

R. Ubiría¹ * 
H. Andreu² 
N. Baldaquí² 
C. Díaz Téllez³ 
M. Llobet Farré³ 
A. Morer Liñan^{3,4,5,6} 

1 Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital de La Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.
2 Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.
3 Servicio de Psiquiatría y Psicología infantojuvenil, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.
4 CIBERSAM-ISCIIL, Barcelona, España.
5 Universitat de Barcelona. Barcelona, España.
6 Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica-IDIBAPS. Barcelona, España.

* AUTOR DE CORRESPONDENCIA

R. Ubiría
Correo: rubiria@santpau.cat

Hebefrenia Autística en 2023: a propósito de un caso clínico

Autistic hebephrenia in 2023, regarding a clinical case

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de un varón de 15 años con diagnóstico final de esquizofrenia, mediante el cual se realiza un análisis de los fundamentos de la psiquiatría clásica, particularmente en relación a los autores que abordaron fenomenológicamente los cuadros de psicosis iniciados en la juventud, específicamente la hebefrenia. Aunque el concepto de hebefrenia ha dejado de ser reconocido como un subtipo separado de la esquizofrenia en las clasificaciones actuales, se examina el enfoque clásico para contextualizar y fundamentar el abordaje clínico de un caso reciente. Se describirán las características clínicas del concepto clásico de hebefrenia, incluyendo la aparición temprana en la pubertad, la sucesión de estados afectivos con carácter oscilante, el deterioro cognitivo rápido y la presencia de fenómenos productivos como delirios y alucinaciones accesorios y cambiantes en relación a los estados de ánimo. Además, se menciona la variante de hebefrenia autística caracterizada por aislamiento, apatía, respuestas escuetas e inadecuadas, falta de iniciativa y síntomas depresivos como distimia con agitación.

ABSTRACT

The clinical case of a 15-year-old male with a final diagnosis of schizophrenia is presented, through which an analysis of the fundamentals of classical psychiatry is carried out, particularly in relation to authors who phenomenologically approached psychosis cases initiated in youth, specifically hebephrenia. Although the concept of hebephrenia is no longer recognized as a separate subtype of schizophrenia in current classifications, the classical approach is examined to contextualize and substantiate the clinical approach to a recent case. The clinical characteristics of the classical concept of hebephrenia will be described, including early onset in puberty, the succession of oscillating affective states, rapid cognitive decline, and the presence of productive phenomena such as accessory delusions and hallucinations that change in relation to mood states. In addition, the autistic variant of hebephrenia is mentioned, characterized by isolation, apathy, brief and inadequate responses, lack of initiative, and depressive symptoms such as dysthymia with agitation. While it is important to

Si bien es importante tener en cuenta que el concepto de hebefrenia no es reconocido como subtipo en las clasificaciones actuales del DSM-5 o la CIE-11, este análisis permite comprender las perspectivas históricas y los enfoques fenomenológicos utilizados en el pasado, que nos pueden ayudar en la actualidad.

Palabras clave: Hebefrenia, diagnóstico, psicopatología, esquizofrenia, adolescentes, niños, psicosis de inicio temprano, trastornos del neurodesarrollo.

bear in mind that the concept of hebephrenia is not recognized as a subtype in current classifications such as those of the DSM-5 or the ICD-11, this analysis allows us to understand historical perspectives and phenomenological approaches used in the past, which can assist us in the present.

Keywords: Hebephrenia, course, diagnosis, psychopathology, schizophrenia, adolescents, children, early onset psychosis, neurodevelopmental disorders.

INTRODUCCIÓN

La psicosis en la población adolescente representa un desafío de considerable importancia. El enfoque diagnóstico y el manejo terapéutico de la esquizofrenia en adolescentes son complejos y requieren una detección temprana y una intervención oportuna para minimizar su impacto en el desarrollo y la vida del individuo, pudiendo comportar la demora en el diagnóstico y en el tratamiento consecuencias negativas significativas para los pacientes (1,2).

El término "hebefrenia" fue introducido por Ewald Hecker en 1871 para describir un tipo de psicosis de inicio en la adolescencia caracterizada por comportamiento desorganizado, afecto inapropiado y pensamiento desorganizado (3). Aunque la hebefrenia se consideró durante mucho tiempo una variante de la esquizofrenia, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición (DSM-5), eliminó los subtipos de la esquizofrenia que estaban presentes en la edición anterior (DSM-IV-TR). Según el DSM-5, los subtipos de esquizofrenia, incluida la hebefrenia, no son útiles para el diagnóstico o el tratamiento porque no tienen validez predictiva ni influyen en el pronóstico o la elección del tratamiento. En lugar de los subtipos, el DSM-5 presenta una escala dimensional para clasificar la gravedad de los síntomas positivos, negativos, desorganizados, y otros en la esquizofrenia (4).

Por su parte, la Clasificación Internacional de Enfermedades en su última versión (CIE-11)

también ha eliminado los subtipos de esquizofrenia. Sin embargo, la versión anterior, CIE-10, describe la hebefrenia como un subtipo específico de esquizofrenia, que destaca por sus características particulares. Los cambios afectivos abruptos y el comportamiento errático son prominentes en este subtipo, y su curso suele evolucionar hacia síntomas "negativos", que incluyen aplanamiento afectivo, pérdida de voluntad, y deterioro social y ocupacional (4).

En general, los pacientes con hebefrenia frecuentemente manifiestan un comportamiento y pensamiento desorganizados, con emociones que suelen ser inapropiadas o aplanadas, lo cual dificulta su interacción con el entorno y agudiza el impacto de la enfermedad en su calidad de vida (5).

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

El caso clínico a tratar es el de un varón de 15 años ingresado por primera vez en la sala de agudos de psiquiatría infanto-juvenil. El motivo de su ingreso es la presencia de un cuadro de alteración conductual que ha evolucionado lentamente durante los últimos cuatro años, con un agravamiento notorio en las últimas semanas previas al ingreso.

El paciente es el mayor de dos hermanos, con un hermano menor de 9 años. Actualmente se encuentra en cuarto año de educación secundaria obligatoria, y su rendimiento escolar ha empeorado significativamente en los últimos años, siendo desde siempre regular. Respecto a su historial médico,

12

presenta poliquistosis renal autosómica dominante, un trastorno heredado por línea materna, y el síndrome de Wolf-Parkinson-White, por el cual fue sometido a cirugía a los tres años.

En cuanto al neurodesarrollo, el paciente alcanzó los hitos correspondientes en tiempo y forma, pero sus padres notaron ciertas particularidades durante sus primeros 12 meses de vida. Mostraba selectividad alimentaria, era propenso a los berrinches, parecía inconsolable y rígido, y presentaba sensibilidad al ruido y al tacto. Además, parecía tener un umbral de dolor más alto de lo normal, no manifestando quejas o malestar después de caídas accidentales o lesiones.

El primer contacto del paciente con los servicios de salud mental fue a la edad de 3 años, debido a dificultades para relacionarse con otros niños y a una actitud retraída en el colegio, objetivadas durante el primer curso de educación infantil. Sin embargo, no se llegó a un diagnóstico y se descartaron trastornos del neurodesarrollo.

A los 11 años, el paciente vuelve a consultar con psiquiatría del Centro de Salud Mental Infanto-juvenil de referencia, esta vez debido a cambios de humor bruscos y una creciente reticencia social. Adicionalmente, expresa constantes preocupaciones obsesivas, principalmente en torno a su salud mental y al paso del tiempo. El paciente describe sentir que el tiempo pasa rápidamente y por ello comienza a tomar fotos de manera recurrente para mantener los recuerdos. Sus padres también notaron períodos de apatía, seguidos por momentos de irritabilidad y agitación, para finalmente presentar un estado ansioso-depresivo.

El paciente comenzó a mostrar anhedonia marcada, lo que afectaba su rendimiento académico y su adaptación en la escuela. Fue diagnosticado de un episodio depresivo y se le prescribió un tratamiento antidepressivo con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. A pesar del tratamiento, no se observaron mejoras significativas en su cuadro clínico.

En los últimos años, el paciente había mostrado un aumento en la frecuencia y duración de los períodos de anhedonia, llevándole a faltar a la escuela y a aislarse cada vez más en su habitación. Su retraimiento social, irritabilidad y ansiedad se habían acentuado, con pérdida de interés en diversas

actividades. Además, comenzó a hacer fugas del hogar sin motivo aparente, con largas caminatas sin un sentido claro, y a encerrarse en el baño durante largos períodos de tiempo. En dichos momentos de encierro, se observó una tendencia al bloqueo del pensamiento y una actitud ensimismada, evidenciada por la falta de contacto visual sostenido y respuestas sin sentido. Se acentuaron los momentos de angustia, iniciando a verbalizar ideas de muerte, ideas de referencia, predominando un discurso vacío, sin concluir un pensamiento de manera precisa, con cada vez menor resonancia afectiva. Asimismo, presentaba momentos de agitación con heteroagresividad.

Finalmente, en las dos semanas previas a su ingreso hospitalario, se evidenciaron alucinaciones auditivas y visuales, y una conducta desorganizada con manierismos, por lo que es derivado al servicio de urgencias. Al ingresar, presentaba movimientos descoordinados y torpes, una marcha irregular y manierismos prominentes.

Al ingreso, se llevó a cabo una evaluación neurológica completa que incluyó pruebas complementarias como electroencefalograma, resonancia magnética cerebral, analíticas específicas y valoración genética, solicitando *microarrays*. En el estudio de *microarrays* (para el que previamente se obtuvo el consentimiento informado del paciente y su familia) no se observaron variaciones en el número de copias catalogadas como patogénicas o de naturaleza no polimórfica. Asimismo, en el estudio de anticuerpos de superficie neuronal, no se detectó inmunorreactividad compatible con la presencia de anticuerpos antineuropilos. En cuanto a los parámetros neurometabólicos, se determinó que la concentración plasmática de guanidinoacetato y creatina se encuentra dentro del rango de referencia, lo cual indica un metabolismo normal en este aspecto. En relación a los aminoácidos, vitaminas y nucleótidos, el perfil plasmático de aminoácidos no presentó alteraciones significativas, lo que sugiere un equilibrio adecuado en los niveles de estos compuestos en el organismo. Estos hallazgos de la valoración neurológica y las pruebas complementarias brindan información importante sobre el estado del paciente en relación a su función neurológica y el metabolismo cerebral. Los resultados sugieren que no hay alteraciones estructurales significativas en el sistema nervioso central y que

los parámetros neurometabólicos, aminoácidos, vitaminas y nucleótidos se encuentran dentro de los rangos normales.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se comenzó con paliperidona a una dosis diaria de hasta 3 mg. Sin embargo, este tratamiento tuvo que interrumpirse después de 72 horas debido a la aparición de síntomas extrapiramidales, acatisia, mayor inquietud y un aumento en los manierismos. Posteriormente, se optó por iniciar gradualmente el tratamiento con olanzapina, con una dosis diaria de hasta 15 mg, y se observó una buena tolerancia. Además, se decidió agregar propranolol a razón de 30 mg al día, dividido en tres tomas, debido a la persistencia de una inquietud elevada.

Tras varios días de aislamiento en su habitación desde su ingreso, empezó a mostrarse más activo tras iniciar el tratamiento. Sin embargo, mantenía una postura estática, ensimismada, y continuaba presentando autorreferencialidad y cierta alteración del curso del pensamiento. Debido a la persistencia de estos síntomas, se decide iniciar clozapina 25mg/día, para cambiar de antipsicótico gradualmente. De forma progresiva, se produjo una disminución significativa en la frecuencia e intensidad de los síntomas positivos. Además, se observó una mejoría en su funcionamiento social, pudiendo sostener el contacto visual y compartir espacios comunes con otras personas, persistiendo de todos modos conductualmente desapercibido, con actitud indiferente y pasiva. Después de un mes de hospitalización, el paciente fue derivado al hospital de día de referencia. Allí, la dosis de clozapina ha alcanzado los 100 mg/día, retirando progresivamente la olanzapina hasta su interrupción. A medida que el tratamiento con clozapina ha progresado, se ha observado una mejora en la capacidad de concentración del paciente, en el curso de su pensamiento, así como en una disminución de la desorganización conductual y de los movimientos anormales, y una mejora en su capacidad para llevar a cabo actividades diarias de manera más autónoma. Si bien la respuesta favorable a la clozapina ha sido notable, todavía existen aspectos pendientes de valorar con la evolución del paciente, como el aplanamiento afectivo y la anhedonia, las cuales persisten de forma moderada.

DISCUSIÓN

El caso clínico expuesto representa un caso de un varón de 15 años con un inicio insidioso y fluctuante de síntomas psiquiátricos que culminó en un cuadro que se ajusta al subtipo de esquizofrenia conocido como Hebefrenia. Kleist y Leonhard en 1945 fueron quienes se enfocaron en el estudio y clasificación de las hebefrenias, dividiéndolas en cuatro subtipos: necia, depresiva, apática y autística. Esta contribución permitió una mayor comprensión y diferenciación de las distintas presentaciones clínicas (6). En relación al caso clínico, el paciente presenta signos de retraimiento social, dificultades para relacionarse, pensamiento desorganizado, y alteración conductual como aislamiento y ensimismamiento. Este caso clínico nos ofrece una valiosa oportunidad para explorar el concepto de hebefrenia, especialmente en su subtipo autístico, y cómo se relaciona con nuestra comprensión actual de la esquizofrenia y su abordaje.

En la práctica clínica, la identificación de características hebefrénicas puede guiar hacia tratamientos más específicos, como la elección de antipsicóticos atípicos y la implementación de terapias cognitivas conductuales y estrategias de manejo de síntomas específicos (7). En cuanto a la importancia de este caso en particular, se hace evidente la necesidad de una detección temprana de los síntomas psicóticos y la intervención inmediata, dada la evolución larvada de los síntomas en este paciente y su impacto en el desarrollo personal, social y académico.

El hecho de que se haya eliminado el término "hebefrenia" de las principales guías de diagnóstico no significa que este concepto haya perdido completamente su valor. En el contexto de la esquizofrenia de inicio temprano, por ejemplo, los síntomas que caracterizaban a la hebefrenia pueden ser muy prominentes. Asimismo, hay evidencia de que estos síntomas, junto con la edad temprana de inicio, pueden asociarse con un peor pronóstico (8).

La hebefrenia autística puede seguir siendo útil para describir una subpoblación específica de individuos con esquizofrenia. Según los autores, estos individuos tienden a aislarse, predominando una actitud ausente y proporcionan respuestas

14

escuetas y a veces inapropiadas al entorno. Aunque estos rasgos pueden ser similares a los observados en los trastornos del espectro del autismo (TEA), también pueden estar presentes en personas con esquizofrenia, particularmente aquellas con un inicio temprano de la enfermedad (9). El autismo y la esquizofrenia, son trastornos distintos con diferentes criterios diagnósticos (10,11,12). Sin embargo, ha habido un considerable solapamiento y confusión en la historia de la psiquiatría con respecto a estas dos condiciones. Eugen Bleuler, quien acuñó el término "esquizofrenia", usó originalmente el término "autismo" para describir la tendencia de los individuos con esquizofrenia a retirarse a un mundo de fantasía (13). Este "autismo" de Bleuler no es el mismo que el TEA, como se define hoy en día.

El abordaje terapéutico de la esquizofrenia de inicio temprano puede ser un desafío. En lo que respecta al tratamiento, los antipsicóticos atípicos, como la olanzapina y la clozapina, han demostrado ser eficaces en el manejo de los síntomas de la esquizofrenia (14). En el caso de este paciente, se inició tratamiento con olanzapina, sin embargo, debido a la persistencia de los síntomas negativos, se decidió iniciar con clozapina.

La clozapina es considerada un fármaco de elección en casos de esquizofrenia resistente al tratamiento (15). En adolescentes, el uso de clozapina puede ser de particular beneficio, debido a la naturaleza temprana y crónica del inicio de la enfermedad (16). Aunque la clozapina es generalmente reservada para casos resistentes al tratamiento debido a su perfil de efectos secundarios, su eficacia en mejorar los síntomas y prevenir las recaídas puede superar estos riesgos en algunos pacientes jóvenes (17-18). Según un metanálisis, la clozapina fue más efectiva que los antipsicóticos de primera y segunda generación para tratar la esquizofrenia resistente al tratamiento (15). Una revisión reciente describió que la clozapina era superior en eficacia a otros antipsicóticos en el manejo de la esquizofrenia de inicio temprano y que las mejoras en los síntomas generales se mantenían a lo largo del tiempo (16). En otro estudio prospectivo y aleatorizado, la combinación de la terapia electroconvulsiva (TEC) y la clozapina resultó en una reducción rápida y sustancial de los síntomas psicóticos en pacientes con esquizofrenia resistente a la clozapina (19). En

resumen, en términos de tratamiento la clozapina parece ser una opción prometedora para este grupo de pacientes, aunque se necesitan más investigaciones para optimizar su uso (14).

CONCLUSIONES

La hebefrenia o esquizofrenia desorganizada, fue considerada como un tipo de Esquizofrenia que describe un patrón de curso psicopatológico, caracterizándose por su aparición temprana, usualmente en la adolescencia, incluyendo síntomas de desorganización en el pensamiento y del comportamiento, dificultades para relacionarse, y la presencia de síntomas negativos (11). Si bien el término "hebefrenia" ya no se utiliza en los manuales DSM-5 ni CIE-11, este concepto histórico puede seguir proporcionando una valiosa perspectiva en nuestra comprensión de la esquizofrenia de inicio temprano.

La hebefrenia puede representar un concepto interesante en la práctica clínica de la psiquiatría, que puede aportar un enfoque más preciso en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos psicóticos. La importancia de la identificación de este subtipo radica en sus particularidades clínicas y su curso clínico, el cual suele ser crónico y con una evolución más desfavorable en comparación con otros subtipos de esquizofrenia (20, 21).

En conclusión, este caso ilustra los desafíos asociados con el manejo de la esquizofrenia de inicio temprano y destaca la importancia de una mayor investigación para mejorar la comprensión de la esquizofrenia y los trastornos del espectro esquizofrénico en la población adolescente.

FINANCIACIÓN

El trabajo ha sido realizado sin financiación.

CONTRIBUCIONES

Rocío Ubiría y Helena Andreu se encargaron de escribir el primer borrador y posteriormente la versión final del artículo, así como de la revisión de la literatura. Todas las autoras han contribuido en la intervención clínica del caso y en la aceptación de la versión final del documento.

CONFLICTOS DE INTERESES

Las autoras declaran que no existe conflictos de intereses relacionados con este reporte de caso. No hay relaciones financieras, personales o profesionales que puedan percibirse como influencias potenciales en los resultados o conclusiones presentados en este artículo.

Es importante destacar que el abordaje del caso se llevó a cabo con la máxima objetividad y adhesión a la integridad científica. El enfoque principal de los autores fue generar datos confiables que contribuyan al cuerpo existente de conocimiento en el campo, sin influencias externas que puedan comprometer la validez de la información reportada.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a las personas e institución que contribuyó en el proyecto y que llevaron adelante el abordaje del paciente al cual se hace referencia. En particular, agradecer al Servicio de Psiquiatría Infanto-Juvenil del Hospital Clinic de Barcelona. Además, agradecemos el apoyo y la asistencia brindada por la Dra. Inmaculada Baeza, que con su experiencia y orientación garantizó la precisión del trabajo con su estímulo continuo durante todo el proceso.

También deseamos extender nuestro sincero agradecimiento a los participantes que ofrecieron su tiempo y compartieron sus valiosos conocimientos, lo que hizo posible este trabajo, por su disposición para participar y proporcionar los datos necesarios. Y, sobre todo, agradecemos enormemente a la familia del paciente el consentimiento para comunicar el caso.

REFERENCIAS

1. Kelleher I, Connor D, Clarke MC, Devlin N, Harley M, Cannon M. Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Psychol Med.* 2012 Sep;42(9):1857-63. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002960>
2. Remschmidt H, Theisen F. Early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2012;66(1):63-9. <https://doi.org/10.1159/000339375>.
3. Hecker E. (1871). Die Hebefrenie: Ein Beitrag zur klinischen Psychiatrie. *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin,* 52(2), 394–429. <https://doi.org/10.1007/BF02329963>
4. World Health Organization. (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines.* Geneva: World Health Organization.
5. Peralta, V., Cuesta, M. J. (2001). How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Schizophrenia Research,* 49(3), 269–285. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(00\)00071-2](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00071-2)
6. Vallejo Nágera J. A. *Tratado de psiquiatría.* Salvat, Madrid, 1945.
7. Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., ... & Miettunen, J. (2013). A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin,* 39(6), 1296-1306. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs130>
8. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update. *Molecular Psychiatry.* <https://doi.org/10.1038/mp.2011.153>
9. Leonhard K. (1979). *The classification of endogenous psychoses.* Irvington. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1992 Aug;60(8):296-304. <https://doi.org/10.1055/s-2007-999149>.
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.).* Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
11. Goldberg JF, Calabrese JR, Saville BR, Frye MA, Ketter TA, Suppes T, et al. ICD-10 diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *Journal of clinical psychiatry.* 2009;70(4): 458-66. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04381>
12. Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11), Organización Mundial de la Salud (OMS) 2019/2021, <https://icd.who.int/browse11>
13. Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias.* New York: International

16

- Universities Press. *Schizophr Bull.* 2011; 37(3): 471-9. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr016>.
14. Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P. (2015). Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM. https://www.ciberisciii.es/ficheros/SAM/Gu%C3%ADaPEPinfanciaAdolescencia_v5.0.pdf
 15. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2016 Nov;209(5): 385-92. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.177261>
 16. Pagsberg AK, Tarp S, Glintborg D, Stenstrøm AD, Fink-Jensen A, Correll CU, Christensen R. Acute antipsychotic treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2020;59(3): 353-66. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.04.025>
 17. Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2010;30(3): 253-60. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181d052b3>
 18. Schimmelmann BG, Walger P, Schultze-Lutter F. (2021). The Significance of At-Risk Symptoms. *Can J Psychiatry.* 2013;58(1): 32-40. <https://doi.org/10.1177/070674371305800107>
 19. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, Kane JM, Sanghani S, Goldberg TE, John M, Mendelowitz A. Electroconvulsive Therapy Augmentation in Clozapine-Resistant Schizophrenia: A Prospective, Randomized Study. *Am J Psychiatry.* 2015;172(1): 52-8. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060787>
 20. Walker EF, Bollini AM. Pubertal neurodevelopment and the emergence of psychotic symptoms. *Schizophrenia Research.* 2002;54(1-2):17-23. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00353-4](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00353-4)
 21. Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, Khalsa HMK, Sanchez-Toledo JP, Zarate C, Maggini C. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability. *Schizophrenia Research.* 2008;98(1-3): 6-15. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.08.019>