Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2012;5(3):150–159

Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental

ORIGINAL

Sintomatología de las fases activa y prodrómica de la esquizofrenia paranoide de inicio en el joven y de inicio tardío

Maria Skokou, Aggeliki Katrivanou, Ioannis Andriopoulos y Philippos Gourzis*

Department of Psychiatry, School of Medicine, University Hospital of Patras, Patras, Grecia

Recibido el 23 de octubre de 2011; aceptado el 5 de marzo de 2012
Disponible en Internet el 22 de mayo de 2012

PALABRAS CLAVE
Edad de inicio;
Inicio tardío;
Síntomas negativos;
Pródromo;
Esquizofrenia

Resumen

Introducción: Se comparó a pacientes con esquizofrenia paranoide de inicio en el joven y de inicio tardío en lo relativo a la fase prodrómica y la fase activa del trastorno, con objeto de examinar la influencia que tenía la edad de inicio en la sintomatología de ambas fases de la enfermedad.

Material y métodos: Examinamos a 88 pacientes consecutivos hospitalizados por esquizofrenia paranoide. Los valores de corte de la edad se establecieron en <30 años para el grupo de inicio en el joven y ≥35 años en el grupo de inicio tardío. Los diagnósticos se hicieron de forma prospectiva, con el empleo de la entrevista clínica estructurada *Structured Clinical Interview for DSM-IV-Patient Edition* para los trastornos del Eje I (SCID-P). Se evaluó el tipo y la gravedad de la psicopatología en la fase activa mediante la aplicación de la entrevista clínica estructurada para la escala *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Se efectuó un examen retrospectivo de los pacientes respecto a los síntomas prodrómicos iniciales, mediante la aplicación de la *Structured Clinical Interview for DSM-III-R Patient Edition* y una entrevista clínica respecto a otros síntomas adicionales. Se realizaron comparaciones con el empleo de las pruebas estadísticas de ji^2 y de suma de rangos de Wilcoxon bilaterales.

Resultados: El grupo de inicio en el joven se caracterizaba por la presencia significativamente mayor de síntomas prodrómicos negativos, y por una sintomatología negativa más intensa en la fase activa, en comparación con el grupo de inicio tardío. Las diferencias observadas fueron más prominentes en los pacientes varones.

Conclusiones: La edad de inicio más avanzada de la esquizofrenia paranoide parece estar relacionada con una forma menos grave de la enfermedad, que se caracteriza por una menor intensidad de la sintomatología negativa, que se aprecia ya en la fase prodrómica del trastorno.
© 2011 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: pgourzis@upatras.gr (P. Gourzis).

1888-9891/$ – see front matter © 2011 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.rpsm.2012.03.002

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

KEYWORDS
Age of onset;
Late onset;
Negative symptoms;
Prodromal;
Schizophrenia

Active and prodromal phase symptomatology of young-onset and late-onset paranoid schizophrenia

Abstract
Introduction: Young and late onset patients with paranoid schizophrenia were compared, regarding the initial prodromal and active phases of the disorder, in order to examine the influence of age of onset on the prodromal and active phase symptomatology of the disease.
Materials and methods: We examined 88 consecutively hospitalized patients with paranoid schizophrenia. Age cutoff points were set at <30 years of age for the young, and ≥35 years of age for the late onset group. Diagnoses were made prospectively, using the Structured Clinical Interview for DSM-IV-Patient Edition for Axis I disorders (SCID-P). Type and severity of psychopathology in the active phase were assessed by applying the Structured Clinical Interview for Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Patients were retrospectively examined regarding their initial prodromal symptoms by applying the Structured Clinical Interview for DSM-III-R Patient Edition and clinical interviewing for additional symptoms. Comparisons were performed by applying the two-tailed Wilcoxon rank-sum and the chi-square statistical tests.
Results: The young onset group was characterized by significantly more negative prodromal symptoms, and heavier negative symptomatology in the active phase, than the late onset group. Differences were more prominently shown in male patients.
Conclusions: Older age of onset of paranoid schizophrenia appears to be related to a less severe form of the disease, characterized by less severity of negative symptomatology, already demonstrated in the prodromal phase of the disorder.
© 2011 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno grave que persiste durante toda la vida y que se inicia la mayoría de las veces en la adolescencia o al inicio de la edad adulta[1]. No obstante, alrededor del 23,5 y el 12,3% de los pacientes desarrollan la enfermedad después de los 40 o 60 años de edad, respectivamente, de tal manera que la edad de inicio es un factor que contribuye a producir la heterogeneidad de la enfermedad[2].

Recientemente, la investigación ha prestado mucha atención a la fase prodrómica inicial de la esquizofrenia, con objeto de facilitar una intervención temprana[3,4]. Los estudios prospectivos se centran en la detección precoz de personas jóvenes con riesgo de desarrollar la enfermedad[5]. Los criterios de riesgo ultra-alto exigen que un individuo joven, de entre 14 y 30 años, presente síntomas psicóticos atenuados, o síntomas psicóticos intermitentes limitados y breves, o que tenga o bien un familiar de primer grado con un trastorno psicótico o bien un trastorno esquizotípico de la personalidad, junto con un deterioro funcional significativo durante el año anterior[5]. Otro enfoque prospectivo se basa en el uso del concepto de «síntomas básicos», que son alteraciones subclínicas percibidas por el propio sujeto que se consideran próximas al núcleo que subyace en la alteración de la esquizofrenia[6]. Recientemente se han combinado los enfoques mencionados[7].

Por otro lado, los estudios retrospectivos han indicado una gama más amplia de síntomas prodrómicos[8,9]. Häfner et al.[10,11] han examinado la influencia de la edad de inicio en el curso inicial del trastorno, y han observado pequeñas diferencias de sintomatología relativas a la edad de inicio y el sexo del paciente, pero no se ha investigado por separado el período prodrómico inicial. En la mayoría de los casos, una fase prodrómica precede a la aparición de los síntomas activos, generalmente con un inicio de síntomas negativos y/o inespecíficos, que van seguidos luego de síntomas prepsicóticos positivos, cerca del momento de inicio de la psicosis franca[12].

Los estudios realizados sobre la fase activa de la esquizofrenia de inicio tardío han presentado resultados diversos. Algunos de ellos han descrito diferencias pequeñas o del todo inexistentes[10,11,13], mientras que otros han hallado una menor gravedad de los síntomas negativos y del trastorno del pensamiento formal[14,15] y síntomas positivos más graves[14,16] en el grupo de pacientes de inicio tardío. Sato et al.[17] estudiaron una muestra de pacientes de primer ingreso con un diagnóstico estricto de esquizofrenia y describieron menos síntomas negativos y unas ideas delirantes de persecución sistemáticas más intensas en el grupo de inicio tardío.

El valor de corte de la edad para establecer que se trata de una esquizofrenia de inicio tardío varía, según lo propuesto por diversos investigadores, entre 40 y 44 o 50 años de edad[13,14,17,18]. Se ha alcanzado un consenso en cuanto a que los casos en los que el inicio se produce entre los 40 y los 60 años de edad deben designarse como esquizofrenia de inicio tardío[18]. Sin embargo, se ha dicho que el valor de corte de 40 años podría ser demasiado alto para determinar el grupo de inicio tardío[18], según los datos epidemiológicos[19]. Se ha descrito que la distribución de la edad de inicio en los varones muestra 2 máximos, con modas de edad de inicio de 21 y 39 años, mientras que la distribución de las mujeres tiene 3 máximos, con modas de edad de inicio a los 22, 37 y 62 años[20]. En trabajos anteriores se ha estudiado un grupo de inicio tardío, con una edad de inicio de entre 35 y 60 años[8,11,21]. Por otro lado, se ha observado que alrededor del 77% de los pacientes con esquizofrenia enferman antes de la edad de 30 años[22]. La edad de 30 años se ha utilizado como valor de corte para definir un grupo de inicio en el joven, en otros estudios[23,24]. Por lo que respecta en concreto a la esquizofrenia paranoide, se han observado 2 máximos en

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

la distribución de la edad de inicio del trastorno, el primero y más alto antes de los 30 años de edad, y el segundo, representado mayoritariamente por mujeres, después de los 35 años[25].

En el presente estudio, se examinan comparativamente 2 grupos de edad de pacientes con esquizofrenia paranoide, definidos por una edad de inicio de la enfermedad <30 años y ≥35 años, en lo relativo al tipo y gravedad de la psicopatología observada durante la fase activa, así como a la sintomatología y duración de la fase prodrómica inicial, que precede al primer episodio psicótico. Los síntomas prodrómicos estudiados son los que se enumeran en el DSM-III-R[26], según la evaluación de Gourzis et al.[9], clasificándolos en negativos, positivos-prepsicóticos, positivos-desorganizados, menos específicos (tabla 1). Se eligió el subtipo paranoide del trastorno para evitar la heterogeneidad de la muestra motivada por la inclusión de pacientes con diferentes tipos de esquizofrenia en proporciones diferentes en los 2 grupos de edad[25].

Tabla 1 Síntomas prodrómicos en pacientes con esquizofrenia

Negativos
Aislamiento intenso
Retraimiento intenso
Deterioro intenso de la función de rol
Deterioro intenso de la higiene personal
Embotamiento afectivo
Aplanamiento afectivo
Pobreza de habla
Ausencia intensa de iniciativa, interés o energía
Deterioro de la capacidad de concentración
Prepsicóticos positivos
Creencias extrañas/pensamientos mágicos
Suspicacia/perjuicio
Creencia en la clarividencia
Telepatía
Sexto sentido
Creencia de que otros pueden percibir los sentimientos propios
Ideas sobrevaloradas
Pensamientos de referencia
Experiencias perceptivas inusuales
Desorganizados positivos
Comportamiento peculiar intenso
Habla vaga
Afecto inapropiado
Pobreza de contenido del habla
Habla elaborada en exceso
Habla circunstancial
Habla digresiva
Menos específicos
Ansiedad
Estado de ánimo deprimido
Irritabilidad/enojo
Agitación
Perturbación del sueño
Somáticos/cenestésicos
Peleas
Oscilaciones del estado de ánimo
Preocupación
Agresividad
Compulsividad
Falta de apetito
Pensamientos suicidas
Hiperacusia

Material y métodos

Participantes

Nuestro estudio se llevó a cabo en el Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario de Patras, un servicio que trata a pacientes hospitalizados, que en su mayor parte corresponden a casos de nuevo inicio en una amplia área administrativa de alrededor de un millón de personas. Se ingresa a adolescentes y adultos en la misma sala. La edad de inicio se definió como la edad a la que se demostraba el primer síntoma prodrómico. Se tomó como final de la fase prodrómica inicial el momento en el que aparecía el primer síntoma de la fase activa. No se incluyó en el estudio a individuos con una edad de inicio < 12 años o ≥ 60. En este trabajo, los valores de corte para los grupos de comparación se fijaron en < 30 años, para el grupo designado como de inicio en el joven, y ≥ 35 años, para el grupo designado como de inicio tardío.

Estudiamos a 88 pacientes hospitalizados consecutivos, de 17 a 65 años de edad en el momento de la inclusión en el estudio, a lo largo del periodo de 3 años comprendido entre el 15 de marzo de de 2005 y el 7 de mayo de 2008. Se incluyó en el estudio a los pacientes con esquizofrenia paranoide y unos antecedentes de no más de 3 episodios psicóticos, si aceptaban participar. Se excluyó a los pacientes con antecedentes de alguna enfermedad cerebral orgánica o de un trastorno psicótico debido al consumo de sustancias o a un trastorno médico general. Del conjunto de pacientes incluidos, 21 presentaron un inicio de la enfermedad a una edad ≥ 35 años, mientras que en 60 la edad de inicio de la enfermedad era < 30 años. En 7 pacientes el primer síntoma prodrómico se produjo entre los 30 y los 35 años de edad; este grupo no fue estudiado con mayor detalle, puesto que era demasiado pequeño para poder llegar a conclusión alguna.

Procedimiento

El diagnóstico de esquizofrenia paranoide fue establecido prospectivamente, durante la hospitalización de los pacientes, por el autor MS, según los criterios del DSM-IV-TR[27], mediante el empleo de la entrevista *Structured Clinical Interview for DSM-IV-Patient Edition* para los trastornos del Eje I[28]. Los diagnósticos actuales de abuso o dependencia de alcohol y de abuso o dependencia de cannabis se establecieron según los criterios del DSM-IV-TR. Además, durante la fase psicótica activa y en los 5 días siguientes al ingreso en el Departamento de Psiquiatría, todos los pacientes fueron evaluados por el autor mediante la aplicación de la entrevista clínica estructurada para la

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

escala *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS)[29], validada para la población griega[30].

Tras la remisión de la fase activa, los pacientes fueron evaluados retrospectivamente para determinar la presencia y duración de la sintomatología prodrómica inicial. Se obtuvo información adicional aportada por los familiares. Esto no fue posible en un paciente, a causa de un alta hospitalaria rápida. Los síntomas prodrómicos investigados fueron los que se han descrito anteriormente[9] (tabla 1), y se identificaron mediante el empleo de la *Structured Clinical Interview for DSM-III-R Patient Edition*[31] y una entrevista clínica para la determinación de otros síntomas adicionales con cada paciente y al menos otra persona relevante.

Con objeto de evaluar la coincidencia interevaluadores, 20 pacientes fueron evaluados de nuevo, aplicando la SCID-P, la PANSS y la evaluación de los síntomas prodrómicos y la duración del período prodrómico, por el autor IA, que no conocía los resultados de la evaluación realizada por el entrevistador anterior.

Todos los pacientes que participaron en el estudio dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio fue aprobado por el comité ético y deontológico de la Facultad de Medicina del Hospital Universitario de Patras.

Análisis estadístico

Se utilizó una prueba estadística no paramétrica para datos no emparejados (prueba de suma de rangos de Wilcoxon bilateral) para comparar las diferencias entre los grupos respecto a ítems individuales y respecto a cada categoría de psicopatología positiva, negativa y general de la PANSS, así como para el número de síntomas prodrómicos estudiados y la duración del período prodrómico inicial.

Se utilizó la prueba estadística de χ^2 para comparar las diferencias entre los grupos respecto a todos los síntomas prodrómicos negativos, positivos-prepsicóticos, positivos-desorganizados e inespecíficos, así como respecto al número de episodios psicóticos y las tasas de abuso o dependencia de alcohol y de cannabis. Para las muestras grandes, se aplicó a la prueba de χ^2 una corrección por continuidad (es decir, $12 \leq$ años < 30 frente a $35 \leq$ años ≤ 59, inicio en joven frente a inicio tardío en pacientes con un primer episodio). Para las muestras pequeñas, se utilizó la prueba de χ^2 (en el caso de que todas las frecuencias esperadas fueran superiores a 5) o la prueba exacta de Fisher (es decir, varones jóvenes frente a mayores con un primer episodio, varones jóvenes frente a mujeres jóvenes con un primer episodio).

Las comparaciones se realizaron entre los grupos de inicio en el joven y de inicio tardío, por separado para varones y mujeres (inicio en el joven frente a inicio tardío), y también entre los 2 sexos (varones frente a mujeres), dentro de cada grupo de edad de inicio. Se llevó a cabo también un subanálisis de los pacientes de primer episodio. Sin embargo, el examen de las mujeres con inicio temprano en el joven (N = 6) frente a las mujeres con inicio tardío (N = 8), y el de los varones con inicio tardío (N = 5) frente a las mujeres de inicio tardío (N = 8) no fue posible debido a los tamaños muestrales muy pequeños de estos grupos.

En general, las diferencias se consideraron estadísticamente significativas si los valores de *p* eran inferiores a 0,05. Con objeto de compensar la realización de múltiples comparaciones, se aplicó la corrección de Bonferroni para obtener el nivel de significación en los ítems individuales de la psicopatología positiva y negativa (es decir, 0,05/7 = 0,007) y en los ítems individuales de la psicopatología general (es decir, 0,05/16 = 0,003) de la PANSS. Los valores derivados de $p < 0{,}007$ y $p < 0{,}003$, respectivamente, indican una diferencia estadísticamente significativa.

El análisis estadístico se realizó con el empleo de un programa informático de estadística (NCSS Statistical software 2007, Kaysville, Utah, EE. UU.).

Coincidencia interevaluadores

La coincidencia interevaluadores entre los 2 examinadores se estudió con el estadístico *kappa (k)* sin ponderación. Hubo una coincidencia completa entre los 2 evaluadores en cuanto al diagnóstico de esquizofrenia paranoide (k = 1,0). La fiabilidad interevaluadores para todos los ítems de la PANSS estudiados fue entre sustancial y perfecta, con valores de $0{,}71 \leq k \leq 0{,}84$. La fiabilidad interevaluadores para cada uno de los síntomas prodrómicos estudiados fue también entre sustancial y perfecta, con valores de $0{,}71 \leq k \leq 0{,}84$. Se observó una coincidencia perfecta en lo relativo a la duración del período prodrómico (correlación de orden de rango de Spearman, $r_s = 0{,}99$). En todos los casos, la coincidencia observada fue estadísticamente significativa ($0{,}00001 < p < 0{,}0478$).

Resultados

El número de episodios psicóticos no mostró diferencias significativas entre los grupos estudiados. Del total de varones con inicio en el joven (N = 46), 25 (54%) se encontraban en el primer episodio, 15 (33%) en el segundo y 6 (13%) en el tercero, en comparación con 5 (63%), 2 (25%) y 1 (13%) de los varones con inicio tardío (N = 8), respectivamente. Por lo que respecta a las mujeres, el número de pacientes que se encontraban en el primero, segundo o tercer episodio psicótico fue de 6 (43%), 5 (36%), 3 (21%) y de 8 (62%), 4 (31%), 1 (8%) para el grupo de inicio en el joven (N = 14) y el grupo de inicio tardío (N = 13), respectivamente.

La media ± DE de los intervalos de tiempo transcurridos entre el final del período prodrómico y la inclusión en el estudio fue de 40,50 ± 38,56 meses (mediana: 33 meses) y 45,56 ± 43,66 meses (mediana: 30 meses) para los grupos de inicio en el joven y de inicio tardío respectivamente, sin que hubiera diferencias significativas entre los grupos. En la muestra de pacientes de primer episodio, la media ± DE de los intervalos de tiempo fue de 20,84 ± 34,93 meses (mediana: 6 meses) y 31,46 ± 39,91 (mediana: 24 meses) para los grupos de inicio en el joven y de inicio tardío, respectivamente (p = 0,12, no significativo).

Características demográficas

La media ± desviación estándar (DE) de la edad de los pacientes en el momento del ingreso fue de 30,71 ± 8,68, con un rango de 17 a 59 años, para los varones, y de 36,47 ± 10,59, con un rango de 21 a 65 años, para las mujeres. El nivel de estudios de los pacientes era de enseñanza

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 2 Síntomas prodrómicos negativos en los grupos de inicio en el joven y de inicio tardío

Síntomas	Grupos de pacientes		p
	Inicio en el joven (N = 59) Número (%)	Inicio tardío (N = 21) Número (%)	
Aislamiento intenso	42 (71,2)	9 (42,9)	0,020
Retraimiento intenso	2(3,4)	3(14,3)	NS*
Deterioro intenso de la función de rol	26(44,1)	7(33,3)	NS
Deterioro intenso de la higiene personal	9(15,3)	0	NS
Embotamiento afectivo	3(5,1)	0	NS
Aplanamiento afectivo	0	0	-
Pobreza de habla	12 (20,3)	4 (19)	NS
Ausencia intensa de iniciativa, interés o energía	14 (23,7)	2 (9,5)	NS
Deterioro de la capacidad de concentración	23 (39)	2 (9,5)	0,026

* NS = no significativo.

primaria en el 23,43%, de enseñanza secundaria en el 45,7%, y de estudios universitarios en el 30,9%, para el conjunto de la muestra estudiada (N = 81), sin que se apreciaran diferencias significativas entre los grupos.

Uso de alcohol y cannabis

La presencia actual de abuso y dependencia de alcohol se observó en un 18,5 y 3,7%, respectivamente, del total de la muestra, mientras que en un 7,4 y 2,5% de la muestra global se estableció un diagnóstico actual de abuso y dependencia de cannabis, respectivamente, sin que hubiera ninguna diferencia significativa entre los grupos estudiados.

En la muestra de pacientes de primer episodio, la presencia actual de abuso y de dependencia de alcohol se observó en un 15,9 y 0% de los casos, y la de abuso y dependencia de cannabis en un 9,1 y 2,3% de la muestra, respectivamente, sin que hubiera diferencias significativas entre los grupos.

Edad de inicio

La media ± DE de la edad de inicio fue de 20,89 ± 4,66 en los varones con inicio en el joven (rango: 12-29 años), 23,86 ± 3,86 años en las mujeres con inicio en el joven (rango: 19-29 años), 38,75 ± 4,00 años en los varones con inicio tardío (rango: 35-45 años) y 40,46 ± 6,25 años en las mujeres con inicio tardío (rango: 35-57 años).

Las mujeres con inicio en el joven presentaban la enfermedad, en promedio, 3 años más tarde que los varones con inicio en el joven, y esta diferencia era estadísticamente significativa (p = 0,032). La edad de inicio en el grupo de inicio tardío no presenta una diferencia significativa entre los 2 sexos (p = 0,533). La diferencia entre varones y mujeres en el grupo de inicio en el joven se observa también para la muestra de pacientes de primer episodio, con una media ± DE de edad de inicio de 20,56 ± 4,98 años y 24,33 ± 4,17 años en los varones (N = 25) y las mujeres (N = 6), respectivamente, aunque era marginalmente no significativa (p = 0,071).

Período prodrómico

Los pacientes con inicio en el joven presentaron un número de síntomas prodrómicos significativamente superior al del grupo de inicio tardío (media ± DE: 2,22 ± 1,48 y 1,28 ± 1,18 respectivamente, p = 0,008), así como una frecuencia significativamente superior de aislamiento intenso y deterioro de la capacidad de concentración (tabla 2). No se observaron diferencias en la duración del período prodrómico en los grupos de inicio en el joven y de inicio tardío (media ± DE: 34,88 ± 39,70 meses y 37,95 ± 41,50 meses, respectivamente). Los síntomas prodrómicos negativos fueron significativamente mayores en los varones con inicio en el joven en comparación con los de inicio tardío (media ± DE: 2,39 ± 1,46 y 1,12 ± 1,00, respectivamente, p = 0,018); sin embargo, a pesar de la frecuencia más elevada de cada uno de los síntomas prodrómicos negativos en los varones con inicio en el joven, ninguno de ellos alcanzaba el nivel de significación. En la muestra de mujeres, no se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos de edad. Los varones con inicio en el joven mostraron unos periodos prodrómicos iniciales significativamente más prolongados que los de las mujeres con inicio en el joven (media ± DE: 41,1 ± 42,39 meses y 12,8 ± 14,17 meses, respectivamente, p = 0,006).

De forma análoga, en los pacientes de primer episodio, hubo un mayor número de síntomas prodrómicos negativos en el grupo de inicio en el joven (N = 31) en comparación con el grupo de inicio tardío (N = 13), pero la diferencia fue marginalmente no significativa (media ± DE: 2,42 ± 1,50 frente a 1,62 ± 1,26, respectivamente, p = 0,07). La media ± DE de duración del período prodrómico no fue significativamente diferente al comparar los pacientes con inicio en el joven (42,77 ± 47,88 meses) con los de inicio tardío (53,30 ± 45,49 meses). Se observó una mayor frecuencia de deterioro de la capacidad de concentración en los pacientes con inicio en el joven, con una diferencia que era marginalmente no significativa (38,7 frente a 7,69%, p = 0,090). En la muestra de varones, no se observaron resultados significativos. En el grupo de inicio en el joven, se observó de nuevo la diferencia en la duración de los síntomas prodrómicos entre los varones (N = 25) y las mujeres (N = 6) (media ± DE:

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 3 Puntuaciones de la PANSS en los grupos de inicio en el joven y de inicio tardío

PANSS	Inicio en el joven (N = 60)		Inicio tardío (N = 21)		
	Media	DE[a]	Media	DE[a]	Valor de p
Subescala positiva					
P1, Delirios	6,30	0,88	6,47	0,51	NS[b]
P2, Desorganización conceptual	2,65	0,91	2,61	0,58	NS
P3, Comportamiento alucinatorio	4,41	1,70	4,71	1,52	NS
P4, Excitación	3,58	1,19	3,95	0,74	NS
P5, Grandiosidad	3,61	1,94	3,52	1,80	NS
P6, Suspicacia/perjuicio	5,41	1,22	6,19	0,87	NS
P7, Hostilidad	4,13	1,74	4,04	1,39	NS
Puntuación total de subescala positiva	30,11	4,71	31,52	3,40	NS
Subescala negativa					
N1, Embotamiento afectivo	2,65	0,98	2,04	0,92	NS
N2, Retraimiento emocional	3,20	0,98	2,71	0,78	NS
N3, Contacto pobre	2,93	1,10	2,42	0,92	NS
N4, Retraimiento pasivo/apático	2,88	0,97	2,47	0,81	NS
N5, Dificultades en el pensamiento abstracto	3,83	1,36	3,57	0,97	NS
N6, Ausencia de espontaneidad	2,75	1,56	1,71	0,84	0,006
N7, Pensamiento estereotipado	3,23	0,81	3,14	0,65	NS
Puntuación total de la subescala negativa	21,48	5,72	18,09	4,21	0,028
Subescala de psicopatología general					
G1, Preocupaciones somáticas	3,28	1,75	3,28	1,84	NS
G2, Ansiedad	4,00	1,39	4,33	1,27	NS
G3, Sentimientos de culpa	2,61	1,54	2,14	1,31	NS
G4, Tensión motora	3,38	1,13	3,85	0,79	NS
G5, Manierismos y posturas	1,73	0,98	1,38	0,74	NS
G6, Depresión	2,81	1,52	2,80	1,25	NS
G7, Retardo motor	2,11	1,34	1,52	0,87	NS
G8, Falta de colaboración	3,95	1,34	3,90	1,81	NS
G9, Contenidos del pensamiento inusuales	4,45	1,09	4,09	1,13	NS
G10, Desorientación	2,48	0,96	2,61	0,80	NS
G11, Atención deficiente	3,43	1,04	3,42	1,03	NS
G12, Ausencia de juicio e introspección	5,08	1,16	5,66	0,96	NS
G13, Trastornos de la volición	2,45	1,24	1,57	0,97	0,0007
G14, Control deficiente de impulsos	3,75	1,64	3,57	1,39	NS
G15, Preocupación	3,23	1,04	3,09	0,53	NS
G16, Retraimiento social activo	4,30	1,51	4,80	1,77	NS
Puntuación total de la subescala general	53,58	9,91	52,09	7,97	NS

[a]DE = desviación estándar, [b]NS = no significativo.

49,32 ± 50,80 meses frente a 15,50 ± 16,20 meses, respectivamente, p = 0,058, marginalmente no significativa).

Fase activa

Los pacientes con un inicio en el joven se caracterizaban por presentar unas puntuaciones totales de la subescala negativa significativamente superiores a las de los pacientes con un inicio tardío (p = 0,028), así como por una gravedad significativamente mayor de la ausencia de espontaneidad y de los trastornos de la volición (p = 0,006 y p = 0,0007, respectivamente). No se observó ninguna diferencia significativa en las subpuntuaciones totales de la subescala positiva o de la de subescala de psicopatología general (tabla 3). En la muestra de varones, los pacientes con inicio en el joven presentaban una mayor gravedad del embotamiento afectivo (media ± DE: 2,63 ± 0,92 frente a 1,50 ± 0,53, p = 0,002), la ausencia de espontaneidad (media ± DE: 2,63 ± 1,45 frente a 1,25 ± 0,46, p = 0,003), y unas puntuaciones totales de la subescala negativa superiores (media ± DE: 21,21 ± 5,33 frente a 16,37 ± 3,29, p = 0,011) en comparación con los varones con un inicio tardío. Por lo que respecta a las mujeres, no se observaron diferencias significativas en las subescalas positiva, negativa y de psicopatología general de la PANSS. Los trastornos de la volición fueron más intensos en los pacientes con inicio en el joven que en los pacientes con inicio tardío, para los varones (media ± DE: 2,26 ± 1,08 y 1,25 ± 0,46, respectivamente, p = 0,008) y para las mujeres (3,07 ± 1,54 y 1,76 ± 1,16, respectivamente, p = 0,004), pero las diferencias eran marginalmente no significativas.

Dentro de cada grupo de edad, no se observaron diferencias significativas entre los 2 sexos, con la excepción de los

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 4 Diferencias entre los sexos en las puntuaciones de la PANSS en el grupo con inicio tardío. Solamente se muestran los resultados significativos

PANSS	Pacientes con inicio tardío (N = 21)		Varones con inicio tardío (N = 8)		Mujeres con inicio tardío (N = 13)		P (varones frente a mujeres)
	Media	DE*	Media	DE	Media	DE	
P1, Delirios	6,47	0,51	6,87	0,35	6,23	0,43	0,005
N1, Embotamiento afectivo	2,04	0,92	1,50	0,53	2,38	0,96	0,033, tendencia

* DE = desviación estándar.

delirios, que fueron más intensos en los varones con inicio tardío que en las mujeres con inicio tardío. Las mujeres con inicio tardío tendían a sufrir un embotamiento afectivo más intenso que el de los varones con inicio tardío (tabla 4).

Se obtuvieron unos resultados similares o con una robustez estadística aún mayor en la muestra de pacientes de primer episodio, por lo que respecta a los síntomas negativos. Además, se observó una tendencia a una suspicacia/perjuicio mayor en el grupo de inicio tardío (tablas 5 y 6).

Discusión

En el presente estudio, se observaron diferencias entre los pacientes con esquizofrenia paranoide de inicio en el joven y de inicio tardío, sobre todo por lo que respecta a los síntomas negativos, en la fase prodrómica y en la fase activa del trastorno. Los pacientes con un inicio en el joven, en especial los varones, presentaron unos síntomas negativos más graves que los del grupo de inicio tardío.

Se observó una sintomatología negativa más intensa en la fase prodrómica de la enfermedad en los pacientes con inicio en el joven. De entre los síntomas prodrómicos negativos, el aislamiento intenso y la dificultad de concentración se dieron con mayor frecuencia en los pacientes con inicio de la enfermedad en el joven. Se observaron también más síntomas prodrómicos negativos en los varones, pero no en la muestra de mujeres. El subanálisis de los pacientes de primer episodio reveló, de hecho, unos resultados similares por lo que respecta al número de síntomas prodrómicos negativos y la dificultad de concentración, aunque a un nivel marginalmente no significativo. Estas observaciones podrían ser relevantes para las estrategias de prevención, orientadas posiblemente a un grupo de edad más avanzada del que actualmente motiva preocupación[5].

La carga más intensa de síntomas negativos se observa también en la fase activa en los pacientes con inicio en el joven, en consonancia con lo observado en estudios previos[14,15,17], con una puntuación total más alta de la subescala negativa y una mayor intensidad de la ausencia de espontaneidad. Se observaron puntuaciones superiores de la subescala total negativa, del embotamiento afectivo y de la ausencia de espontaneidad también en el grupo de inicio en el joven de la muestra de varones, pero no así en la de mujeres. La observación de trastornos de la volición más intensos en el grupo con inicio en el joven apunta posiblemente a un mayor grado de desorganización, relacionado con una edad de inicio más temprana, tal como han indicado la mayoría de los estudios[14,15,23], aunque no todos ellos[13]. Se obtuvieron resultados similares en la muestra de pacientes de primer episodio, en los que se observó, además, una mayor carga de suspicacia/perjuicio, aunque marginalmente no significativa, en los pacientes de inicio tardío, y en los varones de inicio tardío, lo cual coincide con lo indicado por estudios previos[14,16,17].

Häfner et al.[8] han observado que, en las mujeres, la esquizofrenia de inicio tardío puede caracterizarse por los

Tabla 5 Puntuaciones de la PANSS en pacientes de primer episodio con inicio en el joven y con inicio tardío. Solamente se presentan los resultados significativos

PANSS	Inicio en el joven (N = 31)		Inicio tardío (N = 13)		Valor de p
	Media	DE*	Media	DE*	
Subescala positiva					
P6, Suspicacia/perjuicio	5,55	1,09	6,38	0,65	0,016, tendencia
Subescala negativa					
N1, Embotamiento afectivo	2,71	1,01	1,85	1,00	0,013, tendencia
N2, Retraimiento emocional	3,39	0,88	2,61	0,87	0,017, tendencia
N4, Retraimiento pasivo/apático	3,26	0,89	2,46	0,88	0,017, tendencia
N6, Ausencia de espontaneidad	3,19	1,56	1,54	0,78	0,0005
Puntuación total de la subescala negativa	22,94	5,63	17,46	4,72	0,008
Subescala de psicopatología general					
G13, Trastornos de la volición	2,64	1,22	1,38	0,65	0, 0007

* DE = desviación estándar.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 6 Puntuaciones de la PANSS en varones de primer episodio, con inicio en el joven y con inicio tardío. Solamente se presentan los resultados significativos

PANSS	Inicio en el joven (N = 25)		Inicio tardío (N = 5)		
	Media	DE[a]	Media	DE[a]	Valor de p
Subescala positiva					
P6, Suspicacia/perjuicio	5,44	1,12	6,80	0,45	0,012, tendencia
Subescala negativa					
N1, Embotamiento afectivo	2,76	1,01	1,40	0,55	0,008, marginalmente NS[b]
N2, Retraimiento emocional	3,44	0,82	2,40	0,55	0,011, tendencia
N3, Contacto pobre	3,08	1,04	1,80	0,84	0,017, tendencia
N6, Ausencia de espontaneidad	3,12	1,56	1	0	0,002
Puntuación total de la subescala negativa	23,00	5,41	15,80	3,96	0,012
Subescala de psicopatología general					
G13, Trastornos de la volición	2,52	1,16	1	0	0,008, marginalmente NS

[a]DE = desviación estándar; [b]NS = no significativo.

síntomas negativos de gravedad mayor aún que la de la esquizofrenia de inicio en el joven. Se ha descrito que el sexo masculino está relacionado con la presencia de síntomas negativos más intensos[32], pero esto podría deberse a la edad de inicio más temprana de la enfermedad en los varones. Además, el hecho de que se hayan observado menos diferencias entre los 2 sexos apunta a la edad de inicio como factor contribuyente más potente que el sexo del paciente a la heterogeneidad de la enfermedad, lo cual coincide con lo indicado por Sato et al.[17].

La investigación y la práctica clínica se han decantado recientemente por un enfoque dimensional, como forma de reducir la heterogeneidad del síndrome, considerando la patología de síntomas negativos en la vanguardia de la reducción de la heterogeneidad en la esquizofrenia[33]. Nuestros resultados sugieren un efecto modulador de la edad de inicio y del sexo del paciente en las dimensiones sintomáticas de la esquizofrenia paranoide. La edad de inicio más temprana parece estar relacionada con una mayor intensidad de síntomas negativos y de desorganización. El sexo masculino y la edad de inicio avanzada parecen estar relacionados con una dimensión positiva, mientras que el sexo femenino parece estar relacionado con una dimensión sintomática negativa.

Por lo que respecta a las distribuciones de la edad de inicio de la esquizofrenia paranoide, parece que los varones son más vulnerables que las mujeres en la parte final de la adolescencia o al inicio de la edad adulta, mientras que las mujeres tienen una propensión igual a desarrollar esquizofrenia antes a finales de la segunda década de la vida, a comienzos de la tercera o posteriormente[25], lo cual concuerda con nuestros resultados. Se ha propuesto que las hormonas gonadales femeninas podrían desempeñar un papel protector[8,34]. De todos modos, la fase final de la adolescencia resulta no ser la única ventana temporal para la evolución de la esquizofrenia. La maduración y el remodelado del cerebro continúan durante todo el periodo de vida[35]. Se ha observado que se produce una importante disminución de la densidad de materia gris de forma normal entre los 7 y los 60 años de edad[36]. La mielinización de la sustancia blanca, que se inicia en los primeros años de vida, continúa hasta entrar en la edad adulta, en las áreas frontales y asociativas[37]. Los volúmenes de sustancia blanca frontal y temporal aumentan de forma continua en los varones normales, y alcanzan un máximo alrededor de la edad de 47 años[37]. Por el contrario, las mujeres tienen una mayor cantidad de mielina en los lóbulos temporales en las 3 primeras décadas de la vida, en comparación con los varones, debido posiblemente al efecto estimulante de la mielinización ejercido por las hormonas gonadales femeninas[38]. La mielinización de la sustancia blanca puede ser crucial para la sincronía funcional del cerebro, al aportar una velocidad de transmisión neural suficiente, lo cual puede ser de especial importancia para las funciones prefrontales[37]. Se ha sugerido que la disfunción relacionada con la mielina, al interaccionar con alteraciones de la sustancia gris, puede desempeñar un papel importante en la patogenia de la esquizofrenia[39].

Dado que la parte final de la adolescencia es un periodo mucho más vulnerable en los varones que en las mujeres para el desarrollo de esquizofrenia paranoide, la mayor parte de los varones de una determinada trayectoria presentan el inicio de la enfermedad en este momento de la vida. Posteriormente, las aberraciones de los procesos en curso de maduración cerebral, que conducen a una disconectividad cerebral, podrían llevar a una persona a desarrollar esquizofrenia a una edad más avanzada, después de los 35 años, si no ha presentado ya la enfermedad en la fase final de la adolescencia. Esto podría desencadenarse por razones hormonales en las mujeres, o por otras razones, tal vez la disrregulación de los cambios que se producen en la sustancia gris y la sustancia blanca, tanto en los varones como en las mujeres.

Se ha especulado con la posibilidad de que un deterioro más grave de la función del circuito del cíngulo anterior, que interviene normalmente en los procesos motivacionales, esté relacionado con la sintomatología negativa más intensa del grupo con un inicio en el joven[14]. Las lesiones de este circuito comportan un deterioro de la motivación, que se expresa por una apatía intensa, reducción de la creatividad, pobreza de habla espontánea, indiferencia al dolor y mala inhibición de las respuestas[40]. Nuestro estudio confirmó la

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

presencia de unos síntomas negativos más intensos en la fase activa y en la fase prodrómica del trastorno en el grupo con inicio en el joven, especialmente en los varones, y específicamente por lo que respecta al embotamiento afectivo y a la ausencia de espontaneidad. Es posible que un insulto sufrido en una fase posterior de la vida, en un cerebro que ha pasado por más etapas de desarrollo y que, por tanto, está mielinizado en mayor medida, no pueda tener los efectos nocivos sobre los circuitos cerebrales que podrían haberse producido si el insulto hubiera actuado en una fase más temprana del desarrollo, y por tanto que pueda llevar a un fenotipo de la enfermedad con menos síntomas negativos.

Las limitaciones de nuestro estudio están en que se basó en una muestra de pacientes hospitalizados, excluyendo por tanto a los que no entran en el sistema sanitario; en el examen retrospectivo del período prodrómico, que podría estar sujeto a un sesgo de recuerdo; y también al hecho de que no se utilizó ninguna escala; finalmente, la pequeña muestra de mujeres incluidas es también una limitación.

En conclusión, creemos que el presente estudio contribuye a mejorar el conocimiento de la fenomenología de las fases prodrómica inicial y activa de esquizofrenia paranoide, en relación con la edad de inicio y con el sexo del paciente, y puede ser útil en la investigación de la heterogeneidad de la enfermedad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflictos de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. Lancet. 2009;374:635–45.
2. Harris MJ, Jeste DV. Late-Onset Schizophrenia: An Overview. Schizophr Bull. 1988;14:39–54.
3. McGorry PD, Yung AR, Philips LJ, Yen HP, Francey S, Cosgrave EM. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. Arch Gen Psychiatry. 2002;59:921–8.
4. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. Am J Psychiatry. 2006;163:790–9.
5. Yung AR, Nelson B. Young people at ultra high risk for psychosis: a research update. Early Interv Psychiatry. 2011;5 Suppl. 1:52–7.
6. Schultze-Lutter F. Subjective Symptoms of Schizophrenia in Research and the Clinic: The Basic Symptom Concept. Schizophr Bull. 2009;35:5–8.
7. Simon AE, Dvorsky DN, Boesch J, Roth B, Isler E, Schueler P, et al. Defining subjects at risk for psychosis: a comparison of two approaches. Schizophr Res. 2006;81:83–90.
8. Häfner H, Hambrecht M, Löffler W, Munk-Jørgensen P, Riecher-Rössler A. Is schizophrenia a disorder of all ages? A comparison of first episodes and early course across the life-cycle. Psychol Med. 1998;28:351–65.
9. Gourzis P, Katrivanou A, Beratis S. Symptomatology of the initial prodromal phase in schizophrenia. Schizophr Bull. 2002;28:415–29.
10. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A. The Influence of Age and Sex on the Onset and Early Course of Schizophrenia. Br J Psychiatry. 1993;162:80–6.
11. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Fätkenheuer B, Van der Heiden W, Riecher-Rössler A, et al. The Epidemiology of Early Schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. Br J Psychiatry. 1994;164 Suppl 23:29–38.
12. Häfner H. Epidemiology of schizophrenia. The disease model of schizophrenia in the light of current epidemiological knowledge. Eur Psychiatry. 1995;10:217–27.
13. Brodaty H, Sachdev P, Rose N, Rylands K, Prenter L. Schizophrenia with onset after age 50 years. I: Phenomenology and risk factors. Br J Psychiatry. 1999;175:410–5.
14. Jeste DV, Symonds LL, Harris MJ, Paulsen JS, Palmer BW, Heaton RK. Nondementia Nonpraecox Dementia Praecox? Late-Onset Schizophrenia. Am J Geriatr Psychiatry. 1997;5:302–17.
15. Pearlson GD, Kreger L, Rabins PV, Chase GA, Cohen B, Wirth JB, et al. A chart-review study of late-onset and early-onset schizophrenia. Am J Psychiatry. 1989;146:1568–74.
16. Palmer BW, McClure FS, Jeste DV. Schizophrenia in Late Life: Findings Challenge Traditional Concepts. Harv Rev Psychiatry. 2001;9:51–8.
17. Sato T, Bottlender Schröter A, Möller HJ. Psychopathology of early-onset versus late-onset schizophrenia revisited: an observation of 473 neuroleptic-naïve patients before and after first admission treatments. Schizophr Res. 2004;67: 175–83.
18. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. Am J Psychiatry. 2000;157:172–8.
19. Sham PC, MacLean CJ, Kendler KS. A typological model of schizophrenia based on age at onset, sex and familial morbidity. Acta Psychiatr Scand. 1994;89:135–41.
20. Owen PAW, Castle DJ. Late-Onset Schizophrenia. Epidemiology, diagnosis, management and outcomes. Drugs Aging. 1999;15:81–9.
21. Häfner H, Löffler W, Maurer K, Hambrecht M, an der Heiden W. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 1999;100:105–18.
22. Van der Heiden W, Häfner H. The epidemiology of onset and course of schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2000;250:292–303.
23. Schultz SK, Ho BC, Andreasen NC. Clinical features characterizing young-onset and intermediate onset schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2000;12:502–5.
24. Ballageer T, Malla A, Manchanda R, Takhar J, Haricharan R. Is adolescent-onset first episode psychosis different from adult onset? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005;44:782–9.
25. Beratis S, Gabriel J, Hoidas S. Age at onset in subtypes of schizophrenic disorders. Schizophr Bull. 1994;20:287–96.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

26. American Psychiatric Association DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd edition, revised. Washington DC: American Psychiatric Association; 1987.
27. American Psychiatric Association DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4rth edition, Text Revision. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
28. First MD, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBV. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders- patient edition (SCID I/P), version 2.0. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1995.
29. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13:261–74.
30. Lykouras L, Oulis P, Psarros K, Daskalopoulou E, Botsis A, Christodoulou GN, et al. Five-factor model of schizophrenic psychopathology: how valid is it. Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci. 2000;250:93–100.
31. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. Structured Clinical Interview for DSM-III-R-Patient Version (SCID-P). Washington DC: American Psychiatric Press; 1990.
32. Mayer C, Kelterborn G, Naber D. Age of onset in schizophrenia: Relations to psychopathology and gender. Br J Psychiatry. 1993;162:665–71.
33. Carpenter WT. It is time for a new paradigm for the study of psychose. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2010;03:1–3.
34. Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. Schizophr Bull. 1990;16:185–94.
35. Toga AW, Thomson PM, Sowell ER. Mapping brain maturation. Trends Neurosci. 2006;29:148–59.
36. Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Nuechterlein K, Edwards N, Mintz J. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry. 2001;58:461–5.
37. Bartzokis G. Schizophrenia: Breakdown in the well-regulated lifelong process of brain development and maturation. Neuropsychopharmacology. 2002;27:672–83.
38. Benes FM, Turtle M, Khan Y, Farol P. Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence and adulthood. Arch Gen Psychiatry. 1994;51:477–84.
39. Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, Buchsbaum M, Harvey PD, Hof PR, et al. White matter changes in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:443–56.
40. Mega MS, Cummings JL. Frontal Subcortical Circuits: Anatomy and Function. En: Salloway SP, Malloy PF, Duffy JD, editores. The frontal lobes and neuropsychiatric illness. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2001. p. 15–32.