



CEU  
*Universidad  
Cardenal Herrera*



GENERALITAT VALENCIANA  
CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA



Consorci Hospitalari  
Provincial de Castelló

# PROYECTO “NEURODESARROLLO EN LA ADOLESCENCIA”

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN EN EL CAMPO
  - 2.1. Transición psicótica y estabilidad diagnóstica
  - 2.2. Factores de riesgo y comorbilidades en psicosis temprana
  - 2.3. Aspectos sociodemográficos en psicosis temprana
  - 2.4. Disfunción motora y escritura
3. PLAN DETALLADO DE INVESTIGACIÓN
  - 3.1. Justificación
  - 3.2. Objetivos
  - 3.3. Hipótesis
  - 3.4. Metodología: tipo de estudio, muestra, instrumentos
4. CALENDARIO Y CRONOGRAMA
5. EQUIPO DE INVESTIGACIÓN Y LISTA DE TAREAS
6. ASPECTOS ÉTICOS
7. BIBLIOGRAFÍA

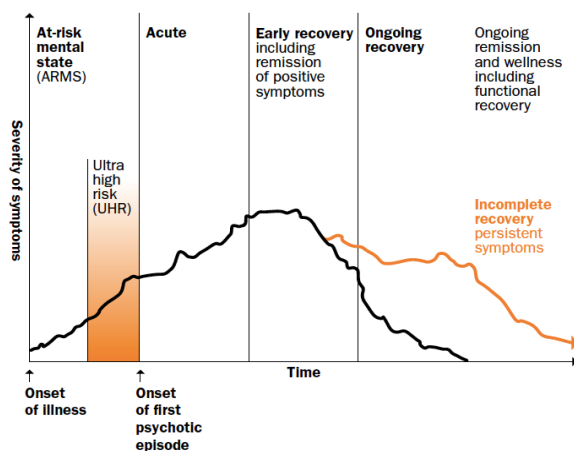
## 1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos psicóticos y la esquizofrenia en particular constituyen, por definición, patologías deteriorantes y tienden, por ello, a la cronicidad. Se ha postulado que una larga duración de psicosis no tratada (DUP: Duration Untrated Psychosis) es un factor importante que contribuye a la gravedad de la enfermedad, objetivando empeoramiento acusado de multitud de variables clínicas (Fusar-Poli, 2017).

Desde el inicio del siglo XXI, la identificación temprana de individuos potencialmente en riesgo de trastornos del espectro psicótico se ha convertido en un vasto campo de investigación y debate (Addington et al., 2015), propiciando el surgimiento de servicios especializados de intervención temprana con un objetivo claro: reducir el retraso diagnóstico (Tang, 2014). Hasta un 20% de las esquizofrenias aparecen antes de los 18 años, recibiendo el nombre de Early-Onset Schizophrenia (EOS), aunque son necesarios más estudios (Gallagher, 2017). A diferencia de la esquizofrenia de inicio en la adultez, donde se cumple la regla de los tres tercios en cuanto al pronóstico (un tercio mejora, un tercio empeora y otro tercio permanece sin cambios), se ha postulado que casi dos tercios de los pacientes con EOS presentan un pronóstico pobre (Clemmensen, 2012).

### ESTADO MENTAL DE RIESGO Y PSICOSIS TEMPRANA

Birchwood y colaboradores (1998) identificaron un periodo crítico donde aparecían una serie de síntomas afectivos, ansiosos y psicóticos subumbrales que podían constituir el pródromo previo al inicio de la psicosis franca o First Episode Psychosis (FEP) (McGorry, 2015). Dicho periodo fue denominado estado mental de riesgo, en inglés At-Risk Mental State (ARMS) o CHR (Clinical High Risk), diferenciando dentro del mismo un periodo de máximo e inminente riesgo: UHR (Ultra-High Risk). Cabe destacar que el ARMS ha sido incluido en la Sección 3 de la 5ª Edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) como un nuevo trastorno que precisa de más estudios. La prevalencia de dichas experiencias psicóticas en población general adolescente entre 13-18 años es del 8% (Kelleher et al., 2012), siendo del 17% en niños de 8-12 años y solo del 5% en población adulta (van Os, 2009). Por esto, han ido surgiendo entrevistas clínicas estructuradas como el CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental States) (Yung, 2005) para identificar el ARMS, basados en la presencia de síntomas psicóticos atenuados o breves, antecedentes familiares de psicosis junto con un empeoramiento del funcionamiento.



**Figura 1.** Se aprecia el debut de la clínica psicótica en función del tiempo, distinguiendo un periodo prodrómico denominado ARMS (At-Risk Mental State) hasta el inicio del primer episodio psicótico (Nelson, 2014)

Un meta-análisis reciente en niños y adolescentes entre 9-18 años de edad diagnosticados de ARMS (Lång, 2022) establece que el porcentaje de transición a psicosis es del 9.5% en el primer

año, 12.1% en el segundo año y 16.1% a partir del quinto año. Dicho estudio fue pionero, pues hasta entonces, la evidencia se centraba solo en población adulta, destacando un porcentaje de transición del 15%, 19% y 29% en el primer, segundo y tercer año, respectivamente (Schultze-Lutter, 2016). La definición de transición a psicosis es variable, aunque se entiende como: presentar un diagnóstico del Schizophrenia Spectrum Disorders (SSD), presentar desorganización severa o conductas peligrosas o tener síntomas positivos varias veces a la semana durante varias semanas (Nelson, 2012). Asimismo, la literatura establece que, tanto en la adultez como en la infancia, la mayoría de las transiciones se producen en los primeros 2 años (Fusar-Poli, 2012). Además, la consistencia diagnóstica es débil, pues hasta el 50% de los pacientes con ARMS pueden recibir otros diagnósticos previamente (Chan, 2017).

Se ha postulado que la identificación de individuos con estado mental de riesgo (ARMS) y la intervención profiláctica oportuna puede retrasar, mejorar o prevenir la aparición de síntomas psicóticos francos y otros trastornos mentales, así como reducir su posible impacto en muchos niveles como, por ejemplo, personal, familiar, educativo u ocupacional (Fusar-Poli et al., 2014). Además, permite examinar y comprender los marcadores de riesgo, los factores protectores y los posibles sustratos etiológicos del trastorno del espectro psicótico antes de la expresión clínica del mismo, con el objetivo de conducir tratamientos profilácticos que puedan mejorar el resultado (Fonseca-Pedrero et al., 2016).

### **FACTORES DE RIESGO DE PSICOSIS TEMPRANA**

Los trastornos mentales son un problema de especial importancia en población adolescente. Cinco entre las diez principales causas de carga de morbilidad en personas entre 10-24 años están relacionadas con trastornos mentales y por consumo de sustancias (Gore, 2011). Otros cuatro, como los accidentes de tránsito y el VIH/SIDA, pueden estar directa o indirectamente relacionados con comportamientos de riesgo. La literatura ha relacionado dichos comportamientos de riesgo con una salud mental deficiente en los jóvenes (Maslowsky, 2013). Por ejemplo, los síntomas depresivos de los adolescentes se asocian con múltiples conductas de riesgo (Katon, 2010). Dado que muchos trastornos mentales comienzan en la niñez o la adolescencia (Kessler, 2005) y, a menudo, continúan a lo largo de la vida, la detección temprana y la intervención posterior tienen un impacto aún mayor en este grupo de edad (Campion, 2012).

Son muchos los factores de riesgo descritos para la psicosis temprana y los estados mentales de riesgo (ARMS): síntomas depresivos, síntomas de ansiedad, ideación suicida y autolesiones, experiencias infantiles traumáticas o adversidades psicosociales, TDAH, trastorno de conducta, adicciones... (Catalan, 2021). Aunque en este proyecto vamos a centrarnos en estudiar dichos factores, la literatura también ha dedicado esfuerzos al estudio de otros factores como la herencia genética, eventos perinatales, inflamación periférica (Kelleher et al., 2013)... Incluso hay estudios recientes durante la pandemia por COVID-19 que relacionan el inicio de la psicosis con la infección por dicho virus (Valdés-Florida, 2020).

Además de los factores de riesgo, se ha intentado clásicamente determinar ciertas variables a modo marcadores, capaces de realizar un diagnóstico precoz de ARMS. Este proyecto se centra en el estudio del estado mental de riesgo (ARMS) en población adolescente, así como la posible psicosis de inicio temprano (EOS), cuya prevalencia y fenomenología aún no ha sido tan estudiada como la de inicio en la adultez, tratando de poder determinar los síntomas prodrómicos no solo de manera retrospectiva, como se ha hecho en los estudios realizados.

## COMORBILIDADES DE PSICOSIS TEMPRANA

En las últimas décadas, los investigadores han tratado de predecir el pronóstico de pacientes con y sin estado mental de alto riesgo basándose en las comorbilidades psiquiátricas asociadas en el momento diagnóstico. Existe un gran consenso en que las adicciones a sustancias, incluyendo alcohol y cannabis, son comorbilidades frecuentes entre las personas con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (Moore, 2012). Asimismo, es mucha la literatura que ha demostrado el valor predictivo de síntomas psicóticos atenuados o transitorios en la conversión de ARMS a psicosis (Zhang et al, 2017). De hecho, los síntomas positivos más graves (Zhang et al, 2017), la gravedad del contenido de pensamiento inusual, la sospecha, la reducción de la riqueza ideacional y la dificultad con el enfoque / concentración (Perkins, 2015), la ansiedad física y la alteración perceptiva (O'Connor et al, 2015) podrían aumentar aún más el riesgo de transición.

Sin embargo, a pesar de la prometedora validez predictiva inicial de los criterios de ARMS, la alta tasa de "falsos positivos" (es decir, personas que cumplen los criterios ARMS que no desarrollan psicosis (Velthorst, 2011) ha llevado a la investigación de predictores adicionales. Entre los biomarcadores predictivos estudiados, se han propuesto el funcionamiento cognitivo, las imágenes cerebrales y los biomarcadores biológicos, pero estas investigaciones no siempre son factibles en la práctica clínica diaria. Además, un escollo que limita un mayor avance en este campo es la heterogeneidad de los grupos de alto riesgo de psicosis: recientemente, Fusar Poli et al. (2016) presentaron evidencia de que los BLIPS (Síntomas psicóticos intermitentes breves y limitados) representan un subgrupo de riesgo separado en comparación con los APS (Síntomas psicóticos atenuados) y GRD (Riesgo y deterioro genético), que son menos frecuentes en entornos clínicos y no están asociados con un aumento de riesgo de psicosis .

Más allá de los síntomas psicóticos atenuados, los sujetos que buscan ayuda con alto riesgo de psicosis suelen presentar otros trastornos no psicóticos comórbidos, especialmente trastornos de ansiedad y depresión (Fusar-Poli, 2014). El estudio de estas dimensiones psicopatológicas más generales ha sido estudiado ampliamente en población adulta, postulando que los síntomas prodrómicos no psicóticos aportan un valor importante a la hora de mejorar la predicción de dicha transición. De hecho, la investigación sugiere que la mayoría de los pacientes que se presentan a los servicios que cumplen con los criterios de la UHR, presentan un trastorno de ansiedad o una depresión mayor comórbidos (Addington, 2011; Velthorst, 2009; Yung, 2004). Además, se ha determinado que la presencia de depresión, distimia y trastornos de ansiedad comórbidos (Romm, 2011) contribuyen a un funcionamiento global más deficiente y otros trastornos psicóticos. Por otro lado, los síntomas "parecidos a los psicóticos" pueden ocurrir en una variedad de trastornos no psicóticos, como el trastorno de estrés postraumático o los trastornos de personalidad (Ryan, 2017). Aunque las psicopatologías nombradas, así como la presencia de síntomas obsesivo-compulsivos y comportamientos peligrosos, actúan como factor de riesgo para conversión, otras como la anhedonia y la labilidad emocional se asocian con menor tasa de conversión en el seguimiento (Bourgin, 2020). Este potencial modificador de las comorbilidades al estado mental de alto riesgo, así como sus diferencias en las tasas de conversión a psicosis, no han sido estudiados ampliamente en población general adolescente.

## TDAH Y PSICOSIS TEMPRANA

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo cuyo debut se sitúa típicamente en la infancia y se caracteriza por síntomas de inatención y/o hiperactividad o impulsividad. Estas 2 dimensiones (inatención e hiperactividad-impulsividad) son resultado del estudio factorial de los 18 criterios diagnósticos del TDAH del DSM-IV-TR y DSM-5. El TDAH afectan a un 5% de niños y adolescentes (Polanczyk et al., 2015) y se ha asociado con frecuencia con otros trastornos psiquiátricos, como trastornos del neurodesarrollo, trastornos de personalidad, trastornos de conducta o de ánimo, pero también con trastornos del espectro psicótico (Willcutt, 2012).

Aunque la comorbilidad entre trastornos del neurodesarrollo como el TDAH y trastornos psicóticos es frecuente, se desconoce con precisión cómo influyen en la génesis del primer episodio psicótico (Stralin & Hetta, 2019). Hasta la fecha, se ha postulado que comparten numerosos factores de riesgo y alteraciones neurobiológicas, habiéndose descrito incluso una susceptibilidad genética compartida (Niarchou, 2018). Tanto es así que se ha llegado a afirmar que el riesgo de desarrollar esquizofrenia entre los familiares de primer grado de personas con TDAH es aproximadamente el doble que en los individuos sin familiares con TDAH control sanos (Larsson, 2013). También se han observado factores de riesgo ambientales tempranos similares en la esquizofrenia y el TDAH: las complicaciones obstétricas, el parto prematuro, el bajo peso al nacer (Linnet, 2003), sin olvidar el trauma infantil y el acoso escolar. Respecto a este último, se concluyó que los niños con TDAH presentaban más probabilidades de estar implicados en situaciones de bullying en comparación con los niños sin TDAH y, a su vez, eran más propensos a tener experiencias psicóticas en la adolescencia (Henning et al., 2016; Kelleher et al., 2008; Trotta et al., 2013; Wolke et al., 2014). Del mismo modo, se ha estudiado la posible relación entre la medicación para el TDAH y los síntomas psicóticos, mediado por el aumento de los niveles de dopamina, determinando un riesgo incrementado de transición psicótica con el metilfenidato (Moran, 2019; Shyu, 2015). Por último, aunque no menos importante, desde un punto de vista fisiopatológico, el TDAH y la psicosis puede asociarse con déficits en circuitos cerebrales superpuestos compartidos, como los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical (Faraone, 2015).

De este modo, en los últimos años se ha postulado el TDAH como probable precursor de trastornos psicóticos (Henning et al., 2016), llegando incluso a determinar que hasta el 25% de los sujetos que presentaron primeros episodios psicóticos cumplieron con los criterios de TDAH (Rho et al, 2015; Sánchez-Gistau, 2020). Pero no ha sido hasta 2021 cuando se ha determinado en un metaanálisis pionero (Nourredine, 2021) que el TDAH en la infancia se asociaba significativamente con mayor riesgo de trastornos psicóticos (RR=4,74).

## 2. ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN EN EL CAMPO

### 2.1. TRANSICIÓN PSICÓTICA Y ESTABILIDAD DIAGNÓSTICA

Estimar la probabilidad actual de transición de un alto riesgo clínico de psicosis (CHR-P: Clinical High-Risk psychosis) a psicosis tiene una importancia primordial para la atención preventiva y la investigación aplicada. Un metaanálisis reciente (Salazar de Pablo, 2021) relacionado con dicha transición, concluye que el 25% de las personas en CHR-P desarrollaron psicosis dentro de los 3 años siguientes. El riesgo de transición continuó aumentando en el largo plazo. El seguimiento clínico prolongado y la atención preventiva pueden ser beneficiosos en esta población de pacientes (Schultze-Lutter, 2015).

Por otro lado, durante la infancia, los diagnósticos realizados en el primer ingreso psiquiátrico suelen ser inestables y temporales, destacando en este sentido, los trastornos disruptivos como el trastorno negativista-desafiante (Blazquez, 2019). Dicha estabilidad diagnóstica en primeros episodios psicóticos ha sido estudiada en un metaanálisis (Fusar-Poli, 2016), donde se detalla que la consistencia es menor en las psicosis afectivas, trastornos psicóticos breves, psicosis inducidas por sustancias y trastorno esquizofreniforme, mientras que es mayor en la esquizofrenia como tal. Los estudios más recientes (Taylor, 2021) destacan la necesidad de más investigación sobre intervenciones, incluida la terapia cognitivo-conductual para la psicosis en jóvenes CHR-P (Clinical High-Risk psychosis).

### 2.2. FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDADES EN PSICOSIS TEMPRANA

Tal y como se ha expuesto anteriormente, el estudio de las comorbilidades en psicosis temprana es un tema de gran interés clínico, pues ayudan a predecir el pronóstico en pacientes jóvenes con estado mental de alto riesgo, al actuar como predictores potenciales o moderadores. Las comorbilidades psicóticas y las adicciones han sido ampliamente estudiadas, determinando que tanto el abuso/dependencia del alcohol como del cannabis entre individuos con psicosis se han asociado específicamente con el género masculino y la edad más joven (Moore, 2012). No obstante, los síntomas no psicóticos transmiten información sobre otras dimensiones psicopatológicas complementarias a la dimensión psicótica positiva. Varios estudios han aplicado un enfoque multidominio para probar asociaciones independientes de variables de interés con la transición a la psicosis (Addington, 2017; Cannon, 2016) pero, hasta donde sabemos, pocos estudios han examinado el valor de los síntomas no psicóticos en la predicción de conversión a psicosis en población adolescente.

Las muestras recogidas en el contexto de la investigación del estado mental de riesgo (ARMS) señalan invariablemente que la gran mayoría de las personas (alrededor del 80%) tienen un diagnóstico de trastorno no psicótico (NPD). Una revisión sistemática reciente (Salazar de Pablo et al., 2020), que incluye 56 estudios, mostró que el 49% presentaba trastornos depresivos comórbidos, el 22% con trastorno bipolar, 38% con trastornos de ansiedad y 20% con trastornos por uso de sustancias, presentando a su vez estos trastornos comorbilidad entre sí.

#### DEPRESIÓN Y ANSIEDAD

La depresión y la ansiedad generalizada son dos de los problemas de salud mental más comunes en los adolescentes (Merikangas, 2010; Racine, 2021). Los síntomas depresivos incluyen sentimientos de tristeza, pérdida de interés y placer en las actividades (anhedonia), así como la

interrupción de las funciones reguladoras como el sueño y el apetito, que se ha demostrado que han empeorado durante la pandemia como resultado del aislamiento social por el cierre de escuelas y requisitos de distanciamiento físico (Loades, 2020). Los síntomas de ansiedad en la juventud se manifiestan como preocupación incontrolable, miedo e hiperexcitación (American Psychiatric Association, 2013). La incertidumbre, las interrupciones en las rutinas diarias, así como las preocupaciones por la salud y el bienestar de la familia y los seres queridos durante la pandemia por COVID-19 se asocian con aumentos en la ansiedad generalizada en la juventud (Courtney, 2020).

Tal y como se ha expuesto anteriormente, la mayoría de los jóvenes que se presentan a los servicios de salud mental de estado mental de riesgo y que cumplen con los criterios de la UHR, presentan un trastorno de ansiedad o una depresión mayor (Addington, 2011). Se han realizado estudios en población de riesgo, pero son pocos los estudios que traten de averiguar el potencial modulador de dichas dos comorbilidades en población general adolescente en la transición hacia la psicosis. Dos de los tests empleados para valorar depresión y ansiedad en población adolescente son el PHQ-9 (Borghero et al., 2018) y el STAI (Spielberger et al., 1978), respectivamente.

### **TRAUMA**

El trauma en la infancia, también conocido como adversidad, se define como un evento vital estresante relacionado con violencia física, sexual, abuso emocional o negligencia (Bhavsar, 2019). Dichas experiencias adversas en la infancia comprenden la exposición a factores estresantes ambientales a largo plazo, como el maltrato infantil, la violencia doméstica, vivir en un hogar con abuso continuo de sustancias y pérdidas interpersonales. La pérdida interpersonal implica experimentar la muerte, el divorcio o una enfermedad mental de los padres en una etapa temprana de la vida antes de los 17 años (Beal, 2019).

No es poca la literatura que ha relacionado la aparición de clínica psicótica a raíz de experiencias traumáticas, postulando la aparición de una serie de procesos cerebrales neurobiológicos posteriores al trauma. Una revisión sistemática (Inyang, 2022) plantea la necesidad de realizar screening a la población general adolescente para detectar precozmente el trauma y prevenir no solo el estado mental de riesgo, sino también otras disregulaciones emocionales. Uno de los tests empleados en adolescentes para detección precoz de trauma es la escala de Trauma de Davidson (DTS) (Guerra, 2013), validada en adolescentes.

### **IDEACIÓN SUICIDA**

Aunque los factores de riesgo de suicidio en la esquizofrenia han sido estudiados de forma amplia (Ayesa-Arriola et al., 2020), los factores protectores o desencadenantes de suicidio durante la época prodrómica o el primer episodio psicótico precisan de mayor investigación.

En los adolescentes con clínica psicótica, el suicidio es la primera causa de muerte temprana, siendo éste la tercera causa de muerte global en este rango de edad. Asimismo, se ha postulado que el riesgo suicida es más acusado alrededor del Primer Episodio Psicótico (PEP), concretamente varios meses antes y después del primer contacto con los servicios de Salud Mental. No resulta sorprendente que, si tenemos en cuenta la edad típica de aparición de psicosis, haya un creciente interés por identificar tempranamente un PEP con el objetivo de prevenir un desenlace fatal. Algunos de los factores de riesgo de suicidio en primeros episodios psicóticos son: duración alargada de la psicosis sin tratamiento, trastornos del ánimo o de ansiedad y antecedentes personales o familiares de tentativas suicidas (Barbeito et al., 2021)



(Pelizza et al., 2021). Uno de los cuestionarios usados para valorar la ideación suicida en adolescentes es el SENTIA (Díez-Gómez, 2020).

### **ADICCIÓN A VIDEOJUEGOS**

El uso de videojuegos es una conducta con cada vez más presencia en nuestra sociedad. De hecho, en España es la principal opción de ocio audiovisual, tanto en el ámbito doméstico con el uso de las consolas (26%) o los PC (21%) y vía teléfonos móviles o dispositivos (21%). Incidiendo en este aspecto, aproximadamente 2,34 billones de personas consideran jugar a videojuegos una de las opciones de entretenimiento más valoradas (Statista, 2020).

A pesar de la gran cantidad de literatura existente que relaciona el estado mental de alto riesgo con el consumo de sustancias, no hay literatura que hable específicamente de la relación entre el estado mental de riesgo (ARMS) y la adicción a videojuegos. Se ha encontrado solo una mención a la adicción a videojuegos e internet dentro de la patología de Hikikomori, postulándose una posible asociación entre la misma y la génesis psicótica, señalando que más del 10% de los pacientes con Hikikomori cumplen criterios de adicción a internet (Stip, 2016).

El síndrome de Hikikomori afecta a adolescentes o jóvenes adultos que viven encerrados en sus habitaciones, aislados del mundo, dedicando la mayor parte del tiempo al uso de internet o videojuegos. Este desorden comparte características con la psicosis temprana, los síntomas negativos de la esquizofrenia y la adicción a internet. Se ha argumentado que el uso de internet podría ser un factor estresante que desenmascarara una vulnerabilidad, habiendo relacionado los síntomas “psychotic-like” con el uso problemático de internet en una muestra de población general durante un seguimiento de dos meses (Mittal, 2013). Además, la privación sensorial se ha relacionado con síntomas psicóticos durante décadas, incluso en población general (Daniel, 2015). Por consiguiente, la privación sensorial resultante del retraimiento social en los sujetos con Hikikomori también podría aumentar dichos síntomas psicóticos. Estudios más recientes han asociado la presencia de ideas delirantes con la enfermedad de Hikikomori (Yasuma, 2021). Por ello, teniendo en cuenta la alta prevalencia de adicción a internet y videojuegos en la población adolescente es importante aportar luz a esta posible relación. El cuestionario GASA (Lloret et al., 2018) valora la presencia de adicción a videojuegos en adolescentes.

### **TDAH**

Dado que los primeros síntomas de TDAH en la infancia suelen implicar déficits neuropsicológicos y deterioro del rendimiento académico superponible a los trastornos psicóticos, es interesante estudiar dicha asociación para determinar qué porcentaje de sujetos con ARMS tenía previamente diagnóstico de TDAH. Asimismo, también se podría determinar qué papel presentan la toma de tratamiento psicofarmacológico con anfetaminas y de los factores de riesgo ambientales detallados con anterioridad, como el trauma infantil, y el bullying.

Clasificar bien a los pacientes con TDAH y ARMS es fundamental, pues errores en este aspecto podrían ocasionar tratamientos no solo inadecuados, sino perjudiciales (Studerus, 2018). Para el correcto diagnóstico del TDAH, en la actualidad existen varios cuestionarios que siguen los criterios y la estructura factorial del DSM-IV-TR para facilitar la recogida de la gravedad y la frecuencia de síntomas de TDAH por parte de profesores y padres. Estos incluyen, entre otros, el ADHD-Rating Scale IV. Tanto la utilidad clínica, como las consistentes propiedades psicométricas de la escala ADHD-RS-IV han sido replicadas en distintos estudios multinacionales (Zhang et al, 2005). En España, Servera y Cardó publicaron en 2007 un estudio describiendo los

datos normalizados del ADHD-RS-IV basados en una muestra de niños en edad escolar entre 6-12 años (Servera et al, 2007).

### **TRASTORNO DE CONDUCTA**

Estudios previos han demostrado que los adolescentes con problemas de conducta presentan numerosos trastornos psiquiátricos no diagnosticados (Abram et al., 2003) y, en concreto, una odds ratio (OR) de 2,8 para trastornos esquizofreniformes posteriores (Kim-Cohen et al., 2003). Otros estudios han mostrado que la prevalencia del trastorno de conducta es mayor entre las personas con esquizofrenia que en la población general (Hodgins, 2008). De manera que los diagnósticos de trastorno negativista desafiante infantil y trastorno de la conducta (CD) se asocian con un mayor riesgo de esquizofrenia (4 veces más) en la edad adulta (Maibing et al., 2015).

Los adolescentes con problemas graves de conducta son un grupo específico de alto riesgo para esquizofrenia posterior. El riesgo se manifiesta precozmente, aspecto que afecta a su bienestar en la etapa adulta (Manninen et al., 2019). Un estudio finlandés mostró que el 12,8 % de los delincuentes de 15 a 19 años que se sometieron a un examen psiquiátrico forense fueron diagnosticados de esquizofrenia en la etapa adulta (Lindberg et al., 2017).

En un estudio de seguimiento realizado por Gosden et al. (2005), también se mostró la asociación entre conductas violentas en la adolescencia tardía y esquizofrenia en la etapa adulta. Por otro lado, otros estudios señalaron que los adultos con esquizofrenia suelen presentar el diagnóstico previo de trastorno de conducta (Dalteg et al., 2014). En esta línea, los datos aportados por un estudio en Suecia de seguimiento a largo plazo de pacientes clínicos diagnosticados con Trastorno de conducta, determinaron que la prevalencia de psicosis en la edad adulta era del 11 % para los hombres y del 17 % para las mujeres (Olsson et al., 2006).

En consecuencia, los adolescentes con problemas graves de conducta son una población de alto riesgo de psicosis que requiere mayor atención (Manninen et al., 2015). De ahí el interés en este proyecto por abordar los trastornos de conducta en la adolescencia, por considerarse precursores potenciales de ARMS y de psicosis en la etapa adulta.

## **2.3. ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS EN PSICOSIS TEMPRANA**

### **SOCIALIZACIÓN PARENTAL**

El ambiente familiar ha sido ampliamente estudiado como factor psicosocial que influye en la aparición de psicosis y el estado mental de riesgo (ARMS) (Schlosser, 2012). En este sentido, la actitud emocional de los miembros familiares hacia los pacientes, medida como el nivel de expresión emocional, ha sido lo que más ha llamado la atención de los investigadores. La literatura ha demostrado que un alto nivel de expresión emocional, caracterizada por la presencia de elevados niveles de crítica, hostilidad y sobreimplicación emocional, se asocia con precipitación de clínica psicótica (Cechnicki, 2013).

Un estudio reciente ha estudiado el papel de las dinámicas familiares en el estado mental de riesgo (ARMS), determinando la influencia de patrones disfuncionales en el agravamiento clínico y poniendo el foco en el cuidado a los cuidadores de usuarios con ARMS (Hinojosa-Marqués et al., 2022). De hecho, ha recalado la importancia de desarrollar programas de apoyo a familias basado en sus necesidades diarias y psicoeducación. Uno de los tests que valoran la socialización parental es el TXP-A (Benito, et al., 2017).

## DIFERENCIAS DE SEXO

Las diferencias de sexo en relación con los primeros episodios psicóticos continúan siendo actualmente un tema de gran debate, ya que los resultados obtenidos en las numerosas investigaciones llevadas a cabo son controvertidos o contradictorios (Hsu et al., 2019). En cuanto a la incidencia o prevalencia de los primeros episodios psicóticos, algunos estudios mostraron que es más prevalente en los varones (Jerrell & McIntyre, 2016; Ordóñez et al., 2016), mientras que otras publicaciones indican que no existen diferencias significativas (Hsu et al., 2019; Okkels et al., 2013; Remschmidt & Theisen, 2012). Sin embargo, un estudio de Dinamarca que investigó la incidencia de la esquizofrenia en el período comprendido entre 2000 y 2012 indicó que la esquizofrenia de inicio temprano (EOS) tenía una mayor incidencia entre las chicas en comparación con los chicos (Kuhl et al., 2016).

Los aspectos relacionados con el sexo desempeñan un papel importante en los individuos con un estado mental de riesgo para la psicosis (*At-risk Mental State for Psychosis*, ARMS). Se han descrito diferencias de sexo en individuos con ARMS con respecto a peores capacidades mentalizadoras, síntomas negativos más graves, alta comorbilidad por abuso de sustancias y peor funcionamiento social, mostrando los hombres alteraciones más pronunciadas en comparación con las mujeres (Rietschel et al., 2017). Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en metacognición ni en creencias metacognitivas en población con alto riesgo de psicosis (Baumgartner et al., 2020). Las que se han hallado en algunos estudios (Barbato et al., 2014) podrían deberse a las diferencias entre las muestras y la metodología empleada (Baumgartner et al., 2020).

Por otro lado, la comorbilidad de la EOS con otros trastornos es más elevada en varones que en mujeres (Hsu et al., 2019): TDAH (15'5% vs. 5'5%), TEA (10% vs. 3%), discapacidad intelectual (19% vs. 10'4%), trastorno del desarrollo (8% vs. 3%) y lesiones físicas (65'5% vs. 48'8%).

### 2.4. DISFUNCIÓN MOTORA Y ESCRITURA

No son pocas las teorías que sugieren que el desarrollo de la psicosis se debe a una vulnerabilidad y sobrereactividad del sistema dopaminérgico, que conduce a un deterioro del funcionamiento de la red cortical-estriatal (Grace, 2019). Estos enfoques han llevado a los investigadores a estudiar el comportamiento motor y las redes cerebrales motoras como componentes críticos para comprender la fisiopatología de la psicosis (Picard, 2008). La literatura demuestra que las disfunciones motoras durante etapas iniciales de la vida pueden asociarse con cierta vulnerabilidad para desarrollar trastornos psicóticos (van Harten et al., 2017), habiendo surgido estudios centrados en estudiar dicho comportamiento motor en los estados mentales de riesgo para psicosis (ARMS) (Dean, 2020). Una de las maneras que los investigadores encontraron para valorar este desajuste era mediante la evaluación de la grafía del sujeto, empleando para ello tablas digitalizadas capaces de capturar el trazo. Se hipotetizó que en sujetos ARMS había mayor variabilidad e inestabilidad en marcadores de la escritura como la presión y velocidad.

Además, teniendo en cuenta que en este proyecto se desea estudiar el neurodesarrollo de los adolescentes, obtener muestra de escritura permitiría estudiar la posible relación del trastorno de coordinación motora del desarrollo o dispraxia (Harris, 2015), que aparece en el DSM-5 con el código 315.4 (F82) con el estado mental de alto riesgo o psicosis temprana. El criterio A de dicho trastorno hace referencia a una adquisición y ejecución de habilidades motoras coordinadas inferior a la esperada para la edad cronológica, destacando explícitamente la lentitud e inexactitud en el desempeño de habilidades motoras, como escribir a mano.

### 3. PLAN DETALLADO DE INVESTIGACIÓN

#### 3.1. JUSTIFICACIÓN

La adolescencia es la etapa vital comprendida desde el final de la niñez al inicio de la edad adulta (entre los 10 y 18 años). Representa una etapa singular del desarrollo humano, debido al rápido crecimiento físico, cognoscitivo y psicosocial (Gore, 2011). La esquizofrenia suele aparecer a finales de la adolescencia y principios de la edad adulta, generalmente entre los 15 y 24 años, aunque en varones suele presentarse de forma más temprana (Kessler, 2005).

Según datos de la OMS, 21 millones de personas en todo el mundo y en torno a 400.000 personas en España (1-5% de la población) sufren esquizofrenia. La enfermedad tiene un gran impacto en las personas afectadas y en sus familias, representando un 0,94% de todos los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y un 1,78% de todos los años vividos por discapacidad (Fusar-Poli, 2017). Supone un 1,1% del gasto nacional en salud.

La alta incidencia de los trastornos psicóticos en la población, sobre todo entre los jóvenes, subraya la importancia de desarrollar estrategias terapéuticas que impulsen una reducción del tiempo que transcurre entre los primeros síntomas y el primer contacto terapéutico, con el objetivo de mejorar el pronóstico, reducir deterioro funcional y cognitivo y conseguir una rápida recuperación, un mejor desarrollo psicológico y social y una menor interrupción de los estudios y la vida laboral de los pacientes (Campion, 2012). Las estrategias de intervención temprana apoyan a los pacientes y familias, reduciendo el impacto sobre la salud física de los pacientes, reduciendo el riesgo de futuros episodios y mejorando los resultados sociales y funcionales, conservando o accediendo a empleo o terminando estudios.

#### 3.2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta la importancia de la salud mental en el periodo de la adolescencia, el proyecto “Neurodesarrollo en la Adolescencia” cuenta con los siguientes objetivos principales:

- ✓ Evaluar si la presencia de ARMS se relaciona con presencia de psicopatología (depresión, ansiedad, TDAH, adicción a videojuegos, ideación suicida, trauma, trastorno de conducta y primeros episodios psicóticos) en adolescentes con estado mental de riesgo (ARMS) o psicosis temprana frente a controles sanos, valorando el pronóstico a los dos años que cada comorbilidad aporta al ARMS frente a controles con la finalidad de establecer modelos clínicos predictivos.
- ✓ Estudiar si la presencia de TDAH infantil se relaciona con la presencia de ARMS durante la adolescencia, evaluando el potencial de moderador del TDAH en la evolución a los dos años a cada una de las enfermedades mentales siguientes: depresión, ansiedad, adicción a videojuegos, ideación suicida, trauma, trastorno de conducta y primeros episodios psicóticos.
- ✓ Estudiar si la presencia de trauma temprano infantil se relaciona con la presencia de ARMS y la posible influencia del trauma como moderador en la evolución de ARMS a cada una de las siguientes enfermedades mentales: depresión, ansiedad, TDAH, adicción a videojuegos, ideación suicida, trauma, trastorno de conducta y primeros episodios psicóticos.
- ✓ Estudiar muestras de escritura de los sujetos para determinar la presencia de disfunciones motoras o un trastorno específico del aprendizaje con dificultad en la expresión escrita que se puedan relacionar con estado mental de riesgo (ARMS).

Como objetivos secundarios, se estudiará la influencia del sexo y la socialización parental en la aparición del ARMS y TDAH, así como su relación con las siguientes enfermedades mentales: depresión, ansiedad, TDAH, adicción a videojuegos, ideación suicida, trauma, trastorno de conducta y primeros episodios psicóticos.

### 3.3. HIPÓTESIS

Las hipótesis principales están asociadas a los objetivos detallados previamente y son las siguientes:

- ✓ La presencia de estado mental de riesgo (ARMS) en la adolescencia se asocia con mayor probabilidad de aparición de psicopatología (depresión, ansiedad, TDAH, adicción a videojuegos, ideación suicida, trauma, trastorno de conducta y primeros episodios psicóticos) a los dos años, actuando como factor predictor. De esta manera, la presencia de dicha psicopatología comórbida aporta un peor pronóstico a ARMS.
- ✓ El TDAH infantil aparece como diagnóstico previo o comórbido en sujetos con estado mental de riesgo (ARMS) o psicosis temprana.
- ✓ Los marcadores psicopatológicos de trauma psicológico están aumentados en sujetos ARMS o con psicosis temprana frente a adolescentes sanos. Asimismo, la presencia de dicho trauma psicológico actúa como moderador del ARMS hacia depresión, ansiedad, TDAH, adicción a videojuegos, ideación suicida, trastorno de conducta y primeros episodios psicóticos a los dos años.
- ✓ Existen marcadores en la escritura capaces de predecir disfunciones motoras que son más frecuentes en sujetos ARMS frente a adolescentes sanos.
- ✓ El sexo masculino empeora el pronóstico psiquiátrico de los adolescentes, aumentando la probabilidad de aparición de ARMS.
- ✓ La socialización parental caracterizada por alto afecto y comunicación actúa como factor protector, previniendo la aparición de ARMS.

### 3.4. METODOLOGÍA: TIPO DE ESTUDIO, MUESTRA, INSTRUMENTOS

El estudio contará con una muestra de 600 alumnos adolescentes de **12-17** años entre 1º y 4º de Educación Secundaria Obligatoria procedentes de 11 colegios privados-concertados y 3 institutos públicos de la provincia de Castellón. La elección de los centros educativos se ha realizado en función de la situación geográfica en la que se hallan, y los/las directores/as se han mostrado partidarios/as de realizar el estudio.

**Relación de centros docentes:**

CENTRO	CÓDIGO	MUNICIPIO
IES Francisco Ribalta	12001228	Castellón
IES Miralcamp	12003444	Vila-real (Castellón)
IES Miquel Peris i Segarra	12003997	Grao (Castellón)
Centre Privat Diocesano Mater Dei	12004931	Castellón
Centre Privat Grans i Menuts	12004102	Castellón

Centre Privat Torrenova	12005349	Betxí (Castellón)
Centre Privat Miralvent	12005441	Betxí (Castellón)
Centre Privat San Cristóbal	12005611	Castellón
Centre Privat Obispo Pont	12002956	Vila-real (Castellón)
Centre International English School of Castellón	12007358	Castellón
Centre Privat Fundación Flors	12002993	Vila-real (Castellón)
Centre Privat Virgen del Carmen	12002932	Vila-real (Castellón)
Centre Privat Salesianos San Juan Bautista	12000698	Burriana (Castellón)
Centre Privat Nuestra Sra. Consolación	12000662	Vila-real (Castellón)

Los sujetos mayores de 16 años pueden dar su consentimiento desde el punto de vista sanitario según la Ley 41/2022, Art 9.4, por lo que no precisarían el consentimiento por parte de sus tutores. Para la participación de los sujetos menores de 16 años se requiere el consentimiento por parte de sus tutores.

Para conseguir explorar el efecto de los aspectos clínicos detallados en la aparición del estado mental de riesgo (ARMS), el proyecto contará con un diseño observacional longitudinal, con una duración de 2 años. En el momento 1 (septiembre-noviembre 2022) se entregarán una serie de cuestionarios autoadministrados a los adolescentes durante horario lectivo, en una sala y un momento habilitados para ello. Se estima una duración aproximada de 90 minutos para completarlos. Asimismo, se administrará un único cuestionario a los familiares, que precisa de unos 10 minutos para completarlo. Los resultados de dichos tests se compararán con los resultados en el momento 2, al cabo de 2 años. La primera medida (momento 1) será a los alumnos que se hallen en 1º o 2º de la ESO y la segunda medida (momento 2) será al cabo de dos años, de septiembre a noviembre de 2024. De esta forma, los alumnos estarán cursando 3º y 4º de la ESO respectivamente, excepto a aquellos que hayan repetido algún curso. La muestra se dividirá en tres grupos: controles sanos, estado mental de riesgo (ARMS) y primer episodio psicótico (FEP).

Los datos serán analizados con el software SPSS (version 23) de Microsoft (IBM Corp., Armonk, NY). Tras el análisis exploratorio y descriptivo y la comprobación de que se cumplen los supuestos estadísticos, se estudiarán las relaciones entre las variables evaluadas en el momento 1 usando chi cuadrado para variables categóricas, correlación para cuantitativas y prueba t y para diferenciar entre los grupos estudiados (ARMS y controles sanos). Teniendo en cuenta estos resultados, se realizará regresión logística que permita predecir la inclusión en cada uno de los grupos estudiados.

Una vez completada la evaluación longitudinal en el momento 2, las variables cuantitativas serán comparadas usando MANOVA mixto de 2 factores: momento temporal (dos categorías: 1 y 2; variable intra) y grupo (tres categorías: controles sanos, ARMS y FEP; variable inter). Para ello, la muestra necesaria calculada con el software G\*Power (v3.1.9.4) es 251. En el caso de que no hubiera ningún primer episodio psicótico en la muestra, la variable inter tendría 2 categorías (controles sanos y ARMS) y la muestra necesaria sería 210. Las variables que muestren diferencias significativas en el MANOVA serán usadas para realizar regresión logística que permita predecir la inclusión en cada uno de los grupos estudiados.

Por otro lado, se realizarán modelos de regresión lineal para predecir las puntuaciones en cada uno de los trastornos en el momento 2 usando como predictores las variables del momento 1: ARMS, depresión, ansiedad, TDAH, adicción a videojuegos, ideación suicida, trauma, trastorno de conducta, sexo y socialización parental. Para ello, la muestra necesaria sería 172.

Teniendo en cuenta los resultados de las regresiones lineales, se testarán con PROCESS (v3.4) para SPSS modelos de mediación, moderación y condicionales para evaluar las relaciones entre las variables estudiadas.

A continuación, se van a detallar los cuestionarios empleados en el proyecto, que han sido seleccionados explícitamente para valorar las variables del estudio. Se ha intentado que su número sea el mínimo para resolver las hipótesis planteadas pero que, a su vez, no sobrepase las capacidades atencionales ni genere fatiga a los sujetos, evitando así pérdidas muestrales o sesgos. Dichos cuestionarios aparecen en el apartado 6 (Anexos). A continuación, aparece el cuestionario que se administrará a los padres de los adolescentes:

1. **Neurodesarrollo en adolescentes, versión para padres 1 y 2 (NA-P1 y NA-P2).** Cuestionario realizado ex profeso por el equipo TXP a rellenar por ambos progenitores. Recoge aspectos relacionados con la historia clínica, donde figura si el alumno ha estado en seguimiento por salud mental en alguna ocasión, indicando si ha presentado algún diagnóstico o precisada medicación psiquiátrica alguna durante su evolución. Además, contiene ítems relacionados con determinados aspectos psicopatológicos y consumo de tóxicos. Por otro lado, recoge aspectos relacionados con la historia académica, el rendimiento y el círculo social. Los cuestionarios deben ser completados por los padres en el momento 1 (NA-P1) y al cabo de dos años (NA-P2), Presentan 23 y 20 ítems respectivamente y se completa marcando una X en la casilla o casillas adecuadas, o de forma puntual respondiendo de forma breve. Este cuestionario autoadministrado ha sido desarrollado teniendo en cuenta los factores de riesgo y protectores de estado mental de alto riesgo, según la literatura reciente (Hinojosa-Marqués et al, 2022).

A continuación, se van a explicar los cuestionarios que se administrarán a los adolescentes:

1. **Attention Deficit-Hiperactivity Disorder Rating Scale IV (ADHD-RS-IV) (Vallejo-Valdivielso et al, 2019).** La ADHD-RS es un cuestionario autoadministrado de 18 ítems que refleja los criterios del DSM-5 para el TDAH, diseñado inicialmente para pacientes menores de edad. Consta de una subescala de inatención (IN, 9 ítems), otra de hiperactividad/impulsividad (H/I, 9 ítems) y la total (TOT, 18 ítems), preguntando a los sujetos sobre la frecuencia en que les ocurren dichos síntomas en los últimos 6 meses. Cada ítem es puntuado de 0 a 3 puntos. El cuestionario fue inicialmente traducido al español y validado en una muestra para adultos (Richarte, 2017), pero posteriormente fue validado en una muestra de adolescentes españoles por Vallejo-Valdivielso. El análisis mediante curva ROC muestra que la escala ADHD-RS-IV tiene una sensibilidad del 91,9% y una especificidad del 90,3% para diferenciar el grupo clínico del no clínico. Además, posee un alto poder discriminante, lo que lo convierte en un instrumento válido y fiable para medir la presencia y severidad de síntomas de TDAH en la población española. La escala en castellano mostró una consistencia interna elevada, tanto para la escala total como para sus subescalas. El coeficiente alfa de Cronbach era 0,94 para la escala total y  $\geq 0,90$  para las subescalas. Los valores alfa ordinales eran 0,95 para la escala total y  $\geq 0,90$  para las subescalas.
2. **Patient Health Questionnaire 9 for Adolescents (PHQ-A) (Borghero et al., 2018).** Las guías internacionales recomiendan realizar screening de depresión desde atención primaria, existiendo cientos de escalas validadas para valorar presencia de dicha clínica. De entre

todas ellas, la versión 9 del Patient Health Questionnaire (PHQ-9) (Levis, 2019) ha sido identificada como la herramienta más fiable para determinar depresión (Costantini, 2021). Consta de 9 ítems, donde debe marcar una opción: “ningún día”, “varios días”, “más de la mitad de los días” y “casi todos los días”. Con una puntuación de corte de 11 puntos, como se estipula, la probabilidad de encontrar un resultado positivo en un sujeto con la depresión es cinco veces mayor. Fue validada y traducida al español en población chilena (Borghero et al., 2018), destacando que la sensibilidad y especificidad de la escala fueron 86,2 y 82,9% para 11 puntos, con un cociente de verosimilitud positivo de 5,02, por lo que puede ser utilizado como una herramienta de detección en adolescentes con sospecha de depresión.

3. **Game Addiction Scale for Adolescents (GASA) (Lloret et al., 2018).** La Escala de Adicción al Juego para Adolescentes o GASA evalúa la adicción a videojuegos. Consta de 7 ítems correspondientes a 7 dimensiones (saliencia, tolerancia, emoción, recaída, abstinencia, conflictividad y problemas) agrupados en un factor de orden superior: adicción. Los elementos se puntúan de forma dicotómica y luego se suman los elementos positivos; el punto de corte fue  $\geq 4$ . La fiabilidad de la adaptación española es el alfa de Cronbach de 0,81 (Lloret et al., 2018), valor que supera el criterio de 0,70 y que es coherente con los publicados por los autores originales (Lemmens et al., 2009), quienes obtienen alta confiabilidad, tanto en la escala de 21 ítems (primera muestra, alfa de Cronbach de 0,94; segunda muestra, alfa de Cronbach de 0,92), como en la escala de 7 ítems (primera muestra, alfa de Cronbach de 0,86; segunda muestra, alfa de Cronbach de 0,81) (Lloret et al., 2018). El Alfa de Cronbach de esta muestra fue 0,92.
  
4. **Adolescent Suicidal Behavior Assessment Scale (SENTIA) (Díez-Gómez, 2020).** La escala SENTIA es un instrumento de autoinforme diseñado para la evaluación de la conducta suicida en adolescentes. Está compuesto por 16 ítems en formato dicotómico (sí/no). Los ítems 1, 5, 6, 8, 12, 13 y 14 constituyen la subescala de acto/planificación suicida. Los ítems 7, 9, 10 y 11 hacen referencia a la subescala de comunicación suicida. Por último, la subescala de ideación suicida se compone de los ítems 2, 3, 4, 15 y 16. El sistema de corrección se extrae con el sumatorio de los ítems con respuesta afirmativa (Sí=1; No=0). Está validado y traducido al español (Díez-Gómez, 2020). SENTIA parece ser una herramienta de cribado breve, útil, fácil y con adecuadas propiedades psicométricas (coeficiente Omega = 0,95) que permite evaluar todos los espectros de la conducta suicida (ideación, planificación, intención, comunicación y acto) en jóvenes españoles.
  
5. **State-Trait Anxiety Inventory (STAI y STAIC).** Según la edad de los sujetos, se empleará el cuestionario STAI en su versión adaptada para niños y adolescentes hasta los 15 años inclusive (STAIC) o la versión para sujetos adultos, que se considera a partir de los 16 años (STAI). Los alumnos en la primera toma de datos tendrán menos de 16 años (1º y 2º de ESO). En la segunda toma, puede que algunos alumnos que hayan repetido curso o que se encuentren en 4º de la ESO hayan cumplido ya los 16 años, por lo que se les administrará el cuestionario acorde a su edad.
  - **STAI (Buena-Casal et al., 2011):** El Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (Spielberger et al., 1978) evalúa dos dimensiones: Ansiedad estado (grado en el que hay elementos ansiosos en el entorno de la persona en el tiempo cercano a la evaluación) y Ansiedad rasgo (tendencia a percibir los estímulos como ansiógenos o no). Consta de 40 ítems, 20



por cada factor. La escala de respuesta es de tipo Likert con 4 alternativas (en la adaptación española desde 0 hasta 3). El STAI es aplicable a adolescentes y adultos, a partir de los 16 años. La primera adaptación española presentó excelentes propiedades psicométricas (Spielberger, Gorsuch y Lushene, 1994). Los coeficientes de consistencia interna (alfa de Cronbach) 0,78 (Ansiedad rasgo) y 0,79 (Ansiedad estado). La adaptación y validación española del State-Trait Anxiety Inventory presenta adecuadas propiedades psicométricas, permitiendo evaluar ansiedad rasgo y estado en población a partir de 16 años, teniendo evidencias de fiabilidad y validez.

→**STAIC (Castrillón Moreno, 2005)**. Se trata de la adaptación del cuestionario STAI para niños entre 8 y 15 años (Castrillón Moreno, 2005). Al igual que la versión para adultos, contiene 20 elementos con los cuales se pretende evaluar el nivel de ansiedad del niño en un momento determinado (ansiedad estado), y la segunda pretende identificar a través de otros 20 elementos como el sujeto se siente en general (ansiedad rasgo). Inicialmente fue adaptado para población española por Seisdedos, (1989). Se estableció un alfa de Cronbach de 0.70.

6. **Cuestionario de socialización parental TXP para adolescentes (TXP-A) (Benito, 2017)**. Es un cuestionario diseñado para población española que evalúa las prácticas de socialización parental. Se empleará la versión TXP-A, para adolescentes. Evalúa dos factores: afecto y comunicación (incluyendo variables afectivas, comunicativas y bajo uso del castigo y la crítica) y control y estructura (incluyendo roles, disciplina, normas y límites). Se validó con una muestra de 631 adolescentes de 14 a 16 años de edad. La fiabilidad es alta (Alfa de Cronbach 0.87 y Test-retest 0.94).
7. **Youth Psychosis At-Risk Questionnaire Brief (YPARQ-B) (Fonseca-Pedrero, 2017)**. El YPARQ-B es un instrumento de autoinforme de 28 ítems ("sí", "no" o "desconocido"), desarrollado específicamente para detectar los síntomas de la CDH durante la adolescencia. En este estudio se calificó "sí" como "1" y "no" o "desconocido" como "0". La adaptación al español del YPARQ-B se realizó de acuerdo con las directrices internacionales para la traducción y adaptación de pruebas (Muñiz et al., 2013). La consistencia interna de la puntuación total de YPARQ-B fue de 0,94. Además, las experiencias psicóticas subclínicas autoinformadas se asociaron con síntomas depresivos, problemas emocionales y de comportamiento, habilidades prosociales deficientes y manifestaciones de estrés. Estos resultados parecen indicar que YPARQ-B es una herramienta breve y fácil para evaluar las experiencias psicóticas subclínicas autoinformadas en adolescentes de la población general.
- 8- **Prodromal Questionnaire-Brief (PQ-B) (Fonseca-Pedrero E, 2018)**. El Cuestionario de Pródromos de Psicosis-Breve es un autoinforme compuesto por 21 ítems que valoran síntomas prodrómicos de psicosis de tipo positivo. Los ítems se encuentran formulados en formato dicotómico (verdadero/falso). Si el participante responde afirmativamente al ítem, tiene que indicar el grado de preocupación o malestar que le provoca dicha experiencia en una escala tipo Likert de cinco opciones de respuesta (de 1 = totalmente en desacuerdo a 5 = totalmente de acuerdo). El PQ-B presenta propiedades psicométricas (Ordinal alpha = 0,95 adecuadas en términos de fiabilidad, así como una estructura esencialmente unidimensional en muestras de adolescentes españoles. (Fonseca-Pedrero, 2016) (Loewy RL, 2011) (Fonseca-Pedrero E, 2018).

- 9- Davidson Trauma Scale (DTS) (Guerra, 2013).** Se trata de un cuestionario autoadministrado constituido por 17 ítems que evalúan la frecuencia y severidad de la sintomatología de Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) durante la última semana (Davidson, 1997). Permite 5 alternativas de respuesta para la frecuencia y 5 para la gravedad. La puntuación total oscila entre 0 y 136 puntos, teniendo en cuenta que, a mayor puntuación, mayor incidencia de TEPT. Se estableció como punto de corte los 40 puntos. Este cuestionario obtuvo niveles adecuados de consistencia interna, presentando un alfa de Cronbach de 0,92 para el apartado frecuencia y de 0,94 para el de gravedad, así como un 0,94 para la escala total. Fue validada en adolescentes chilenos entre 13 y 18 años en el año 2013 por Guerra y colaboradores.
- 10- Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) (Español-Martín, 2021).** Se trata de un cuestionario de screening autoadministrado, constituido por 25 ítems, que puede ser completado por sujetos de más de 11 años o por sus padres o profesores (Goodman, 1997). El cuestionario cubre áreas comunes de comportamiento social y emocional, divididas en 5 subgrupos: síntomas emocionales, problemas de conducta, hiperactividad/falta de atención, problemas con compañeros y conducta prosocial. Cada dimensión está formada por 5 ítems con tres opciones de respuesta cada una (No, A veces, Sí), de modo que cada ítem se puntúa del 0 al 10. La puntuación total de las dificultades va de 0 a 40. Los coeficientes Ordinal alfa y omega proporcionaron estimaciones buenas aceptables en todas las subescalas, con valores que oscilan entre 0,70 para la subescala de problemas con compañeros en los cuestionarios realizados por adolescentes hasta 0.92 para la puntuación de dificultades totales en aquellos realizados por los profesores.
- 11- Muestra de escritura.** Se solicitará a los adolescentes que escriban entre 5-10 líneas en un folio en blanco, donde narren una historia acerca de lo que deseen. El objetivo es estudiar el comportamiento motor de los sujetos a través de su grafía, para determinar posibles disfunciones motoras que pudieran predecir disfunciones a nivel del sistema cortico-estriatal. Además, se valorará la motricidad fina mediante la escritura a mano, siendo este un componente del trastorno de coordinación motora.

## 4. CALENDARIO Y CRONOGRAMA

La búsqueda bibliográfica se realizó el 14 de febrero de 2022, empleando las bases de datos Web of Science y PubMed. Se realizaron 4 búsquedas bibliográficas en relación con la psicosis temprana, focalizando sobre el estado mental de riesgo y los primeros episodios psicóticos. Las búsquedas se centraron en los últimos 10 años, empleando el filtro de “adolescents”, “psychology and psychiatry”, dando prioridad a los metaanálisis y luego a los ensayos clínicos aleatorizados. Se revisaron título de todos y abstract solo de los que guardaban relación con el tema. La primera búsqueda tuvo en cuenta los primeros episodios psicóticos en general, centrándonos en la EOS (Early-Onset Schizophrenia), esquizofrenia de inicio antes de los 18 años. La ecuación de búsqueda fue la siguiente: *(first episode psychosis OR psychotic episode OR psychosis) AND (adolescents OR teens OR teenager) AND (validation OR scale OR screening OR risk)*. Esta búsqueda tuvo como resultado: 2800 artículos y 500 metaanálisis. Por ello, se realizó una segunda búsqueda más específica sobre el estado mental de riesgo (ARMS) con la ecuación de búsqueda *(early psychosis) AND (at risk mental states) AND (adolescents)*, que obtuvo 514 artículos y 21 metaanálisis. La tercera ecuación de búsqueda englobó al TDAH con los primeros episodios psicóticos. La ecuación de búsqueda fue la siguiente: *(first episode psychosis OR psychotic episode OR psychosis) AND (adolescents OR teens OR teenager) AND (ADHD OR attention deficit hiperactivity disorder OR attention deficit)*. Esta búsqueda tuvo como resultado 356 artículos. La cuarta ecuación de búsqueda empleada fue *(first episode psychosis OR psychotic episode OR psychosis) AND (adolescents OR teens OR teenager) AND (ADHD OR attention deficit hiperactivity disorder OR attention deficit) AND (gender difference OR sex difference OR male OR female)*

Entre febrero y mayo de 2022 se ha diseñado el protocolo del estudio y se han recopilado todos los instrumentos necesarios.

El cronograma diseñado por el equipo de investigación a partir del momento actual es el siguiente.

- En julio de 2022, el proyecto se pasará por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, así como por la Consellería de Sanidad de la Comunidad Valenciana.
- Una vez aprobado por el comité, en septiembre de 2022, el proyecto se pasará por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la Universidad Cardenal Herrera CEU de Castellón.
- En septiembre de 2022, se contactará con los directores de los centros educativos, facilitando asimismo una carta donde se detallan los objetivos del proyecto. Una vez accedan a que el centro participe en el estudio, dicha carta se enviará de igual modo a los padres de los alumnos de dichos centros.
- El día 3 de octubre de 2022, se iniciará el trabajo de campo, que tendrá una duración de 3 meses, hasta el 30 de noviembre.
- En diciembre de 2022 se realizará el proceso de corrección de los cuestionarios cumplimentados por los participantes
- Durante el mes de diciembre de 2022 se creará la base de datos, introduciendo los resultados obtenidos en la primera toma de datos.
- Desde el 1 de enero al 30 de marzo de 2023 se realizará el análisis estadístico de los resultados de la primera evaluación.
- Del 1 de abril al 30 de mayo de 2023 se redactará el primer artículo, que contendrá los hallazgos relativos al trauma infantil y su relación con el estado mental de alto riesgo.

- Del 1 de mayo al 30 de junio de 2023 se redactará el segundo artículo, que contendrá los hallazgos relativos al TDAH.
- En septiembre de 2024 se iniciará la segunda recogida de datos correspondiente al estudio longitudinal, que concluirá el 30 de noviembre de 2024. La recogida de datos se realizará durante las horas lectivas de los adolescentes, en un espacio habilitado para ello y tras el consentimiento informado por parte de sus progenitores.
- Durante el mes de diciembre de 2024 se introducirán los resultados obtenidos en la segunda toma de datos.
- Desde el 1 de enero al 30 de marzo de 2025 se realizará el análisis estadístico de los resultados del estudio longitudinal.
- Del 1 de abril al 30 de mayo de 2025 se redactará el tercer artículo, que contendrá los hallazgos relativos al valor predictivo a los dos años del estado mental de alto riesgo (ARMS) y las variables de la primera evaluación en la evolución a los dos años de las siguientes enfermedades mentales: depresión, ansiedad, TDAH, adicción a videojuegos, ideación suicida, trastorno de conducta, primeros episodios psicóticos.
- Del 1 de mayo al 30 de junio de 2025, se redactará el cuarto artículo, que contendrá los hallazgos relativos al potencial de moderador del TDAH en la evolución a los dos años hacia cada una de las siguientes enfermedades mentales: depresión, ansiedad, adicción a videojuegos, ideación suicida, trastorno de conducta, primeros episodios psicóticos.
- Del 1 de julio al 30 de agosto de 2025, se redactará el quinto artículo, que tratará sobre la presencia de disfunciones motoras o un trastorno específico del aprendizaje con dificultad en la expresión escrita a partir de las muestras de escritura los sujetos como predictoras de estado mental de riesgo.

## 5. EQUIPO DE INVESTIGACIÓN Y LISTA DE TAREAS

El proyecto de investigación corre a cargo del equipo de investigación **TXP Research Group**, Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities, 12006 Castellon, Spain. Los investigadores son los siguientes:

- Francisca Castellano García. Doctora en Psicología, Profesora asociada en el Departamento de Ciencias de la Educación, Universidad CEU Cardenal Herrera, 12006 Castellón, España.
- Antonio Jovaní Alcover. Médico Interno Residente de cuarto año de la especialidad de Psiquiatría. Departamento de Salud Mental del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, 12002 Castellón, España.
- Gonzalo Rafael Haro Cortés. Médico adjunto. Doctor en Psiquiatría. Departamento de Salud Mental del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, 12002 Castellón, España.
- Ana Benito Delegido. Doctora en Psicología clínica. Unidad de Salud Mental de Torrent, Hospital General de Valencia, 46900 Torrent, España.
- Balma Moliner Castellano. Psicóloga General Sanitaria del Centro Especializado en Trastornos del Neurodesarrollo. 12004 Castellón, España
- Rita Gimeno. Médico Interno Residente de segundo año de la especialidad de Psiquiatría. Departamento de Salud Mental del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, 12002 Castellón, España.
- María Isabel Marí Sanmillán. Doctora en Psicología, Profesora en el Departamento de Ciencias de la Educación, Universidad CEU Cardenal Herrera, 12006 Castellón, España.

Las tareas asignadas son las siguientes:

- Redacción del proyecto de investigación. Antonio Jovani Alcover y Francisca Castellano García
- Tramitación del proyecto en CEIC y Conselleria: Gonzalo Rafael Haro Cortés
- Trabajo de campo (primer y segundo momento): Balma Moliner, Francisca Castellano y María Isabel Marí Sanmillán.
- Corrección de cuestionarios: todos los integrantes del equipo de investigación
- Trabajo estadístico (primer y segundo momento): Ana Benito Delegido.
- Introducción de resultados en la base de datos (primer y segundo momento): Rita Gimeno
- Redacción del primer artículo: Antonio Jovani Alcover con la colaboración del resto del equipo de investigación.
- Redacción del segundo artículo: Francisca Castellano García con la colaboración del resto del equipo de investigación.
- Redacción del tercer artículo: Antonio Jovani Alcover con la colaboración del resto del equipo de investigación.
- Redacción del cuarto artículo: Francisca Castellano García con la colaboración del resto del equipo de investigación.
- Redacción del quinto artículo: Antonio Jovani Alcover con la colaboración del resto del equipo de investigación.

## 6. ASPECTOS ÉTICOS

Se seguirán los principios de la Declaración de Helsinki y el Convenio del Consejo de Europa. Se garantizó la confidencialidad de los participantes y de los datos según el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) de mayo de 2016. Los alumnos y los padres/tutores que entren en el estudio firmarán un consentimiento informado que señala que los datos serán tratados con estricta confidencialidad y estarán protegidos de acuerdo con la legislación vigente.

Para garantizar la confidencialidad de los datos, se desarrollarán dos bases de datos ubicadas en distintas redes informáticas con grados diferentes de protección. Una base de datos de gestión y contacto, con los datos identificadores (nombre, apellidos, DNI, domicilio, teléfonos, etc.), encriptada y protegida según la RGPD, estará en el centro de donde proviene el paciente y su acceso estará a cargo del investigador de dicho centro. Solo se utilizará para poder seguir a los pacientes o realizar alguna consulta telefónica en caso de incomparecencia. La segunda base de datos (fenotipado), contendrá un identificador único alfanumérico formado por la inicial del centro de donde procede el caso, el año con dos dígitos de reclutamiento y tres números consecutivos (ejem: B19/001), este identificador será común al de la base de datos de gestión. Esta base contendrá toda la información obtenida mediante el fenotipado y todos los campos estarán validados para evitar incongruencias.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Abram, K.M., Teplin, L.A., McClelland, G.M., Dulcan, M.K. (2003). Comorbid psychiatric disorders in youth in juvenile detention. *Arch Gen Psychiatry*, 60: 1097–108
2. Addington, J., Cornblatt, B., Cadenhead, K., Cannon, T., McGlashan, T., Perkins, D., Seidman, L., Tsuang, M., Walker, E., Woods, S. & Heinszen R. (2011). At clinical high risk for psychosis: Outcome for nonconverters. *Am J Psychiatry*, 168, 800–805
3. Addington, J., Liu, L., Perkins, D.O. et al (2017). The role of cognition and social functioning as predictors in the transition to psychosis for youth with attenuated psychotic symptoms. *Schizophr Bull* 43,57–63. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw152>
4. Addington, J., Stowkowy, J., & Weiser, M. (2015). Screening tools for clinical high risk for psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 9(5), 345–356. doi:10.1111/eip.12193
5. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association.
6. Blázquez, A., Ortiz, A.E., Castro-Fornieles, J., Morer, A., Baeza, I., Martínez, E. & Lázaro, L (2019). Five-year diagnostic stability among adolescents in an inpatient psychiatric unit, *Comprehensive Psychiatry*, 89, 33-39, <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.11.011>.
7. Ayesa-Arriola, R., et al. (2015) Suicidal behaviour in first-episode non-affective psychosis: Specific risk periods and stage-related factors. *European Neuropsychopharmacology*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.09.008>
8. Baumgartner, J., Litvan, Z., Koch, M., Hinterbuchinger, B., Friedrich, F., Baumann, L., & Mossaheb, N. (2020). Metacognitive beliefs in individuals at risk for psychosis: a systematic review and meta-analysis of sex differences. *Metakognition in Psychose-Risiko-Individuen: systematischer Review und Metaanalyse über geschlechtsbezogene Unterschiede. Neuropsychiatrie : Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation : Organ der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte und Psychiater*, 34(3), 108–115. <https://doi.org/10.1007/s40211-020-00348-8>.
9. Beal, S.J., Wingrove, T., Mara, C.A., Lutz, N., Noll, J.G. & Greiner, M.V. (2019). Childhood adversity and associated psychosocial function in adolescents with complex trauma. *Child Youth Care Forum.*, 48, 305-22. <https://doi.org/10.1007/s10566-018-9479-5>
10. Bhavsar, V., Boydell, J., McGuire, P., et al. (2019). Childhood abuse and psychotic experiences - evidence for mediation by adulthood adverse life events. *Epidemiol Psychiatr Sci.*, 28, 300-9. <https://doi.org/10.1017/S2045796017000518>
11. Birchwood, M., Todd, P., Jackson, C. (1998). Early intervention in psychosis: the critical period hypothesis. *Brit J Psychiat* 172, 53–59,
12. Borghero, F., Martínez, V., Zitko, P., Vöhringer, P. A., Cavada, G., & Rojas, G. (2018). Tamizaje de episodio depresivo en adolescentes. Validación del instrumento PHQ-9 [Screening depressive episodes in adolescents. Validation of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)]. *Revista médica de Chile*, 146(4), 479–486. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000400479>
13. Bourgin, J., Duchesnay, E., Magaud, E., Gaillard, R., Kazes, M., & Krebs, M. O. (2020). Predicting the individual risk of psychosis conversion in at-risk mental state (ARMS): a multivariate model reveals the influence of nonpsychotic prodromal symptoms. *European child & adolescent psychiatry*, 29(11), 1525–1535. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01461-y>
14. Buela-Casal, G., Guillén-Riquelme, A., & Seisdedos, N. (2011). STAI: Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo. Adaptación española (8ª ed.). TEA Ediciones (2) (PDF) *Versión Breve del STAI en Adolescentes y Universitarios Españoles*.
15. Champion, J., Bhui, K. & Bhugra, D. (2012) European psychiatric association (EPA) guidance on prevention of mental disorders. *Eur Psychiatry*, 27, 68–80. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.10.004>
16. Cannon, T.D., Yu, C., Addington, J. et al (2016). An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *Am J Psychiatry* 173, 980–988. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15070890>
17. Catalan, A., Salazar de Pablo, G., Vaquerizo Serrano, J., Mosillo, P., Baldwin, H., Fernández-Rivas, A., Moreno, C., Arango, C., Correll, C.U., Bonoldi, I. & Fusar-Poli, P. (2021). Annual Research Review:

- Prevention of psychosis in adolescents - systematic review and meta-analysis of advances in detection, prognosis, and intervention. *J Child Psychol Psychiatry*. 62(5), 657-673. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13322>.
18. Castrillón Moreno, D. A., & Borrero Copete, P. E. (2005). Validación del inventario de ansiedad estado - rasgo (STAIC) en niños escolarizados entre los 8 y 15 años. *Acta Colombiana De Psicología*, (13), 79–90. Retrieved from <https://actacolombianapsicologia.ucatolica.edu.co/article/view/433>
  19. Cechnicki, A., Bielanska, A., Hanuszkiewicz, I., & Daren, A. (2013). The predictive validity of Expressed Emotions (EE) in schizophrenia. A 20-year prospective study. *Journal of Psychiatric Research*, 47(2), 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.10.004>
  20. Chan, V. (2017). Schizophrenia and psychosis. Diagnosis, current research trends, and model treatment approaches with Implications for transitional age youth. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 26, 341–366
  21. Clemmensen, L., Vernal, D.L. & Steinhausen, H.C. (2012). A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 12, 150. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-150>
  22. Conners, C.K., Erhardt, D. & Sparrow, E. (1999). Conner's adult ADHD rating scales: technical manual: multi-health systems incorporated (MHS).
  23. Costantini, L., Pasquarella, C., Odone, A., Colucci, M.E., Costanza, A., Serafini, G., Aguglia, A., Belvederi Murri, M., Brakoulias, V., Amore, M., Ghaemi, S.N. & Amerio, A. (2020). Screening for depression in primary care with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): A systematic review. *J Affect Disord*. 279, 473-483. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.131>.
  24. Courtney, D., Watson, P., Battaglia, M., Mulsant, B.H. & Szatmari, P. (2020). COVID-19 impacts on child and youth anxiety and depression: challenges and opportunities. *Can J Psychiatry*. 65(10), 688-691. <https://doi.org/10.1177/0706743720935646>
  25. Dalteg, A., Zandelin, A., Tuninger, E., & Levander, S. (2014). Psychosis in adulthood is associated with high rates of ADHD and CD problems during childhood. *Nordic Journal of Psychiatry*, 68(8), 560–566. <https://doi.org/10.3109/08039488.2014.892151>
  26. Daniel, C., Mason, O.J. (2015). Predicting psychotic-like experiences during sensory deprivation. *Biomed Res Int*: 439379. doi:10.1155/2015/439379
  27. Davidson, J. R. T., Book, S. W., Colket, J. T., Tupler, L. A., Roth, S., David, D., Hertzberg, M., Mellman, T., Beckham, J. C., Smith, R., Davison, R. M., Katz, R. & Feldman, M. (1997). Assessment of a new self-rating scale for post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, 27, 153-160.
  28. Dean, D.J., Bernard, J.A., Damme, K.S.F., O'Reilly, R., Orr, J.M. & Mittal, V.A. (2020). Longitudinal Assessment and Functional Neuroimaging of Movement Variability Reveal Novel Insights Into Motor Dysfunction in Clinical High Risk for Psychosis. *Schizophr Bull*. 46(6), 1567-1576. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa072>.
  29. Díez-Gómez, A., Pérez-Albéniz, A., Ortuño-Sierra, J., & Fonseca-Pedrero, E. (2020). SENTIA: An Adolescent Suicidal Behavior Assessment Scale. *Psicothema*, 32(3), 382–389. <https://doi.org/10.7334/psicothema2020.27>
  30. Drake, R.J., Haley, C.J., Akhtar, S. & Lewis, S.W. (2000). Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 177, 511–5.
  31. Español-Martín, G., Pagerols, M., Prat, R., Rivas, C., Sixto, L., Valero, S., ... & Bosch, R. (2021). Strengths and Difficulties Questionnaire: Psychometric properties and normative data for Spanish 5-to 17-year-olds. *Assessment*, 28(5), 1445-1458.
  32. Faraone, S.V., Asherson, P., Banaschewski, T. et al. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 1, 15020. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>
  33. Fonseca-Pedrero, E., Gooding, D. C., Ortuño-Sierra, J., & Paino, M. (2016). Assessing self-reported clinical high-risk symptoms in community- derived adolescents: A psychometric evaluation of the Prodromal Questionnaire – Brief. *Comprehensive Psychiatry*, 66, 1–8.
  34. Fonseca-Pedrero, E., Inchausti, F., Pérez-Albéniz, A. & Ortuño-Sierra J. (2018). Validation of the Prodromal Questionnaire–Brief in a representative sample of adolescents: Internal structure, norms, reliability, and links with psychopathology. *Int J Methods Psychiatr Res*. 27(4), e1740. <https://doi.org/10.1002/mpr.1740>



35. Fonseca-Pedrero, E., Ortuño-Sierra, J., Chocarro, E., Inchausti, F., Debbané, M., & Bobes, J. (2017). Psychosis risk screening: Validation of the youth psychosis at-risk questionnaire - brief in a community-derived sample of adolescents. *International journal of methods in psychiatric research*, 26(4), e1543. <https://doi.org/10.1002/mpr.1543>
36. Fusar-Poli, P., Carpenter, W. T., Woods, S. W., & McGlashan, T. H. (2014). Attenuated Psychosis Syndrome: Ready for DSM-5.1? *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 155–192.
37. Fusar-Poli, P., Tantardini, M., De Simone, S., Ramella-Cravaro, V., Oliver, D., Kingdon, J., Kotlicka-Antczak, M., Valmaggia, L., Lee, J., Millan, M.J., Galderisi, S., Balottin, U., Ricca, V. & McGuire, P. (2017). Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra-high risk. *Eur Psychiatry*. 40, 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.09.003>
38. Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A., et al. (2012). Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes. *AGP*, 69(3): 220-229
39. Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Rutigliano, G., Heslin, M., Stahl, D., Brittenden, Z., Caverzasi, E., McGuire, P. & Carpenter, W.T. (2016). Diagnostic Stability of ICD/DSM First Episode Psychosis Diagnoses: Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 42(6), 1395-1406. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw020>.
40. Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Borgwardt, S. et al (2016). Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: a meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry* 73,113–120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2324>
41. Fusar-Poli, P., Nelson, B., Valmaggia, L., Yung, A.R. & McGuire, P.K. (2014). Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull*. 40(1), 120-31. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs136>.
42. Gallagher, B.J. & Jones, B.J. Early-onset schizophrenia: Symptoms and social class of origin. *International Journal of Social Psychiatry*. 63(6), 492-497. <https://doi.org/10.1177/0020764017719302>
43. Goodman, R. (1997). The Strengths and Difficulties Questionnaire: A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38(5), 581-586. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x>
44. Gore, F.M., Bloem, P.J.N., Patton, G.C. et al. (2011). Global burden of disease in young people aged 10–24 years: a systematic analysis. *The Lancet*, 377, 2093–2102. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60512-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60512-6)
45. Gosden, N. P., Kramp, P., Gabrielsen, G., Andersen, T. F., & Sestoft, D. (2005). Violence of young criminals predicts schizophrenia: A 9-year register-based followup of 15- to 19-year-old criminals. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 759–768. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi015>
46. Grace, A.A. & Gomes, F.V. (2019). The circuitry of dopamine system regulation and its disruption in schizophrenia: insights into treatment and prevention. *Schizophr Bull*.45(1), 148–157.
47. Guerra, C., Martínez, P., Ahumada, C., & Díaz, M. (2013). Preliminary Psychometric examination of the Davidson Trauma Scale: A study on Chilean adolescents. *Summa psicológica UST (En línea)*, 10(2), 41-48.
48. Hardy, G. E., Shapiro, D. A., Haynes, C. E., & Rick, J. E. (1999). Validation of the General Health Questionnaire-12: Using a sample of employees from England's health care services. *Psychological Assessment*, 11(2), 159–165. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.11.2.159>
49. van Harten, P.N., Walther, S., Kent, J.S., Sponheim, S.R. & Mittal, V.A. (2017). The clinical and prognostic value of motor abnormalities in psychosis, and the importance of instrumental assessment. *Neurosci Biobehav Rev*. 80, 476–487.
50. Harris, S. R., Mickelson, E., & Zwicker, J. G. (2015). Diagnosis and management of developmental coordination disorder. *Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 187(9), 659–665. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140994>
51. Hennig, T., Jaya, E.S., Lincoln, T.M. (2017). Bullying Mediates Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Psychotic Experiences in Early Adolescence. *Schizophr Bull*, 43(5), 1036-1044. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw139>.
52. Hinojosa-Marqués, L., Domínguez-Martínez, T. & Barrantes-Vidal, N. (2022). Family environmental factors in at-risk mental states for psychosis. *Clin Psychol Psychother*. 29(2), 424-454. <https://doi.org/10.1002/cpp.2651>.

53. Hodgins S. (2008). Violent behaviour among people with schizophrenia: a framework for investigations of causes, and effective treatment, and prevention. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*, 363 (1503), 2505–18
54. Hsu, C. W., Lee, S. Y., & Wang, L. J. (2019). Gender differences in the prevalence, comorbidities and antipsychotic prescription of early-onset schizophrenia: a nationwide population-based study in Taiwan. *European child & adolescent psychiatry*, 28(6), 759–767. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1242-9>.
55. Inyang, B., Gondal, F.J., Abah, G.A., Minnal Dhandapani, M., Manne, M., Khanna, M., Challa, S., Kabeil, A.S. & Mohammed, L. (2022). The Role of Childhood Trauma in Psychosis and Schizophrenia: A Systematic Review. *Cureus*. 14(1), e21466. <https://doi.org/10.7759/cureus.21466>.
56. Jerrell, J.M., & McIntyre, R.S. (2016). Factors Differentiating childhood-onset and adolescent-onset schizophrenia: a claims database study. *Prim Care Comp CNS Disord*. <https://doi.org/10.4088/pcc.15m01901>
57. de Jong, Y., Mulder, C. L., Boon, A., Coenders, E., & van der Gaag, M. (2021). Corrigendum to: Cross Validation of the Prodromal Questionnaire 16-Item Version in an Adolescent Help-Seeking Population. *Schizophrenia bulletin open*, 2(1), sgab021. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgab021>
58. Katon, W., Richardson, L., Russo, J. et al. (2010). Depressive symptoms in adolescence: the association with multiple health risk behaviors. *Gen Hosp Psychiatry*, 32, 233–239. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2010.01.008>
59. Kelleher, I., Harley, M., Murtagh, A., & Cannon, M. (2011). Are screening instruments valid for psychotic-like experiences? A validation study of screening questions for psychotic-like experiences using in-depth clinical interview. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 362–369.
60. Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O. et al. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 593. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
61. Kelleher, L., Harley, M., Lynch, F., Arseneault, L., Fitzpatrick, C. & Cannon, M. (2008). Associations between childhood trauma, bullying and psychotic symptoms among a school-based adolescent sample. *Br J Psychiatry*, 193, 378–382.
62. Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T.E., Harrington, H., Milne, B.J. & Poulton R. (2003). Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 709–17
63. Kühl, J., Laursen, T. M., Thorup, A., & Nordentoft, M. (2016). The incidence of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in Denmark in the period 2000-2012. A register-based study. *Schizophrenia research*, 176(2-3), 533–539. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.023>.
64. Lång, U., Yates, K., Leacy, F. P., Clarke, M. C., McNicholas, F., Cannon, M., & Kelleher, I. (2022). Systematic Review and Meta-analysis: Psychosis Risk in Children and Adolescents with an At-Risk Mental State. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 61(5), 615–625. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.07.593>
65. Larsson, H., Rydén, E., Boman, M., Långström, N., Lichtenstein, P. & Landén, M. (2013). Risk of bipolar disorder and schizophrenia in relatives of people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 203(2), 103-106. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.120808>
66. Levis, B., Benedetti, A. & Thombs, B.D. (2019). Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 365, l1476.
67. Lindberg, N., Miettunen, J., Heiskala, A., & Kaltiala-Heino, R. (2017). Serious delinquency and later schizophrenia: A nationwide register-based follow-up study of Finnish pretrial 15- to 19-year-old offenders sent for a forensic psychiatric examination. *European Psychiatry*, 44, 173–178. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.04.011>
68. Linnert, K.M., Dalsgaard, S., Obel, C. et al. (2003). Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*. 160(6), 1028-1040. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1028>
69. Loades, M.E., Chatburn, E., Higson-Sweeney, N. et al. (2020). Rapid systematic review: the impact of social isolation and loneliness on the mental health of children and adolescents in the context of

- COVID-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 59(11), 1218-1239.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.05.009>
70. Loewy, R.L., Pearson, R., Vinogradov, S., Bearden, C.E. & Cannon, T.D. (2011). Psychosis risk screening with the Prodromal Questionnaire-brief version (PQ-B). *Schizophr Res* .129, 42-46. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.029>.
  71. Maibing, C. F., Pedersen, C. B., Benros, M. E., Mortensen, P. B., Dalsgaard, S., & Nordentoft, M. (2015). Risk of Schizophrenia Increases After All Child and Adolescent Psychiatric Disorders: A Nationwide Study. *Schizophrenia bulletin*, 41(4), 963–970. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu119>
  72. Manninen, M., Latvala, R., Torniainen-Holm, M., Suvisaari, J. & Lindgren, M. (2019). Severe conduct problems in adolescence and risk of schizophrenia in early adulthood. *Early Interv Psychiatry*, 13(6), 1338-1344. <https://doi.org/10.1111/eip.12767>.
  73. Maslowsky, J., Schulenberg, J.E., O'Malley, P.M. & Kloska, D.D. (2013). Depressive symptoms, conduct problems, and risk for polysubstance use among adolescents: results from US national surveys. *Ment Health Subst Use* 7, 157–169. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.01.002>.
  74. McGorry, P.D. (2015). Early intervention in psychosis: obvious, effective, overdue. *J Nerv Ment Dis*. 203, 310-318. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000284>.
  75. Merikangas, K.R., He, J.P., Burstein, M. et al. (2010). Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication—Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 49(10), 980-989. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.05.017>
  76. Mittal, V.A., Dean, D.J. & Pelletier, A. (2013). Internet addiction, reality substitution and longitudinal changes in psychotic-like experiences in young adults. *Early Interv Psychiatry* 7(3):261–9. doi:10.1111/j.1751-7893.2012.00390.x
  77. Moore, E., Mancuso, S. G., Slade, T., Galletly, C., & Castle, D. J. (2012). The impact of alcohol and illicit drugs on people with psychosis: the second Australian National Survey of Psychosis. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 46(9), 864–878. <https://doi.org/10.1177/0004867412443900>
  78. Moran, L.V., Ongur, D., Hsu, J., Castro, V.M., Perlis, R.H. & Schneeweiss, S. (2019). Psychosis with Methylphenidate or Amphetamine in Patients with ADHD. *N Engl J Med*. 380(12), 1128-1138. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813751>.
  79. Nelson, B., Yuen, H. P., Wood, S. J., Lin, A., Spiliotacopoulos, D., Bruxner, A., et al. (2013). Long-term follow-up of a group at ultra high risk (“prodromal”) for psychosis: the PACE 400 study. *JAMA Psychiatry* 70, 793–802. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1270>
  80. Nelson, B., Yung, A., Markulev, C. & Nicole, M. (2014). The CAARMS: assessing young people at ultra high risk of psychosis. Orygen Youth Health Research Centre.
  81. Niarchou, M., Calkins, M.E., Moore, T.M., Tang, S.X., McDonald-McGinn, D.M., Zackai, E.H., Emanuel, B.S., Gur, R.C. & Gur, R.E. (2019). Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms and Psychosis in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Schizophr Bull*. 2018 Jun 6;44(4):824-833. doi: 10.1093/schbul/sbx113. *Erratum in: Schizophr Bull*. 45(6), 1382.
  82. Nourredine, M., Gering, A., Fournerey, P., Rolland, B., Falissard, B., Cucherat, M., Geoffray, M. M., & Jurek, L. (2021). Association of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Childhood and Adolescence with the Risk of Subsequent Psychotic Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 78(5), 519–529. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.4799>
  83. O'Connor, K., Nelson, B., Lin, A. et al. (2016). Are UHR patients who present with hallucinations alone at lower risk of transition to psychosis? *Psychiatry Res* 235, 177–196. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.085>
  84. Okkels, N., Vernal, D. L., Jensen, S. O., McGrath, J. J., & Nielsen, R. E. (2013). Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 127(1), 62–68. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01913.x>
  85. Olsson, M., Hansson, K., & Cederblad, M. (2006). A long-term follow-up of conduct disorder adolescents into adulthood. *Nordic Journal of Psychiatry*, 60(6), 469–479. <https://doi.org/10.1080/08039480601>
  86. Ordóñez, A. E., Loeb, F. F., Zhou, X., Shora, L., Berman, R. A., Broadnax, D. D., Gochman, P., Liu, S., & Rapoport, J. L. (2016). Lack of Gender-Related Differences in Childhood-Onset Schizophrenia. *Journal*

- of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 55(9), 792–799. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.05.022>.
87. Osorio, F.L., Salum, G.A., Donadon, M.F. et al. (2013). Psychometrics properties of early trauma inventory self-report - short form (ETISR-SR) for the Brazilian context. *PLoS One*. 8: e76337.
  88. van Os, J., Linscott, R.J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P. & Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*. 39, 179-195. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003814>.
  89. Pelizza, L., Pompili, M., Azzali, S., Paterlini, F., Garlassi, S., Scazza, I., Chiri, L.R., Poletti, M., Pupo, S. & Raballo, A. (2021). Suicidal thinking and behaviours in First Episode Psychosis: Findings from a 3-year longitudinal study. *Early Interv Psychiatry*. 15(3), 624-633. <https://doi.org/10.1111/eip.12994>.
  90. Perkins, D.O., Jeffries, C.D., Cornblatt, B.A. et al. (2015). Severity of thought disorder predicts psychosis in persons at clinical high-risk. *Schizophr Res* 169, 169–177. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.008>
  91. Picard, H., Amado, I., Mouchet-Mages, S., Oli, J.P. & Krebs, M.O. (2008). The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidence. *Schizophr Bull*, 34(1), 155–172.
  92. Polanczyk, G.V., Salum, G.A., Sugaya, L.S., Caye, A. & Rohde, L.A. (2015). Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*, 56, 345–365.
  93. Racine, N., McArthur, B. A., Cooke, J. E., Eirich, R., Zhu, J., & Madigan, S. (2021). Global Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents During COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA pediatrics*, 175(11), 1142–1150. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2482>
  94. Remschmidt, H., & Theisen, F. (2012). Early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 66(1), 63–69. <https://doi.org/10.1159/000338548>
  95. Rho, A., Traicu, A., Lepage, M., Iyer, S.N., Malla, A. & Joober, R. (2015). Clinical and functional implications of a history of childhood ADHD in first-episode psychosis. *Schizophr Res*, 165, 128–133.
  96. Richarte, V., Corrales, M., Pozuelo, M., Serra-Pla, J., Ibáñez, P., Calvo, E., Corominas, M., Bosch, R., Casas, M., & Ramos-Quiroga, J. A. (2017). Spanish validation of the adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS): relevance of clinical subtypes. Validación al español de la ADHD Rating Scale (ADHD-RS) en adultos: relevancia de los subtipos clínicos. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 10(4), 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.06.003>
  97. Rietschel, L., Lambert, M., Karow, A., Zink, M., Müller, H., Heinz, A., de Millas, W., Janssen, B., Gaebel, W., Schneider, F., Naber, D., Juckel, G., Krüger-Özgürdal, S., Wobrock, T., Wagner, M., Maier, W., Klosterkötter, J., Bechdorf, A., & PREVENT study group (2017). Clinical high risk for psychosis: gender differences in symptoms and social functioning. *Early intervention in psychiatry*, 11(4), 306–313. <https://doi.org/10.1111/eip.12240>.
  98. Romm, K.L., Rossberg, J.I., Berg, A.O., Hansen, C.F., Andreassen, O.A. & Melle, I. (2011). Assessment of social anxiety in first episode psychosis using the Liebowitz Social Anxiety scale as a self-report measure. *Eur Psychiatry*, 26, 115–121.
  99. Ryan, J., Graham, A., Nelson, B. & Yung, A. (2017). Borderline personality pathology in young people at ultra-high risk of developing a psychotic disorder. *Early Interv Psychiatry*, 11, 208–214. <https://doi.org/10.1111/eip.12236>
  100. Sanchez-Gistau, V., Manzanares, N., Cabezas, A., Sole, M., Algora, M. & Vilella, E. (2020). Clinical and cognitive correlates of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder in first-episode psychosis: A controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol.*, 36, 90-99. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.05.010>.
  101. Salazar de Pablo, G., Radua, J., Pereira, J., et al. (2021). Probability of Transition to Psychosis in Individuals at Clinical High Risk: An Updated Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 78(9), 970–978. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0830>
  102. Salazar de Pablo, G., Catalan, A. and Fusar-Poli, P. (2020). Clinical validity of DSM-5 attenuated psychosis syndrome: advances in diagnosis, prognosis, and treatment. *JAMA Psychiatry*, 77, 311–320.
  103. Barbeito, S., Vega, P., Sánchez-Gutiérrez, T., Becerra, J.A., González-Pinto, A. & Calvo, A. (2021). A systematic review of suicide and suicide attempts in adolescents with psychotic disorders. *Schizophrenia Research*, 235,80-90, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.07.029>.

104. Schlosser, D. A., Pearson, R., Perez, V. B., & Loewy, R. L. (2012). Environmental risk and protective factors and their influence on the emergence of psychosis. *Adolescent Psychiatry*, 2(2), 163–171. <https://doi.org/10.2174/2210676611202020163>
105. Schultze-Lutter, F., Michel, C., Schmidt, S.J., Schimmelmann, B.G., Maric, N.P., Salokangas, R.K., Riecher-Rössler, A., van der Gaag, M., Nordentoft, M., Raballo, A., Meneghelli, A., Marshall, M., Morrison, A., Ruhrmann, S. & Klosterkötter, J. (2015). EPA guidance on the early detection of clinical high-risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. 30(3), 405-16. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.010>.
106. Seisdedos, N. (1990). STAIC, Cuestionario de Autoevaluación. TEA Ediciones S.A.
107. Servera, M. y Cardo, E. (2007). ADHD Rating Scale-IV en una muestra escolar española: datos normativos y consistencia interna para maestros, padres y madres. *Rev Neurol*. 45, 393—9.
108. Shyu, Y-C., Yuan, S-S., Lee, S-Y., et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate use and the risk of developing schizophrenia spectrum disorders: a nationwide population-based study in Taiwan. *Schizophr Res*. 168(1-2), 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.033>
109. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R. (1978). Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo: manual. TEA,
110. Statista (2020). *La industria de los videojuegos en España*. <https://es.statista.com/temas/2851/industria-del-videojuego-en-espana/>.
111. Stip, E., Thibault, A., Beauchamp-Chatel, A., & Kisely, S. (2016). Internet Addiction, Hikikomori Syndrome, and the Prodromal Phase of Psychosis. *Frontiers in psychiatry*, 7, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00006>
112. Studerus, E., Corbisiero, S., Mazzariello, N., Ittig, S., Leanza, L., Egloff, L., Beck, K., Heitz, U., Andreou, C., Stieglitz, R.D. & Riecher-Rössler, A. (2018). Can neuropsychological testing facilitate differential diagnosis between at-risk mental state (ARMS) for psychosis and adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)? *Eur Psychiatry*. 52, 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.02.006>.
113. Strålin, P. & Hetta, J. (2019). First episode psychosis and comorbid ADHD, autism and intellectual disability. *Eur Psychiatry*, 55, 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.09.007>.
114. Tang, J. Y., Chang, W. C., Hui, C. L., Wong, G. H., Chan, S. K., Lee, E. H., Yeung, W. S., Wong, C. K., Tang, W. N., Chan, W. F., Pang, E. P., Tso, S., Ng, R. M., Hung, S. F., Dunn, E. L., Sham, P. C., & Chen, E. Y. (2014). Prospective relationship between duration of untreated psychosis and 13-year clinical outcome: a first-episode psychosis study. *Schizophrenia research*, 153(1-3), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.01.022>
115. Taylor, J.H. & Huque, Z.M. (2021). Commentary: Schizophrenia prevention and prodromal psychosis in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 62(5), 674-676. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13408>.
116. Trotta, A., Di Forti, M., Mondelli, V., et al. (2013). Prevalence of bullying victimisation amongst first-episode psychosis patients and unaffected controls. *Schizophr Res*, 150, 169–175.
117. Valdés-Flrido, M.J., López-Díaz, Á., Palermo-Zeballos, F.J., Martínez-Molina, I., Martín-Gil, V.E., Crespo-Facorro, B. & Ruiz-Veguilla, M. (2020). Reactive psychoses in the context of the COVID-19 pandemic: Clinical perspectives from a case series. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 13(2), 90-94. doi: 10.1016/j.rpsm.2020.04.009.
118. Vallejo-Valdivielso, M., Soutullo, C. A., de Castro-Manglano, P., Marín-Méndez, J. J., & Díez-Suárez, A. (2019). Validation of a Spanish-language version of the ADHD Rating Scale IV in a Spanish sample. Validación de la versión en español de la escala de evaluación del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD-RS-IV.es) en una muestra española. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 34(9), 563–572. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.05.010>
119. Velthorst, E., Nieman, D.H., Becker, H.E., van de Fliert, R., Dingemans, P.M., Klaassen, R., de Haan, L., van Amelsvoort, T. & Linszen, D.H. (2009). Baseline differences in clinical symptomatology between ultra-high-risk subjects with and without a transition to psychosis. *Schizophr Res*, 109, 60–65.
120. Velthorst, E., Nieman, D.H., Klaassen, R.M.C. et al. (2011). Three-year course of clinical symptomatology in young people at ultra-high risk for transition to psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 123, 36–42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01593.x>
121. Willcutt, E.G. (2012). The prevalence of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 9, 490–499.

122. Wolke, D., Lereya, S.T., Fisher, H.L., Lewis, G., Zammit, S. (2014). Bullying in elementary school and psychotic experiences at 18 years: a longitudinal, population-based cohort study. *Psychol Med.*, 44, 2199–2211.
123. Yasuma, N., Watanabe, K., Nishi, D., Ishikawa, H., Tachimori, H., Takeshima, T., Umeda, M., & Kawakami, N. (2021). Psychotic Experiences and Hikikomori in a Nationally Representative Sample of Adult Community Residents in Japan: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in psychiatry*, 11, 602678. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.602678>
124. Yung, A.R., Phillips, L.J., Yuen, H.P., McGorry, P.D. (2004). Risk factors for psychosis in an ultra-high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res*, 67, 131–142.
125. Yung, A.R., Yuen, H.P., McGorry, P.D., Phillips, L.J., Kelly, D., Dell'Olio, M., Francey, S.M., Cosgrave, E.M., Killackey, E., Stanford, C., Godfrey, K. & Buckby, J. (2005). Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*. 39(11-12), 964-71. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x>.
126. Zhang, S., Faries, D.E., Vowles, M., Michelson, D. (2005). ADHD Rating Scale IV: Psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. *Int J Methods Psychiatr Res*. 14, 186–201.
127. Zhang, T.H., Li, H.J., Woodberry, K.A. et al. (2017). Two-year follow-up of a Chinese sample at clinical high risk for psychosis: timeline of symptoms, help-seeking and conversion. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 26, 287–298. <https://doi.org/10.1017/S2045796016000184>