones lingüísticas</b>	<b>20</b>	<b>-1.68</b>	<b>1.05</b>	<b>-2.17</b>	<b>-1.19</b>	<b>33</b>	<b>-0.93</b>	<b>1.24</b>	<b>-1.37</b>	<b>-0.49</b>
Subtest vocabulario	20	-1.68	1.05	-2.17	-1.19	33	-0.93	1.24	-1.37	-0.49

ESEP estratificada	Bajo - Intermedio					Intermedio - Alto				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
<b>Habilidades académicas</b>	<b>20</b>	<b>-1.2</b>	<b>1.42</b>	<b>-1.86</b>	<b>-0.53</b>	<b>32</b>	<b>-1.3</b>	<b>1.05</b>	<b>-1.68</b>	<b>-0.93</b>
Subtest aritmética	20	-1.95	0.85	-2.35	-1.55	32	-1.61	0.85	-1.92	-1.31
Lectura de palabras (PROLEC/PROLEC-SE)	13	-0.08	2.94	-1.86	1.69	18	-0.79	2.25	-1.91	0.33
Lectura de pseudopalabras (PROLEC/PROLEC-SE)	13	-0.34	1.84	-1.45	0.77	18	-0.44	1.04	-0.96	0.07
Procesos sintácticos de la lectura (PROLEC/PROLEC-SE)	13	-2.29	1.25	-3.05	-1.54	17	-1.48	1.13	-2.06	-0.9
Comprensión lectora (PROLEC/PROLEC-SE)	12	-2.48	2.25	-3.91	-1.06	17	-1	3.23	-2.66	0.65
Dictado de palabras ortografía arbitraria (PROESC)	12	-1.56	1.02	-2.21	-0.91	13	-1.12	1.25	-1.87	-0.37
Dictado de palabras ortografía reglada (PROESC)	11	-1.39	1.33	-2.28	-0.49	13	-0.61	1.29	-1.39	0.17
Dictado de pseudopalabras total (PROESC)	12	-4.67	3.3	-6.76	-2.58	13	-2.78	2.2	-4.11	-1.45
Dictado de pseudopalabras ortográficas (PROESC)	12	-1.83	1.75	-2.94	-0.72	13	-0.8	1.21	-1.53	-0.07
<b>Percepción y praxias</b>	<b>20</b>	<b>-1.8</b>	<b>0.91</b>	<b>-2.23</b>	<b>-1.37</b>	<b>32</b>	<b>-1.49</b>	<b>0.89</b>	<b>-1.81</b>	<b>-1.17</b>
Subtest cubos	20	-1.97	0.93	-2.4	-1.53	32	-1.6	0.91	-1.93	-1.27
WRAVMA visoespacial	13	-1.42	1.1	-2.08	-0.75	21	-0.98	1.07	-1.46	-0.49
<b>Funciones motoras</b>	<b>13</b>	<b>-1.78</b>	<b>0.97</b>	<b>-2.37</b>	<b>-1.2</b>	<b>21</b>	<b>-1.23</b>	<b>0.88</b>	<b>-1.63</b>	<b>-0.83</b>
WRAVMA mano dominante	13	-1.93	0.94	-2.5	-1.36	21	-1.35	1.04	-1.83	-0.88
WRAVMA mano no dominante	13	-1.64	1.12	-2.31	-0.96	21	-1.11	0.87	-1.51	-0.72
<b>Cociente intelectual total (CIT)</b>	<b>20</b>	<b>-2.37</b>	<b>1.04</b>	<b>-2.86</b>	<b>-1.89</b>	<b>33</b>	<b>-1.67</b>	<b>1.25</b>	<b>-2.11</b>	<b>-1.23</b>
Índice de Comprensión Verbal (CV)	20	-1.9	1.1	-2.42	-1.39	33	-1.07	1.29	-1.53	-0.61
Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)	20	-2.25	0.93	-2.68	-1.81	33	-1.64	1.15	-2.05	-1.23
Índice de Memoria de Trabajo (MT)	20	-1.62	1.13	-2.15	-1.09	33	-1.23	1.23	-1.66	-0.79
Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)	20	-1.49	1.16	-2.03	-0.94	33	-1.28	0.97	-1.62	-0.93

\* El N de cada dominio corresponde al número de sujetos que tenían al menos alguna prueba completa de cada dominio. Abreviaturas: CPT-II, Test de ejecución continua; DT, Desviación típica; IC, Intervalo de confianza; PROESC, Batería de evaluación de los procesos de escritura; PROLEC, Batería de evaluación de los procesos lectores de los niños de educación primaria; PROLEC-SE, en alumnos del tercer ciclo de educación primaria y educación secundaria obligatoria; RIAS, Escalas de Inteligencia de Reynolds; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVECI, Infantil; TMT, Test de Trazado; TMT-A, Parte A; TMT-B, Parte B; WCST, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin; WRAVMA, Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities.

## Anexo 14: Estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en el inventario de comportamiento de niños de 6-18 años para padres (CBCL) en función del estatus socioeconómico parental (ESEP)

**Tabla 30** Descriptivo de las puntuaciones z obtenidas en el CBCL en función del ESEP

ESEP estratificada	Bajo - Intermedio					Intermedio - Alto				
	N	Media	DT	IC 95%		N	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
<b>CBCL ANSIEDAD-DEPRESIÓN</b>	14	-1.11	0.91	-1.63	-0.58	24	-0.8	0.85	-1.16	-0.44
<b>CBCL AISLAMIENTO-DEPRESIÓN</b>	14	-1.54	1.26	-2.27	-0.82	24	-1.07	0.94	-1.46	-0.67
<b>CBCL QUEJAS SOMÁTICAS</b>	14	-1.42	0.74	-1.85	-0.99	24	-1.09	0.59	-1.34	-0.84
<b>CBCL PROBLEMAS SOCIALES</b>	14	-1.56	1.04	-2.17	-0.96	24	-1.31	0.91	-1.7	-0.93
<b>CBCL PROBLEMAS DE PENSAMIENTO</b>	14	-1.11	0.97	-1.67	-0.54	24	-0.75	0.8	-1.08	-0.41
<b>CBCL PROBLEMAS DE ATENCIÓN</b>	14	-1.81	1.04	-2.4	-1.21	24	-1.13	0.72	-1.44	-0.83
<b>CBCL COMPORTAMIENTO PERTURBADOR</b>	14	-0.71	0.54	-1.02	-0.4	24	-0.45	0.56	-0.68	-0.21
<b>CBCL CONDUCTA AGRESIVA</b>	14	-0.78	0.8	-1.24	-0.31	24	-0.58	0.71	-0.88	-0.28
<b>CBCL INTERNALIZACIÓN</b>	14	-1.44	0.87	-1.94	-0.93	24	-1.05	0.82	-1.39	-0.7
<b>CBCL EXTERNALIZACIÓN</b>	14	-0.63	0.84	-1.12	-0.14	24	-0.34	0.91	-0.72	0.05

*Nota: Las puntuaciones del CBCL se transformaron en equivalentes estandarizados de puntuaciones z (de media 0 y desviación típica 1). Abreviaturas: CBCL, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para padres; DT, Desviación típica; IC, Intervalo de confianza.*

## Anexo 15: Resultados de las correlaciones entre el rendimiento neuropsicológico y la clínica (psicopatología y funcionalidad)

**Tabla 31** Correlaciones estadísticamente significativas entre la neuropsicología y la clínica (psicopatología y funcionalidad)

	Memoria no verbal (RIAS)	Número de errores (WCST)	Omisiones (CPT-II)	Comisiones (CPT-II)	Perseveraciones (CPT-II)	Error estándar del tiempo de reacción medio (CPT-II)	Detectabilidad (CPT-II)	Aumento del tiempo de reacción según progresa el test (CPT-II)	Subíndice de palabra del Test Stroop	Subíndice de color del Test Stroop	Índice de interferencia del Test Stroop	Dictado de palabras ortografía reglada (PROESC)	Dictado de pseudopalabras total (PROESC)	WRVMA visoespacial	WRVMA mano dominante	WRVMA mano no dominante	TMA/Sendero Gris	TMT-B Sendero Color
PANSS Total	-0.35	-0.13	<b>-.629**</b>	-0.30	<b>-.478*</b>	-0.30	-0.44	-0.07	<b>-.542*</b>	<b>-.448*</b>	-0.14	0.14	0.15	<b>-.604*</b>	-0.28	-0.05	-0.39	-0.03
PANSS Negativa	-0.3	-0.3	<b>-.495*</b>	-0.3	<b>-.481*</b>	-0.3	-0.3	-0.1	<b>-.690**</b>	<b>-.435*</b>	0	0.1	-0.2	-0.4	-0.2	0.1	-0.2	0
PANSS Positiva	-0.4	-0.1	<b>-.598**</b>	-0.2	-0.4	-0.3	-0.3	-0.1	<b>-.496*</b>	<b>-.494*</b>	-0.2	-0.1	-0.2	-0.3	-0.4	-0.5	<b>-.489*</b>	-0.1
PANSS General	-0.15	0.09	<b>-.533*</b>	-0.28	-0.34	-0.21	-0.45	-0.03	-0.17	-0.23	-0.13	0.24	0.56	<b>-.618*</b>	-0.13	-0.02	-0.36	0.02
SCQ total	<b>-.423*</b>	-0.1	<b>-.458**</b>	-0.1	-0.3	<b>-.324*</b>	-0.1	0	<b>-.457**</b>	<b>-.432**</b>	<b>-.447**</b>	-0.2	-0.4	-0.3	-0.2	-0.2	<b>-.481**</b>	-0.3
CBCL ANSIEDAD-DEPRESIÓN	<b>.449**</b>	0.2	0.3	0.1	0	-0.1	0.2	-0.3	0.3	0.2	0	-0.1	0	<b>.429*</b>	0.1	0.1	0.2	0.4
CBCL AISLAMIENTO-DEPRESIÓN	<b>.351*</b>	-0.5	0.1	0.2	-0.1	-0.2	0.2	-0.2	<b>.350*</b>	<b>.391*</b>	0.1	-0.2	0.2	0.3	0	0	0.3	0.3
CBCL COMPORTAMIENTO PERTURBADOR	0.2	-0.7	0.1	0.1	-0.1	-0.1	0.2	<b>-.389*</b>	0.2	0.3	0.1	-0.1	-0.1	<b>.381*</b>	0.2	0	0.1	0.3
CBCL EXTERNALIZACIÓN	0.2	-0.5	0.2	-0.1	-0.3	-0.1	0.1	<b>-.360*</b>	0.2	0.2	0.2	0	0.1	<b>.361*</b>	0.2	0.1	0.1	0.3
CBCL INTERNALIZACIÓN	0.3	0.1	0.3	0.2	-0.1	-0.1	0.2	<b>-.384*</b>	<b>.446**</b>	<b>.384*</b>	-0.1	-0.1	0	<b>.475**</b>	0.1	0.1	0.2	0.3
CBCL PROBLEMAS DE ATENCIÓN	0.3	0	0	0	-0.2	-0.1	0.1	<b>-.370*</b>	0.2	0.2	0.2	-0.2	0.2	<b>.362*</b>	<b>.339*</b>	0.3	0.3	0.1
CBCL PROBLEMAS DE PENSAMIENTO	0.3	-0.1	0	-0.1	-0.2	-0.1	0.1	<b>-.363*</b>	0.2	0.2	0.2	-0.1	0	<b>.357*</b>	0.3	<b>.352*</b>	0.1	0.2

CBCL PROBLEMAS SOCIALES	0.3	-0.2	0.2	0	0	-0.1	0.2	-0.3	.375*	.416*	0	-0.2	0.1	.399*	0.2	0.1	0.2	0.2
CBCL QUEJAS SOMÁTICAS	-0.1	.963**	0.2	0.3	0	0.1	0.3	-0.2	0.3	0.1	-0.3	0	-0.3	.364*	0.1	0.2	0	0.2
TRF CONDUCTA AGRESIVA	0	0	0.2	-0.3	0	0	-0.2	-0.1	0	-0.1	0.1	-.525**	-.398*	0	0.2	0	-0.2	0.1
TRF EXTERNALIZACIÓN	-0.1	-0.3	0.1	-.445**	0	0	-0.2	-0.1	-0.1	-0.1	0.2	-0.4	-.472*	0	0	-0.1	-0.3	-0.1
Valor C-GAS/GAF	.383*	0	.306*	0.1	0.2	0.1	0.1	-0.2	.537**	.606**	0.2	-0.1	0.3	.505**	0.1	0.1	.535**	.422**
CGI-G	-.448**	-0.1	-.361*	-0.3	-.338*	-0.2	-.304*	0.1	-.505**	-.512**	-.313*	0	-0.3	-.663**	-0.3	-0.2	-.568**	-.417**

\*. La correlación es significativa en el nivel 0.05 (bilateral). \*\*. La correlación es significativa en el nivel 0.01 (bilateral). En rojo, correlaciones estadísticamente significativas negativas. En verde, correlaciones estadísticamente significativas positivas. Se eliminaron de la tabla aquellas variables que no correlacionaban de forma estadísticamente significativa con ninguna variable neuropsicológica. Las puntuaciones del CBCL y TRF se transformaron en equivalentes estandarizados de puntuaciones z (de media 0 y desviación típica 1). \*\*\*. Las escalas C-GAS/GAF, a mayores puntuaciones mejor funcionamiento general. El resto de las escalas/cuestionarios (CGI-G, PANSS y SCQ), a mayores puntuaciones mayor gravedad/riesgo clínico. Abreviaturas: CBCL, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para padres; C-GAS, Escala global de evaluación para niños; CGI-G, Escala de evaluación de gravedad de la enfermedad; CPT-II, Test de ejecución continua; GAF, Escala de evaluación de la actividad global; PANSS, Escala de síntomas positivos y negativos; PROESC, Batería de evaluación de los procesos de escritura; RIAS, Escalas de Inteligencia de Reynolds; SCQ, Cuestionario de comunicación social; TMT, Test de Trazado; TMT-A, Parte A; TMT-B, Parte B; TRF, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para profesores; WCST, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin; WRVMA, Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities.

	Recuerdo inmediato del primer ensayo de aprendizaje (TAVEC/TAVECI)	Recuerdo inmediato del quinto ensayo de aprendizaje (TAVEC/TAVECI)	Total, palabras recordadas en los cinco ensayos (TAVEC/TAVECI)	Recuerdo libre a corto (TAVEC/TAVECI)	Recuerdo libre a largo plazo (TAVEC/TAVECI)	Recuerdo con claves a corto plazo (TAVEC/TAVECI)	Recuerdo con claves a largo plazo (TAVEC/TAVECI)	N.º de aciertos en reconocimiento (TAVEC/TAVECI)	Índice de discriminabilidad (TAVEC/TAVECI)	Índice de interferencia proactiva (TAVEC/TAVECI)	Índice de interferencia retroactiva (TAVEC/TAVECI)	Procesos sintácticos de la lectura (PROLEC/PROLEC-SE)	Atención y procesamiento de la información	Funciones ejecutivas	Aprendizaje y memoria	Memoria de trabajo	Razonamiento abstracto	Funciones lingüísticas
PANSS Total	-0.37	<b>-0.745**</b>	<b>.738**</b>	-0.37	-0.43	-0.44	<b>.630**</b>	<b>-0.457*</b>	<b>-0.524*</b>	-0.27	<b>.577**</b>	-0.58	<b>.554**</b>	0.16	<b>.605**</b>	-0.31	<b>-.510*</b>	<b>-.454*</b>
PANSS Negativa	<b>-.577**</b>	<b>-.756**</b>	<b>.808**</b>	<b>-.485*</b>	<b>-.550*</b>	<b>-.564**</b>	<b>.722**</b>	<b>-.519*</b>	<b>-.560*</b>	-0.2	<b>.536*</b>	<b>-.638*</b>	<b>-.449*</b>	-0.2	<b>.695**</b>	-0.4	<b>.610**</b>	<b>-.436*</b>
PANSS Positiva	-0.2	<b>-.662**</b>	<b>.635**</b>	-0.3	-0.3	<b>-.449*</b>	<b>-.547*</b>	-0.1	<b>-.478*</b>	-0.2	<b>.518*</b>	-0.3	<b>-.544*</b>	-0.3	<b>-.484*</b>	<b>-.521*</b>	<b>-.455*</b>	<b>-.449*</b>
PANSS General	-0.08	<b>-.448*</b>	-0.40	-0.12	-0.17	-0.11	-0.30	-0.41	-0.28	-0.27	0.39	-0.36	-0.41	0.02	-0.31	0.04	-0.21	-0.27
SCQ total	-0.2	<b>-.332*</b>	<b>-.320*</b>	-0.2	-0.3	<b>-.288*</b>	<b>-.339*</b>	<b>-.424**</b>	-0.3	<b>-.312*</b>	<b>.306*</b>	<b>-.375*</b>	<b>.548**</b>	-0.1	<b>-.341*</b>	<b>.606**</b>	<b>.444**</b>	<b>.401**</b>
CBCL PROBLEMAS DE ATENCIÓN	-0.2	0.1	0	0	-0.1	-0.1	-0.1	0.1	0.2	0.3	-0.2	<b>.373*</b>	0.1	0	0	0.1	0.2	0.2
CBCL PROBLEMAS SOCIALES	0.1	0.1	0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	-0.2	<b>.458*</b>	0.1	0.2	0.2	0.2	<b>.345*</b>	0.3
TRF CONDUCTA AGRESIVA	-0.2	-0.1	-0.2	-0.2	-0.2	-0.3	-0.2	-0.1	-0.1	0.1	<b>-.356*</b>	0.1	-0.1	0	-0.2	-0.1	0.1	0
TRF EXTERNALIZACIÓN	-0.3	-0.1	-0.2	-0.2	-0.2	<b>-.337*</b>	-0.2	-0.1	0	0	-0.3	0	-0.2	-0.1	-0.2	-0.2	-0.1	0
TRF PROBLEMAS DE ATENCIÓN	<b>-.373*</b>	0.1	0	-0.1	-0.2	-0.2	-0.1	0	0	0.3	<b>-.339*</b>	0.2	0	-0.2	-0.1	-0.1	0.1	0.1
TRF PROBLEMAS SOCIALES	<b>-.347*</b>	0	-0.1	-0.2	-0.2	<b>-.367*</b>	-0.3	0	0	0.1	<b>-.398*</b>	0.1	-0.1	-0.2	-0.2	-0.2	-0.1	0
C-GAS/GAF	<b>.468**</b>	<b>.437**</b>	<b>.512**</b>	<b>.345*</b>	0.3	<b>.321*</b>	<b>.346*</b>	<b>.328*</b>	0.3	0.2	-0.2	<b>.529**</b>	<b>.413**</b>	0.2	<b>.407**</b>	<b>.483**</b>	<b>.572**</b>	<b>.524**</b>
CGI-G	<b>-.446**</b>	<b>-.472**</b>	<b>.516**</b>	<b>.430**</b>	<b>.368**</b>	<b>-.445**</b>	<b>.438**</b>	<b>-.403**</b>	<b>-.392**</b>	<b>-.291*</b>	0	<b>.572**</b>	<b>.504**</b>	-0.3	<b>.529**</b>	<b>.578**</b>	<b>.571**</b>	<b>.478**</b>

\*. La correlación es significativa en el nivel 0.05 (bilateral). \*\*. La correlación es significativa en el nivel 0.01 (bilateral). En rojo, correlaciones estadísticamente significativas negativas. En verde, correlaciones estadísticamente significativas positivas. Se eliminaron de la tabla aquellas variables que no correlacionaban de forma estadísticamente significativa con ninguna variable neuropsicológica. Todas las puntuaciones del CBCL y TRF (al igual que la neuropsicología) se transformaron en equivalentes estandarizados de puntuaciones z (de media 0 y desviación típica, 1). Las escalas C-GAS/GAF, atendiendo a sus puntuaciones, se interpretan de manera directa, es decir, a mayores puntuaciones mejor funcionamiento general. El resto de las escalas/cuestionarios (CGI-G, PANSS y SCQ) se interpretan de manera inversa, es decir, a mayores puntuaciones mayor afectación/gravedad. Abreviaturas: CBCL, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para padres; C-GAS, Escala global de evaluación para niños; GAF, Escala de evaluación de la actividad global; CGI-G, Escala de evaluación de gravedad de la enfermedad; PANSS, Escala de síntomas positivos y negativos; PROLEC, Batería de evaluación de los procesos lectores de los niños de educación primaria; PROLEC-SE, en alumnos del tercer ciclo de educación primaria y educación secundaria obligatoria; SCQ, Cuestionario de comunicación social; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVECI, Infantil; TRF, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para profesores.

	Habilidades académicas	Percepción y praxias	Funciones motoras	Cociente intelectual total (CIT)	Índice de Comprensión Verbal (CV)	Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)	Índice de Memoria de Trabajo (MT)	Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)	Subtest vocabulario	Subtest aritmética	Subtest cubos	Subtest matrices	Subtest semejanzas	Span de dígitos inversos	Span de dígitos directos	Subtest letras y números
PANSS Total	-.434*	-.595**	-0.19	-.537*	-.605**	-0.41	-0.41	-.442*	-.454*	-0.40	-0.41	-0.29	-.577**	-0.29	-0.39	-0.24
PANSS Negativa	-.478*	-0.3	-0.1	-.540*	-.683**	-0.3	-.442*	-0.3	-.436*	-0.4	-0.1	-0.4	-.658**	-0.4	-0.3	-0.2
PANSS Positiva	-.497*	-.655**	-0.4	-.609**	-.484*	-.539*	-.541*	-.574**	-.449*	-0.4	-.651**	-0.4	-.440*	-.437*	-.486*	-0.4
PANSS General	-0.15	-.538*	-0.09	-0.24	-0.32	-0.19	-0.11	-0.25	-0.27	-0.22	-0.39	-0.02	-0.32	0.04	-0.21	-0.10
SCQ total	-.306*	-.378**	-0.2	-.522**	-.505**	-.377**	-.538**	-.463**	-.401**	-.549**	-.322*	-.344*	-.445**	-.533**	-.499**	-.547**
CBCL ANSIEDAD-DEPRESIÓN	-0.1	.357*	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0	0.2	0.2	0.3	0.1	0	0.2
CBCL INTERNALIZACIÓN	-0.1	.399*	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.3	0	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.1
CBCL PROBLEMAS DE ATENCIÓN	0	0.3	.358*	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0
CBCL PROBLEMAS DE PENSAMIENTO	-0.1	0.3	.340*	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	0.1	0.2	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3
CBCL PROBLEMAS SOCIALES	0	.352*	0.2	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	.325*	0.3	0.2	0.2	0.2
TRF QUEJAS SOMÁTICAS	-0.2	-0.1	0.1	-0.2	-0.2	-0.2	-0.3	0.1	-0.2	-0.3	0	-.347*	-0.1	-.401*	-0.2	-0.1
C-GAS/GAF	0.3	.572**	0.1	.609**	.537**	.540**	.516**	.482**	.524**	.530**	.450**	.481**	.532**	.497**	.336*	.345*
CGI-G	-.317*	-.627**	-0.3	-.618**	-.503**	-.547**	-.618**	-.550**	-.478**	-.555**	-.453**	-.503**	-.546**	-.575**	-.444**	-.442**

\*. La correlación es significativa en el nivel 0.05 (bilateral). \*\*. La correlación es significativa en el nivel 0.01 (bilateral). En rojo, correlaciones estadísticamente significativas negativas. En verde, correlaciones estadísticamente significativas positivas. Se eliminaron de la tabla aquellas variables que no correlacionaban de forma estadísticamente significativa con ninguna variable neuropsicológica. Todas las puntuaciones del CBCL y TRF (al igual que la neuropsicología) se transformaron en equivalentes estandarizados de puntuaciones z (de media 0 y desviación típica, 1). Las escalas C-GAS/GAF, atendiendo a sus puntuaciones, se interpretan de manera directa, es decir, a mayores puntuaciones mejor funcionamiento general. El resto de las escalas/cuestionarios (CGI-G, PANSS y SCQ) se interpretan de manera inversa, es decir, a mayores puntuaciones mayor afectación/gravedad. Abreviaturas: CBCL, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para padres; C-GAS, Escala global de evaluación para niños; CGI-G, Escala de evaluación de gravedad de la enfermedad; GAF, Escala de evaluación de la actividad global; PANSS, Escala de síntomas positivos y negativos; SCQ, Cuestionario de comunicación social; TRF, Inventario del comportamiento de niños de 6-18 años para profesores.

## Anexo 16: Resultados del rendimiento neuropsicológico por categorías diagnósticas

**Tabla 32** Rendimiento neuropsicológico estandarizado en puntuaciones z (media=0; dt=1) por grupos diagnósticos

VARIABLE	SPSU (N=14)		Psicosis (N=8)		DD (N=11)		Tpan (N=7)		Fob sim (N=17)		Fob soc (N=27)		TAG (N=14)		TANS (N=32)		TDAH (N=23)		TOC (N=18)		TADP (N=6)		No PSI (N=31)	
	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT
<b>Atención y procesamiento de la información</b>	<b>-1</b>	<b>0.8</b>	<b>-1.9</b>	<b>2.7</b>	<b>-1.8</b>	<b>2.2</b>	<b>-0.6</b>	<b>0.4</b>	<b>-1.7</b>	<b>2</b>	<b>-1.1</b>	<b>1</b>	<b>-0.9</b>	<b>0.8</b>	<b>-1.2</b>	<b>1.5</b>	<b>-0.7</b>	<b>0.7</b>	<b>-1.4</b>	<b>1.9</b>	<b>-0.9</b>	<b>0.7</b>	<b>-0.9</b>	<b>1</b>
TMT-A/Sendero Gris	-3.6	4.2	-6.7	12.3	-5.4	9.8	-1.6	2.1	-6.1	9.1	-2.6	3.4	-2.5	4.1	-3.9	6.8	-2.5	3.7	-5.1	8.8	-2.3	1.8	-2.2	3.5
Span de dígitos directos	-0.8	0.8	-1.1	1.1	-1.2	1.1	-0.3	0.5	-0.8	1.2	-0.9	0.8	-0.7	1	-0.7	1.1	-0.6	1.2	-0.6	1.1	-1.2	0.6	-0.6	1.2
Omisiones (CPT-II)	-1.1	1	-5	9.5	-3.5	7.7	-1.1	1.3	-3.8	6.2	-2	2.9	-1.2	1.7	-2.5	4.6	-1.5	2	-2.7	5.7	-1.5	2.5	-1.9	3
Comisiones (CPT-II)	-0.3	1	-0.2	0.7	-1	1.2	-0.4	0.7	-0.6	1.5	-0.5	1.1	-0.7	1.3	-0.4	1.2	0.3	1	-0.4	1.1	-0.6	2	-0.2	1.4
Detectabilidad (CPT-II)	-0.2	0.9	-0.3	0.6	-0.7	0.6	-0.2	0.9	-0.2	1.4	-0.3	0.9	-0.4	1.1	-0.2	1.1	0.2	0.9	-0.2	0.8	-0.2	1.6	0	1.2
Error estándar del trm (CPT-II)	-0.5	1.1	-0.8	3	-1	2.1	-0.2	1.1	-1.3	2.2	-0.7	1.7	-0.4	1.3	-0.9	1.8	-0.5	1.4	-0.9	1.7	-0.6	0.6	-0.9	1.7
Aumento del tr según progresa el test (CPT-II)	-0.5	0.7	0.2	0.9	0	0.9	0	0.7	-0.9	2.4	-0.4	1.5	-0.2	1	-0.6	1.8	-0.3	0.9	-0.3	1	0.2	1.2	-0.9	2
TR según intervalo entre estímulos (CPT-II)	0.3	1.5	0	2.5	0.4	2.4	0.4	1	-0.1	2.4	0.4	1.8	0.6	1.5	0.1	2	0.1	1.8	0.3	1.9	1.6	0.9	-0.2	2
Palabra del Test Stroop	-1.2	0.6	-1.9	1	-1.9	0.7	-1.5	0.8	-1.4	1	-1.5	0.8	-1.2	0.7	-1.4	0.9	-1.1	0.6	-1.6	0.9	-1.4	0.8	-1.2	0.9
Color del Test Stroop	-1.2	0.9	-1.7	1.1	-1.8	0.7	-0.9	1.2	-1.5	1.2	-1.5	0.8	-1.1	1	-1.4	1	-1	0.8	-1.6	1	-1.6	0.8	-1.2	1

*Nota: Una persona puede estar situada en más de una categoría diagnóstica. Abreviaturas: CPT-II, Test de ejecución continua; DD, Espectro de la depresión; Fob sim, Fobia simple; Fob soc, Fobia social; No PSI, No psicosis; SPSU, Síntomas psicóticos subumbral; TADP, Trastorno adaptativo; TAG, Trastorno de ansiedad generalizada; TANS, Trastorno de ansiedad; TDAH, Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TMT-A, Test de Trazado Parte A; TOC, Trastorno obsesivo-compulsivo; Tpan, Trastorno de pánico con o sin agorafobia.*

VARIABLE	SPSU (N=14)		Psicosis (N=8)		DD (N=11)		Tpan (N=7)		Fob sim (N=17)		Fob soc (N=27)		TAG (N=14)		TANS (N=32)		TDAH (N=23)		TOC (N=18)		TADP (N=6)		No PSI (N=31)	
	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT
<b>Funciones ejecutivas</b>	-1.2	1.1	-1.4	1.3	-3.1	2.6	-1.9	2.2	-2.1	2.1	-1.5	1.5	-1.5	1.7	-1.7	1.6	-1.1	1	-1.8	1.7	-2.1	2.3	-1.7	1.9
TMT-B Sendero Color	-3.7	4.5	-5.4	4.5	-4.8	3.8	-2.3	1.8	-4.8	4.6	-4.1	3.2	-4.6	4.7	-4.2	3.8	-2.9	2	-3.9	3.4	-5.7	3.8	-3.2	2.7
N.º de categorías completas (WCST)	-5.6	1.3	-1.8	1.9	-4.3	2.7	-4.2	2.8	-3.5	2.6	-3.3	2.6	-1.9	3.7	-3.6	2.5	-2	2.6	-4.4	2.1	-2.7	3	-3.7	3
Errores persever. (WCST)	-3.6	0.7	-2.6	3	-2.6	1.6	-2.7	0	-3	1.6	-2.6	1.7	-1.7	1.2	-2.6	1.5	-1.6	1.4	-3.3	2.6	-2.7	0.9	-2.8	2.1
Int. completar 1ª categoría (WCST)	-2.4	4.4	-2.1	4.7	-	19.9	-23.1	9	-32.3	9	-17.2	18.5	-9	15.4	-12	23.8	-11.6	16.2	-7.4	11.2	-14.2	17.6	-9.6	18.9
N.º de RR correctas (WCST)	-0.7	1.6	-0.6	1.4	-2	2.2	-0.6	1.6	-0.9	2.5	-0.6	2.3	-0.2	3.2	-0.8	2.2	0.4	0.3	-1.9	2.2	-0.4	2.7	-1.2	2.7
N.º de errores (WCST)	-3.1	0.4	-1.8	1.2	-3.4	1.7	-3.2	1	-3	1.4	-2.6	1.4	-2.2	2.4	-2.7	1.4	-1.6	1.2	-3.2	1.3	-2.7	1.7	-3	1.8
Interferencia del Stroop	0.2	0.9	0.2	0.8	0.1	0.7	0.4	0.6	-0.1	0.6	0.2	0.8	0	0.8	0.2	0.8	0	0.8	0.2	0.8	-0.2	0.3	0.2	0.7
Perseveraciones de memoria verbal (TAVEC/TAVECI)	0	1.5	0.3	0.9	0.6	0.7	0.1	2.1	0.1	1.3	-0.1	1.5	-0.6	1.7	-0.2	1.5	-0.5	1.4	0.3	0.9	0.5	0.5	-0.2	1.4
Intrusiones recuerdo libre (TAVEC/TAVECI)	-1	1.9	-0.1	1	-0.6	1.8	-1.6	1.8	-0.9	1.9	-0.8	1.8	-1	1.7	-1.1	1.9	-1.4	1.9	-0.8	1.3	0.5	0.8	-1	1.7
Intrusiones recuerdo con claves (TAVEC/TAVECI)	-1.7	2.3	-1.2	2.6	-2.2	2.6	-2.4	2.5	-1.1	2.2	-1.6	2.4	-1.6	2.3	-1.8	2.4	-1.8	2.1	-2.4	2.2	0.7	0.5	-1.9	2.1
Comisiones (CPT-II)	-0.3	1	-0.2	0.7	-1	1.2	-0.4	0.7	-0.6	1.5	-0.5	1.1	-0.7	1.3	-0.4	1.2	0.3	1	-0.4	1.1	-0.6	2	-0.2	1.4
Perseveraciones (CPT-II)	-0.7	1.2	-2.6	5.2	-2.9	4.4	-1.5	2.6	-2.9	4.2	-1.2	2.6	-0.7	2.3	-1.8	3.3	-0.7	1.4	-1.7	3.4	-2.5	3.5	-1.7	2.7

*Nota: Una persona puede estar situada en más de una categoría diagnóstica. Abreviaturas: CPT-II, Test de ejecución continua; DD, Espectro de la depresión; Fob sim, Fobia simple; Fob soc, Fobia social; No PSI, No psicosis; SPSU, Síntomas psicóticos subumbral; TADP, Trastorno adaptativo; TAG, Trastorno de ansiedad generalizada; TANS, Trastorno de ansiedad; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVECI, Infantil; TDAH, Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TMT-B, Test de Trazado Parte B; TOC, Trastorno obsesivo-compulsivo; Tpan, Trastorno de pánico con o sin agorafobia; WCST, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin.*

VARIABLE	SPSU (N=14)		Psicosis (N=8)		DD (N=11)		Tpan (N=7)		Fob sim (N=17)		Fob soc (N=27)		TAG (N=14)		TANS (N=32)		TDAH (N=23)		TOC (N=18)		TADP (N=6)		No PSI (N=31)	
	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT
<b>Aprendizaje y memoria</b>	<b>-0.9</b>	<b>0.8</b>	<b>-1.9</b>	<b>1.4</b>	<b>-2.3</b>	<b>1.3</b>	<b>-1.6</b>	<b>1.3</b>	<b>-1.5</b>	<b>1.1</b>	<b>-1.3</b>	<b>1.2</b>	<b>-0.9</b>	<b>0.7</b>	<b>-1.3</b>	<b>1.2</b>	<b>-1.1</b>	<b>1.1</b>	<b>-1.6</b>	<b>1.4</b>	<b>-1.3</b>	<b>0.8</b>	<b>-1.2</b>	<b>1.2</b>
Rec. del 1er de aprendizaje (TAVEC/TAVECI)	-1	1.1	-1.6	0.9	-1.3	1	-0.9	1.1	-1.2	1	-1.1	1	-0.8	0.8	-1.1	1	-0.9	0.7	-1.1	0.8	-1.3	1	-0.9	0.8
Rec. del 5º de aprendizaje (TAVEC/TAVECI)	-0.9	1	-2.4	2.6	-3.5	2	-2.1	2	-2	1.9	-1.7	1.7	-1.1	1	-1.7	1.8	-1.2	1.7	-2.1	2	-1.8	1.7	-1.7	1.9
Total 5 ensayos (TAVEC/TAVECI)	-1.1	0.9	-2.6	1.3	-2.7	1.4	-1.8	1.3	-1.7	1.3	-1.6	1.2	-1.2	0.7	-1.6	1.2	-1.3	1.3	-1.9	1.5	-1.8	1.2	-1.4	1.3
Rec. libre a CP (TAVEC/TAVECI)	-1.4	1.2	-2.1	2	-2.6	1.4	-1.9	1.8	-1.7	1.4	-1.4	1.7	-0.9	1.3	-1.5	1.6	-1.4	1.6	-2	1.8	-1.3	1.2	-1.3	1.5
Re. libre a LP (TAVEC/TAVECI)	-0.9	1.2	-2.1	2.1	-2.6	1.7	-1.7	1.9	-1.6	1.4	-1.4	1.6	-0.7	1.2	-1.4	1.6	-1.3	1.4	-2	1.9	-1.3	0.8	-1.4	1.5
Rec. claves a CP (TAVEC/TAVECI)	-1.2	1.5	-2.6	2.2	-2.6	1.7	-1.9	1.3	-1.7	1.5	-1.6	1.6	-1.1	1.1	-1.7	1.7	-1.3	1.6	-2.1	1.9	-1.3	1.2	-1.5	1.5
Rec. claves a LP (TAVEC/TAVECI)	-0.9	1.4	-2.6	2.3	-2.8	1.9	-1.9	1.5	-1.8	1.5	-1.6	1.7	-0.7	1.1	-1.6	1.7	-1.4	1.7	-2.1	2.1	-1.5	1.4	-1.6	1.6
N.º aciertos recon. (TAVEC/TAVECI)	-0.9	1.6	-1.3	2.5	-2.2	2	-1.6	2	-2	1.8	-1.7	1.9	-0.6	1.2	-1.5	1.8	-1.3	1.8	-1.4	2.1	-1.3	1.9	-1.2	1.5
Índice discr. (TAVEC/TAVECI)	-0.6	1.3	-3	2.3	-2.5	2.1	-2	1.8	-1.6	1.8	-1.5	1.9	-0.6	1.2	-1.5	1.9	-2	2	-2	2.4	-1.7	2	-1.6	2.1
Ínterf. proactiva (TAVEC/TAVECI)	-0.2	1.4	-1.1	2.6	-1.6	2.4	-0.6	1.7	-1.1	2.3	-0.7	1.6	-0.8	1.8	-0.6	1.8	0	1.3	-0.7	1.7	-1.2	2.6	-0.4	1.6
Ínterf. retroactiva (TAVEC/TAVECI)	-1.5	1.9	0.9	2.2	-0.9	2.8	-1.4	2.9	-0.5	2.3	-0.4	2	-0.6	2.1	-0.5	2	-0.7	1.9	-0.3	2.2	0	2.4	-0.4	1.7
Memoria no verbal (RIAS)	-0.6	1.1	-2.9	1.5	-0.9	0	-0.6	1.1	-1	1.4	-1.1	1.4	-1.2	0.7	-1.1	1.2	-0.8	1.4	-1.2	1.6	-	-	-0.8	1.2

Nota: Una persona puede estar situada en más de una categoría diagnóstica. Abreviaturas: DD, Espectro de la depresión; Fob sim, Fobia simple; Fob soc, Fobia social; No PSI, No psicosis; RIAS, Escalas de Inteligencia de Reynolds; SPSU, Síntomas psicóticos subumbral; TADP, Trastorno adaptativo; TAG, Trastorno de ansiedad generalizada; TANS, Trastorno de ansiedad; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVECI, Infantil; TDAH, Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TOC, Trastorno obsesivo-compulsivo; Tpan, Trastorno de pánico con o sin agorafobia.

VARIABLE	SPSU (N=14)		Psicosis (N=8)		DD (N=11)		Tpan (N=7)		Fob sim (N=17)		Fob soc (N=27)		TAG (N=14)		TANS (N=32)		TDAH (N=23)		TOC (N=18)		TADP (N=6)		No PSI (N=31)	
	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT
<b>Memoria de trabajo</b>	-1.2	0.7	-1.6	1.7	-1.4	1.2	-0.7	0.7	-1.2	1.1	-1.2	0.8	-1.1	0.9	-1.2	1	-0.9	1	-1.3	1.4	-1.2	0.6	-0.9	1
Subtest LN	-1.1	0.9	-1.3	1.6	-1.4	0.9	-0.9	0.7	-1.5	1	-1.4	0.9	-1.2	1	-1.4	1	-1.2	1.1	-1.4	1.2	-0.9	0.8	-1.2	1.1
Span de DI	-1.2	1	-1.5	1.9	-1.2	1.5	-0.5	1.1	-1	1.5	-1	1	-0.9	1.1	-0.9	1.3	-0.5	1.2	-1	1.5	-1.2	0.7	-0.4	1.2
<b>Razonamiento abstracto</b>	-1.3	1	-2.2	0.9	-1.6	0.9	-1.1	0.5	-1.6	1	-1.6	0.9	-1.3	0.8	-1.5	0.9	-1.2	1.1	-1.5	1.2	-1.5	1.2	-1	1.1
Matrices	-1.7	1	-2.3	1	-2.1	1	-0.8	0.8	-1.7	1	-1.7	1.1	-1.5	0.9	-1.7	1.1	-1.3	1.2	-1.8	1.2	-1.8	0.9	-1.2	1.2
Semejanzas	-1	1.3	-2.1	1.1	-1.2	1.3	-1.4	0.8	-1.5	1.2	-1.4	1.2	-1.1	1.3	-1.3	1.2	-1.1	1.5	-1.3	1.6	-1.3	1.5	-0.8	1.3
<b>Funciones lingüísticas</b>	-1.3	1.1	-2.3	0.8	-1.6	1.2	-0.9	1	-1.5	1.1	-1.4	1.1	-0.9	0.9	-1.4	1	-1.3	1.1	-1.5	1.2	-1.4	1.5	-0.9	1.2
Vocabulario	-1.3	1.1	-2.3	0.8	-1.6	1.2	-0.9	1	-1.5	1.1	-1.4	1.1	-0.9	0.9	-1.4	1	-1.3	1.1	-1.5	1.2	-1.4	1.5	-0.9	1.2

*Nota: Una persona puede estar situada en más de una categoría diagnóstica. Abreviaturas: DD, Espectro de la depresión; DI, Dígitos inversos; Fob sim, Fobia simple; Fob soc, Fobia social; LN, Letras y números; No PSI, No psicosis; SPSU, Síntomas psicóticos subumbral; TADP, Trastorno adaptativo; TAG, Trastorno de ansiedad generalizada; TANS, Trastorno de ansiedad; TDAH, Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TOC, Trastorno obsesivo-compulsivo; Tpan, Trastorno de pánico con o sin agorafobia.*

VARIABLE	SPSU (N=14)		Psicosis (N=8)		DD (N=11)		Tpan (N=7)		Fob sim (N=17)		Fob soc (N=27)		TAG (N=14)		TANS (N=32)		TDAH (N=23)		TOC (N=18)		TADP (N=6)		No PSI (N=31)	
	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT
<b>Habilidades académicas</b>	<b>-0.8</b>	<b>1</b>	<b>-2</b>	<b>1.2</b>	<b>-1.8</b>	<b>1.1</b>	<b>-1.2</b>	<b>1.5</b>	<b>-1.2</b>	<b>1.1</b>	<b>-1.3</b>	<b>1.2</b>	<b>-1.2</b>	<b>1.3</b>	<b>-1.2</b>	<b>1.2</b>	<b>-1</b>	<b>1</b>	<b>-1.2</b>	<b>1.2</b>	<b>-2.1</b>	<b>0.8</b>	<b>-1.3</b>	<b>1.2</b>
Aritmética	-1.8	0.8	-2.1	0.9	-2.1	0.7	-1.7	0.7	-2.1	0.6	-1.9	0.7	-1.9	0.6	-1.9	0.7	-1.7	1	-1.8	1.1	-2.1	0.8	-1.6	0.9
Lectura palabras (PROLEC/PROLEC-SE)	0.2	1	0.8	-	0.5	0.4	-1.1	3.7	0.5	0.5	-0.3	2.8	0.1	3.4	-0.1	2.4	-0.3	2.1	-0.3	1.5	-	-	-0.9	3.1
Lectura pseudopalabras (PROLEC/PROLEC-SE)	0.1	1.4	1.1	-	0.7	0.2	-0.2	1.8	0.5	0.7	-0.2	1.6	-0.4	1.7	-0.2	1.4	-0.5	1.2	0.2	0.8	-	-	-0.8	1.4
Procesos sintácticos (PROLEC/PROLEC-SE)	-1.9	1.2	-3.3	-	-2	0.4	-2.2	1	-2.6	1.2	-2.4	1.1	-1.9	0.9	-2.3	1	-1.9	1.4	-2.2	1.6	-	-	-1.7	1.2
Comprensión lectora (PROLEC/PROLEC-SE)	-1.8	3.2	-1.4	-	-1.1	0.1	-2.9	4.4	-2.7	3	-1.1	0.9	-1.8	3.6	-1.6	2.3	-1.4	2.5	-1.1	1.9	-	-	-1.5	2.9
Dictado de palabras arbitraria (PROESC)	-1.2	0.9	-0.2	-	-0.2	0.5	-0.9	1.1	-1.5	0.8	-1.2	1.1	-1	1.3	-1.3	1	-1.5	0.8	-1.1	1.2	-	-	-1.5	1.3
Dictado de palabras reglada (PROESC)	-0.9	1.2	0.4	-	-0.1	1.5	-1	1	-0.9	0.6	-0.9	1.4	-0.9	1.6	-1	1.2	-1.3	1.3	-0.1	1.2	-	-	-1.2	1.4
Dictado de pseudo total (PROESC)	-3.4	2.3	-2.2	-	-2.3	2.3	-2.3	1.8	-4.1	3.8	-4.2	3.1	-2.7	1.2	-3.8	3	-3.9	3.7	-4.3	4	-	-	-4	3.4
Dictado de pseudo ortográficas (PROESC)	-0.9	1.1	-1	-	-0.6	0.8	-0.3	1.1	-1.5	1.8	-1.3	1.5	-0.8	0.9	-1.2	1.4	-1.2	1.7	-1.6	1.8	-	-	-1.6	1.8

*Nota: Una persona puede estar situada en más de una categoría diagnóstica. Abreviaturas: DD, Espectro de la depresión; Fob sim, Fobia simple; Fob soc, Fobia social; No PSI, no psicosis; PROESC, Batería de evaluación de los procesos de escritura; PROLEC, Batería de evaluación de los procesos lectores de los niños de educación primaria; PROLEC-SE, en alumnos del tercer ciclo de educación primaria y educación secundaria obligatoria; SPSU, Síntomas psicóticos subumbral; TADP, Trastorno adaptativo; TAG, Trastorno de ansiedad generalizada; TANS, Trastorno de ansiedad; TDAH, Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TOC, Trastorno obsesivo-compulsivo; Tpan, Trastorno de pánico con o sin agorafobia.*

VARIABLE	SPSU (N=14)		Psicosis (N=8)		DD (N=11)		Tpan (N=7)		Fob sim (N=17)		Fob soc (N=27)		TAG (N=14)		TANS (N=32)		TDAH (N=23)		TOC (N=18)		TADP (N=6)		No PSI (N=31)	
	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT	M	DT
<b>Percepción y praxias</b>	<b>-1.7</b>	<b>0.8</b>	<b>-2.4</b>	<b>0.6</b>	<b>-2.3</b>	<b>0.6</b>	<b>-1.8</b>	<b>0.8</b>	<b>-1.9</b>	<b>0.8</b>	<b>-1.9</b>	<b>0.7</b>	<b>-1.8</b>	<b>0.7</b>	<b>-1.9</b>	<b>0.7</b>	<b>-1.6</b>	<b>0.9</b>	<b>-1.7</b>	<b>1</b>	<b>-1.7</b>	<b>1.1</b>	<b>-1.4</b>	<b>0.9</b>
Cubos	-1.9	0.8	-2.3	0.7	-2.4	0.5	-1.6	0.9	-2.1	0.8	-1.9	0.9	-1.8	1	-2	0.8	-1.7	0.9	-1.8	1	-1.7	1.1	-1.5	1
WRAVMA visoespacial	-1.4	0.9	-3.2	-	-1.2	0.6	-1.9	1.2	-1.5	1.1	-1.7	0.9	-1.8	0.8	-1.6	1	-1.2	1.2	-1.3	1.3	-	-	-0.9	1.1
<b>Funciones motoras</b>	<b>-1.2</b>	<b>0.8</b>	<b>-1.4</b>		<b>-1.8</b>	<b>0.2</b>	<b>-1.1</b>	<b>0.6</b>	<b>-1.7</b>	<b>1</b>	<b>-1.5</b>	<b>0.8</b>	<b>-1.6</b>	<b>0.7</b>	<b>-1.5</b>	<b>0.8</b>	<b>-1.6</b>	<b>1.1</b>	<b>-1.7</b>	<b>0.9</b>			<b>-1.6</b>	<b>1</b>
WRAVMA mano domi	-1.4	1	-1.6	-	-2	0.4	-1.3	0.5	-1.8	0.9	-1.6	0.9	-1.7	0.9	-1.7	0.9	-1.7	1.2	-1.9	0.9	-	-	-1.7	1.1
WRAVMA mano no domi	-1	0.8	-1.2	-	-1.7	0.1	-0.8	0.8	-1.5	1.2	-1.4	0.9	-1.5	0.6	-1.4	0.9	-1.5	1.1	-1.6	1	-	-	-1.5	1.1
<b>Cociente intelectual total (CIT)</b>	<b>-2.1</b>	<b>0.8</b>	<b>-2.9</b>	<b>1</b>	<b>-2.7</b>	<b>1</b>	<b>-1.6</b>	<b>0.4</b>	<b>-2.3</b>	<b>1.1</b>	<b>-2.3</b>	<b>1</b>	<b>-2</b>	<b>0.9</b>	<b>-2.2</b>	<b>1</b>	<b>-1.8</b>	<b>1.2</b>	<b>-2.1</b>	<b>1.4</b>	<b>-2.2</b>	<b>1.3</b>	<b>-1.6</b>	<b>1.3</b>
Comprensión Verbal (CV)	-1.4	1.2	-2.4	0.9	-1.8	1.3	-1.2	0.7	-1.7	1.2	-1.7	1.2	-1.2	1.1	-1.6	1.1	-1.4	1.2	-1.6	1.4	-1.5	1.6	-1.1	1.3
Razonamiento Perceptivo (RP)	-2.1	0.8	-2.6	0.8	-2.6	0.7	-1.5	0.7	-2.2	0.9	-2.1	0.9	-1.9	0.9	-2.1	0.9	-1.8	1.1	-2	1.2	-2.1	1	-1.6	1.2
Memoria de Trabajo (MT)	-1.4	0.8	-1.9	1.4	-2.1	1.1	-0.9	0.8	-1.7	1.3	-1.7	1	-1.4	1	-1.5	1.1	-1.2	1.3	-1.6	1.3	-2	0.8	-1.2	1.3
Velocidad de Procesamiento (VP)	-1.3	0.9	-2.1	1	-2.3	0.6	-1.5	0.8	-1.5	1.2	-1.5	0.9	-1.5	0.7	-1.5	1	-1.1	1	-1.6	1.1	-1.5	0.9	-1.2	1.1

*Nota: Una persona puede estar situada en más de una categoría diagnóstica. Abreviaturas: DD, Espectro de la depresión; Fob sim, Fobia simple; Fob soc, Fobia social; No PSI, no psicosis; SPSU, Síntomas psicóticos subumbral; TADP, Trastorno adaptativo; TAG, Trastorno de ansiedad generalizada; TANS, Trastorno de ansiedad; TDAH, Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TOC, Trastorno obsesivo-compulsivo; Tpan, Trastorno de pánico con o sin agorafobia; WAVMA, Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities.*

## Anexo 17: Estadísticos descriptivos de las puntuaciones z obtenidas en las distintas pruebas neuropsicológicas por cada uno de los tres subgrupos en función de la sintomatología psicótica

**Tabla 33** Descriptivo de todas las variables neuropsicológicas estandarizadas en puntuaciones z (media=0; dt=1) de los tres grupos en función de la sintomatología psicótica

	22q11npsi					22q11sub					22q11tp				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
<b>Atención y procesamiento de la información</b>	<b>31</b>	<b>-0.91</b>	<b>0.98</b>	<b>-1.27</b>	<b>-0.55</b>	<b>14</b>	<b>-0.96</b>	<b>0.77</b>	<b>-1.4</b>	<b>-0.51</b>	<b>8</b>	<b>-1.91</b>	<b>2.71</b>	<b>-4.18</b>	<b>0.36</b>
TMT-A/Sendero Gris	25	-2.21	3.47	-3.65	-0.78	12	-3.55	4.17	-6.2	-0.9	7	-6.7	12.32	-18.09	4.69
Span de dígitos directos	30	-0.6	1.18	-1.04	-0.16	14	-0.77	0.81	-1.24	-0.3	8	-1.08	1.12	-2.02	-0.15
Omisiones (CPT-II)	29	-1.89	2.96	-3.01	-0.76	13	-1.11	0.99	-1.71	-0.51	6	-5.02	9.47	-14.96	4.91
Comisiones (CPT-II)	29	-0.2	1.42	-0.74	0.34	13	-0.27	0.99	-0.87	0.33	6	-0.21	0.69	-0.93	0.52
Detectabilidad (CPT-II)	29	-0.02	1.19	-0.47	0.43	13	-0.24	0.89	-0.77	0.3	6	-0.29	0.57	-0.88	0.31
Error estándar del tiempo de reacción medio (CPT-II)	29	-0.92	1.66	-1.55	-0.29	13	-0.51	1.1	-1.18	0.16	6	-0.82	2.99	-3.95	2.32
Aumento del tiempo de reacción según progresa el test (CPT-II)	29	-0.88	2.02	-1.65	-0.11	12	-0.5	0.74	-0.97	-0.03	6	0.2	0.85	-0.7	1.09
Tiempo de reacción según intervalo entre estímulos (CPT-II)	29	-0.22	1.97	-0.96	0.53	12	0.26	1.51	-0.7	1.21	6	-0.04	2.54	-2.71	2.62

	22q11npsi					22q11sub					22q11tp				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
Subíndice de palabra del Test Stroop	27	-1.19	0.92	-1.55	-0.82	14	-1.24	0.59	-1.58	-0.9	8	-1.89	1.04	-2.76	-1.02
Subíndice de color del Test Stroop	27	-1.17	1.03	-1.58	-0.76	14	-1.19	0.91	-1.72	-0.67	8	-1.74	1.14	-2.69	-0.78
<b>Funciones ejecutivas</b>	<b>30</b>	<b>-1.72</b>	<b>1.94</b>	<b>-2.45</b>	<b>-1</b>	<b>14</b>	<b>-1.2</b>	<b>1.07</b>	<b>-1.82</b>	<b>-0.58</b>	<b>8</b>	<b>-1.44</b>	<b>1.32</b>	<b>-2.55</b>	<b>-0.34</b>
TMT-B Sendero Color	25	-3.23	2.69	-4.34	-2.11	13	-3.73	4.48	-6.44	-1.02	6	-5.45	4.51	-10.18	-0.72
Número de categorías completas (WCST)	10	-3.67	2.96	-5.78	-1.55	3	-5.57	1.34	-8.9	-2.24	7	-1.84	1.92	-3.62	-0.07
Errores perseverativos (WCST)	10	-2.78	2.09	-4.27	-1.29	3	-3.59	0.67	-5.25	-1.94	7	-2.59	2.97	-5.34	0.16
Intentos para completar 1ª categoría (WCST)**	10	-20.24	18.87	-33.74	-6.74	3	-2.35	4.4	-13.29	8.59	7	-2.09	4.65	-6.4	2.21
Número de respuestas correctas (WCST)	10	-1.18	2.65	-3.08	0.72	3	-0.66	1.57	-4.55	3.23	7	-0.6	1.36	-1.86	0.66
Número de errores (WCST)	10	-2.99	1.76	-4.24	-1.73	3	-3.08	0.41	-4.11	-2.04	7	-1.81	1.18	-2.91	-0.72
Índice de interferencia del Test Stroop	27	0.17	0.7	-0.1	0.45	14	0.16	0.94	-0.38	0.7	8	0.2	0.83	-0.49	0.89
Perseveraciones de memoria verbal (TAVEC/TAVECI)	29	-0.24	1.36	-0.76	0.28	13	0.04	1.53	-0.89	0.97	8	0.31	0.88	-0.43	1.05
Intrusiones recuerdo libre (TAVEC/TAVECI)	29	-0.98	1.7	-1.63	-0.33	13	-1.04	1.85	-2.16	0.08	8	-0.13	0.99	-0.95	0.7

	22q11npsi					22q11sub					22q11tp				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
Intrusiones recuerdo con claves (TAVEC/TAVECI)	29	-1.86	2.07	-2.65	-1.07	13	-1.73	2.34	-3.15	-0.32	8	-1.19	2.64	-3.4	1.02
Comisiones (CPT-II)	29	-0.2	1.42	-0.74	0.34	13	-0.27	0.99	-0.87	0.33	6	-0.21	0.69	-0.93	0.52
Perseveraciones (CPT-II)	29	-1.69	2.73	-2.73	-0.65	13	-0.67	1.24	-1.42	0.08	6	-2.64	5.2	-8.1	2.82
<b>Aprendizaje y memoria</b>	<b>29</b>	<b>-1.21</b>	<b>1.18</b>	<b>-1.66</b>	<b>-0.76</b>	<b>13</b>	<b>-0.94</b>	<b>0.78</b>	<b>-1.41</b>	<b>-0.47</b>	<b>8</b>	<b>-1.9</b>	<b>1.37</b>	<b>-3.04</b>	<b>-0.75</b>
Recuerdo inmediato del primer ensayo de aprendizaje (TAVEC/TAVECI)	29	-0.86	0.77	-1.15	-0.57	13	-1	1.08	-1.65	-0.35	8	-1.63	0.92	-2.39	-0.86
Recuerdo inmediato del quinto ensayo de aprendizaje (TAVEC/TAVECI)	29	-1.66	1.86	-2.36	-0.95	13	-0.92	0.98	-1.51	-0.33	8	-2.44	2.58	-4.6	-0.28
Total, palabras recordadas en los cinco ensayos (TAVEC/TAVECI)	29	-1.38	1.31	-1.88	-0.88	13	-1.08	0.91	-1.63	-0.53	8	-2.56	1.35	-3.69	-1.44
Recuerdo libre a corto plazo (TAVEC/TAVECI)	29	-1.29	1.53	-1.88	-0.71	13	-1.42	1.2	-2.15	-0.69	8	-2.13	1.96	-3.76	-0.49
Recuerdo libre a largo plazo (TAVEC/TAVECI)	29	-1.45	1.5	-2.02	-0.88	13	-0.92	1.17	-1.63	-0.22	8	-2.06	2.11	-3.83	-0.3
Recuerdo con claves a corto plazo (TAVEC/TAVECI)	29	-1.47	1.53	-2.05	-0.88	13	-1.23	1.48	-2.13	-0.34	8	-2.63	2.2	-4.46	-0.79
Recuerdo con claves a largo plazo (TAVEC/TAVECI)	29	-1.62	1.6	-2.23	-1.01	13	-0.92	1.4	-1.77	-0.08	8	-2.63	2.33	-4.57	-0.68

	22q11npsi					22q11sub					22q11tp				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
N.º de aciertos en reconocimiento (TAVEC/TAVECI)	29	-1.21	1.52	-1.79	-0.63	13	-0.92	1.57	-1.87	0.02	8	-1.31	2.49	-3.4	0.77
Índice de discriminabilidad (TAVEC/TAVECI)	29	-1.64	2.06	-2.42	-0.86	13	-0.62	1.31	-1.41	0.18	8	-3	2.33	-4.95	-1.05
Índice de interferencia proactiva (TAVEC/TAVECI)	29	-0.45	1.57	-1.05	0.15	13	-0.15	1.39	-0.99	0.69	8	-1.13	2.64	-3.33	1.08
Índice de interferencia retroactiva (TAVEC/TAVECI)	28	-0.39	1.69	-1.05	0.26	13	-1.5	1.88	-2.64	-0.36	8	0.88	2.17	-0.94	2.69
Memoria no verbal (RIAS)	20	-0.75	1.16	-1.29	-0.21	12	-0.62	1.12	-1.33	0.1	2	-2.85	1.48	-16.19	10.49
<b>Memoria de trabajo</b>	<b>31</b>	<b>-0.86</b>	<b>1.04</b>	<b>-1.24</b>	<b>-0.48</b>	<b>14</b>	<b>-1.21</b>	<b>0.72</b>	<b>-1.63</b>	<b>-0.8</b>	<b>8</b>	<b>-1.63</b>	<b>1.72</b>	<b>-3.07</b>	<b>-0.19</b>
Subtest letras y números	28	-1.18	1.07	-1.59	-0.76	13	-1.1	0.86	-1.63	-0.58	5	-1.27	1.59	-3.24	0.71
Span de dígitos inversos	30	-0.45	1.17	-0.89	-0.01	14	-1.2	1.03	-1.79	-0.6	8	-1.52	1.91	-3.12	0.07
<b>Razonamiento abstracto**</b>	<b>31</b>	<b>-1</b>	<b>1.06</b>	<b>-1.39</b>	<b>-0.61</b>	<b>14</b>	<b>-1.33</b>	<b>1.03</b>	<b>-1.93</b>	<b>-0.74</b>	<b>8</b>	<b>-2.17</b>	<b>0.85</b>	<b>-2.88</b>	<b>-1.45</b>
Subtest matrices	31	-1.18	1.16	-1.61	-0.76	14	-1.71	1.04	-2.32	-1.11	8	-2.25	0.99	-3.08	-1.42
Subtest semejanzas	28	-0.81	1.33	-1.33	-0.29	14	-0.95	1.32	-1.71	-0.19	8	-2.08	1.08	-2.99	-1.18
<b>Funciones lingüísticas**</b>	<b>31</b>	<b>-0.9</b>	<b>1.21</b>	<b>-1.35</b>	<b>-0.46</b>	<b>14</b>	<b>-1.26</b>	<b>1.09</b>	<b>-1.89</b>	<b>-0.63</b>	<b>8</b>	<b>-2.33</b>	<b>0.78</b>	<b>-2.98</b>	<b>-1.68</b>
Subtest vocabulario**	31	-0.9	1.21	-1.35	-0.46	14	-1.26	1.09	-1.89	-0.63	8	-2.33	0.78	-2.98	-1.68
<b>Habilidades académicas</b>	<b>30</b>	<b>-1.31</b>	<b>1.21</b>	<b>-1.76</b>	<b>-0.86</b>	<b>14</b>	<b>-0.76</b>	<b>0.97</b>	<b>-1.32</b>	<b>-0.19</b>	<b>8</b>	<b>-1.96</b>	<b>1.2</b>	<b>-2.97</b>	<b>-0.96</b>

	22q11npsi					22q11sub					22q11tp				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
Subtest aritmética	30	-1.61	0.87	-1.94	-1.29	14	-1.81	0.79	-2.27	-1.35	8	-2.13	0.91	-2.88	-1.37
Lectura de palabras (PROLEC/PROLEC-SE)	19	-0.94	3.1	-2.43	0.56	11	0.15	1.02	-0.53	0.84	1	0.77	-	-	-
Lectura de pseudopalabras (PROLEC/PROLEC-SE)	19	-0.77	1.35	-1.43	-0.12	11	0.11	1.35	-0.8	1.02	1	1.07	-	-	-
Procesos sintácticos de la lectura (PROLEC/PROLEC-SE)	18	-1.68	1.23	-2.3	-1.07	11	-1.94	1.25	-2.78	-1.11	1	-3.31	-	-	-
Comprensión lectora (PROLEC/PROLEC-SE)	17	-1.54	2.92	-3.04	-0.04	11	-1.76	3.17	-3.89	0.37	1	-1.36	-	-	-
Dictado de palabras ortografía arbitraria (PROESC)	14	-1.47	1.29	-2.22	-0.73	10	-1.24	0.95	-1.92	-0.56	1	-0.24	-	-	-
Dictado de palabras ortografía reglada (PROESC)	13	-1.16	1.44	-2.03	-0.29	10	-0.85	1.25	-1.74	0.04	1	0.37	-	-	-
Dictado de pseudopalabras total (PROESC)	14	-4	3.39	-5.96	-2.04	10	-3.4	2.25	-5.01	-1.79	1	-2.18	-	-	-
Dictado de pseudopalabras ortográficas (PROESC)	14	-1.63	1.82	-2.68	-0.58	10	-0.85	1.13	-1.66	-0.04	1	-0.98	-	-	-
<b>Percepción y praxias**</b>	<b>30</b>	<b>-1.36</b>	<b>0.91</b>	<b>-1.7</b>	<b>-1.02</b>	<b>14</b>	<b>-1.67</b>	<b>0.79</b>	<b>-2.12</b>	<b>-1.21</b>	<b>8</b>	<b>-2.43</b>	<b>0.61</b>	<b>-2.94</b>	<b>-1.92</b>

	22q11npsi					22q11sub					22q11tp				
	N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%		N*	Media	DT	IC 95%	
				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.				Mín.	Máx.
Subtest cubos	30	-1.53	0.97	-1.9	-1.17	14	-1.86	0.84	-2.34	-1.37	8	-2.33	0.67	-2.89	-1.78
WRAVMA visoespacial	21	-0.88	1.09	-1.37	-0.38	12	-1.44	0.89	-2.01	-0.88	1	-3.2	-	-	-
<b>Funciones motoras</b>	<b>21</b>	<b>-1.58</b>	<b>1.02</b>	<b>-2.04</b>	<b>-1.11</b>	<b>12</b>	<b>-1.22</b>	<b>0.83</b>	<b>-1.74</b>	<b>-0.69</b>	<b>1</b>	<b>-1.4</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
WRAVMA mano dominante	21	-1.65	1.08	-2.14	-1.16	12	-1.43	1.01	-2.08	-0.79	1	-1.6	-	-	-
WRAVMA mano no dominante	21	-1.5	1.08	-1.99	-1.01	12	-1.00	0.8	-1.51	-0.49	1	-1.2	-	-	-
<b>Cociente intelectual total (CIT)</b>	<b>31</b>	<b>-1.63</b>	<b>1.28</b>	<b>-2.1</b>	<b>-1.17</b>	<b>14</b>	<b>-2.06</b>	<b>0.84</b>	<b>-2.54</b>	<b>-1.57</b>	<b>8</b>	<b>-2.9</b>	<b>1.03</b>	<b>-3.76</b>	<b>-2.04</b>
Índice de Comprensión Verbal (CV)**	31	-1.12	1.31	-1.6	-0.64	14	-1.4	1.16	-2.07	-0.73	8	-2.37	0.88	-3.11	-1.64
Índice de Razonamiento Perceptivo (RP)	31	-1.57	1.18	-2.01	-1.14	14	-2.08	0.84	-2.56	-1.59	8	-2.64	0.8	-3.31	-1.98
Índice de Memoria de Trabajo (MT)	31	-1.22	1.29	-1.69	-0.75	14	-1.4	0.78	-1.85	-0.96	8	-1.94	1.37	-3.09	-0.79
Índice de Velocidad de Procesamiento (VP)	31	-1.21	1.06	-1.6	-0.82	14	-1.28	0.9	-1.8	-0.76	8	-2.06	1.04	-2.93	-1.19

\*. El N de cada dominio corresponde al número de sujetos que tenían al menos alguna prueba completa de cada dominio. \*\*. Aquellas variables en las que existían diferencias estadísticamente significativas (sig. <0.05). Abreviaturas: CPT-II, Test de ejecución continua; DT, Desviación típica; IC, Intervalo de confianza; PROESC, Batería de evaluación de los procesos de escritura; PROLEC, Batería de evaluación de los procesos lectores de los niños de educación primaria; PROLEC-SE, en alumnos del tercer ciclo de educación primaria y educación secundaria obligatoria; RIAS, Escalas de Inteligencia de Reynolds; TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; TAVECI, Infantil; TMT, Test de Trazado; TMT-A, Parte A; TMT-B, Parte B; WCST, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin; WRAVMA, Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities; 22q11npsi, "sin síntomas psicóticos"; 22q11sub, con síntomas psicóticos subumbrales o atenuados; 22q11tp, trastorno psicótico.

## Anexo 18: Análisis de sensibilidad de la influencia de la medicación antipsicótica en el perfil neuropsicológico del grupo Trastorno psicótico (22q11tp)

**Tabla 34** Rendimiento neuropsicológico del subgrupo 22q11tp con y sin medicación antipsicótica

Variables	22q11tp	
	SIN antipsicóticos* (N=3)	CON antipsicóticos* (N=5)
	Media (IC 95%)	
Razonamiento abstracto	-1.22 (-2.55 a 0.11)	-2.73 (-3.05 a -2.42)
Funciones lingüísticas	-1.56 (-2.82 a -0.29)	-2.8 (-3.36 a -2.24)
Subtest vocabulario de la escala Wechsler	-1.56 (-2.82 a -0.29)	-2.8 (-3.36 a -2.24)
Percepción y praxias	-2.14 (-2.77 a -1.52)	-2.6 (-3.5 a -1.71)
Índice de Comprensión Verbal (CV) de la escala Wechsler	-1.42 (-2.99 a 0.14)	-2.95 (-3.29 a -2.6)

\*. En el momento de la evaluación neuropsicológica. No existieron diferencias estadísticamente significativas tomando como referencia los IC 95% de los dos grupos. Abreviaturas: IC, Intervalo de confianza.





