

# Funcionamiento premórbido por género y su relación con la duración de la psicosis no tratada (DPNT) en el primer episodio psicótico

A. Fresán<sup>a</sup>, R. Apiquian<sup>a</sup>, R. E. Ulloa<sup>b</sup>, C. Loyzaga<sup>a</sup>, H. Nicolini<sup>a</sup> y L. Gómez<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Subdirección de Investigaciones Clínicas. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

<sup>b</sup>Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro. <sup>c</sup>Departamento de Bioestadística. Dirección de Servicios Clínicos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Tlalpan. México

## Premorbid functioning by gender and its relationship with duration of untreated psychosis in first psychotic episode

### Resumen

**Introducción.** Existen dos fenotipos para los trastornos psicóticos sustentados en el funcionamiento premórbido y probablemente relacionados con la duración de la psicosis no tratada (DPNT). El objetivo del estudio fue establecer las diferencias de género en las características clínicas, el funcionamiento premórbido y su relación con la DPNT en pacientes con primer episodio psicótico.

**Métodos.** Se incluyeron 77 pacientes en su primera admisión a un servicio de psiquiatría. Se realizó una evaluación clínica con la PANSS, Escala Calgary de Depresión, Escala de Hamilton de Depresión y Escala de Evaluación de Manía y la Escala de Ajuste Premórbido para evaluar el funcionamiento premórbido.

**Resultados.** No hubo diferencias entre hombres y mujeres en la severidad clínica. Los hombres mostraron mayor deterioro en su funcionamiento premórbido. Los pacientes con DPNT corta (<28 semanas), en comparación con los que tuvieron DPNT larga (>28 semanas), presentaron un mejor funcionamiento premórbido.

**Conclusión.** La DPNT está determinada por el nivel de funcionamiento premórbido y es posible que los hombres, al presentar con mayor frecuencia un bajo funcionamiento premórbido, tardan más en buscar atención especializada para recibir un tratamiento específico prolongando la DPNT.

**Palabras clave:** Primer episodio psicótico. Género.

Funcionamiento premórbido. Duración de la psicosis no tratada.

### Summary

**Introduction.** There are two phenotypes proposed for the psychotic disorders based on premorbid functioning and probably related with the duration of untreated psychosis (DUP). The aim of this study was to compare the clinical features, premorbid functioning and its relationship with DUP by gender in a group of first episode psychosis patients.

**Methods.** We included 77 patients in their first admission to a psychiatric facility. A clinical evaluation was performed with the PANSS, Calgary Depression Scale, Hamilton Depression Scale and Mania Rating Scale. Premorbid functioning was rated with the Premorbid Adjustment Scale.

**Results.** There were no clinical differences between men and women. Men had greater impairment in their premorbid functioning. Patients with short DUP (< 28 weeks) showed better premorbid functioning compared to those with long DUP (>28 weeks).

**Conclusion.** Duration of untreated psychosis is determined by premorbid functioning and it is possible that male patients, who show a higher frequency of poor premorbid functioning, have a longer delay in seeking treatment, that conditions a longer duration of untreated psychosis.

**Key words:** First episode psychosis. Gender. Premorbid functioning. Duration of untreated psychosis.

## INTRODUCCIÓN

El inicio de un episodio de esquizofrenia se ha basado en la aparición de los primeros síntomas psicóticos<sup>1</sup> du-

rante la adolescencia tardía o en la adultez temprana. Sin embargo, se ha establecido que existen cambios del funcionamiento que preceden al inicio de las fases prodrómica y psicótica de la enfermedad.

La evidencia actual respecto al deterioro temprano en el funcionamiento del individuo que padece esquizofrenia proviene de las investigaciones centradas en el estudio del funcionamiento premórbido<sup>2</sup>. El funcionamiento premórbido se define como el ajuste psicosocial del individuo en las áreas escolar, laboral, social y de relaciones interpersonales anterior a la aparición de síntomas

Correspondencia:

Rogelio Apiquian  
Subdirección de Investigaciones Clínicas  
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente  
Calz. México-Xochimilco, 101  
14370 Tlalpan (México, D.F.)  
Correo electrónico: apiquian@imp.edu.mx

psicóticos como alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento o trastornos del comportamiento en donde los síntomas no son producto de una causa orgánica<sup>3</sup>. Un bajo funcionamiento premórbido se refiere al deterioro en la adaptación del individuo en estas áreas. El funcionamiento premórbido abarca un período de 6 meses antes de la aparición de los síntomas psicóticos o 6 meses antes de la primera hospitalización o contacto con un servicio especializado de psiquiatría<sup>3</sup>. Uno de los mayores problemas metodológicos al determinar el funcionamiento premórbido es su evaluación con escalas que únicamente valoran la adolescencia tardía o la adultez temprana<sup>46</sup>, etapas donde generalmente se manifiestan los síntomas psicóticos que condicionan un bajo funcionamiento, por lo que es importante la evaluación de etapas tempranas del ciclo vital, como la infancia y adolescencia temprana para determinar el funcionamiento premórbido<sup>2</sup>.

Los estudios de pacientes que cursan con primer episodio psicótico facilitan la evaluación del funcionamiento premórbido y su relación con otras variables clínicas, ya que permiten la observación directa de las fases tempranas de la enfermedad.

Se ha establecido que en comparación con las mujeres, los hombres presentan un bajo funcionamiento premórbido, asociado a un mayor índice de síntomas negativos y un mayor intervalo entre el inicio de los síntomas psicóticos y la hospitalización<sup>2,7,10</sup>. Por otro lado se ha observado que algunos pacientes con esquizofrenia presentan un marcado deterioro en el funcionamiento premórbido durante la adolescencia tardía, condicionado probablemente por los cambios conductuales que se observan en la infancia. Estos cambios no se observan en los pacientes con psicosis afectivas<sup>11</sup>. Se han propuesto dos diferentes fenotipos de la esquizofrenia: el primero se caracteriza por un bajo funcionamiento premórbido y el segundo por un buen funcionamiento premórbido<sup>12</sup>.

Recientemente se ha establecido la duración de la psicosis no tratada (DPNT) como un factor pronóstico. La DPNT se refiere al intervalo de tiempo entre la aparición de los síntomas psicóticos y el inicio de un tratamiento adecuado (equivalencia a 5 mg/día de haloperidol durante 4 semanas)<sup>13</sup>. Los pacientes que presentan una DPNT larga (>54 semanas) tienden con mayor frecuencia a ser hombres, a tener síntomas negativos y bajo funcionamiento premórbido en la adolescencia tardía y en la etapa adulta<sup>14</sup>.

El objetivo del presente estudio fue establecer las diferencias de género en las características clínicas y el funcionamiento premórbido, así como su relación con el período de psicosis no tratada en un grupo de pacientes mexicanos con primer episodio psicótico.

## MÉTODOS

### Muestra

Se incluyeron 77 pacientes durante un período de 36 meses, que acudieron de forma consecutiva a los servicios de consulta externa, urgencias y hospitalización,

con primer episodio psicótico definido como su primer contacto en la vida con un servicio especializado de psiquiatría debido a su cuadro psicótico actual<sup>15</sup>. Los pacientes fueron agrupados en psicosis no afectivas (esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, psicosis reactiva breve y psicosis inespecífica) y psicosis afectivas (depresión psicótica y trastorno bipolar con síntomas psicóticos) de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV<sup>16</sup> y con una edad entre 15 y 65 años. Todos los pacientes y uno de sus familiares aceptaron participar en el estudio por medio de un consentimiento informado y escrito. Se excluyeron a los pacientes que habían recibido atención psiquiátrica debido a problemas similares al actual, así como aquellos que habían recibido tratamiento con antipsicóticos durante más de un mes antes de su inclusión en el estudio.

La muestra consistió en 40 hombres (51,9%) y 37 mujeres (48,1%), con una edad promedio de  $27,8 \pm 9$  años (rango: 15-58). La mayoría de los pacientes se encontraba sin pareja en el momento del estudio ( $n = 56$ , 72,7%), predominando los sujetos pertenecientes a los niveles socioeconómicos bajo y medio (49,4 y 48,1%, respectivamente). Más de la mitad de los pacientes tenía algún tipo de ocupación ( $n = 48$ , 62,3%). La escolaridad promedio fue de 11 años  $\pm 2,82$  (rango: 6-19 años). Al inicio del estudio, 39 (50,6%) pacientes estaban hospitalizados, el resto acudió al servicio de consulta externa.

### Instrumentos y procedimiento de evaluación

El diagnóstico inicial se efectuó con los cuestionarios para la evaluación clínica en neuropsiquiatría (SCAN)<sup>17-19</sup>.

Se registraron los datos sociodemográficos de cada uno de los pacientes, para lo cual se utilizó un instrumento *ad hoc* diseñado previamente<sup>20</sup>. La recolección de datos se hizo por medio de un interrogatorio directo al paciente y sus familiares.

Posteriormente se procedió a evaluar la severidad clínica de cada una de las condiciones diagnósticas incluidas en el estudio mediante escalas clínicas validadas en nuestro medio<sup>21</sup>.

Los síntomas psicóticos se evaluaron con la escala de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia (PANSS)<sup>21,22</sup>. Para la exploración de síntomas depresivos en los pacientes con psicosis no afectivas se utilizó la escala de Calgary de depresión en esquizofrenia<sup>23,24</sup> y en los pacientes con psicosis afectivas la escala de depresión de Hamilton<sup>25</sup>. La severidad de los síntomas de manía de los pacientes con trastorno bipolar se cuantificó con la escala de evaluación de manía<sup>26</sup>.

Para la evaluación del funcionamiento premórbido se empleó la escala de ajuste premórbido (EAP)<sup>3,27</sup>, que está diseñada para evaluar el nivel de funcionamiento en cuatro aspectos: 1. socialización y aislamiento; 2. relaciones de amistad y compañerismo; 3. capacidad para funcionar fuera del núcleo familiar, y 4. capacidad para la vinculación sociosexual a través de cuatro períodos

del ciclo vital: *a*) la infancia (hasta los 11 años); *b*) la adolescencia temprana (12-15 años); *c*) la adolescencia tardía (16-18 años), y *d*) la edad adulta (19 años en adelante). En la sección final de la escala se encuentra una valoración de aspectos globales de funcionamiento general que pretende estimar el nivel más alto de funcionamiento alcanzado por el sujeto antes del inicio del cuadro psicótico. La puntuación de la escala va de 0 a 1, en donde 1 representa el más bajo funcionamiento. La puntuación media de la calificación total de la EAP fue 0,31, punto de corte que se utilizó para dividir la muestra en bajo funcionamiento premórbido y buen funcionamiento premórbido, definición propuesta por Haas y Sweeney<sup>2</sup>.

La duración de la psicosis no tratada (DPNT) se evaluó de acuerdo a los criterios propuestos por Larsen<sup>14</sup> y se definió como el período comprendido entre el inicio de los síntomas psicóticos y el inicio del tratamiento específico con antipsicóticos. El inicio de los síntomas se definió como la presencia de alucinaciones, delirios, suspicacia y trastornos del pensamiento calificados con tres o más puntos de acuerdo a los reactivos P1, P2, P3, P5, P6 y G9 de la escala PANSS; esta información se obtuvo mediante una evaluación retrospectiva teniendo como fuentes de información al paciente y sus familiares.

### Análisis estadístico

La descripción de las características sociodemográficas y clínicas se realizó con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar ( $\pm$ ) para las variables continuas. Se utilizó la chi cuadrado ( $\chi^2$ ) para contrastes categóricos y la *t* de Student en las variables continuas para la comparación entre hombres y mujeres y grupos diagnósticos. Para evaluar la relación entre el nivel de funcionamiento pre-

mórbido, el grupo diagnóstico y la DPNT por género se utilizó la prueba Cochran Mantel-Haenszel con estimación de razón de momios común para tablas de contingencias de tres vías ( $2 \times 2 \times 2$ ). Debido a que la DPNT no tiene una distribución normal, se utilizó la U de Mann-Whitney, prueba no paramétrica, para determinar diferencias por género. La muestra se dividió en DPNT larga y DPNT corta utilizando la mediana como punto de corte, criterio propuesto por otros autores<sup>2,15</sup>.

## RESULTADOS

### Características demográficas y clínicas por género

Las diferencias en las características demográficas y clínicas por género se muestran en la [tabla 1](#).

### Comparación del funcionamiento premórbido por género

Los promedios en la EAP de la muestra fueron los siguientes: infancia  $0,22 \pm 0,16$ ; adolescencia temprana,  $0,25 \pm 0,15$ ; adolescencia tardía,  $0,33 \pm 0,19$ ; edad adulta,  $0,39 \pm 0,22$ ; general,  $0,40 \pm 0,18$ , y total,  $0,31 \pm 0,15$ . El 40,3 % de la muestra reportó un bajo funcionamiento premórbido. Las mujeres presentaron un buen funcionamiento premórbido con mayor frecuencia que los hombres (73 % frente al 47,5 %;  $\chi^2 = 5,18$ ; gl 1,  $p = 0,02$ ).

Se encontraron diferencias significativas en la evaluación del funcionamiento premórbido por género, en donde se observó que los hombres tuvieron un funcionamiento más bajo que las mujeres ([fig. 1](#)).

**TABLA 1. Características demográficas y clínicas por género**

Variable	Hombres (n = 40)	Mujeres (n = 37)	Estadística	Intervalo de confianza (95%)	p
Edad (años)	27,2 (8,4)	28,4 (9,7)	t = 0,58; gl 75	-5,3-2,9	0,56
Solteros*	77,5	67,6	$\chi^2 = 0,9$ ; gl 1		0,32
Desempleo*	42,5	32,4	$\chi^2 = 0,8$ ; gl 1		0,36
Escolaridad (años)	11,4 (3,0)	10,5 (2,4)	t = 1,38; gl 75	-0,38-2,1	0,17
Hospitalización*	37,5	64	$\chi^2 = 5,7$ ; gl 1		0,01
Edad de inicio (años)	26 (8,4)	27,5 (9,8)	t = 0,75; gl 75	-5,7-2,5	0,45
Diagnóstico*					
Psicosis no afectiva	62,3	29,2	$\chi^2 = 7,2$ ; gl 1		0,007
Psicosis afectiva	37,7	70,8			
PANSS					
Positivo	24,2 (4,5)	24,1 (5,5)	t = 0,01; gl 75	-2,2-2,3	0,99
Negativo	20,3 (7,8)	21,5 (7,4)	t = 0,71; gl 75	-4,7-2,2	0,47
General	44,4 (7,9)	47,5 (9,6)	t = 1,58; gl 75	-7,1-0,8	0,11
Total	89,5 (16,7)	93,3 (17,2)	t = 1,00; gl 75	-11,6-3,8	0,32
Escala de Calgary	6,4 (4,3)	4,9 (4,0)	t = 1,20; gl 49	-0,9-3,9	0,23
Escala de Manía	31,7 (7,7)	38,5 (7,0)	t = 1,44; gl 8	-17,5-4,0	0,18
Escala de Hamilton-D	31,2 (5,4)	28,7 (5,7)	t = 0,81; gl 14	-4,1-9,0	0,43

\* Porcentaje (DE).

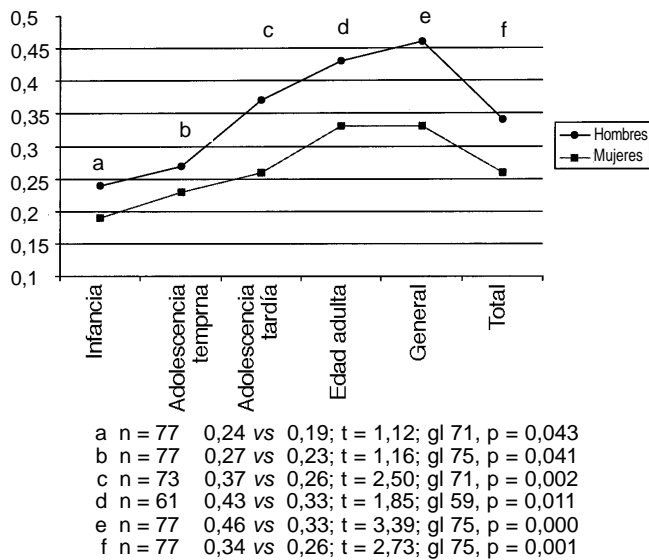


Figura 1. Funcionamiento premórbido por tiempo.

Los resultados de acuerdo al género, grupo diagnóstico y nivel de funcionamiento premórbido se muestran en la tabla 2. Se estableció que los grupos (hombres-mujeres) no fueron diferentes a partir de la prueba de homogeneidad Breslow-Day Tarone ( $\chi^2 = 0,18$ ; gl 1,  $p = 0,66$ ) y se determinó que el riesgo de un bajo funcionamiento premórbido fue diferente por grupos diagnósticos (estimado de la razón de momios = 6,4;  $p = 0,007$ ).

#### Duración de la psicosis no tratada

El promedio de la DPNT de la muestra fue de 60,5  $\pm$  75,3 semanas, con una mediana de 28 semanas (rango: 1-12 semanas); no se encontraron diferencias en la DPNT entre hombres y mujeres (promedio = 70,8  $\pm$  79,4 frente a 49,4  $\pm$  69,9, respectivamente;  $z = -1,66$ ;  $p = 0,09$ ). La DPNT fue mayor en los pacientes con un bajo funcionamiento premórbido en comparación con los que presentaron un buen funcionamiento premórbido (promedio en semanas = 96,1  $\pm$  97,9 frente a 36,5  $\pm$  41,5, respectivamente;  $z = -2,5$ ;  $p = 0,009$ ). No se observaron di-

ferencias entre los pacientes con DPNT larga y corta en la comparación por género y grupo diagnóstico.

Los resultados de acuerdo al género, grupo diagnóstico y nivel de funcionamiento premórbido por DPNT se muestran en la tabla 3. Se estableció que los grupos (hombres-mujeres) no fueron diferentes a partir de la prueba de homogeneidad Breslow-Day Tarone ( $\chi^2 = 0,86$ ; gl 1,  $p = 0,35$ ) y se determinó que el riesgo de un bajo funcionamiento premórbido fue diferente por el tipo de DPNT (estimado de la razón de momios: 2,6;  $p = 0,050$ ).

#### DISCUSIÓN

En este estudio de pacientes con primer episodio psicótico se observaron diferencias entre hombres y mujeres con respecto a algunas variables clínicas y el funcionamiento premórbido. En nuestra muestra predominaron los hombres en el grupo de psicosis no afectiva, hallazgo reportado en otros estudios<sup>2,12</sup>. Sin embargo, otros autores reportan una mayor frecuencia de mujeres<sup>28</sup> y otros una frecuencia de 1:1<sup>29</sup>. Estas diferencias se deben a que en algunos estudios se incluyen solamente pacientes con esquizofrenia, mientras que en el presente estudio se incluyeron pacientes con distintos trastornos psicóticos. No se observaron diferencias en otras características demográficas y clínicas, lo que concuerda con reportes previos<sup>2,10,12,30,31</sup>. Las mujeres fueron hospitalizadas con mayor frecuencia, lo que puede explicarse en primer término porque el diagnóstico de psicosis afectivas fue más común en este género. Se ha propuesto que los síntomas afectivos son reconocidos con mayor frecuencia por los familiares y el mismo paciente como parte de un problema de salud mental condicionando la búsqueda de atención psiquiátrica<sup>29,32,33</sup>.

El bajo funcionamiento premórbido se presentó en el 40% de los pacientes incluidos y el deterioro fue progresivo a través de las etapas del ciclo vital evaluadas con la EAP, como era esperado, debido a que los sujetos eventualmente presentarían el cuadro psicótico. Las etapas de la adolescencia tardía y edad adulta fueron las que mostraron un mayor deterioro en el funcionamiento premórbido, sugiriendo la presencia de los síntomas prodrómicos o el inicio de los primeros síntomas psicóticos debido a la aceleración del proceso fisiopatológico expresado en última instancia como un cuadro psicótico.

TABLA 2. Distribución por género y grupo diagnóstico en el nivel de funcionamiento premórbido

Género	Bajo funcionamiento premórbido n (%)	Buen funcionamiento premórbido n (%)	Razón de momios	Intervalo de confianza 95%
Hombres				
Psicosis no afectiva	20 (64,3)	13 (28,3)	9,23	0,99-85,77
Psicosis afectiva	1 (3,2)	6 (13,0)		
Mujeres				
Psicosis no afectiva	8 (25,8)	12 (26,1)	5,00	0,89-28,7
Psicosis afectiva	2 (6,5)	15 (32,6)		

<sup>2</sup> = 8,53; gl 1,  $p = 0,003$ .

TABLA 3. Distribución por género y nivel de funcionamiento premórbido por DPNT

Género	DPNT larga > 28 semanas n (%)	DPNT corta < 28 semanas n (%)	Razón de momios	Intervalo de confianza 95%
Hombres				
Bajo funcionamiento	13 (34,2)	8 (20,5)	1,80	0,51-6,36
Buen funcionamiento	9 (23,6)	10 (25,6)		
Mujeres				
Bajo funcionamiento	7 (18,4)	3 (7,6)	4,66	0,96-22,46
Buen funcionamiento	9 (23,6)	18 (46,1)		

<sup>2</sup> = 3,99; gl 1, p = 0,046.

El funcionamiento premórbido fue más bajo en los hombres, siendo mayor el deterioro durante la adolescencia tardía y la edad adulta, lo que sustenta las observaciones de un mejor funcionamiento premórbido reportado en las mujeres<sup>10,12,34,35</sup>. El diagnóstico de psicosis no afectiva se relacionó con un bajo funcionamiento premórbido en donde el género no interactúa en esta asociación, ya que el riesgo de un bajo funcionamiento premórbido en presencia de psicosis no afectiva es similar entre hombres y mujeres. Los hallazgos de este estudio son consistentes con la asociación de un bajo funcionamiento premórbido y psicosis no afectivas reportadas por otros autores<sup>11,36,37</sup>.

Algunos datos sugieren una probable asociación entre el género femenino con buen funcionamiento premórbido y DPNT corta y el género masculino con bajo funcionamiento premórbido y DPNT larga<sup>38,39</sup>. En forma similar a estudios previos<sup>10,40,41</sup>, los resultados de este estudio no replicaron la asociación entre la DPNT y el nivel de funcionamiento premórbido por género, la asociación encontrada fue en relación con una DPNT larga y un bajo funcionamiento premórbido, en donde el género no representó una influencia significativa en este hallazgo. Por otro lado, al dividir la muestra en bajo funcionamiento premórbido y buen funcionamiento premórbido se observó que los pacientes con una DPNT mayor a 28 semanas tuvieron un bajo funcionamiento premórbido. Generalmente, la DPNT ha sido evaluada como una variable con distribución normal, cuando en realidad no tiene esta distribución, lo que genera inconsistencias en los distintos datos<sup>42</sup>. Los resultados de nuestro estudio apoyan la heterogeneidad en la DPNT convirtiéndola en una variable dependiente que es determinada por el nivel de funcionamiento premórbido. En consecuencia, un bajo funcionamiento premórbido condiciona una duración de la psicosis no tratada prolongada, e inversamente, un buen funcionamiento premórbido condiciona una DPNT corta.

En resumen, el período previo a la aparición de los síntomas psicóticos es heterogéneo en su duración y se encuentra influenciado por diversos factores, entre los cuales se encuentra el género. La evaluación del funcionamiento premórbido, dividiéndolo en bajo y buen funcionamiento, para contar con una descripción más homogénea del período premórbido es útil para establecer

las diferentes características de los distintos fenotipos propuestos para los trastornos psicóticos<sup>12,43</sup>. En conclusión, la DPNT está determinada por el nivel de funcionamiento premórbido y es posible que los hombres, al presentar con mayor frecuencia un bajo funcionamiento premórbido, tarden más en buscar atención especializada para recibir un tratamiento específico prolongando la DPNT.

Los resultados de este estudio parecen sustentar la hipótesis de que la DPNT no tiene influencia en el pronóstico, sino que es el resultado del nivel de funcionamiento premórbido independientemente del género<sup>44</sup>.

La hipótesis que se tendrá que probar de acuerdo a nuestros hallazgos es que el pronóstico está determinado por el funcionamiento premórbido y no por la influencia de la DPNT. La principal limitación de este estudio fue el número de pacientes incluidos y que fue transversal, por lo que se propone realizar estudios de seguimiento para determinar la influencia de la DPNT y el funcionamiento premórbido en el pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bleuler M. The schizophrenic disorders: long-term patient and family studies. New Haven, CT: Yale University Press, 1978.
2. Haas GL, Sweeney JA. Premorbid and onset features of first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992;18:373-86.
3. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 1982;8:470-84.
4. Philips L. Case history data and prognosis in schizophrenia. *J Nervous Mental Dis* 1953;117:515-25.
5. Goldstein MJ. Further data concerning the relationship between premorbid adjustment and paranoid symptomatology. *Schizophr Bull* 1978;4:236-43.
6. Bromet E, Harrow M, Kasl S. Premorbid functioning and outcome in schizophrenics and non-schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:203-7.
7. Häfner H, Riecher-Rössler A, An Der Heiden W, Maurer K, Fätkenheuer B, Löffler W. Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychol Med* 1993;23:925-40.
8. Häfner H, Maurer K, Löffler W. The epidemiology of early schizophrenia: influence of age and gender on onset and early course. *Br J Psychiatry* 1994;164:29-38.

9. Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, et al. Gender differences in onset of illness, treatment response, course and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152(5):698-703.
10. Larsen TK, McGlashan TH, Moe LC. First-episode schizophrenia: early course parameters. *Schizophr Bull* 1996; 22:2.
11. Foerster A, Lewis S, Owen M, Murray R. Premorbid adjustment and personality in psychosis: effects of sex and diagnosis. *Br J Psychiatry* 1991;158:171-6.
12. Bailer J, Bräuer W, Rey E. Premorbid adjustment as predictor of outcome in schizophrenia: results of a prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:368-77.
13. Larsen TK, McGlashan TH, Johannessen JO, Vibe-Hansen L. First-episode schizophrenia: II. Premorbid patterns by gender. *Schizophr Bull* 1996;22(2):257-69.
14. Larsen TK, Johannessen JO, Opjordsmoen S. First-episode schizophrenia with long duration of untreated psychosis: pathways to care. *Brit J Psychiatry* 1998;172 (Suppl 33):45-52.
15. Keshavan MS, Schooler NR. First-episode studies in schizophrenia: criteria and characterization. *Schizophr Bull* 1992; 18:491-513.
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
17. Wing JK, Babor T, Brugh AT, Bruke J, Cooper JE, Giel R, et al. SCAN schedules for clinical assessment in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:589-93.
18. World Health Organization. Scan schedules for clinical assessment in neuropsychiatry. Schedules. Geneva: WHO, 1992.
19. Vázquez-Barquero JL, Gaité L, Artal J, Diezmanrique JF, Herrera-Castanedo S, Williams Y. Report on the spanish translation of the SCAN, schedules and glossary. Informe a la Organización Mundial de la Salud. Unidad de Investigación en Psiquiatría Social de Cantabria. Santander, 1992.
20. Apiquian R, Páez F, Loyzaga C, Cruz E, Gutiérrez D, Suárez JA, et al. Estudio mexicano sobre el primer episodio psicótico: resultados preliminares, características sociodemográficas y clínicas. *Salud Mental* 1997;20(Suppl):1-7.
21. Apiquian R, Fresán A, Nicolini H. Evaluación de la psicopatología. Escalas en español. Editorial Ciencia y Cultura Latinoamericana, 2000.
22. Herrera-Estrella M, Torner C, González G, Olivares M, Calzada JL, Guzman I, et al. Estudio de confiabilidad de la traducción al español de la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) para valorar esquizofrenia. *Psiquis* 1993; 2(2):47-51.
23. Ortega HA, Gracia S, Imaz B, Pacheco J, Brunner E, Apiquian R, et al. Validez y reproductibilidad de una escala para evaluar la depresión en pacientes esquizofrénicos. *Salud Mental* 1994;17(3):7-14.
24. Ulloa RE. Factores de riesgo para depresión en esquizofrenia y su diagnóstico por medio de la Escala de Calgary. Tesis para obtener el diploma en especialista en psiquiatría. Departamento de Salud Mental, Facultad de Medicina, UNAM, 1996.
25. Senties H. Estudio de validación y confiabilidad de la Escala de Hamilton de Depresión. Comunicación personal.
26. Apiquian R, Páez F, Tapia RO, Fresán A, Vallejo G, Nicolini H. Validez y confiabilidad de la Escala de Manía. *Salud Mental* 1997;20(3):23-9.
27. López M, Rodríguez S, Apiquian R, Páez F, Nicolini H. Estudio de traducción y validación de la Escala de Ajuste Premórbido para pacientes con esquizofrenia. *Salud Mental* 1996;19(Suppl 3):24-9.
28. The Scottish Schizophrenia Research Group. The Scottish first episode schizophrenia study I. Patient identification and categorization. *Br J Psychiatry* 1987;150:331-3.
29. Vázquez-Barquero JL, Cuesta-Núñez MJ, de la Varga M, Herrera Castanedo S, Gaité L, Arenal A. The Cantabria first episode schizophrenia study: a summary of general findings. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91:156-62.
30. Bromet EJ, Schwartz JE, Fenning S, Geller L, Jandorf L, Kovaszny B, et al. The epidemiology of psychosis: the Suffolk county mental health project. *Schizophr Bull* 1992;18 (2):243-55.
31. Tohen M, Stoll AL, Strakowski SM, Glanni L, Mayer FP, Goodwin DC, et al. The McLean first-episode psychosis project: Six month. Recovery and recurrence outcome. *Schizophr Bull* 1992;18(2):273-81.
32. Vázquez-Barquero JL, Herrera-Castanedo S, Gaité L. La entrevista estructurada en psiquiatría. *Rev Asoc Esp Neuropsiquiatría* 1993;13:19-38.
33. Medina-Mora ME, Rascon ML, Tapia R, Mariño MC, Juárez F, Villatoro J, et al. Trastornos emocionales en población urbana mexicana: resultados de un estudio nacional. *Anales 2, VII. Reunión de Investigación, IMP, 1992;48-55.*
34. Bardenstein KK, McGlashan TH. Gender differences in affective, schizoaffective and schizophrenic disorders: a review. *Schizophr Res* 1990;3:159-72.
35. McGlashan TH, Bardenstein KK. Gender differences in affective, schizoaffective and schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1990;16:319-29.
36. Dalkin T, Murphy P, Glazebrook C, Medley I, Harrison G. Premorbid personality in first-onset psychosis. *Br J Psychiatry* 1994;164:202-7.
37. Apiquian R, Páez F, Nicolini H, Ulloa RE, Medina-Mora ME. The Mexican first-episode psychotic study: clinical characteristics and personality traits. *Schizophr Res*, 2000 (en prensa).
38. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:9.
39. Lieberman JA, Jody D, Geisler SH, Alvir JM, Loebel AD, Szymanski SR, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:369-76.
40. Fennig S, Putnam K, Bromet EJ, Galambos N. Gender, premorbid characteristics and negative symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:173-7.
41. McGlashan TH. Early detection and intervention in schizophrenia: Research. *Schizophr Bull* 1996;22(2): 327-45.
42. McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course. *Biol Psychiatry* 1999;46:899-907.
43. Fenton WA, McGlashan TH. Natural history of schizophrenia subtypes I. Longitudinal study of paranoid, hebephrenic and undifferentiated schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:969-77.
44. Verdoux H, Liraud F, Bergey C, Assens F, Abalan F, Van Os J. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res* 2001;49: 231-41.