



Qualitat de vida, adaptació social i estrès en joves amb un primer episodi psicòtic o en risc de psicosi

Laura Ortega Sanz

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI**

Qualitat de vida, adaptació social i estrès en joves amb un primer episodi psicòtic o en risc de psicosi

LAURA ORTEGA SANZ



**TESI DOCTORAL
2020**

Laura ORTEGA SANZ

**QUALITAT DE VIDA, ADAPTACIÓ
SOCIAL I ESTRÈS EN JOVES AMB UN
PRIMER EPISODI PSICÒTIC O EN RISC
DE PSICOSI**

TESI DOCTORAL

Dirigida per:

Dr. Javier Labad Arias i Dra. Elisabet Vilella Cuadrada

Departament de Medicina i Cirurgia



UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI

Reus, Tarragona, Spain

2020



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

FAIG CONSTAR que aquest treball, titulat **“Qualitat de vida, adaptació social i estrès en joves amb un primer episodi psicòtic o en risc de psicosi”**, que presenta **Laura Ortega Sanz** per a l'obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la meua direcció al Departament de Medicina i Cirurgia d'aquesta universitat.

HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado **“Calidad de vida, adaptación social y estrés en jóvenes con un primer episodio psicótico o en riesgo de psiosis”**, que presenta **Laura Ortega Sanz** para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y Cirurgia de esta universidad.

I STATE that the present study, entitled **“Quality of life, social adaptation, and stress in young after a first episode of psychosis or at ultra-high risk of psychosis”**, presented by **Laura Ortega Sanz** for the award of the degree of Doctor, has been carried out under my supervision at the Department Medicine and Surgery of this university.

Tarragona,

El/s director/s de la tesi doctoral
El/los director/es de la tesis doctoral
Doctoral Thesis Supervisor/s

Javier Labad Arias

Elisabet Vilella Cuadrada

A TOTS ELS QUE PATEIXEN

Nada en este mundo debe ser temido...solo entendido.

(Marie Curie)

Una de las definiciones de cordura es la capacidad de diferenciar lo real de lo irreal. Pronto necesitaremos una definición nueva.

(Albert Toffler)

AGRAÏMENTS

AGRAÏMENTS

Al Javier, el meu director de tesi. Perquè em va triar per al seu equip, em va ensenyar, em va encoratjar i em va voler acompanyar en l'elaboració d'aquesta tesi. S'escapa del meu raonament lògic tot el que arribes a saber i la capacitat que tens per investigar, dirigir i assistir. Gràcies per tot. I tot, és molt.

A l'Àrea de recerca de l'Institut Pere Mata: la meva directora de tesi, l' Elisabet , la Lourdes, la Lorena, l'Anabel, el David i el Gerard. No sabeu la inspiració que heu estat per mi, una infermera que volia fer recerca, costés el que costés.

Al Pere Mata: Jordi, Maites, Cristines, Susana i resta de companys de professió, que han estat molts. Perquè ha estat, i sento que sempre serà, la meva casa, i són els ciments des d'on m'he atrevit a enlairar-me en aquesta aventura. Perquè han cregut en mi, i perquè així m'ho han fet sentir des del primer minut. Gràcies pel vostre suport.

A la meva altra casa, la Facultat d'Infermeria. La Dolors Burjalés, la meva mestra, mentora i companya, la meva segona "mama", com a ella li agrada dir. Gràcies per tota la teva ajuda, ànims, suport i ensenyances, i per obrir-me la porta de casa teva i del teu cor. A l'Antonia, la Maria i la Isabel. I per suposat a "Las chicas", per l'equip que fem i que som amb la Dolors al capdavant. I a la resta de companyes de passadís que, i que encara que no anomeni una a una, n'he rebut un gran caliu. Gràcies per arropar-me i tenir sempre una paraula d'ànim per a mi.

Agrair a les companyes *Science* pels nostres inicis en el projecte, pel suport durant i després, des de la distància, i amb qui sempre tindrè un lligam emocional. Quan escric sobre psicosi incipient ho faig sempre amb elles al cap, recordant moments que vam compartir durant 3 anys.

Als pacients que van ser inclosos en aquest estudi, perquè van ser moltes les proves que se'ls van passar, i perquè tot i així van voler col·laborar, en ocasions amb un delicat estat de salut. Van fer un esforç titànic. Gràcies per la vostra generositat.

Als amics de vida: les Laures, la Celia, la Roser, i els amics de tota la vida. Que em perdonin les absències que comporten la elaboració d'una tesi doctoral. Ara toca recuperar el temps perdut, i en tinc moltes ganes. Gràcies per la paciència.

Gracias a mi madre y a mi padre, por ser "mi pepito grillo" y empujarme siempre a más. Porque pese a muchas veces no entender por qué hago las cosas, acaban apoyándome

en casi todo (qué remedio!)...“*Hija mía... ¿y no estás bien como y donde estás... que ahora tienes que cambiar otra vez?*”. Y porque pese a no saber muchas veces por qué me dicen las cosas, acabo entendiéndoles.

A Sara, mi sister, mi incondicional, por su fe en mi, por hacer de padrina, de canguro, de amiga, y lo más importante, de hermana. Os quiero a los tres “muy y mucho”.

A la família *Chuchipandera*, porque sois geniales. Gracias por vuestro interès en todo lo que hago. Y por supuesto, extensible al resto de la família: des de Torrecilla hasta Santander, pasando por Madrid y Zaragoza. Me consta que siempre hay una pregunta que va dirigida a la elaboración de esta tesis... *¿cómo lleva Laura lo suyo?*. Gracias por estar siempre ahí.

Gràcies a sogres, cunyats i família, per la vostra comprensió.

A l'Ariadna, perquè sovint, sense ella saber-ho, he estat a mitges per ella, i tot i així m'ha regalat somriures i experiències brutals. Diríem que aquest projecte va començar a anar de debò quasi el mateix dia que tu vas fer acte de presència en les nostres vides. Gràcies *cuqui*, t'estimo.

Al Gil, perquè l'un sense l'altre no haguéssim pogut assolir moltes de les fites que ens hem proposat en aquesta vida. Ni les conjuntes, ni les individuals (i algunes estan per arribar). Gràcies pel respecte i pel recolzament incondicional en tot, absolutament en tot. Em sento afortunada de tenir-te al meu costat. Junt amb tu i gràcies a tu, he dut a terme dos dels projectes més ambiciosos de la meua vida, l'Ariadna i aquesta tesi. Gràcies. T'estimo infinit.

PRÒLEG

PRÒLEG

Aquesta tesi inclou un recull de tres articles científics. El primer i tercer article, es troben publicats, i el segon acceptat, pendent d'edició i publicació. El fil conductor en tots ells és la funcionalitat social en joves que, o bé presenten un risc de psicosi, o bé ja han patit un primer episodi psicòtic i es troben en les fases inicials de la seva malaltia, la fase més primerenca post-episodi. El primer article està centrat en els joves en risc de psicosi i se'n fa un anàlisi transversal sobre la relació entre la qualitat de vida i la funcionalitat social, i el paper que hi juga l'estrès. Posteriorment, en el segon article, l'anàlisi es centra en els primers episodis i la seva evolució durant el primer any. I per últim, el tercer article, es basa en una visió global d'ambdós grups diagnòstics i la seva relació amb el maltractament infantil, com a factor d'estrès recollit de forma retrospectiva, i l'afectació que aquest esdeveniment en l'edat infantil pot tenir en el funcionament social en presència d'una malaltia mental o, si més no, d'un malestar psíquic. En tots ells l'estrès és un element clau, o bé com a mediador en la funcionalitat dels pacients, o bé com a factor que pot influir negativament en aquesta.

Així, d'alguna forma, a través dels articles es fa un recorregut per les diferents fases de les que es compon un trastorn psicòtic incipient i l'impacte que l'estrès té en la vida dels joves que el pateixen.

ARTICLE 1:

Títol: *Perceived stress mediates the relationship between social adaptation and quality of life in individuals at ultra high risk of psychosis*

Autors: Ortega, Laura; Montalvo, Itziar; Monseny, Rosa; Vilella, Elisabet; Labad, Javier

Revista: Early Intervention in Psychiatry

1a publicació online: Gener 2019.

Publicació format paper: 19 Novembre 2019

Volum: 13 Issue: 6

Pàgines: 1291-1532

DOI: 10.1111/eip.12791

Pròleg

ARTICLE 2:

Títol: *Perceived stress, social functioning and quality of life in first episode psychosis: a 1-year follow-up study*

Autors: Ortega, Laura; Montalvo, Itziar; Monseny, Rosa; Burjalés, Maria Dolors;

Martorell Lourdes; Vilella, Elisabet; Sánchez-Gistau, Vanessa; Labad, Javier

Revista: Early Intervention in Psychiatry

Acceptat: 14 Novembre 2020

ARTICLE 3:

Títol: *Relación entre maltrato infantil y adaptación social en una muestra de jóvenes atendidos en un servicio de intervención precoz en psicosis*

Autors: Ortega, Laura; Montalvo, Itziar; Solé, Monse; Creus Marta; Cabezas, Ángel,

Gutiérrez-Zotes, Alfonso; Sánchez-Gistau, Vanessa; Vilella, Elisabet; Labad, Javier

Revista: Revista de Psiquiatria y Salud Mental

Acceptat: Maig 2020.

Data publicació online: 29 Juny 2020

Volumen: 13 Numero: 3

Pàgines: 131-139

DOI:10.1016/j.rpsm.2020.05.001

ÍNDEX

ÍNDEX

Abreviacions i acrònims	1
Resum de la tesi doctoral	7
1. Introducció	13
2. Fonamentació teòrica i antecedents	17
3. Hipòtesis i Objectius	45
4. Mètodes	49
5. Resultats	57
5.1 Resultats: article 1	59
5.1.1 Introduction	62
5.1.2 Methods	64
5.1.3 Results	66
5.1.4 Discussion	70
5.2 Resultats: article 2	79
5.2.1 Introduction	82
5.2.2 Methods	83
5.2.3 Results	85
5.2.4 Discussion	88
5.3 Resultats: article 3	101
5.3.1 Introducción	105
5.3.2 Material y métodos	105
5.3.3 Resultados	107
5.3.4 Discusión	111
6. Discussió dels resultats	121
7. Conclusions generals	131
8. Bibliografia	135

Index

ABREVIACIONS I ACRÒNIMS

ABREVIACIONS I ACRÒNIMS

QDV	Qualitat de vida
QOL	<i>Quality of Life</i>
PEP	Primer Episodi Psicòtic
FEP	<i>First Episode of Psychosis</i>
RP	Risc de Psicosi
OMS	Organització Mundial de la Salut
UHR	<i>Ultra-high risk</i>
PDSMA	Pla Director de Salut Mental i Addiccions
EMAR	Estat mental d'Alt Risc
BS	Símptomes bàsics
ARMS	<i>At Risk Mental State</i>
IEPA	<i>International Early Psychosis Association</i>
DUP	<i>Duration of Untreated Psychosis</i>
EAAG	Escala d'Avaluació de l'Activitat Global
GAF	<i>Global Assessment of functioning</i>
EVA	Escala visual anàlogica
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th version</i>
SASS	<i>Social Adaptation Self-Scale</i>
MEE	Modelo d'Equacions Estructurals
SEM	<i>Structural Equation Model</i>

RESUM DE LA TESI DOCTORAL

RESUM DE LA TESI DOCTORAL

INTRODUCCIÓ:

La qualitat de vida i el funcionament social han esdevingut bons indicadors per mesurar la millora clínica dels trastorns psicòtics, i han estat àmpliament estudiats en persones amb esquizofrènia. En les primeres fases de la psicosi el funcionament psicosocial i la qualitat de vida romanen sovint deteriorades fins i tot després de la remissió dels símptomes psicòtics, afectant als resultats a llarg termini de la malaltia. És freqüent també que aquest pitjor funcionament estigui present abans de l'aparició del primer episodi psicòtic (PEP), en la coneguda fase prodròmica, fase característica dels subjectes coneguts com Estats Mentals d'Alt Risc (EMAR). Per altra banda, el paper de l'estrès en l'aparició d'un trastorn psicòtic ha estat objecte d'estudi i ha estat conceptualitzat en el que es coneix com el model de vulnerabilitat-estrès per explicar l'etiopatogènesi de l'esquizofrènia: persones amb una predisposició genètica a la malaltia la desenvoluparan o no en funció de la relació amb l'ambient i els successos que esdevinguin al llarg de la seva vida. L'estrès però, també ha estat estudiat en altres vessants i processos que afecten l'evolució de la malaltia, com per exemple en que l'ús d'estratègies d'afrontament negatives davant l'estrès implica l'empitjorament de la qualitat de vida en pacients amb psicosi, o també en el fet que pacients amb psicosi sense ocupació laboral refereixen majors nivells d'estrès que els que treballen, essent la ocupació laboral un element íntimament relacionat amb la qualitat de vida en persones amb psicosi. Alguns elements d'estrès clarament identificats dins dels anomenats esdeveniments vitals estressats, com ara el maltractament infantil, també s'han associat a una pitjor adaptació premòrbita en pacients que han debutat amb alguna malaltia psicòtica.

OBJECTIUS:

L'objectiu principal de l'estudi va ser explorar la relació entre la qualitat de vida i l'adaptació social en joves amb una psicosi incipient i investigar-ne els possibles efectes mediadors de les mesures d'estrès. Per altra banda es pretenia analitzar la correlació entre el maltractament infantil, com a esdeveniment estressant major, i l'adaptació social.

METODOLOGIA:

Aquesta tesi doctoral consta de tres treballs. El primer és un estudi analític observacional i transversal on es van comparar les mesures d'estrès i de qualitat de vida entre un grup

Resum de la Tesi Doctoral

de pacients considerats EMAR atesos en el servei de l'Equip d'Intervenció Precoç i un grup de quaranta controls sans. Posteriorment es va estratificar el grup de joves EMAR en funció de l'adaptació social que presentaven (baixa o normal segons puntuacions en l'escala d'adaptació social SASS) i es va analitzar la qualitat de vida en base a aquesta estratificació. Per últim es va realitzar un anàlisi de mediació per explorar si les mesures d'estrès intervenien en la relació entre l'adaptació social i la qualitat de vida.

El segon, es un estudi observacional i prospectiu on es va mesurar la qualitat de vida, l'adaptació social i les mesures d'estrès de forma basal i a l'any posterior a la presentació d'un PEP. L'evolució de la qualitat de vida es va analitzar en funció de les puntuacions en l'adaptació social. Paral·lelament es van comparar els resultats basals del grup de joves amb un PEP amb un grup de cinquanta-cinc controls sans i també es va mesurar l'efecte de mediació de l'estrès entre l'adaptació social i la qualitat de vida en aquest grup d'estudi.

El tercer es tracta d'un estudi analític observacional i transversal, on es va analitzar la relació del maltractament infantil amb l'adaptació social en totes les seves dimensions, d'un grup de joves amb una psicosi incipient utilitzant un model d'equacions estructurals (MEE), que permet un anàlisi multivariant de diferents subconjunts de variables, a l'hora que permet analitzar la relació causal de variables de diferents grups.

RESULTATS:

Estudi 1.

Els pacients EMAR van reportar taxes d'ocupació laboral més baixes, més estrès, pitjor qualitat de vida i menor adaptació social que els controls sans. La qualitat de vida i l'adaptació social es van associar a les mesures d'estrès. Els subjectes EMAR amb baixa adaptació social van reportar més estrès percebut i pitjor qualitat de vida que els EMAR amb adaptació social normal i que els controls sans. L'estrès percebut va intervenir explicant la relació que s'estableix entre l'adaptació social i la qualitat de vida.

Estudi 2.

Els pacients van reportar una pitjor qualitat de vida, una pitjor adaptació social i més estrès que els controls sans. Els pacients amb un PEP van millorar significativament la qualitat de vida i les mesures d'estrès al llarg de l'any de seguiment, però no l'adaptació social. L'estrès percebut va intervenir en l'associació entre una pitjor adaptació social i una qualitat de vida inferior.

Estudi 3.

Els EMAR van presentar més negligència emocional i pitjor adaptació social comparats amb els PEP. El model d'equacions estructurals (MEE) va mostrar que el maltractament s'associa a una pitjor adaptació social, principalment en dominis que impliquen relacions interpersonals. Quan els símptomes depressius fan de mediadors, és a dir, que expliquen com és la relació que s'estableix entre el maltractament i l'adaptació social, també es veuen afectats els dominis d'oci i treball i interessos socio-culturals.

CONCLUSIONS:

L'adaptació social és menor en els subjectes EMAR que en subjectes sans. Aquesta té un impacte negatiu sobre la qualitat de vida dels joves EMAR. L'associació entre la qualitat de vida i l'adaptació social està influenciada per l'estrès percebut.

En el cas dels joves amb un PEP, l'adaptació social a l'inici pot determinar la qualitat de vida durant el període d'un any posterior a l'inici de la malaltia. Malgrat la millora en la majoria de mesures estudiades en l'any posterior al PEP, els pacients no aconsegueixen el mateix nivell de qualitat de vida que els del grup sense patologia.

Per últim, els antecedents de maltractament infantil influeixen negativament en l'adaptació social de joves amb una psicosi incipient.

1. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

La Organització Mundial de la Salut (OMS) estima que prop de 21 milions de persones en tot el món estan afectades per l'esquizofrènia, la malaltia més comú del grup de les psicosis. L'esquizofrènia es caracteritza per la manifestació de molt diversa simptomatologia entre la que es troben els símptomes positius (deliris i al·lucinacions, que es coneixen com a símptomes psicòtics clàssics); els símptomes negatius (deteriorament en la motivació, reducció en la espontaneïtat de la parla, aïllament social); i el deteriorament cognitiu (pitjor rendiment de les funcions cognitives en els grups de malalts comparats amb controls sans, però amb una gran variabilitat entre els subjectes) (Owen et al., 2016). Els símptomes positius poden remetre en el període de recuperació, sobretot amb la introducció del tractament farmacològic, tot i que en algunes ocasions es mantenen com a símptomes residuals a llarg termini (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009). Els símptomes negatius presenten major estabilitat en el curs de la malaltia i s'associen amb efectes a llarg termini sobre el funcionament social (Owen et al., 2016). Habitualment, l'edat de presentació de la malaltia es situa en l'última etapa de l'adolescència o a l'inici de l'etapa adulta.

En els anys 90 a Espanya, i en els 80 a països com Austràlia o Canadà, es va desenvolupar un creixent interès per les formes primerenques dels trastorns mentals, dedicant un gran volum d'estudis i una major atenció a les fases inicials de l'esquizofrènia. Aquest interès es basà en la hipòtesi de que centrar-se en les fases inicials d'una malaltia tan greu com l'esquizofrènia permetria millorar-ne el seu curs clínic, i conseqüentment, el seu pronòstic (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009). El temps que concorre des de que es presenten els primers símptomes fins que es tracten, conegut com *Duration of Untreated Psychosis* (DUP) és un factor determinant en les taxes de remissió i un factor de pitjor pronòstic en resultats a curt i llarg termini en PEPs i en l'esquizofrènia (Marshall et al., 2005; Penttilä et al., 2014; Schimmelmann et al., 2008). Aquesta nova visió d'atenció a les psicosis primerenques implica la inclusió d'altres paràmetres per a la valoració de la millora i l'efectivitat de les intervencions que es fan servir.

Amb la nova entrada en vigor del nou manual diagnòstic dels trastorns psiquiàtrics (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5*, 2013) de l'*American Psychiatric Association*, també es va fer especial èmfasi en la forma de presentació i en que la psicosi no és exclusiva de l'esquizofrènia, així com en la inclusió de nous diagnòstics que en últims anys havien recobrat importància, com la "Síndrome de psicosi

Introducció

atenuada”. Segons s’especifica en el manual, aquesta nova síndrome requereix de major recerca abans del seu plantejament definitiu com a diagnòstic (Rus-Calafell & Lemos-Giraldez, 2014; Silva & Jerez, 2014).

Tal i com s’esmena anteriorment, una de les àrees que es presenta més alterada a l’inici de la malaltia és la qualitat de vida. La qualitat de vida ha estat un concepte àmpliament estudiat en el camp de les malalties mentals, i concretament de l’esquizofrènia. Una de les aplicacions que té l’estudi de la qualitat de vida rau en sensibilitzar als professionals sanitaris de no limitar-se a atendre la malaltia, la discapacitat o el símptomes, i ocupar-se més de quines implicacions té la malaltia per les persones i quines serien les intervencions més adequades per a cada una d’elles (Grupo de la OMS sobre la calidad de vida, 1996). Malgrat existir gran varietat d’escales que s’han emprat per avaluar la qualitat de vida en pacients amb esquizofrènia i oferir una alta variabilitat entre els estudis, en termes generals, s’han demostrat notables millores quan els tractaments no només es centren en la remissió simptomàtica, si no també en la millora funcional. La falta de consens sobre les millors eines per avaluar la qualitat de vida en pacients esquizofrènics dificulten sovint poder comparar-ne resultats i, conseqüentment, en dificulta la recerca sobre la seva validesa predictiva (Karow et al., 2014). No obstant, les recomanacions sobre els estudis de pacients amb psicosis primerenques o en risc de psicosi apunten la idoneïtat de fer servir resultats sobre la qualitat de vida i el funcionament, que resulten clínicament més rellevants i centrats en els usuaris, així com el seu ús per mesurar l’efectivitat dels programes, en detriment dels resultats sobre el concepte de *transició* (Guloksuz & Van Os, 2018).

A més, l’estrès psicosocial pot contribuir a un menor benestar i a una pitjor qualitat de vida en joves en risc de psicosi, així com també a un pitjor funcionament. Donat que fins el moment no hi havia cap treball publicat al respecte, en aquesta tesi es va plantejar conèixer la relació entre la qualitat de vida i el funcionament social en joves amb malaltia psicòtica emergent que, o bé que havien patit un PEP o bé estaven en risc de patir-lo, i analitzar el paper que podria tenir l’estrès en la percepció que tenen sobre la seva qualitat de vida i el seu funcionament social, cobrint d’aquesta manera una escletxa existent en la literatura referent a aquests dos constructes.

2. FONAMENTACIÓ TEÒRICA I ANTECEDENTS

2. FONAMENTACIÓ TEÒRICA I ANTECEDENTS

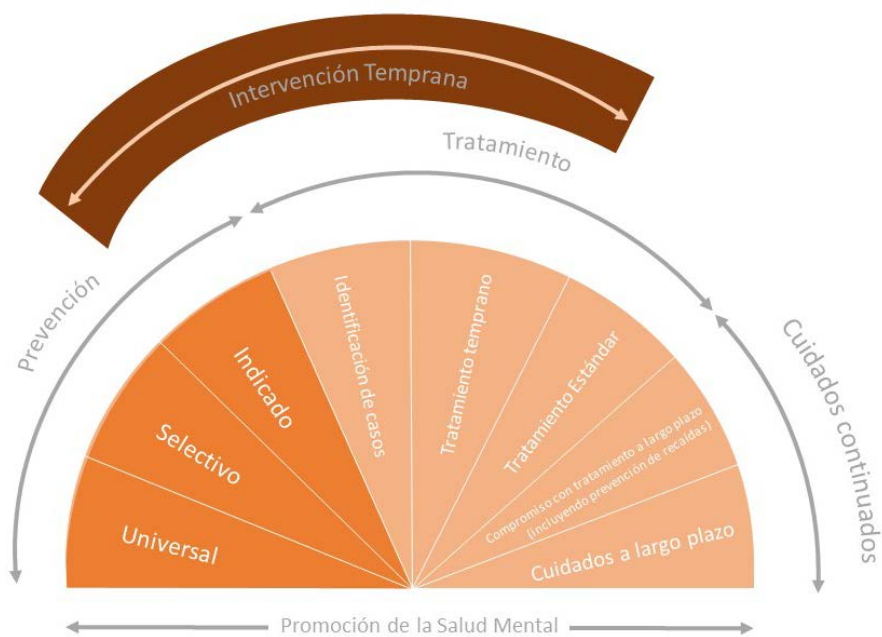
2.1 PSICOSI INCIPIENT I PROGRAMES D'ATENCIÓ PRECOÇ

En els últims 30 anys s'han desenvolupat per tot el món programes d'atenció específica a les psicosis primerenques. La creació de la *International Early Psychosis Association* (IEPA) l'any 1998 a Victòria (Austràlia), va donar resposta a un creixent interès en l'atenció i en la recerca a joves amb psicosis primerenques, i va generar la creació d'una xarxa per a la millora dels serveis i l'augment del coneixement sobre els joves amb malalties mentals emergents. L'any 2005, la OMS juntament amb la IEPA van publicar un consens (Bertolote & McGorry, 2005) on es van recollir les recomanacions per als programes d'atenció i la recuperació de joves amb una psicosi primerenca. El document especifica, per una banda, els resultats a cinc anys vista que un programa eficaç proporcionaria a gent amb una psicosi primerenca i a la seva família, i per l'altra, deu intervencions estratègiques que s'havien identificat com eficaces en el maneig de pacients amb una psicosi primerenca. Segons els autors i creadors d'aquest nou concepte d'atenció integral als estats inicials de les psicosis, la clau està en promoure la recuperació, la independència i l'autosuficiència per accedir a les activitats socials, educacionals i oportunitats d'una feina per a dotar als pacients de suficient recolzament per a que els joves amb psicosi no quedessin fóra de l'engranatge social de forma prematura. Els eixos principals sobre els que recomana la IEPA que haurien de treballar els equipis d'atenció a les psicosis primerenques són: l'accessibilitat ràpida als serveis i una bona vinculació, sensibilització a nivell comunitari sobre la importància d'una detecció precoç, promoure la recuperació i la satisfacció en l'àmbit socio-laboral, vinculació i suport familiar i, per últim, treball interdisciplinari i multi-professional centrat en l'atenció primària i la detecció eficaç de casos de joves amb psicosi. El document desenvolupa les deu estratègies i diferents nivells d'assoliment en funció del nivell de recursos que es puguin destinar i uns objectius adaptats a aquests, i esdevé un document marc pioner que intenta unificar i proporcionar els requeriments necessaris per a l'atenció als joves amb psicosis primerenques.

L'Orygen Youth Health de Melbourne és el programa d'atenció a pacients amb psicosis incipients de referència a nivell mundial, i està dintre del sistema públic de salut mental d'Austràlia.

Fonamentació teòrica i antecedents

Figura 1. Espectre de les intervencions pels trastorns mentals (adaptat de Marzek and Haggerty, 1994)



Font: Traduït de <https://iepa.org.au/early-intervention-in-mental-health/>.

Segons la IEPA la intervenció primerenca implicaria les fases de promoció de la salut que abasteixen des de la prevenció fins al tractament de les fases inicials. La prevenció primària s'enfocaria en incidir sobre els factors de risc, com podrien ser, factors familiars, factors perinatals, consum de tòxics, etc., mentre que la intervenció primerenca després d'un PEP suposaria una forma de prevenció secundària (Figura 1).

A Espanya, no es disposa d'una xarxa pública específica d'atenció integral a les psicosis primerenques. Les diferents regions han implementat els programes i recursos sota criteri dels governs autonòmics, derivant-se primordialment la decisió d'incloure dintre de les partides pressupostàries la destinació de capital per al desenvolupament d'aquests¹. Existeix una gran heterogeneïtat en la presència de programes en el panorama nacional, havent-hi només tres Comunitats Autònomes que n'hagin prioritzat la seva implantació: Catalunya, el País Basc i la Comunitat de Navarra. No obstant, fins i tot les regions que disposen de serveis específics no compleixen totes les recomanacions que funcionen en altres països, i la majoria han de prioritzar els pocs recursos de que disposen. La

¹ Libro blanco de la intervención temprana en psicosis en España. En colaboración con la Alianza Otsuka-Lundbeck. Movimiento Rethinking. 2018. Coordinadores: Arango, Celso; Crespo-Facorro, Benedicto; Cuesta, Manuel; González-Pinto, Ana; Gutiérrez, José Ramón; Lalucat, Lluís; Sanjuan, Julio.

Fonamentació teòrica i antecedents

tendència general és cap a una major dotació de recursos sanitaris en detriment de recursos socials, per exemple, i les característiques que haurien de complir els serveis en ocasions no es poden dur a terme per motius d'organització de serveis o estructurals (Arango et al., 2017). Arango en el seu treball, exposa la sovint incongruència que es presenta a l'hora de posar en marxa programes i polítiques malgrat que l'evidència científica informa sobre els beneficis que aquestes intervencions implicarien a la població, concretament als joves que inicien fases inicials de les malalties mentals.

A Catalunya és al 2007, després de la publicació del Pla Director de Salut Mental i Addiccions (PDSMA) 2006, quan es comença a implementar de forma progressiva una prova pilot a diferents indrets del territori (Barcelona, Cerdanyola, Segrià, Baix Camp, Terres de l'Ebre, Gironès i la Selva Marítima) amb el nom de Programa d'Atenció Específica al Trastorn Psicòtic Incipient (PAE-TPI), sent la Comissió Pedagògica i Seguiment dels PAE-TPI l'encarregada de promoure'n la implementació i facilitar la formació específica dels equips que els integraven².

Els objectius del programa es basen en les recomanacions internacionals i es centren en identificar els EMAR per a intervenir en la prevenció de la transició a la psicosi, detectar de forma precoç els episodis psicòtics per reduir-ne el temps de durada de la malaltia i millorar-ne el pronòstic, i facilitar la recuperació, l'adherència i la vinculació als serveis de salut mental. En l'últim document Consens per a la Millora de l'Atenció a les Persones amb Trastorn Psicòtic Incipient de l'Abril de 2018³, es fa especial èmfasi en que l'atenció sigui accessible i amigable, per a incidir sobre el gruix de població jove a qui va dirigit el programa, seguint les pautes de la IEPA.

Els perfils dels usuaris per a la inclusió en els programes de Psicosi Incipient en el territori català es van centrar en els EMAR pel risc per desenvolupar una psicosi, en els PEP i en els pacients en període crític que es trobessin dintre del període de 5 anys després d'haver patit un primer episodi.

Les intervencions que estipula la guia sobre les que s'ha de fer especial èmfasi en les psicosis incipients son la recuperació personal (recuperació del sentit de la identitat,

² Memòria dels Programes d'atenció específica a les persones amb trastorn psicòtic incipient del pla director de salut mental i addiccions 2007 – 2016.

³ Consens per a la millora de l'atenció a les persones amb Trastorn Psicòtic Incipient Abril 2018. Consell Assessor de Salut Mental i Addiccions, del PDSMiA 2016-20. © 2017, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut [disponible a http://salutintegralbcn.gencat.cat/web/.content/30_ambits/salut-mental-adiccions/Consens-PAE-TPI-DEFINITIU.pdf]

Fonamentació teòrica i antecedents

planificació d'un projecte de vida), la recuperació funcional (incrementar habilitats per fer front a la vida de la forma més autònoma possible) i la recuperació clínica (disminució dels símptomes)⁴. El que es remarca i es senyala de vital importància es l'adequació de les intervencions a les necessitats del pacient, abordant les diferents dimensions, a part de les mèdiques, i donant especial protagonisme en la social i en la ocupacional. Algunes de les conclusions extretes de la revisió de (Cheng & Schepp, 2016) corroboren la necessitat d'oferir una atenció personalitzada, que englobi a la persona i al seu entorn, on s'inclouin intervencions multidisciplinàries i dirigides, entre d'altres, a la gestió de l'estrès i la resolució de problemes, la resiliència, l'adaptació de la medicació a cada persona, i donar suport en l'ocupació laboral, aportant millors significatives en la qualitat de vida i a nivell psicopatològic.

2.2 ESTAT MENTALS D'ALT RISC

El constructe EMAR (d'Estat Mental d'Alt Risc) va emergir amb la idea de descriure la fase prèvia a l'aparició de la psicosi (Yung et al., 1998), emmarcat en el paradigma de la prevenció, en tant que la identificació fidedigne de les persones en risc de psicosi, n'implicaria el primer esglaió en la prevenció primària (Correll et al., 2011). La definició més estesa d'EMAR seria la presència de símptomes similars als d'una psicosi, però per sota del llindar d'un trastorn psicòtic complet.

El terme "risc de psicosi" rep una àmplia varietat de nomenclatures. A la literatura podem trobar *Ultra High Risk* (UHR), que en els seus inicis va rebre el nom de *At Risk Mental State* (ARMS), i va ser encunyat pels australians McGorry y Yung; el terme *Clinical High Risk* (CHR) i el d' "Estat Pròdromic", que en ocasions s'utilitzen indistintament. El terme UHR és més utilitzat a Austràlia i Europa, mentre que l'ús del terme CHR està més estès a Amèrica, i, tot i que hi ha petites diferències en la seva terminologia, tenen més semblances entre sí que en comparació amb el terme Estat Prodròmic. Aquest últim, també molt estès en la literatura, és més general i implica intrínsecament que és inevitable el desenllaç d'una malaltia, més que no pas un possible risc com defineixen els termes UHR i CHR (Correll et al., 2011). En el transcurs d'aquest treball, s'ha emprat el terme EMAR, i en els articles publicats s'ha fet referència a subjectes *UHR*, per la seva traducció a l'anglès.

⁴ Op.cit 3.

2.2.1 Criteris EMAR

Donada la variabilitat entre els criteris diagnòstics del concepte EMAR, l'estudi de Fusar-Poli (Paolo Fusar-Poli et al., 2013) va dur a terme una revisió exhaustiva del articles científics publicats en els 20 anys previs sobre l'estat de la qüestió. Els criteris diagnòstics més utilitzats havien estat els UHR i els símptomes bàsics.

Els criteris UHR van ser conceptualitzats pel grup de Yung i McGorry amb l'objectiu de definir objectivament les característiques d'un grup de subjectes amb un risc elevat de desenvolupar un episodi psicòtic en un curt termini de temps. Alguns autors (George et al., 2017) i la pròpia Yung (Yung, 2003), fan referència a una diferència en el criteri diagnòstic entre UHR i ARMS, en el sentit que aquest últim concepte, es definiria com a una síndrome que podria, o no necessàriament, desenvolupar una psicosi. Així aquest grup diagnòstic contemplaria un ànim depressiu, una ansietat o una psicosi, per exemple, sense la obligatorietat de complir els criteris UHR.

Els criteris UHR (Yung et al., 2006) per contra impliquen la presència d'un o més dels següents grups de símptomes (taula 1):

1. Símptomes positius atenuats, és a dir, símptomes que es situen per sota del llindar de la psicosi (APS, *attenuated psychotic symptoms*). Alguns d'aquests símptomes haurien de correspondre a idees de referència, creences estranyes o pensament màgic; pertorbació perceptiva; pensament i discurs estranys; ideació paranoica; i un comportament o aspecte estrany.
2. Episodi psicòtic breu i intermitent (BLIPS, *brief limited intermittent psychotic episode*). Aquesta categoria implicaria a subjectes que han experimentat símptomes psicòtics transitoris, i que s'han resolt espontàniament en una setmana.
3. Trets de vulnerabilitat genètica amb una disminució de la funcionalitat social (risc genètic, és a dir, tenir un familiar de primer grau amb un diagnòstic d'esquizofrènia (GRD, *genetic risk and deterioration síndrome*) i amb canvis en el funcionament social i personal habitual (síndrome de deteriorament) i símptomes prodròmics inespecífics (UPS, *unspecified psychotic symptoms*).

*Fonamentació teòrica i antecedents***Taula 1. Resum dels criteris EMAR (adaptat de Yung. et al, 2006 i McHugh. et al 2011))**

	Intensitat dels símptomes psicòtics	Severitat del descens en el funcionament	Freqüència	Duració	Aparició
GRUP APS*					
a) intensitat per sota del llindar	Per sota del llindar	Descens d'un 30% en un mes,	Bastants cops a la setmana	≤12 mesos	En els últims 12 mesos
b) freqüència per sota de llindar	En el llindar	o puntuació de 50 o menys	Més d'un cop per setmana	≤12 mesos	En els últims 12 mesos
GRUP BLIPS**	Cap o per sota del llindar	Descens d'un 30% en un mes, o puntuació de 50 o menys	Diària	Menys d'una setmana. Es resol espontàniament	En els últims 12 mesos
GRUP VULNERABILITAT FAMILIAR	En el llindar	Descens d'un 30% en un mes, o puntuació de 50 o menys	Funcionament empitjorat de forma continuada	Almenys un mes	En els últims 12 mesos
PSICOSI	En el llindar	Descens d'un 30% en un mes, o puntuació de 50 o menys	Diària	Una setmana o més	En els últims 12 mesos

*APS: *attenuated psychotic symptoms*; **BLIPS: *brief limited intermittent psychotic symptoms*

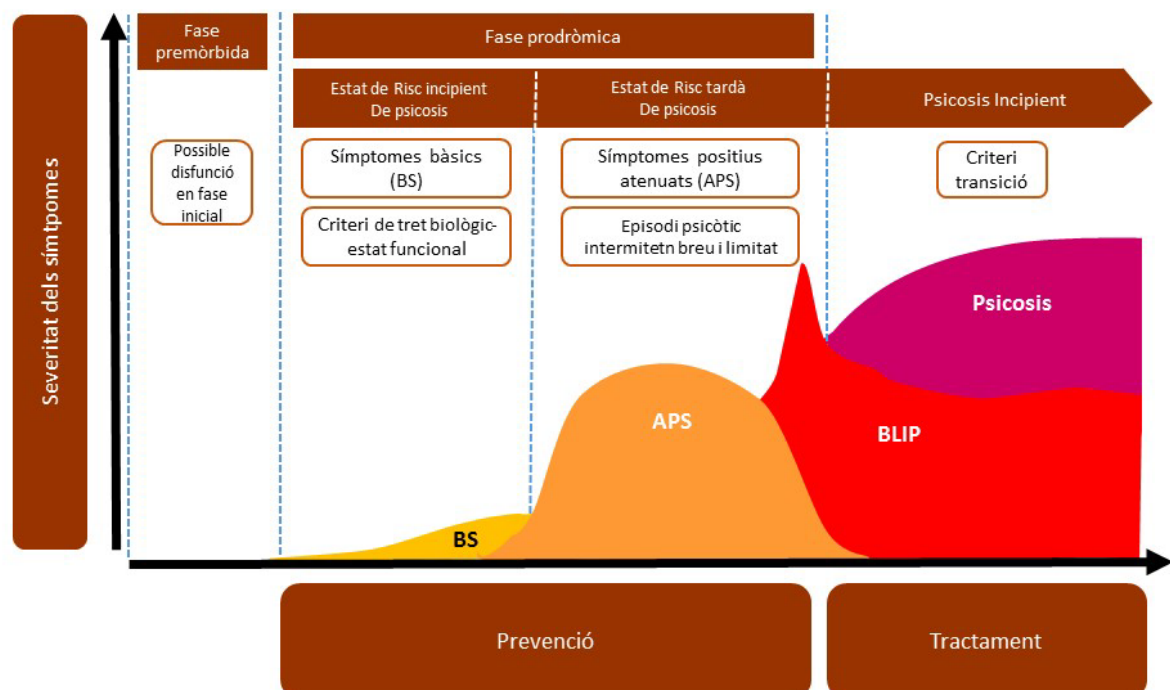
El grup diagnòstic BLIPS ha estat identificat en alguns estudis com l'estat de major risc de transició a la psicosi, seguit del grup APS, i per últim el grup del tret familiar que ha demostrat estar en un menor risc (Nelson et al., 2011), mentre que en un recent metanàlisis parlen de que la condició APS, el funcionament global i els símptomes psicòtics negatius, són els que s'han identificat com els principals factors de risc de transició als trastorns psicòtics (Oliver et al., 2020).

En segon lloc, els criteris segons el model BS (*Basic symptoms*) es basarien en la vivència subjectiva d'alteracions en diferents dominis com serien la percepció, els processos cognitius, el llenguatge i l'atenció, que estarien clarament diferenciats dels símptomes psicòtics clàssics perquè son independents de la presència de contingut del pensament anormal. En aquest cas, el judici de realitat i la capacitat de discernir sobre la naturalesa de la presència de psicopatologia, estan intactes (Cheng & Schepp, 2016; Paolo Fusar-

Fonamentació teòrica i antecedents

Poli et al., 2013). En la revisió de Fusar-Poli (2013) i col·laboradors, consideren que els dos models de criteris diagnòstics es complementen, ja que el model BS, té capacitat per diagnosticar i classificar estats previs i més premòrbids de l'inici d'un episodi psicòtic, mentre que el model UHR, té capacitat de detectar casos en una fase posterior, més propera a l'inici d'un episodi psicòtic (Figura 2).

Figura 2. Model de l'inici de la psicosis d'un Estat Mental d'Alt Risc (adaptat i traduït de Fusar-Poli, 2013)



Font: Fusar-Poli (2013): *The Psychosis High-Risk State: A Comprehensive State-of-the-Art Review*.

La última edició del DSM-5 inclou, dintre del capítol de l'Esquizofrènia i Altres Trastorns Psicòtics, la nova entitat diagnòstica de *Síndrome Psicòtica Atenuada*, afegit com a un annex i amb la condició que es realitzin estudis per a la seva futura inclusió en el manual (Silva & Jerez, 2014). En la definició que en fa el DSM-5, es parla de que les persones amb una Síndrome Psicòtica Atenuada, tenen un risc major de desenvolupar una psicosis en l'any posterior a haver-se detectat. Tot i aquesta introducció al DSM-5, que podria considerar-se una facilitat a l'hora de definir clínicament els subjectes en risc de psicosis, Oliver *et.al* (Oliver et al., 2020), l'aparició d'aquesta categoria al DSM-5, ha complicat i pot crear confusió en la comparabilitat psicomètrica dels casos EMAR positius

Fonamentació teòrica i antecedents

Tot i la caracterització dels joves en risc de psicosi i la gran multitud d'estudis entorn a les taxes de transició d'un estat mental de risc a psicosi, també s'ha de tenir en compte que molts joves que compleixen criteris d'EMAR, remetent els símptomes en un 47% dels casos (Simon et al., 2013), i no resulta ineludiblement una fase prèvia d'una psicosi.

2.2.2 Instruments d'avaluació

Els instruments d'avaluació dels estats pre-psicòtics estan definits substancialment pels criteris diagnòstics sobre els que es basen. Inicialment s'utilitzarien instruments estàndard, com les subescales de psicosi de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (com contingut del pensament inusual, suspicàcia, al·lucinacions, desorganització conceptual, que van elaborar Overall i Gorham al 1962) (Correll et al., 2011) per a pacients psicòtics o amb esquizofrènia establerta, per a posteriorment utilitzar eines més específiques per a l'aparició dels símptomes en la fase prodròmica. Aquests serien els símptomes objectiu que establirien les bases del concepte d'EMAR, entre les que trobem la *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State* (CAARMS), basada en la BPRS (Yung et al., 2005) i la *Structured Interview for Prodromal Symptoms* (SIPS/SOP) (Miller et al., 2003), basada en la PANSS. Les escales creades per altres grups de recerca es van basar en altres dimensions a part de la simptomatologia positiva, negativa o desorganització de forma similar a la CAARMS i a la SIPS/SOPS, com la *Early Recognition Inventory for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia* de Häfner (ERIRAOS) (Maurer et al., 2018) o la *Basel Screening Instrument for Psychosis* (BSIP) (Riecher-Rössler et al., 2008). Aquests investigadors alemanys es van basar més en els anomenats símptomes bàsics, amb la distinció d'un subgrup que se'n diria més de símptomes perceptius i d'un altre subgrup de símptomes més cognitius (COPER i COGDIS), i que es va operacionalitzar amb l'instrument *Schizophrenia Proneness Instrument Adult Version* (SPI-A) (Frauke Schultze-Lutter et al., 2012). En general, en la literatura que defineix els grups EMAR, es troben majoritàriament la CAARMS, la BSIP, la BPRS, la SIPS, la ERIRAOS i la PANSS.

En aquest sentit, s'ha suggerit que l'elecció de l'instrument d'avaluació està en ocasions influït per un factor geogràfic (Correll et al., 2011), i per altra banda, la varietat d'escales dificulta en ocasions concloure resultats homogenis en els estudis d'EMAR. Per exemple, en una revisió que van dur a terme Cheng y Shepp (Cheng & Schepp, 2016) van trobar que dels 12 estudis analitzats, 4 van fer servir la CAARMS, 5 van fer servir la SIPS i/o

SOPS, un l'ERIRAOS, i per últim, un el DSM-5. El gran número d'eines disponibles per al cribatge de casos en risc de psicosi també han estat motiu de debat, donat que no se li atorga el valor predictiu de transició a psicosi a l'eina en sí, si no més aviat se li dóna a la capacitat de conformar una mostra de subjectes amb un risc elevat que sigui apropiada (Guloksuz & Van Os, 2018).

2.2.3 Controvèrsies entorn al paradigma de la intervenció precoç en estats mentals d'alt risc

Tot i que el paradigma de la prevenció de la psicosi va ser ben rebut inicialment per la comunitat científica, van sorgir dubtes i controvèrsies entorn a la intervenció precoç en joves amb símptomes subclínic. Els mateixos McGorry y Yung recullen en una publicació (McGorry et al., 2003) els avantatges i desavantatges d'una intervenció en la fase prepsicòtica. Els principals avantatges es centren en que l'ajuda proporcionada, tingui lloc o no la transició a la psicosi, respon a una necessitat expressada entorn a un malestar subjectiu o un deteriorament de la funcionalitat i, aquest moment de cerca d'ajuda, pot facilitar el vincle i la confiança que s'estableixen tant amb l'usuari com amb la família, a qui es pot involucrar en un ambient de certa tranquil·litat. En la mateixa línia, si la transició a psicosi té lloc pot ésser detectada ràpidament i escurçar el període que abasteix des de l'aparició dels primers símptomes psicòtics fins que s'inicia qualsevol tipus de tractament (Fraguas et al., 2014), que és el que es coneix com a duració de la psicosi no tractada, més conegut pel terme anglès *DUP (Duration of Untreated Psychosis)*. Un gran nombre d'estudis confirmen l'associació entre una major DUP amb psicopatologia més greu i un major impacte en la funcionalitat (Correll et al., 2011), pel que es justificaria la intervenció en aquest període. L'aparició de comorbiditats, com l'ús de substàncies i la depressió, també podrien ser detectades precoçment. Els símptomes afectius com la depressió i l'ansietat són comuns en els EMAR (Perez et al., 2016), i han estat identificats com els principals motius subjectius per demanar ajudar en persones en risc de psicosi, i que a la vegada, poden predir un pitjor funcionament a llarg termini (Falkenberg et al., 2015).

Per contra, els principals desavantatges rau en el risc de tractar individus que han estat falsament diagnosticats. Alguns dels més recollits en la bibliografia giren entorn a l'estigma, l'ansietat viscuda per la possibilitat de desenvolupar una psicosi o una esquizofrènia, i rebre un tractament farmacològic que pot produir efectes adversos sense beneficis en els falsos positius (McGlashan, 2001; Rüsçh et al., 2015; Yung & McGorry, 1997). (Ibañez Rojo, 2018) també esmena altres qüestions que podrien fer-se plantejar el

Fonamentació teòrica i antecedents

paradigma de la intervenció precoç, on a part de l'estigma, l'excés de tractaments farmacològic i l'etiquetatge, apareix el dilema de si l'ús de la psicometria i la quantificació mitjançant una escala, hauria d'indicar la necessitat d'intervenir per alleujar els símptomes, o bé si s'haurien de normalitzar les experiències poc usuals en joves en una fase del cicle vital on, en cas d'aparèixer dificultats, el control i la limitació de certes conductes pot no ser la intervenció més encertada en aquest grup de població (Tyson et al., 2019).

El concepte de la transició a la psicosis en població EMAR també ha estat, en els últims anys, objecte de grans controvèrsies donats els resultats tant dispars que s'han recollit en la literatura científica. La gran variabilitat de les taxes de transició a psicosi, que poden anar des d'un 10 fins a un 60% (Ibañez Rojo, 2018; Perez et al., 2016), poden ser degudes al mostreig i a les estratègies de conformació dels grups d'estudi, així com a l'accessibilitat als recursos d'atenció sanitària i els criteris d'inclusió i exclusió proposats pels investigadors (Guloksuz & Van Os, 2018). Els estudis de prevenció de la psicosi basats en el concepte de transició, no aporten resultats concloents en als resultats sobre funcionalitat. És per això que no està clara la rellevància de centrar-se en la transició com un indicador apropiat que ajudi a predir uns pitjors resultats clínics i funcionals, mentre que altres entitats simptomàtiques si han demostrat un major impacte en moltes àrees (afecte, cognició, símptomes negatius, o severitat de símptomes), i poden tenir més valor informatiu (Stafford et al., 2013; van Os & Guloksuz, 2017).

En quant a les intervencions en aquest grup d'EMARS, no n'hi ha cap considerada un *gold standard* per al tractament dels pròdroms de la psicosi. Un dels principals problemes detectats en el treball de revisió sistemàtica Cochrane sobre *Intervencions per la fase prodròmica de la psicosi* (Bosnjak Kuharic et al., 2019) està, entre d'altres, en la quantitat d'estudis amb mostres petites que s'han dut a terme. Una de les propostes per a dissenyar estudis que avaluin l'efectivitat d'intervencions en aquest grup de població és basar l'avaluació dels resultats en altres paràmetres a part de la transició a la psicosi, com per exemple l'estat general, el funcionament, la qualitat de vida, o la satisfacció amb el tractament.

2.2.4 Taxes de conversió/transició a la psicosi

Malgrat la idea de que, fins al moment, els estudis centrats en la transició a la psicosi no aporten resultat concloents, es segueixen realitzant estudis que permetin clarificar, en la

Fonamentació teòrica i antecedents

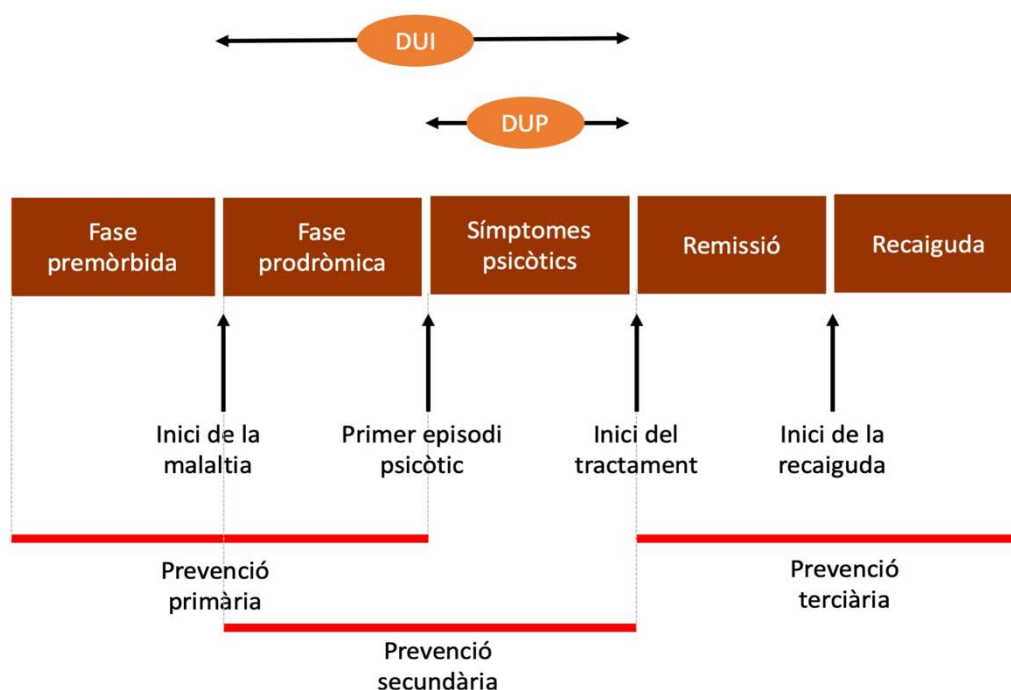
mesura del possible, quines són les xifres reals de predicció de la psicosis. Al 2015, la EPA va realitzar un metanàlisi per analitzar la validesa dels criteris de risc en diferents grups d'edat ens els 20 anys de publicacions des de la descripció dels primers criteris de EMAR, i fer-ne una recomanació per al seu ús clínic (F. Schultze-Lutter et al., 2015), atenent com a principal variable la prevalença de la psicosis durant el període de seguiment. Els principals resultats de conversió agrupada per les diferents escales en les mostres EMAR, van anar de 9,6% als 6 mesos fins al 37% en més de 4 anys de seguiment, i en mostres seguint els criteris COGDIS, les dades van ser d'entre el 25,3% en 1 any a un 61,3% en més de 4 anys de seguiment. Per als criteris COPER, els temps de seguiment es van haver d'acotar en 1 any i 2 anys, amb unes taxes de conversió del 14,4% i el 21,1%, respectivament.

Pel que fa a l'ús de les diferents escales, no van tenir cap efecte significatiu en les taxes de conversió la seva aplicació, llevat de la CAARMS, amb un lleuger efecte a la baixa de la versió posterior al 2006 respecte a la primera versió. I en els resultats que obtenen de l'anàlisi per grups d'edat, principalment se'n destaquen unes taxes de conversió més baixes en menors de 18 anys, comparades amb els joves (edat mínima 18 anys) i els adults, i mantenint taxes semblants entre els joves i els adults.

Així doncs, en aquest estudi, les taxes de conversió pròximes al 30% han demostrat la seva validesa si els períodes de seguiment superen els 4 anys, i de forma general, les mostres en les que s'han seguit els criteris dels Síntomes Bàsics, han reportat taxes de conversió més altes que les mostres sota els criteris EMAR (F. Schultze-Lutter et al., 2015). En referència a l'ús de més d'un model de predicció per augmentar la capacitat de detectar amb major exactitud si un EMAR acabarà desenvolupant una psicosis, tal i com es va suggerir en alguns estudis (Stephan Ruhrmann et al., 2010), en el metaanàlisi de Schultze tampoc en van obtenir resultats conclouents.

Fonamentació teòrica i antecedents

Figura 3. Fases del trastorn psicòtic i nivells de prevenció (adaptat i traduït d'Arango, 2017)



*DUI: duració de la malaltia sense tractar

**DUP: duració de la psicosi sense tractar

Font: Arango (2017). *When the healthcare does not follow the evidence: The case of the lack of early intervention programs for psychosis in Spain.*

2.3 PRIMERS EPISODIS PSICÒTICS

Quan es parla d'intervenció primerenca o en les psicosis incipients es parla de les fases inicials d'una possible malaltia psicòtica. Com ja hem dit anteriorment, l'objectiu principal de la detecció i la intervenció precoç en la psicosi és atenuar, posposar o prevenir-ne el seu inici, i en cas que l'aparició de simptomatologia sigui compatible amb un primer episodi, evitar-ne la cronificació i els efectes discapacitants a llarg termini (McGorry et al., 2003). Segons el *Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014* la definició de Primer Episodi Psicòtic (PEP) consisteix en: "presència, per primera vegada, de simptomatologia psicòtica definida com l'existència o sospita clínica (per desorganització conductual, catatònica, etc.) de deliris i/o al·lucinacions, independentment del temps d'evolució dels

Fonamentació teòrica i antecedents

síntomes”⁵. Segons el document marc a Catalunya,⁶ el conjunt de diagnòstics prioritàriament associats als trastorns psicòtics establerts segons criteris DSM o CIE inclouen:

- Esquizofrènia,
- Trastorn d'idees delirants
- Trastorn psicòtic agut
- Trastorn esquizoafectiu
- Trastorn esquizofreniforme
- Trastorn psicòtic no orgànic
- Episodi maníac
- Trastorn bipolar
- Episodi depressiu greu amb símptomes psicòtics
- Trastorn depressiu recurrent amb símptomes psicòtics

El diagnòstic i l'estabilitat diagnòstica del primer episodi psicòtic també reuneix un important volum de la literatura científica. El concepte d'estabilitat clínica fa referència a la desaparició dels símptomes i a la recuperació funcional, sense implicar la desaparició del quadre psiquiàtric. En quant al diagnòstic psiquiàtric, la majoria d'estudis empen els criteris de primer episodi psicòtic recollits en dues de les eines vigents més utilitzades en la pràctica clínica, com són el DSM-IV i el ICD-10. Tot i això, i, tal i com explica Fusar-Poli en el seu metaanàlisi, els estudis d'estabilitat també són heterogenis i dificulten la validesa i fiabilitat dels sistemes diagnòstics, ja que alguns estudis han conclòs que tenen una major estabilitat diagnòstica alguns PEPs havent-se utilitzat els criteris ICD-10 que no pas del DSM-IV mentre que altres que obtenen taxes similars amb ambdós sistemes (Paolo Fusar-Poli et al., 2016; Heslin et al., 2015).

Sembla que el diagnòstic d'esquizofrènia és el que manté un major índex d'estabilitat passat un període de 4 anys i mig després del PEP, segons el recent meta-anàlisi de (Paolo Fusar-Poli et al., 2016), mentre que el diagnòstics d'esquizofrènia esquizoafectiva, per exemple, és dels que en manté menors taxes d'estabilitat. No obstant, s'està observant una tendència decreixent en l'estabilitat diagnòstica del diagnòstic d'esquizofrènia en els últims anys (Klaerke et al., 2019), tot i que en l'estudi de Fusar-Poli del 2016 descrivien una taxa d'estabilitat de 90%. També contempla que el diagnòstic en una edat més jove té millor pronòstic, el qual recolzaria la idea de la importància d'un

⁵Grupo de trabajo del CIBERSAM para la elaboración de una guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. 2014. Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. Informe de consenso de recomendaciones. 2015 Centro de Investigación Biomédica en Red – CIBER ISBN: 978-84-606-6300-3.

⁶ Op.cit pàgina 25.

Fonamentació teòrica i antecedents

diagnòstic precoç, però plantejant el dubte de si els resultats podrien significar que s'inclouen psicosis més lleus i transitòries en un diagnòstic tant greu com el d'esquizofrènia.

En aquest cas, quan l'aparició de la psicosis ja ha tingut lloc, la importància està en detectar-la el més aviat possible per tal d'escurçar, o no allargar innecessàriament, el temps durant el qual els primers símptomes psicòtics (deliris, al·lucinacions o desorganització) estan presents, i entrant en joc el concepte de Duració de la Psicosis no tractada (*DUP*, de *Duration of Untreated Psychosis*). Alguns dels primers estudis sobre la DUP ja van demostrar la possibilitat de reduir-ne aquest període de 112 setmanes a 20 setmanes amb els programes d'intervenció precoç, ja que aquesta n'era un dels principals factors predictors de pitjor pronòstic (Carbone et al., 1999; Johannessen, 1998; Larsen et al., 1996). Una DUP més llarga s'associa amb taxes d'ocupació i de funcionament social i global més baixes en l'any previ a l'inici del seguiment, amb un inici de la malaltia més insidiós i amb més símptomes negatius en la primera presentació clínica (Larsen et al., 1996), sent tots ells de per sí, factors de pitjor pronòstic de l'esquizofrènia. Per altre banda, un altre factor d'especial impacte en l'evolució de la malaltia i els resultats a llarg termini, és el que es coneix com a Duració de la Fase Activa (o *DAP*, *Duration of Active Psychosis*). Alguns estudis, han incorporat aquest període en els seus anàlisis i han trobat que aquest factor prediu millor els símptomes negatius en un període de 2 anys que no pas la DUP (Lyne et al., 2017).

Un altra de les àrees d'interès en l'atenció als PEPs ha estat la recuperació post-episodi i la remissió de la simptomatologia. Basada en les recomanacions del Grup de Treball de Remissió de l'Esquizofrènia (RSWG, *Remission Schizophrenia Working Group*) (Andreasen et al., 2005), es va dur a terme una revisió sistemàtica i metaanàlisi per determinar la prevalença agrupada de les taxes de remissió i recuperació de pacients després d'un PEP amb més d'un any de seguiment (Llally et al., 2017). Els resultats obtinguts apunten unes taxes de remissió i recuperació més favorables del que a priori s'esperava: l'estabilitat en la recuperació és dona als 2 anys post-episodi malgrat que no s'aconsegueixen unes bones taxes de recuperació en comparació amb les de remissió, el que significa que no es dona típicament un deteriorament progressiu de la malaltia. En aquest estudi es va conceptualitzar la remissió en funció dels símptomes i/o millora funcional, amb un component temporal categoritzant-se en dues dimensions: severitat dels símptomes (lleu o absent) i duració (símptomes lleus o absents durant almenys 6 mesos). La recuperació doncs, es pot determinar com un concepte multidimensional, incorporant la millora simptomàtica i funcional en els dominis social, ocupacional i educacional més un component de duració (>2 anys). D'una forma més específica, la

Fonamentació teòrica i antecedents

remissió funcional es pot valorar amb criteris específics com viure de forma independent, tenir feina o estudiar, o amb escales que quantifiquen el nivell concret de funcionalitat (Simonsen et al., 2017). En l'estudi d'Ayaso-Arriola (Ayasa-Arriola et al., 2019), que van avaluar a pacients amb un PEP a l'inici, a l'any i als 3 anys de seguiment, van tipificar la recuperació en base a la remissió de símptomes i a la millora funcional, seguint les recomanacions RSWG, i van descriure 4 possibles vies de recuperació: 1. Bona estable, en la que a l'any s'havien recuperat i la mantenien al cap de 3 anys; 2. Bona inestable, aquells que aconseguiren la recuperació entre l'any i el tercer any de seguiment; 3. Pobra inestable, que van recuperar-se a l'any, però no la van mantenir al tercer any de seguiment; i 4. Pobra estable, aquells que durant els 3 anys de seguiment no van remetre símptomes ni van recuperar-se a nivell funcional. La proposta del grup és tenir en compte aquest períodes d'avaluació ja que poden tenir implicacions en la pràctica clínica, donat que el pronòstic i les característiques de cada grup poden condicionar el tipus de suport i intervencions que se'n deriven en els anys posteriors.

Un altre concepte, i més exigent, seria el de la recuperació total, definida per estar estudiant o treballant, tenir una puntuació en l'Escala d'Avaluació de l'Activitat Global (EAAG) (*Global Assessment of Functioning, GAF*, per les seves sigles en anglès) de 60 o superior, haver remès la simptomatologia positiva i negativa, no estar vivint en cap recurs amb supervisió ni haver estat ingressat en els últims 2 anys (Albert et al., 2010). El mateix estudi considera que per mesurar la recuperació és suficient amb mesurar el GAF i la ocupació, ja que són mesures prou robustes i fàcils de reproduir en altres estudis. El que si s'ha vist és que una intervenció en els 5 anys posteriors al primer episodi psicòtic, pot influir en la trajectòria a llarg termini de la malaltia de l'esquizofrènia (Taylor & Jauhar, 2019).

L'estudi de Klaerke (Klaerke et al., 2019) mostra unes taxes de remissió i/recuperació del 53% en la mostra de 143 joves que van seguir un període d'entre 4 i 18 anys. En aquest cas el sexe femení, tenir una intel·ligència premòrbida conservada i menor edat en el moment del diagnòstic, estan associats amb la remissió simptomàtica, mentre que només el sexe femení està associat a la recuperació funcional. Malgrat les taxes de remissió i/o recuperació, el 80% de la mostra segueix complint criteris del d'esquizofrènia des del primer diagnòstic basal a l'inici del seguiment, el que significa que la desaparició dels símptomes i recuperació de la funcionalitat, com ja hem dit anteriorment, no implica la desaparició del quadre psiquiàtric. Aportant més dades sobre remissió i recuperació, en l'estudi prospectiu que van dur a terme Kotov et al (Kotov et al., 2017), van començar recopilar dades de pacients amb un primer episodi l'any 1990, quan els programes d'atenció als primers episodis no estaven tant estesos a nivell mundial. 20 anys després,

Fonamentació teòrica i antecedents

del total de la mostra que van poder avaluar amb un diagnòstic d'esquizofrènia, només un 0.7% va referir un únic episodi amb remissió total, un 25.3% de la mostra va patir múltiples episodis, i el 74.1% van evolucionar cap a una forma crònica i contínua de la malaltia.

Un altre dels beneficis en el seguiment i tractament d'un PEP està en prevenir una possible recaiguda, que seria la presentació d'un segon episodi psicòtic després d'haver-ne aconseguit la millora (recuperació o remissió) del primer episodi. Alguns dels majors riscos d'una recaiguda en pacients amb esquizofrènia crònica descrits a la literatura són la discontinuïtat en l'adherència farmacològica (Haddad et al., 2014), la qual també ha estat reportada en pacients amb un primer episodi psicòtic (María Pelayo-Terán et al., 2017; Suvisaari et al., 2018) juntament amb l'ús i abús de substàncies, principalment el cànnabis (Bergé et al., 2016). Alguns estudis de seguiment en aquest grup de població han demostrat majors taxes de recaiguda als 2 anys de seguiment que als 6 mesos o a l'any, i de fet s'ha estipulat que un gran número de pacients amb aquestes característiques recauen almenys un cop entre el segon i el cinquè any d'evolució de la malaltia, que és el període més crític (Bergé et al., 2016), motiu pel qual en els programes d'atenció i seguiment a les Psicosis Incipients es segueixen almenys 5 anys.

Malgrat que a dia d'avui no es pot predir completament el transcurs d'un PEP, si se sap que una major durada de la DUP, un ajust premòrbid més pobre, l'inici insidiós, el predomini de simptomatologia negativa, antecedents d'intents de suïcidi, ús concomitant de substàncies i les psicosis no afectives, tenen un pitjor pronòstic i estan associats a pitjor resultats a llarg termini (Suvisaari et al., 2018). Tal i com explica Suvisaari en la seva revisió, els intents que hi ha hagut de dissenyar una eina que calculi el risc de conversió a psicosi en jove en risc, ha obtingut resultat molt modestos, i es necessiten estudis molt més robustos per a demostrar que un model de predicció de la psicosi és vàlid. La idea de poder individualitzar els tractaments en base a l'aplicació d'un model predictiu hauria de incorporar molts resultats, entre els que estarien per exemple els biomarcadors, estudis de neuroimatge, de genètica, l'*insight*, la cognició, i factors clínics i sociodemogràfics (Suvisaari et al., 2018), la qual cosa aportaria una visió molt complerta permetent una atenció totalment ajustada a les necessitats reals detectades i percebudes.

2.4 LA QUALITAT DE VIDA EN PACIENTS AMB PSICOSI

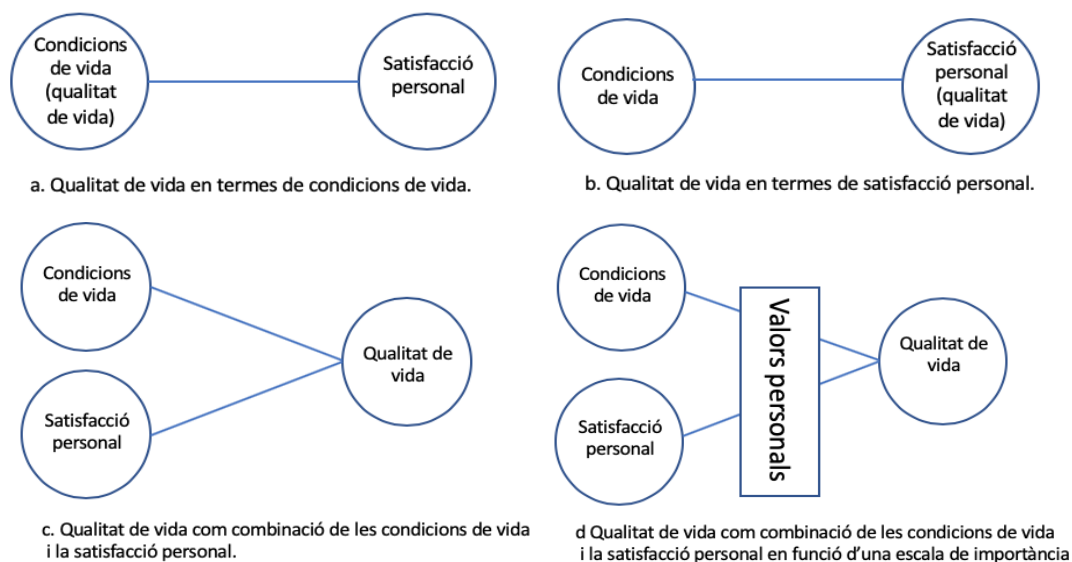
Segons la OMS la qualitat de vida “és la percepció que un individu té del seu lloc en l'existència, en el context de la cultura i el sistema de valors en què viu i en la relació amb

Fonamentació teòrica i antecedents

*els seus objectius, les seves expectatives, les seves normes i les seves inquietuds. Es tracta d'un concepte que està influït per la salut física del subjecte, el seu estat psicològic, el seu nivell d'independència, les seves relacions socials, així com la seva relació amb l'entorn*⁷. Malgrat aquesta definició tant estesa a nivell mundial, la Qualitat de vida és un concepte complex, que ha anat evolucionant al llarg dels anys per la incorporació de noves dimensions amb les que ha estat definida. Així la dimensió de la salut física i la psicològica van ser considerades inicialment com les principals dimensions, i posteriorment es van incorporar altres conceptes com l'autonomia, les relacions socials i l'entorn. En el document de la OMS de 1996 en el que van publicar l'elaboració d'una eina per mesura la qualitat de vida, la WHOQOL (*World Health Organization Quality of Life Assessment, WHOQOL*), especificaven que la qualitat de vida és un bon indicador per a mesurar resultats en la recerca relatiu, per exemple, a la comparació de diferents mètodes terapèutics (Grupo de la OMS sobre la calidad de vida, 1996). Una de les forteses de mesurar de la qualitat de vida és el creixent interès en centrar-se en les persones i en les seves necessitats, tant a nivell assistencial com en recerca. Lawton (2001) defineix la qualitat de vida com "l'avaluació multidimensional, d'acord a criteris intra-personals i sociò-normatius, del sistema personal i ambiental d'un individu". Així doncs, s'ha de tenir en compte que no existeixen definicions úniques de Qualitat de Vida, i que es poden dividir en diverses categories, atenent a la naturalesa sobre les que estan desenvolupades: com a equivalent de condicions de vida, com a satisfacció amb la vida, com un sumatori entre ambdues condicions, com un sumatori entre ambdues condicions tenint en compte els valors en base als quals es té la satisfacció personal i la qualitat de vida, o bé en funció de l'avaluació (puntuació) que s'atorgui (Felce et al., 1995; Urzúa, 2012) (Fig 4).

El que si podem observar és l'aparició de paraules comuns tals com "benestar", "satisfacció multidimensional", i termes com "subjectivitat/objectivitat", que semblen donar un marc comú a la diversitat de definicions. A més a més, es pot afegir un altre concepte al terme de qualitat de vida, el de "relacionada amb la salut", que seria la percepció individual de com es viu la salut, reduïda als dominis de salut i aquells relacionats amb aquesta (Antonio Fernández-López et al., 2010).

⁷ Document marc d'anàlisi dels primers 10 anys de creació de la OMS: World Health Organization. (1958). The First ten years of the World Health Organization. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37089>

*Fonamentació teòrica i antecedents***Figura 4 Conceptualització dels models de qualitat de vida (adaptat de Felce and Perry, 1995)**

Font: Felce (1995): *Quality of Life: Its Definition and Measurement*.

Referent a la població amb malaltia mental, existeix l'intens debat sobre si els qüestionaris auto-reportats tenen validesa ja que exploren la percepció subjectiva d'alguns processos, i algunes malalties es caracteritzen, precisament, per la falta d'*insight*, o el que vindria a ser una alteració en el grau d'introspecció. Però un gran volum de la literatura en l'àrea de la salut mental utilitza aquests sistemes d'avaluació validats (Bechdorf, Pukrop, Kö, et al., 2005; Bobes et al., 2007; Domínguez-Martínez et al., 2015; Gardsjord et al., 2016; Macbeth et al., 2015; Priebe et al., 2010; Renwick et al., 2017; Tan et al., 2019), ja que es consideren una font fiable per descriure la percepció de l'estat actual de la persona, del seu funcionament i de les pròpies habilitats (Urzúa, 2012). Molt més taxativa es la recomanació que fa la OMS quan parla d'avaluar la qualitat de vida, dient que "la descripció de la qualitat de la vida d'un individu no hauria de reflexar la opinió dels professionals sanitaris ni dels membres de la seva família, com tampoc tindria a veure amb la mesura objectiva de la condició o les possessions personals" (Grupo de la OMS sobre la calidad de vida, 1996).

En termes generals, en població afecta d'esquizofrènia la qualitat de vida es caracteritza per (Bobes et al., 2007) :

- Ser pitjor que la població general i que pacients amb malalties físiques.

Fonamentació teòrica i antecedents

- La gent jove, les dones, persones casades, i aquells amb un nivell educacional baix, refereixen millor qualitat de vida.
- Una major trajectòria de la malaltia, pitjor qualitat de vida.
- La psicopatologia, especialment els símptomes negatius i els depressius, correlacionen negativament amb la qualitat de vida.
- Menys efectes secundaris i la combinació de tractament farmacològic i psicoterapèutic, milloren la qualitat de vida.
- Els pacients integrats en programes de suport comunitari mostren millor qualitat de vida que aquells que estan institucionalitzats.

En pacients amb esquizofrènia un factor determinant en la percepció de qualitat de vida són els símptomes negatius (Abdel & Sheshtawy, 2010; Bechdolf, Pukrop, Kö, et al., 2005; Domenech et al., 2019; Karow et al., 2014; Ojeda et al., 2012; Tomotake, 2011), els positius (Domenech et al., 2019) i els depressius (Tomotake, 2011), resultats que no disten molt d'estudis duts a terme amb pacients amb una psicosi incipient (Watson et al., 2018). L'estat cognitiu també interfereix en la estimació de la qualitat de vida, entre el que destacaria la velocitat de processament (Ojeda et al., 2012). Altres factors, com la discontinuïtat en el tractament farmacològic en pacients crònics també implica una pitjor qualitat de vida, a part d'un risc augmentat de recaigudes i pitjors resultats a llarg termini, com ja havíem vist anteriorment (Haddad et al., 2014). Diferents estudis han demostrat que canvis precoços en la qualitat de vida de pacients amb esquizofrènia, així com les millores clíniques i funcionals, tenen efectes a llarg termini en la qualitat de vida i en els resultats de la malaltia. Menys símptomes depressius i una major funcionalitat social, prediuen una millor qualitat de vida (Karow et al., 2014). Altres aspectes com el gènere també estan implicats en la influència dels diferents símptomes en la qualitat de vida, essent els símptomes positius i els afectius els que major impacte tenen en la qualitat de vida en homes amb un diagnòstic d'esquizofrènia, i els negatius i els afectius els de major influència en les dones (Domenech et al., 2019).

En joves amb una psicosi primerenca els símptomes depressius també s'han associat amb una pitjor qualitat de vida en la majoria de dominis, així com amb un deteriorament de funcionalitat, amb trastorns de la personalitat, amb símptomes psicòtics lleus (Cotton et al., 2010; Sevilla-Llewellyn-Jones et al., 2017), i amb psicopatologia residual, retràs en rebre tractament o una adaptació premòrbida pobre (Malla & Payne, 2005). En un estudi en el que es va seguir a un grup de pacients amb un primer episodi psicòtic durant un període de 10 anys, van trobar que els símptomes depressius i fer menys activitats diàries tenien un efecte negatiu en la qualitat de vida de forma basal, i dirigir intervencions per a millorar aquests dos aspectes, té un impacte positiu en l'evolució de la qualitat de vida en

Fonamentació teòrica i antecedents

el període de seguiment (Gardsjord et al., 2016). Com ja hem comentat, els símptomes també estan associats a la qualitat de vida, establint-se una associació més forta amb la simptomatologia negativa o general, més que no pas amb la simptomatologia positiva (Watson et al., 2018). Altres factors associats a la qualitat de vida han estat la DUP amb una pitjor qualitat de vida associada a aquells amb una major durada de la DPNT (Melle et al., 2005; Watson et al., 2018), o el funcionament social, que s'ha reportat com un mediador entre els símptomes positius i la qualitat de vida (Gardsjord et al., 2018).

Els estudis amb pacients que han patit un primer episodi psicòtic, generalment demostren una millora en la qualitat de vida durant l'any posterior a l'episodi. Alguns factors, com per exemple l'ocupació, tenen un influència positiva en aquesta millora (Tan et al., 2019). En pacients amb un diagnòstic d'esquizofrènia la millora en la qualitat de vida ha estat associada entre d'altres, amb nivells augmentats d'auto-eficàcia i autoestima, que estarien íntimament relacionades amb els beneficis de tenir una feina i sentir-se realitzat (Ritsner et al., 2003). En l'estudi de Tan *et.al.*, tot i que no va resultar una associació significativa, si que es va veure que aquells amb un nivell acadèmic més alt, reportaven una millora en la qualitat de vida en diversos dominis (salut física, relacions socials i ambient) en comparació amb aquells que tenen un nivell d'estudis més baix, que empitjoren la qualitat de vida en tots els dominis. El que se'n pot derivar d'aquest estudi i que pot ser de gran importància en les intervencions dels programes específics a les psicosis incipients, és que el retorn a l'escola o a la feina es pugui dur el més aviat possible (Tan et al., 2019).

En joves EMAR s'ha vist en general que la qualitat de vida és pitjor que en la població sana (Bechdolf, Pukrop, Köhn, et al., 2005; Hui et al., 2013; Perez et al., 2016; S. Ruhrmann et al., 2008), sent en alguns casos més baixa que en pacients que ja han sofert un primer episodi psicòtic (S. Ruhrmann et al., 2008). Els símptomes depressius també són determinants, en aquest cas, en la valoració subjectiva que fan de la qualitat de vida els joves en risc de psicosi.

2.5 FUNCIONAMENT SOCIAL/ ADAPTACIÓ SOCIAL

El deteriorament del funcionament social és una característica central en els síndromes psicòtics. De forma similar al que s'ha observat amb la qualitat de vida, el funcionament social també sembla estar afectat en les fases inicials de les psicosis, i fins i tot prèviament a l'aparició dels primers símptomes psicòtics (Jean Addington et al., 2008; P Fusar-Poli et al., 2010), el que implicaria que el deteriorament social constitueixi un indicador de

Fonamentació teòrica i antecedents

vulnerabilitat mediador de trastorns psicòtics, inclosa l'esquizofrènia (Bucci et al., 2018; Shim et al., 2008). El que s'ha vist és que en malalties de llarga evolució com l'esquizofrènia el GAF disminueix en els posteriors 20 anys des de l'inici de la malaltia (Kotov et al., 2017), i que per exemple, aquells pacients amb esquizofrènia amb un ajustament premòrbid pobre, tenen símptomes negatius més severes, pitjor cognició social i pitjor funcionament en la vida real (Bucci et al., 2018). Alguns dels factors que s'han associat a un pitjor funcionament social són la cognició social, com el reconeixement d'emocions, i aspectes cognitius com la velocitat de processament (Fett et al., 2011; Lahera et al., 2017). En els primers episodis psicòtics, els símptomes depressius i els símptomes psicòtics s'associen a un pitjor funcionament global (Gardsjord et al., 2018), així com els símptomes negatius i el sexe masculí (Bergé et al., 2016). En pacients EMAR s'ha demostrat una associació entre la cognició social i funcionament social, i en una revisió sistemàtica per Cotter (Cotter et al., 2014) van concloure que els dèficits cognitius i els símptomes negatius i desorganitzats poden predir els símptomes psicòtics francs i un pitjor funcionament en els pacients EMAR.

En quant als conceptes de funcionament i qualitat de vida pot semblar que tenen una superposició natural entre els seus dominis, però si busquem l'especificitat i utilitat de cada concepte, el nivell de funcionament pot ser mesurat pel nivell personal d'assoliment, mentre que la qualitat de vida inclou, com ja hem comentat anteriorment, les característiques de satisfacció i felicitat, més enllà de, per exemple, el nivell acadèmic de cadascú o la implicació vocacional (Watson et al., 2018). No obstant, alguns articles mesuren el funcionament social amb alguna sub-escala específica inclosa dintre d'un qüestionari sobre qualitat de vida, altres amb escales molts generals (com la Escala de funcionament global (GAF)) altres utilitzen escales específiques de funcionament social, i altres mesuren aspectes molt concrets del funcionament social, com podrien ser la xarxa d'amistats o el suport familiar (Bjornestad et al., 2019). Aquesta heterogeneïtat aporta, a l'hora que una visió molt extensa del que pot significar un bon (o mal) funcionament en una persona, una dificultat afegida per a tenir una explicació lineal o senzilla de tot allò que hi intervé, i en conseqüència, quina intervenció és la més adequada.

El que podem afirmar és que la descripció de la funcionalitat social no sempre és un reflex real de la imatge que té o dona la persona amb malaltia psicòtica, ja que hi ha subjectes que aconsegueixen una bona recuperació funcional (estar treballant per exemple) malgrat la persistència de símptomes positius (Albert et al., 2010), mentre que, pel contrari, la remissió dels símptomes positius no implica necessàriament l'assoliment d'un bon funcionament social (Jaracz et al., 2015; Simonsen et al., 2017). Aquestes conclusions ens indiquen que el deteriorament funcional no només es limita als episodis aguts, pel que

Fonamentació teòrica i antecedents

en qualsevol cas, el funcionament social és de gran importància a nivell clínic i social, ja que se'n deriva un millor o pitjor pronòstic que la pròpia malaltia pot tenir en la persona que la pateix. Un ingrés hospitalari es podria predir pel nivell de funcionament social en un curt període de temps (Bellido-Zanin et al., 2015), principalment en dominis que implicarien aspectes de contacte interpersonal. La freqüència en el contacte social pot tenir, a l'hora, un impacte en el funcionament psicosocial i en la simptomatologia negativa (Siegrist et al., 2015).

Els pacients amb una psicosis incipient milloren el funcionament general durant el primer any post-episodi, igual que en el capítol anterior havíem vist que succeeix amb la qualitat de vida (Renwick et al., 2009; Tan et al., 2019). La població EMAR té un funcionament global molt baix, així com una baixa qualitat de vida (Perez et al., 2016). Alguns estudis en població EMAR, han postulat que el funcionament social podria ser un predictor de transició a la psicosi malgrat que els resultats no són robustos (Jean Addington et al., 2017; Cotter et al., 2014; Yung et al., 2006), i tot i que ja hem vist anteriorment la controvèrsia existent entorn a les taxes de transició. El que sí sembla coherent i comú en la literatura, és que si un jove busca ajuda i presenta un clar declivi funcional, podria estar en risc de desenvolupar psicosi o qualsevol altre tipus de desordre psiquiàtric (Yung et al., 2006).

2.6 ESTRÈS I PSICOSI

El model de vulnerabilitat a l'estrès en l'esquizofrènia és un model explicatiu que postula la idea de la presència d'una predisposició genètica i neurobiològica en alguns subjectes que, juntament amb l'estrès psicològic i els factors socials, són els responsables de l'aparició d'un episodi psicòtic, així com l'afectació en el curs d'aquest (Gajsak et al., 2017). Aquest *estrès*, que pot incidir tant en la gènesis com en les recidives en el transcurs d'una psicosis de llarga evolució en població adulta, (Beards et al., 2013; Tessner et al., 2011) podria procedir tant de l'exterior com de l'interior de subjecte, implicant també aspectes de personalitat i d'afrontament a l'estrès (Abdel & Sheshtawy, 2010). Aquest últim supòsit, el que ens indica és que sovint no és tant important la naturalesa de l'element estressant (que també) si no que el desequilibri entre la pròpia capacitat de gestió i les demandes de l'entorn són les que defineixen en si el concepte d'estrès. En estudis en població amb diagnòstic d'esquizofrènia s'han estudiat els estils d'afrontament que presenten davant de l'estrès, i els resultats mostren que fan ús de nombroses

Fonamentació teòrica i antecedents

estratègies, com la acceptació i l'auto-distracció, i que estan molt lligades a les característiques personals més que no pas amb les característiques pròpies de la malaltia de l'esquizofrènia (Abdel & Sheshtawy, 2010). Altres estudis han mostrat fins i tot, com l'estrès per l'estigma que comporta ser atesos en serveis de salut mental en pacients amb risc de psicosi impliquen un major risc de transició a la psicosi que aquells que no el pateixen (Rüsch et al., 2015).

Un comportament semblant al de pacients amb esquizofrènia s'ha observat en pacients amb psicosis primerenques en relació als mecanismes d'afrontament que utilitzen. S'apunta a que són menys capaços a fer front a situacions estressants de la vida diària aquells amb símptomes psicòtics, i extensible a aquells que tenen un alt risc de psicosi. S'ha descrit també una major reactivitat a l'estrès, que estaria íntimament relacionada amb l'efecte patogènic de l'estrès ambiental (Riera-López de Aguilera et al., 2020).

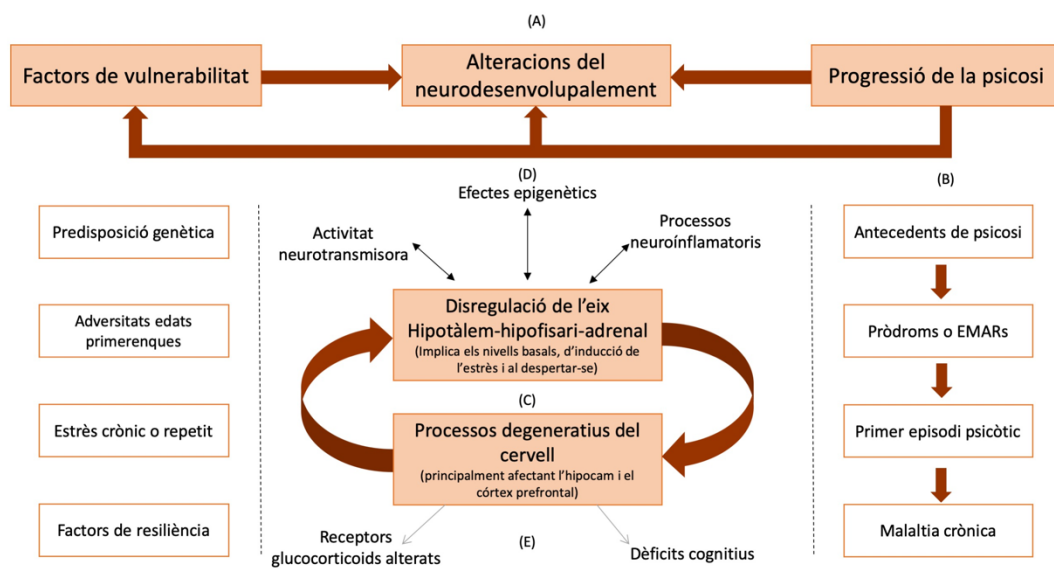
2.6.1 Model diàtesi-estrès en les psicosis

En les psicosis s'ha demostrat haver-hi una alteració en la resposta a l'estrès a nivell neurobiològic, que implica l'eix hipotàlamo-pituitari-adrenal i la segregació de cortisol (Gajsak et al., 2017). El cortisol és el responsable d'una sèrie d'efectes en cadena en multitud de sistemes de l'ésser humà (immune, neuroendocrí, inflamatori) i una alteració en la seva regulació i/o segregació repercuteix en altres funcions (com la producció de prolactina i albúmina, l'expressió genètica de marcadors inflamatoris, o el rendiment cognitiu) el qual realça la idea del paper de l'estrès i la resposta a l'estrès en l'etiopatogènesi de les psicosis (Labad et al., 2015). En un àmplia revisió sobre la funció de l'estrès en l'eix HPA, van concloure que l'estrès produït pels símptomes prodròmics i clínics de la psicosi condueix a un augment de cortisol, i que aquest a la vegada augmenta el risc de patir una psicosi (Pruessner et al., 2017) (Fig.5). Tal i com indica Pruessner, els elements que componen la il·lustració expliquen la contribució dels factors del vulnerabilitat a les diferents alteracions del neurodesenvolupament, així com el procés de progressió a la psicosi, que podria influir doblement tant en la contribució de les alteracions neurobiològiques, com per a una major vulnerabilitat. En les línies verticals s'indica la progressió de la psicosi, des d'un simple antecedent de psicosi fins el que seria el desenvolupament d'una psicosi en estat avançat de cronicitat, com seria una esquizofrènia. Les fletxes centrals que impliquen bi-direccionalitat, indiquen la complexa relació entre les alteracions de l'eix HPA i el procés de degeneratiu del cervell. I per últim

Fonamentació teòrica i antecedents

els efectes que el deteriorament cerebral pot tenir en l'eix HPA i les alteracions cognitives que es produeixen.

Figura 5 Model de diàtesi-estrès de l'esquizofrènia (traduït de Pruessner, 2017)



Font: Pruessner (2017): *The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities.*

En aquesta relació de l'estrès amb la malaltia mental, s'han descrit també experiències properes a la psicosi, sense arribar al diagnòstic d'EMAR, bé perquè en la població general no tots aquells que tenen experiències psicòtiques acudeixen a un servei a demanar ajuda, o bé perquè els símptomes no compleixen els criteris diagnòstics d'EMAR. L'estrès psicològic ha estat definit com un factor potencial per patir esquizofrènia o experiències psicòtiques (Turley et al., 2019).

Tot i que també es suggereix que els esdeveniments vitals estressants poden augmentar el risc de psicosi, no hi ha ni un consens ni resultats robustos per afirmar amb fermesa aquest supòsit, així que es parla de que és un factor rellevant que juga un paper important en l'inici de la malaltia en alguns subjectes (Beards et al., 2013). Per altra banda, en la revisió de Pruessner (2017), són molt més taxatius en les seves conclusions afirmant aquesta relació directa. D'acord amb el model de vulnerabilitat els subjectes EMAR tenen alts nivells d'estrès percebut, més alts fins i tot que els PEP, i nivells baixos de factors protectors com serien una bona autoestima, estratègies d'afrontament eficaces i suport

Fonamentació teòrica i antecedents

social adequat (Allott et al., 2013; Pruessner et al., 2011; van der Steen et al., 2017), essent més sensibles als elements estressants de la vida diària (Palmier-Claus et al., 2012). En primers episodis, el que s'ha vist és que aquells amb més símptomes depressius i amb un pitjor funcionament global reporten major nivell d'estrès subjectiu, pel que es important tenir en compte que el funcionament i els símptomes podrien influir en la interpretació subjectiva que es fa de l'estrès (Renwick et al., 2009; Turley et al., 2019).

2.6.2 Maltractament i psicosi

Els esdeveniments traumàtics en el decurs de la vida s'associen amb el risc d'aparició símptomes psicòtics. Quan aquests esdeveniment succeeixen en edats infantils hi ha importants repercussions en l'edat adulta relacionades amb problemes d'adaptació, com podrien ser l'aparició trastorns post-traumàtics, depressió, o problemes de comportament, com ara conductes sexuals de risc, abús i dependència a tòxics i conductes delictives (Gilbert et al., 2009). D'entre els factors que contribueixen a l'aparició d'un síndrome psicòtic el maltractament per part d'un adult, caracteritzat per la intenció de fer mal, és un dels tipus d'esdeveniments amb una major associació amb el risc de psicosi, així com l'assetjament escolar per part de companys (Arseneault et al., 2011). De fet, l'augment de la vulnerabilitat demostrat en els EMAR podria estar relacionada amb factors ambientals com el maltractament entre d'altres (P. Fusar-Poli et al., 2017). Alguns estudis han obtingut resultats en els que població EMAR ha reportat una major incidència de traumes i major exposició a successos traumàtic que subjectes sans, tot i que la intensitat del malestar que els ha generat sigui semblant (Perez et al., 2016). En la revisió sistemàtica i metanàlisi realitzada per Varese es va determinar que les adversitats en l'edat infantil, com les esmentades anteriorment, estan fortament associades al risc de psicosi (Varese et al., 2012). Aquests successos no només es relacionen amb l'aparició d'una malaltia, si no que també s'associen a major severitat i gravetat dels símptomes quan aquests es presenten en forma d'episodi psicòtic, com la presència d'al·lucinacions i deliris greus en gent diagnosticada d'un trastorns psicòtic (Bailey et al., 2018). Per una altra banda, també cal tenir en compte el tipus de trauma infantil, ja que, per exemple, l'abandonament infantil està més relacionat amb simptomatologia negativa, que, com ja hem descrit anteriorment, és més resistent a qualsevol tractament ja sigui farmacològic o psicoterapèutic, i implicaria un abordatge específic en l'àmbit clínic.

Fonamentació teòrica i antecedents

En aquest sentit, el maltractament infantil també té una implicació en la resposta al estrès en pacients amb un trastorn psicòtic. Alguns estudis suggereixen que els antecedents de trauma infantil en pacients amb psicosi estan associats amb una major reactivitat a l'estrès, el que signifiquen reaccions psicòtiques i emocionals més forts a petits factors d'estrès de la vida diària (Lardinois et al., 2011). Per aquest motiu les persones amb antecedents de maltractament infantil podrien tenir un major risc de recaiguda, així com una pitjor resposta al tractament, que podria explicar-se pels trets de personalitat i estils d'afrontament característics de cada persona, i que en aquest cas, estarien influenciats pel trauma infantil (Tait et al., 2004). Pel que fa a la resposta al tractament, en un recent metanàlisi que va explorar la resposta al tractament de pacients amb una psicosi i amb antecedents de maltractament infantil, van concloure que tenen un pitjor pronòstic, avaluat en termes de canvis en els símptomes psicòtics o canvis en el funcionament social o ocupacional, malgrat que aquesta associació es més forta en pacients amb una psicosi ja establerta que amb una psicosi incipient (Thomas et al., 2019).

Les adversitats en la infància tenen un efecte en el funcionament social i alguns estudis suggereixen que aquesta relació entre el trauma en edats primerenques (abans dels 12 anys) i uns pitjors resultats funcionals en les psicosis estan mediat per la severitat dels símptomes depressius (Alameda et al., 2017).

3. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

3. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

La elaboració d'aquest treball està basada en diferents hipòtesis, en base a la bibliografia consultada:

HIPÒTESIS:

H1: Els individus amb un PEP o EMAR, presenten pitjor qualitat de vida i adaptació social que subjectes sense patologia mental.

H2: L'estrès juga un paper mediador en la relació entre l'adaptació social i la qualitat de vida tant dels pacients amb un PEP com en els subjectes considerats EMAR.

H3: Les persones que tenen una adaptació social més baixa, presenten una pitjor qualitat de vida que les persones que tenen una adaptació social més alta en els dos grups diagnòstics.

H4: Les persones amb un PEP presentaran una millora de la qualitat de vida i de l'adaptació social després del primer any de seguiment en un Programa de Psicosis Incipient.

H5: Les persones amb un PEP, o EMAR, que tinguin antecedents de maltractament infantil, presenten una pitjor adaptació social que les persones que no la presenten.

OBJECTIUS:

D'acord a les hipòtesis plantejades, l'objectiu principal de l'estudi va ser explorar la relació entre la qualitat de vida i l'adaptació social en les psicosis incipients i investigar-ne els possibles efectes mediadors de les mesures d'estrès.

Objectius específics:

- **Objectiu 1:** Determinar la relació entre la qualitat de vida i l'adaptació social en joves EMAR, i comparar-la amb un grup de controls sans.
- **Objectiu 2:** Estudiar els possibles efectes mediadors de les mesures d'estrès en la relació entre la qualitat de vida i l'adaptació social en joves EMAR o que han patit un PEP.

Hipòtesis i objectius

- **Objectiu 3:** Mesurar la qualitat de vida en funció del nivell d'adaptació social que presenten joves amb un PEPc o EMAR.
- **Objectiu 4:** Analitzar la relació entre qualitat de vida i adaptació social i la seva evolució durant el primer any posterior a un PEP, i comparar-la amb un grup de controls sans.
- **Objectiu 5:** Explorar la relació entre funcionalitat en pacients joves en seguiment amb PEP o considerats EMAR, i els antecedents de maltractament infantil, així com la relació amb símptomes psicopatològics, com la depressió, els símptomes positius o els negatius.

4. MÈTODES

4. MÈTODES

En aquest apartat es presenten els mètodes utilitzats per a la realització d'aquesta tesi en base als diferents treballs que la componen.

El disseny del primer treball és un estudi analític observacional i transversal en una mostra de pacients EMAR, on es van comparar les mesures d'estrès i qualitat de vida amb un grup de controls sans.

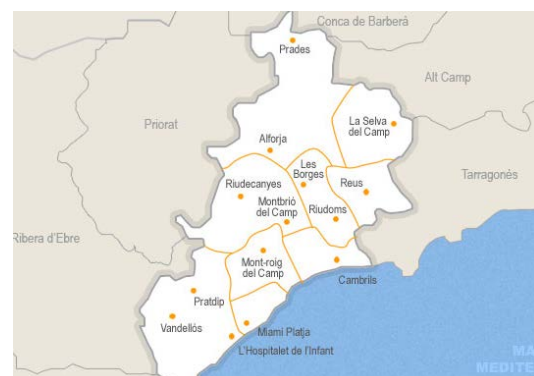
El disseny del segon treball és un estudi observacional i prospectiu en una mostra de pacients amb un PEP, en el que es va mesurar l'estrès, la qualitat de vida i l'adaptació social durant el primer any posterior a l'episodi psicòtic.

El disseny del tercer treball és un estudi analític observacional i transversal utilitzant el model d'equacions estructurals per analitzar les correlacions entre el maltractament en etapes infantils i les diferents dimensions de l'adaptació social en joves amb una psicosi incipient, tant aquells que ja han patit un primer episodi, com aquells que estan en risc de patir-lo. En aquest cas, la mostra està composta pel mateixos grups de pacients sobre els quals estan basats el primer i el segon estudi.

4.1 POBLACIÓ D'ESTUDI

Els pacients de l'estudi van ser reclutats en la Unitat de Psicosi Incipient de l'Hospital Psiquiàtric Universitari de l'Institut Pere Mata de Reus. La unitat està situada a la demarcació de Reus, comarca del Baix Camp. El servei, d'acord al PAE-TPI, atén joves d'entre 18 i 35 anys que presenten simptomatologia psicòtica per primera veda (PEP), o que poden estar en risc de patir un primer episodi (EMAR), o bé que estan dintre del període de 5 anys posterior a la presentació d'un PEP.

Figures 6 i 7. Mapa de Catalunya i de la comarca del Baix Camp i municipis que atén el servei.



Mètodes

Durant el període que es va dur l'estudi també es van reclutar pacients de la comarca del Tarragonès, a la unitat de Psicosis Incipient de Tarragona.

Figura 8. Comarca del Tarragonès i municipis que atenia en el període d'estudi



La mostra reclutada correspon a un projecte de major envergadura titulat *“Predictors hormonals, inflamatoris, genètics, familiars i clínics de l'increment ponderal i síndrome metabòlica en primers episodis psicòtics i maníacs: estudi prospectiu d'1 any d'evolució centrat en l'eix hipotalàmic-pituitari-adrenal”* (Labad et al., 2015) que va rebre finançament de la Marató de TV3⁸.

Els criteris d'exclusió van ser: embaràs, retràs mental, malalties neurològiques, estar en tractament amb glucocorticoides, important barrera idiomàtica que impedis una avaluació apropiada, dèficit visual o dependència a substàncies tòxiques com alcohol, cocaïna o heroïna.

La mostra del primer treball està composta per població que complia els criteris d'EMAR i per un grup de controls sans. La mostra d'EMAR va ser de 55 subjectes que van ser avaluats a l'inici del seguiment per l'equip de PI i que van acceptar la participació en

⁸ La Marató de TV3, és un projecte solidari impulsat per Televisió de Catalunya i la Fundació **La Marató de TV3** des de 1992, que té com a objectiu principal fomentar la recerca biomèdica a partir dels fons econòmics obtinguts en el programa. A l'edició del 2008, el tema va ser Les Malalties Mentals, i de 151 projectes presentats, 26 van ser finançats (<https://www.ccma.cat/tv3/marato/projectes-financats/2008/334/>)

l'estudi. El grup de 40 controls sans van ser reclutats per mitjà d'anuncis prop d'instituts, o coneguts dels pacients que eren atesos al servei o del propi equip assistencial.

La mostra del segon treball la conformen joves que havien patit un PEP i que iniciaven seguiment en el servei de Psicosi Incipient. La mostra va ser de 61 joves que van completar un mínim d'un any de seguiment per a la obtenció de dades prospectives. El grup de controls sans per a la comparació de les dades va ser el mateix que en el primer estudi més 15 subjectes, per a poder disposar d'una mostra aparellada per sexe i edat.

La mostra del tercer treball són un total de 114 pacients atesos als servei de Psicosi Incipient, diferenciats en PEPs (81) i EMARS (33) per a fer-ne l'anàlisi comparatiu.

4.2 AVALUACIÓ I MESURES

Per l'estudi 1 i 3, en el que va participar població EMAR, tots els pacients que presentaven algun factor de risc o algun símptoma compatible amb un risc de psicosi eren avaluats amb la *Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS)* (Yung et al., 1998) per assegurar que, en aquest cas, complien criteris EMAR per qualsevol dels 3 grups definits per la CAARMS: 1) símptomes psicòtics atenuats, 2), símptomes psicòtics breus limitats i intermitents, i 3) vulnerabilitat, que inclou subjectes amb antecedents familiars de psicosi o d'un trastorn de personalitat o esquizotípic de primer grau en el pacient identificat, amb un descens de la funcionalitat mesurat amb l'escala GAF d'un 30% sobre el nivell premòrbid i mantingut durant 1 mes.

Per l'estudi 2 i 3, amb població PEP, tots els pacients que presentaven simptomatologia psicòtica franca eren avaluats amb la *Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN)* (Wing et al., 1990) per a obtenir-ne un diagnòstic clínic de psicosi mitjançant l'OPCRIT 4 per a Windows (*Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness and Affective Illness*). L'OPCRIT és un instrument que dona més d'un diagnòstic que consta d'un llistat de criteris operatius per a malalties psicòtiques i afectives, format per un llistat de comprovació de 90 ítems i que s'introdueix a un programa informàtic. Està pensat per a la seva utilització en recerca i en clínica, i cobreix un ampli rang de psicopatologia i antecedents dels pacients, aplicant-s'hi múltiples criteris diagnòstics (Bergman et al., 2014).

Els instruments que es presenten a continuació, es van administrar tant a la mostra de l'estudi 1, de l'estudi 2, com a la mostra de l'estudi 3:

Mètodes

Dades sociodemogràfiques i clíniques: sexe, edat, nivell i anys d'estudis, ocupació, convivència, estat civil, ús i abús de substàncies, tractament farmacològic (antipsicòtics, antidepressius), que es van recollir mitjançant una entrevista semiestructurada.

La *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS) (Kay et al., 1987) es va utilitzar per avaluar la severitat dels símptomes tant positius, com negatius, com la psicopatologia en general. Amb aquesta escala s'obtenen puntuacions de 3 subescales diferents: l'escala de símptomes positius (7 ítems, amb 7 nivells de resposta 1- menys severitat- 7, més severitat), la de símptomes negatius (7 ítems, 7 nivells de resposta) i la general (16 ítems, 7 nivells de resposta). Les puntuacions que es poden obtenir varien en funció del que es vol avaluar: símptomes positius, negatius, índex compost (positius – negatius) i psicopatologia general. En aquest cas es va utilitzar la puntuació general.

Les mesures d'estrès es van recollir mitjançant diversos instruments:

L'escala *Holmes-Rahe Social Readjustment Scale* (HSRS) (Holmes & Rahe, 1967) es va utilitzar per mesurar els número d'esdeveniments estressants que una persona ha experimentat en els últims 6 mesos així com determinar una puntuació total, que s'obté amb el sumatori de les puntuacions que s'atribueixen a cadascun dels esdeveniments recollits en l'escala, en la que a major puntuació significa major exposició a estrès. Per altra banda, es va mesurar la percepció subjectiva d'estrès psicològic amb l'escala *Perceived Stress Scale* (PSS) (Cohen, Kamarck, & Mermelstein, 1983), que és un instrument auto administrat que consta de 14 ítems amb 3 nivells de resposta, de 0 a 3, on a major puntuació s'interpreta com un major estrès percebut.

En quant a les mesures de funcionament social, es van recollir la qualitat de vida i l'adaptació social:

L'*Euro Quality of Life 5-Dimensions questionnaire* (EQ-5D), validada al castellà i en població catalana al 1998 per Badia i col·laboradors (Badia et al., 1998), és un instrument que avalua la qualitat de vida relacionada amb la salut d'una forma senzilla i ràpida, aportant un correcte grau de validesa i fiabilitat, tant en població sana com en grups de persones amb diferents malalties (Herdman et al., 2001). Té 3 formes de ser avaluada: a) una descriptiva, amb 5 dominis i 3 nivells de resposta; b) l'Escala Visual Analògica (EVA), o el que podríem anomenar el "termòmetre" de l'estat de salut actual de l'avaluat; i c) el perfil o índex de salut. L'avaluació descriptiva permet obtenir un identificador de l'estat de

salut definit per un codi de cinc números (per exemple 11111, que voldria dir que la persona no refereix cap dificultat en cap de les dimensions de les que es compona l'instrument). D'aquesta forma es poden obtenir 243 estats de salut diferents en base a les 5 dimensions proposades i els tres nivells de resposta ("sense problema", "alguns problemes" i "seriosos problemes"). En la validació de l'instrument en població sana que va dur a terme Badia, van obtenir que el problema més freqüent reportat va ser el dolor/discomfort, i la dimensió de dificultats en la cura personal la menys freqüent. Les puntuacions descriptives també poden ser presentades com un perfil de salut convertides en un índex, que s'obtenen aplicant una fórmula que dona un valor a cadascun dels nivells de cada dimensió. Aquesta fórmula està adaptada amb puntuacions específiques per a la població espanyola, i que està recollida a la guia de l'instrument⁹. En el cas de l'EVA, es quantifica del 0 al 100 l'estat de salut en el dia en que es passa l'escala (0, el pitjor estat de salut imaginable i 100, el millor estat de salut imaginable) (Casas et al., 2010; Herdman et al., 2001).

L'ús de l'instrument en població psiquiàtrica crònica ha demostrat tenir validesa, tenint la capacitat i sensibilitat per reflectir els canvis que es produeixen en la qualitat de vida en pacients amb un diagnòstic d'esquizofrènia crònica (van de Willige et al., 2005). En l'estudi de van de Willige, se'n pot extreure també la concordança entre l'avaluació subjectiva de la millora en la qualitat de vida amb l'avaluació objectiva (pels clínics que els tractaven), i que en el sistema de l'Índex de salut (TTO) hi ha molt de pes en l'avaluació sobre la salut física, el que pot esbiaixar alguns resultats fent que sigui menys sensible als canvis en el benestar social i psicològic dels pacients. L'ús en mostres de pacients amb psicosis incipients també ha demostrat tenir validesa i ser sensible als canvis que es produeixen.

La *Social Adaptation Self-Scale* (SASS) (Bobes, González, Bascarán, Corominas, Adan, Sánchez, & Such, 1999), que és una escala amb 21 ítems amb 4 nivells de resposta (de 0 a 3) que permet avaluar l'autopercepció que té un individu sobre sí mateix, així com la conducta i la motivació social. L'instrument valora diferents àrees com la feina, la família, activitats de lleure, relacions socials i motivació/interessos. Els ítems 17, 18 i 20 són avaluats de forma inversa a la resta. El rang de puntuació oscil·la entre 0 i 60, i el punt de tall proposat està en 25 (Bosc et al., 1997), per sota del qual es pot considerar deteriorament social. Amb l'objectiu de simplificar els 21 ítems de l'escala, en l'estudi 1

⁹ EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1 April 2015. Prepared by Mandy van Reenen and Mark Oppe [disponible a https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/10/EQ-5D-3L-User-Guide_version-6.0.pdf]

Mètodes

es va dur a terme una anàlisi factorial de l'escala i es van analitzar quins components de l'adaptació social estan associades a la qualitat de vida i a altres variables clíniques.

Per últim, en l'estudi 3 es va emprar la versió espanyola del *Childhood Trauma Questionnaire-28 item* (CTQ) (Hernandez et al., 2013), un qüestionari auto administrat de 28 preguntes que avalua cinc tipus diferents de trauma infantil, entre els que es troben l'abús sexual, l'abús físic, l'abús emocional, la negligència física, i la negligència emocional. A part d'aquest ítems, el qüestionari inclou una altra escala de biaix de respostes (l'escala de minimització i de negació) amb l'objectiu de detectar possibles errors de registres inferiors de maltractament. L'escala puntua cada resposta entre l'1 i el 5, tenint en compte que dos dels ítems de la subescala de negligència física i cinc ítems de la subescala de negligència emocional es puntuen de forma inversa. Per interpretar-ne els resultats, es poden tenir en compte les subescales de forma individual, en les que es trobaran rangs d'entre 5 i 25, o bé la puntuació total del CTQ, que s'obté sumant les puntuacions de les cinc subescales, amb un rang d'entre 25 i 75. En aquest cas es va prendre com a referència que a major puntuació, major presència de maltractament.

4.3 ANÀLISI ESTADÍSTIC

Per a totes les anàlisis estadístiques es va fer servir el programa SPSS versió 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). A continuació es presenta una taula amb les diferents proves estadístiques que es van fer servir en funció de les característiques de les variables i l'objecte d'estudi. En totes elles es va assumir un valor de $p < 0.05$ com a significació estadística.

Taula 1. Resum de proves estadístiques realitzades en els diferents estudis.

Tipus de prova	Característiques
<i>t de Student</i>	Per comparar variables contínues entre els EMAR i els controls sans, i els PEP i controls sans. Per analitzar els canvis al llarg del període d'1 any dels PEP.
<i>Chi-quadrat</i>	Per comparar variables categòriques entre els EMAR i els controls sans, i entre els PEP i els controls sans.
<i>Anàlisis de varianza (ANOVA) per mesures repetides</i>	Per comparar variables numèriques entre els 3 grups: controls sans i els EMAR en funció de l'adaptació social (normal o baixa). Per comprar els canvis longitudinals en qualitat de vida en el grup PEP (EQ-5D-VAS i EQ-5D-HP com a variables dependents, i sexe, adaptació social a l'inici, estrès percebut, esdeveniments estressants i símptomes positius i negatius com a variables independents).
<i>Anàlisi de correlació de Pearson (o Spearman) per variables contínues</i>	Per analitzar el grau de relació entre la qualitat de vida, adaptació social, esdeveniments estressants i severitat dels símptomes.
<i>Anàlisi de mediació*</i>	Relació entre les variables d'Adaptació social (variable independent) i qualitat de vida (variable dependent).
<i>Anàlisi factorial*</i>	Relació entre els diferents components de l'escala d'Adaptació social i la qualitat de vida.
<i>Model d'equacions estructurals*</i>	Correlació entre les diferents variables de la SASS i el CTQ, amb un anàlisi factorial de les dimensions que correlacionen.

*L'anàlisi de mediació

*Anàlisi factorial

*Model d'equacions estructurals

4.4. ASPECTES ÈTICS

Tots els estudis van ser aprovats pel Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEIC) de l'Hospital Universitari de Sant Joan (actualment CEIM de l'Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili) i es van dur a terme seguint els principis de la Declaració de Hèlsinki (Manzini, 2000). Per altra banda, d'acord amb la Llei orgànica 15/1999, de 13 de desembre (Generalitat de Catalunya, 2011), de protecció de dades de caràcter personal, als

Mètodes

participants els hi era assignat un codi per tal de garantir l'anonimat, i l'accés a la base de dades estava limitat als responsables i investigadors que recollien les dades.

En el cas dels participants que eren pacients, a l'inici del seguiment clínic eren informats de les característiques i implicacions de l'estudi, i van firmar el consentiment informat per escrit. En el cas dels controls, que ja van ser reclutats per a fins de recerca, van ser degudament informats previ a l'acceptació de la participació en l'estudi, i van firmar el consentiment escrit el dia de l'administració de les proves.

5. RESULTATS

5.1 RESULTATS: ARTICLE 1

“PERCEIVED STRESS MEDIATES THE RELATIONSHIP BETWEEN SOCIAL ADAPTATION AND QUALITY OF LIFE IN INDIVIDUALS AT ULTRA-HIGH RISK OF PSYCHOSIS”

Resultats I

Received: 17 July 2018 | Revised: 30 November 2018 | Accepted: 26 December 2018

DOI: 10.1111/eip.12791

WILEY

ORIGINAL ARTICLE

Perceived stress mediates the relationship between social adaptation and quality of life in individuals at ultra high risk of psychosis

Laura Ortega^{1,2} | Itziar Montalvo³ | Rosa Monseny¹ | Elisabet Vilella¹ | Javier Labad³ 

¹Hospital Universitari Institut Pere Mata, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, CIBERSAM, Reus, Spain

²Nursing Department, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain

³Parc Taulí Hospital Universitari, I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERSAM, Sabadell, Spain

Correspondence

Javier Labad, Department of Mental Health, Parc Taulí Hospital Universitari, C/Parc Taulí, 1, 08208 Sabadell, Spain.
Email: jlabad@tauli.cat; labadj@gmail.com

Funding information

Generalitat de Catalunya, Grant/Award Number: SLT002/0016/0125SLT006/17/00012; Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Number: PI10/01607; Fundació La Marató de TV3, Grant/Award Number: 092230/092231

Aim: Quality of life (QoL) and social functioning have emerged as good predictors of the outcome of psychotic disorders. Poor QoL and social functioning are usually present before the onset of the first episode of psychosis. Our study aimed to explore the relationship between social adaptation and QoL in young people at risk of psychosis (ultra-high-risk, UHR) and healthy controls (HCs), and to investigate potential mediating effects of stress measures (perceived stress, stressful life events).

Methods: The study included 55 UHR subjects and 40 HC. Social functioning was assessed with the Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS). Stress measures included the assessment of stressful life events and perceived stress. We compared stress and QoL measures between UHR and HC, and also compared UHR with low or normal social adaptation. A mediation analysis was performed to explore whether stress measures mediated the relationship between social adaptation and QoL.

Results: UHR were less frequently employed and reported more stress, poorer QoL and lower social adaptation than HC. QoL and social adaptation were associated with stress measures. UHR with low social adaptation reported more perceived stress and less QoL than UHR with normal social adaptation and HC. Perceived stress mediated the relationship between social adaptation and QoL.

Conclusions: Social adaptation is less developed in UHR subjects than in healthy subjects and has a negative impact on quality of life. This association is mediated by perceived stress.

KEYWORDS

high-risk psychosis, quality of life, social adaptation, social functioning, stress

1 | INTRODUCTION

Psychotic disorders are diseases that involve decreased social functioning and have a negative impact on quality of life (QoL) (Bechdolf et al., 2005; Domínguez-Martínez, Kwapił, & Barrantes-Vidal, 2015; Fusar-Poli et al., 2013; Ruhrmann et al., 2008). Social functioning in early psychosis is a complex measure that is interrelated to other variables such as cognitive deficits (ie, working memory), negative symptoms and social support (Ayasa-Arriola et al., 2013; Carrión et al., 2011; Corcoran et al., 2011; Cotter et al., 2014; Vesterager et al., 2012). In a recent meta-analysis (Watson et al., 2018) focused on QoL and first episode psychosis, poorer QoL was associated with the severity of psychopathology symptoms (strongest associations were found for negative symptoms) and with longer duration of untreated

psychosis. QoL, that has emerged as a focus for research and an important measure of treatment outcome, shows a natural overlap with social functioning (Watson et al., 2018). However, as suggested by Watson et al. (2018), where functional level can be measured by a person's level of achievement, QoL extends further to include factors such as satisfaction and happiness and encompasses more than one's level of academic or vocational involvement.

Social dysfunction and poor QoL have been reported in people at risk for psychosis (Domínguez-Martínez et al., 2015; Nitka, Richter, Parzer, Resch, & Henze, 2015). In a study that included adolescents at ultra-high-risk (UHR) of psychosis and healthy peers, UHR reported significantly lower scores in physical and psychological well-being and more school environment deficits, which could be explained by worse school performance and deficits in cognition and social functioning

Resultats I

ABSTRACT

AIM: Quality of life (QoL) and social functioning have emerged as good predictors of the outcome of psychotic disorders. Poor QoL and social functioning are usually present before the onset of the first episode of psychosis. Our study aimed to explore the relationship between social adaptation and QoL in young people at risk of psychosis (ultra-high-risk, UHR) and healthy controls (HC), and to investigate potential mediating effects of stress measures (perceived stress, stressful life events).

METHODS: The study included 55 UHR subjects and 40 HC. Social functioning was assessed with the Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS). Stress measures included the assessment of stressful life events and perceived stress. We compared stress and QoL measures between UHR and HC, and also compared UHR with low or normal social adaptation. A mediation analysis was performed to explore whether stress measures mediated the relationship between social adaptation and QoL.

RESULTS: UHR were less frequently employed and reported more stress, poorer QoL and lower social adaptation than HC. QoL and social adaptation were associated with stress measures. UHR with low social adaptation reported more perceived stress and less QoL than UHR with normal social adaptation and HC. Perceived stress mediated the relationship between social adaptation and QoL.

CONCLUSIONS: Social adaptation is less developed in UHR subjects than in healthy subjects and has a negative impact on quality of life. This association is mediated by perceived stress.

KEY WORDS: High-risk psychosis; quality of life; social adaptation; social functioning; stress.

1. INTRODUCTION

Psychotic disorders are diseases that involve decreased social functioning and have a negative impact on quality of life (QoL) (Bechdolf *et al.*, 2005, Ruhrmann *et al.*, 2008, Fusar-Poli *et al.*, 2013, Domínguez-Martínez *et al.*, 2015). Social functioning in early psychosis is a complex measure that is interrelated to other variables such as cognitive deficits (i.e.g. working memory), negative symptoms, and social support (C. M. Corcoran *et al.*, 2011; Ayesa-Arriola *et al.*, 2013; Vesterager *et al.*, 2012; Carrión *et al.*, 2011; Cotter *et al.*, 2014). In a recent meta-analysis (Watson *et al.*, 2018) focused on QoL and first episode psychosis, poorer QoL was associated with the severity of psychopathology symptoms (strongest associations were found for negative symptoms) and with longer duration of untreated psychosis. QoL, that has emerged as a focus for research and

an important measure of treatment outcome, shows a natural overlap with social functioning

(Watson *et al.*, 2018). However, as suggested by Watson *et al.* (2018), where functional level can be measured by a person's level of achievement, QoL extends further to include factors such as satisfaction and happiness and encompasses more than one's level of academic or vocational involvement.

Social dysfunction and poor QoL have been reported in people at risk for psychosis (Nitka *et al.*, 2015, Domínguez-Martínez *et al.*, 2015). In a study that included adolescents at ultra-high-risk (UHR) of psychosis and healthy peers, UHR reported significantly lower scores in physical and psychological well-being and more school environment deficits, which could be explained by worse school performance and deficits in cognition

and social functioning (Nitka *et al.*, 2015). In another study that also included UHR individuals, poorer social QoL was associated with the severity of negative and depressive symptoms, and lower premorbid functioning (Domínguez-Martínez *et al.*, 2015). Moreover, lower premorbid social adjustment and educational level predict functional outcomes three years after the first psychotic episode (Ayesa-Arriola *et al.*, 2013). Functional impairment in patients with psychotic disorders usually appears during the early stages of the disease (Jean Addington *et al.*, 2006) and is associated with the duration of untreated psychosis (J Addington *et al.*, 2004). Studies conducted in UHR have reported associations between social functioning deficits and poorer premorbid adjustment, depressive and negative symptoms, coping strategies and resilience and the risk of psychosis transition (Dannevang *et al.*, 2016, Addington *et al.*, 2008, Carrión *et al.*, 2011, Kim *et al.*, 2013, Jang *et al.*, 2011, Addington *et al.*, 2017, Domínguez-Martínez *et al.*, 2015, Fusar-Poli *et al.*, 2013; Mian *et al.*, 2017). These social function deficits, that are present even before the psychosis transition, are associated with a more severe phenotype in terms of psychopathology symptoms (negative, depressive) and premorbid adjustment, which could explain a reduced life satisfaction and poorer QoL.

It has been shown that QoL is lower in UHR individuals than in the healthy population, and worse than in first-episode psychosis (Ruhmann *et al.*, 2008, Domínguez-Martínez *et al.*, 2015, Bechdorf *et al.*, 2005). Psychopathological symptoms have been the most commonly studied factors (Górna *et al.*, 2008, Melle *et al.*, 2005), and depressive symptoms have the greatest effect on QoL in both patients with first-episode psychosis

and UHR individuals (Ohmuro *et al.*, 2017; Ruhmann *et al.*, 2008b).

In accordance with the model of vulnerability to stress in psychosis (Pruessner & Malla, 2011), psychosocial stress is associated with a risk of developing a psychotic disorder. Stressful life events, low resilience, stigma stress, poor social support or social deprivation play an important role in the transition factors and onset of psychosis (Marulanda and Addington, 2016; Rüschi *et al.*, 2015; Beards *et al.*, 2013). People with psychotic disorders who use negative coping strategies in response to stress report poorer QoL (Holubova *et al.*, 2015, Cohen *et al.*, 2011). Thus, it is important to study whether psychosocial stress influences QoL at early stages of the psychotic illness, as psychosocial stress may contribute to decreased well-being and poorer QoL in UHR individuals. However, to our knowledge, no studies have yet reported the potential effect of psychosocial stress on QoL and social functioning in UHR individuals.

Our study aimed to compare social adaptation and QoL in young UHR subjects and controls, and to explore relationship with stress measures (stressful life events and perceived stress). Our main hypothesis was that UHR subjects will show lower social adaptation and QoL than healthy subjects, and those who are less socially adapted will report worse QoL. We also sought to determine the association between social adaptation and QoL, psychopathological symptoms (depressive, positive and negative) and stress-related variables. Finally, as psychosocial stress has been associated with both social dysfunction and poorer QoL, we aimed to explore whether stress measures could mediate the relationship between social adaptation and QoL in UHR subjects.

Resultats I

2. METHODS

2.1. Participants

The study included 55 UHR subjects aged between 18 and 35 years old who were attending

the Early Psychosis Program in Reus (HPU Institut Pere Mata, Tarragona, Spain). Exclusion criteria were: pregnancy, mental retardation, severe head injury or neurological disease, active glucocorticoid treatment, active substance dependence (other than tobacco or cannabis) and type 1 diabetes. We included a control group of healthy controls (HC) who were screened with GHQ-28 and scored less than 7 (Goldberg & Hillier, 1979). HC were recruited from the community by advertisements. Ethical approval was obtained from the local Ethics Committee. Written informed consent was obtained after the participants had been given a complete description of the study.

2.2. Clinical assessment

All patients were assessed using the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS) to ensure that they met criteria for one of the 3 UHR groups defined by the CAARMS (Yung et al., 1998): (i) attenuated psychosis; (ii) brief limited intermittent psychotic symptoms and (iii) vulnerability, which includes subjects with a family history of psychosis in first degree relative or schizotypal personality disorder in the identified patient with a 30% drop in the Global Assessment of Functioning (GAF) score from premorbid level, sustained for 1 month.

Socio-demographic data and clinical variables (age, level of education, years of study, occupation, use of substances, and antipsychotic and antidepressant treatment) were collected through a semi-structured interview.

Positive and negative symptoms were assessed using the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987). The severity of depressive symptoms was evaluated with the 17-

items Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Ramos-Brieva & Cordero, 1986).

Stressful life events within the previous 6 months were assessed with the Holmes–Rahe Social Readjustment Scale (HRSRS) (Holmes & Rahe, 1967). It explores 43 life events and gives a ‘stress score’ for each item, obtaining a final score by adding the scores of all present life events.

The Perceived Stress Scale (Cohen et al., 1983) was used to assess the psychological perception of stress. This instrument is a 14-item self-report questionnaire that was designed to measure the degree to which life situations are appraised as stressful in the last month. Individual scores on the PSS can range from 0 to 40 with higher scores indicating higher perceived stress.

The Social Adaptation Self Scale (SASS) (Bobes, González, Bascarán, Corominas, Adan, Sánchez, Such, et al., 1999) was used to assess social functioning. It has 21 items with four levels of response (from 0 to 3) and explores a variety of areas such as work, family, leisure, social relationships and motivation/interests. The total score ranges between 0 and 60. It has been suggested that a cut-off score of <25 can be regarded as social impairment (Bosc et al., 1997). In order to simplify the 21 items of the scale and to explore which components of social adaptation are associated with QoL and other clinical measures, a factorial analysis (FA) was performed (see the Methods 2.3.2).

The Euro Quality of Life 5-dimensions questionnaire (EQ-5D) was used in its 3-level version (EQ-5D-3L) (Badia et al., 1998), to evaluate self-perception of health related quality of life (HRQOL). It consists of three parts: (i) the descriptive one, with five domains and three levels of response (EQ-5D-3L); (ii) a Visual Analog Scale (EQ5D-VAS) or ‘health thermometer’ that records the health self-assessment from 0 to 100; (iii) the EQ-5D ‘health profile’ (EQ5D-HP). The descriptive EQ-5D-3L system has five dimensions (mobility, self-care, daily activities, pain/discomfort and anxiety/depression) and three levels of response

(‘no problem’, ‘some problems’ or ‘serious problems’). Scores in these five dimensions can be presented as a health profile that can be converted into a single summary index by applying a formula that gives a value to each of the levels in each dimension. This index is the EQ-5D-HP and is regarded as a proxy health utility score using a predefined value for a Spanish population.

2.3. *Statistical analyses*

2.3.1. Univariate analyses

We used SPSS version 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) for statistical analyses. Continuous or categorical measures for diagnostic groups (UHR vs HC) were compared using the T-test and Chi-square tests, respectively. Continuous variables were assessed with Pearson (or Spearman when needed) correlations. A p-value < 0.05 (two-tailed) was considered to be significant.

We aimed to compare the UHR sample according to social adaptation, recoding UHR into two groups with the cut-off of 25: $SASS \geq 25$ defined normal social adaptation (UHR-NSA) while $SASS < 25$ defined lower social adaptation (UHR-LSA). The three groups (HC vs UHR-NSA vs UHR-LSA) were

compared using ANOVA for multiple comparisons with Bonferroni adjustment.

2.3.2. Factorial analysis (FA)

Since SASS respondents are asked to answer either item 1 or item 2, depending on their occupational status (item 1) or other types of primary activities such as housework (item 2), the two items (1 or 2) were recoded into a single item (1/2) before FA was carried out.

A principal component analysis (PCA) was conducted on the 20 items of the SASS with orthogonal rotation (varimax). The Kaiser-Meyer-Olkin measure verified the sampling adequacy for the analysis (KMO= 0.81). Bartlett’s test for sphericity $\chi^2(190) = 701.5$, $p < 0.001$, indicated that correlations between items were sufficiently large for PCA. Five components were obtained, which accounted for 66% of the total variance. The results of the FA with the distribution of all SASS items grouped in the rotated component array are displayed in Table 1. The proportion of variance for each factor was: Factor 1 (seeking and quality in relationships) 17.5%; Factor 2 (work and intellectual abilities) 14.9%; Factor 3 (relationship with the environment) 13.0%; Factor 4 (management of social resources) 7.9% and Factor 5 (social behavior) 7.5%.

Resultats I

TABLE 1 Factorial analysis rotated component matrix

	Item	Component				
Factor 1 Seeking and quality in relationships	11. External relationship appreciation	0.757	0.022	0.268	0.030	-0.064
	6. Family seeking behaviour	0.720	0.129	0.002	-0.206	0.022
	8. Gregariousness	0.708	0.272	0.249	0.134	-0.012
	9. Relationship-seeking	0.684	0.276	0.243	0.176	0.177
	10. External relationship quality	0.579	0.354	0.492	0.233	0.026
	7. Family relationship quality	0.528	0.140	0.225	-0.430	0.104
Factor 2 Work and intellectual abilities	14. Community involvement	0.495	0.320	-0.188	0.275	0.231
	4. Interest in hobbies	0.230	0.746	0.049	0.083	-0.060
	3. Work enjoyment	0.204	0.711	0.178	-0.088	0.156
	1. Job/Homework interest	0.295	0.681	-0.262	-0.155	0.180
	16. Intellectual interest	-0.004	0.592	0.266	0.104	0.116
Factor 3 Relationship with environment	21. Control of surrounding	0.008	0.580	0.304	0.000	0.006
	18. Rejection sensitivity	0.210	0.148	0.755	-0.176	0.092
	17. Communication difficulties	0.243	0.077	0.720	-0.060	-0.033
	5. Quality of spare time	0.245	0.504	0.540	-0.108	-0.300
Factor 4 Management of social resources	12. Social attractiveness	0.461	0.223	0.466	0.276	0.158
	15. Social inquisitiveness	0.099	0.758	-0.031	0.758	0.186
Factor 5 Social behaviour	20. Difficulties in coping with resources	-0.023	0.123	0.307	-0.509	0.438
	13. Social compliance	0.039	0.027	0.192	0.070	0.803
	19. Vainness	0.109	0.093	-0.305	0.079	0.570

Extraction method: Main component analysis.

Rotation method: Varimax standardization with Kaiser.

2.3.3. Mediation analysis

A mediation analyses was conducted to explore whether the relationship between social adaptation and QoL was mediated by stress measures. This analysis was conducted according to Baron and Kenny (Baron and Kenny, 1986) and used bootstrapping to test the indirect effect of mediation (Preacher and Hayes, 2008). The mediation analysis is described in Box S1. We used the PROCESS macro for SPSS (available at <https://processmacro.org/index.html>) (Preacher and Hayes, 2008) that makes it possible to include multiple mediators and covariates. In this

mediation analysis, we decided to include social adaptation (SASS scores) as the main independent variable. QoL was used as the dependent variable. We conducted two independent mediation analyses considering two QoL measures: EQ5D-VAS and EQ5D-HP. We considered stress measures (PSS scores, stressful life events) as potential mediators. The significance of the indirect effects in this model was tested by bootstrapping.

3. RESULTS

3.1. Sample characteristics

There were no significant differences in age or gender distribution between the two groups. In contrast, we found significant differences in employment status (proportionally fewer UHR

individuals were working or studying) and marital status (more UHR individuals were single). UHR more frequently took antidepressant or antipsychotic drugs. The clinical and sociodemographic data of the sample are described in Table 2.

Significant differences were found in QoL, social adaptation, stress and psychopathology between the two groups in most psychometric scales. In

comparison to HC, UHR reported a poorer QoL, less social adaptation, more perceived stress and increased stressful life events (Table 3)

TABLE 2 Sample characteristics

	UHR N = 55	Healthy controls N = 40	P value
Age	22.4 (4.4)	23.2 (4.3)	0.397
Gender			0.541
Male	39 (70.9)	26 (65)	
Female	16 (29.1)	14 (35)	
Employment status			<0.001
No work/no studies	17 (34.7)	4 (10)	
Working/studying	32 (65.3)	36 (90)	
Marital status			0.02
Single	40 (83.3)	24 (60)	
Stable couple	7 (14.6)	16 (40)	
Divorced	1 (2.1)	0	
Living situation			0.058
Family of origin	38 (79.2)	21 (52.5)	
Own family (couple)	5 (10.4)	10 (25)	
Friends	3 (6.3)	7 (17.5)	
Alone	2 (4.2)	2 (5)	
Antipsychotic drug			<0.001
Yes	19 (34)	0 (0)	
No	36 (65.5)	40 (100)	
Antidepressant drug			<0.001
Yes	24 (43.6)	0 (0)	
No	31 (56.4)	40 (100)	

Abbreviation: UHR, ultra-high-risk.
Data are mean (SD) or N (%).

3.2. Clinical measures between UHR individuals (with normal or low social adaptation)

Table 4 shows data regarding QoL and stress measures in the three diagnostic groups (HC, UHR-NSA, UHR-LSA). HC reported a higher quality of life (in both EQ-5D-VAS and EQ-5D-HP) than UHR groups with normal or low social adaptation (Figure 1). UHR-NSA reported higher EQ-5D-VAS (but not EQ-5D-HP) than UHR-LSA. Both UHR groups reported more stressful life events and perceived stress than HS, and UHR-LSA also reported greater perceived stress than UHR-NSA (Figure 2)

TABLE 3 Quality of life, social adaptation, stress and psychopathology measures of the sample

	UHR N = 55	Healthy controls N = 40	P value
EQ-5D Health Profile Index	0.63 (0.20)	0.93 (0.13)	<0.001
EQ-5D Visual Analogue Scale	54.2 (22.0)	81.8 (13.2)	<0.001
EQ-5D dimensions			
Mobility problems	10 (19.2%)	2 (5%)	0.041
Self-care problems	10 (19.2%)	0 (0%)	0.002
Daily activities problems	10 (19.2%)	0 (0%)	<0.001
Pain/discomfort problems	19 (36.5%)	2 (5%)	<0.001
Anxiety/depression problems	33 (63.5%)	4 (10%)	<0.001
Social Adaptation Self-evaluation Scale	31.9 (7.7)	43.3 (5.6)	<0.001
Perceived Stress Scale	31.8 (10.4)	19.3 (7.8)	<0.001
Holmes-Rahe Social Readjustment Scale			
Number of Stressful Life Events	5.5 (2.9)	3.8 (3.3)	0.014
Stress score	149.9 (85.3)	102.3 (95.5)	0.016
Hamilton Depression Rating Scale	14.1 (9.7)	NA	
PANSS positive	9.9 (2.8)	NA	
PANSS negative	12.9 (5.0)	NA	
PANSS general	32.5 (9.1)	NA	

Abbreviations: EQ5D, Euro Quality of Life-5 dimensions; NA, not assessed; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; UHR, ultra-high-risk.
Data are N (%) or mean (SD).

TABLE 4 Quality of life and stress measures by diagnostic groups taking into account social adaptation

	Healthy controls	NSA-UHR	LSA-UHR	P value
EQ-5D HP	81.80	57.39	42.27	<0.001 ^{a,b,c}
EQ-5D VAS	0.94	0.66	0.54	<0.001 ^{a,b}
Perceived Stress Scale	13.33	29.98	38.73	<0.001 ^{a,b,c}
HRSRS				
Number of stressful life events	3.80	5.09	7.00	0.009 ^b
HRSRS total score	102.31	138.60	194.18	0.010 ^b

Abbreviations: EQ-5D-HP, Euro Quality of Life-5 dimensions health profile; EQ-5D-VAS, Euro Quality of Life-5 dimensions visual analogue scale; HRSRS, Holmes-Rahe Social Readjustment Scale; LSA-UHR, ultra-high-risk with lower social adaptation; NSA-UHR, ultra-high-risk with normal social adaptation.

^a Healthy subjects vs UHR-NSA.

^b Healthy subjects vs UHR-LSA.

^c UHR-NSA vs UHR-LSA.

Resultats I

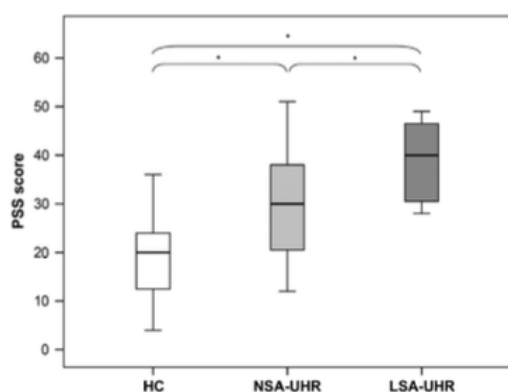


FIGURE 1 Box-plot graph showing perceived stress scores by groups. HC, healthy controls; LSA-UHR, ultra-high-risk with lower social adaptation; NSA-UHR, ultra-high-risk with normal social adaptation; PSS, Perceived Stress Scale. * $p < 0.05$

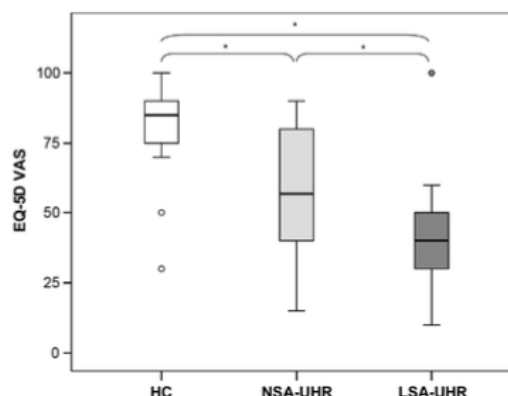


FIGURE 2 Box-plot graph showing subjective quality of life by groups. EQ-5D-VAS, Euro Quality of Life-5 dimensions visual analogue scale; HC, healthy controls; LSA-UHR, ultra-high-risk with lower social adaptation; NSA-UHR, ultra-high-risk with normal social adaptation. * $p < 0.05$

In terms of psychopathology measures, there were no significant differences in positive, negative or depressive symptoms in UHR-NSA and UHR-LSA (data not shown). However, UHR-LSA scored higher on the PANSS general symptom subscale than UHR-NSA (38.7 [13.0] vs 30.9 [7.3], $p = 0.021$).

3.3. Relationship between social adaptation dimensions, quality of life, stress measures and psychopathology

Both quality of life measures, the health profile and the visual analogue scale, were negatively associated with all stress measures. Total SASS scores were associated with better quality of life, less perceived stress and less stressful life events (Table 5). When the various SASS factors (as

In relation to employment status, UHR-LSA were more frequently unemployed (not working or studying) when compared to UHR-NSA (54.5% vs 28.9%), although this difference was not statistically significant. Marital status and living situation did not differ between UHR-NSA and UHR-LSA groups.

defined by FA) were considered, significant correlations were found: (i) Factor 2 (work and intellectual abilities) was negatively associated with perceived stress, number of stressful life events and Holmes-Rahe scores; (ii) Factor 3 (relationship with the environment) was associated with a subjective quality of life (EQ5D-VAS), perceived stress and positive symptoms; (iii) Factor 5 (social behavior) was correlated only with the severity of depressive symptoms.

TABLE 5 Relationship between social adaptation dimensions, quality of life, stress and psychopathology measures in 55 UHR individuals

	EQ-5D-HP	EQ-5D-VAS	SASS	Factor 1 Seeking and quality in relationships	Factor 2 Work and intellectual abilities	Factor 3 Relationship with environment	Factor 4 Management of social resources	Factor 5 Social behaviour
EQ-5D-HP	1.00	0.66***	0.35*	0.14	0.22	0.20	-0.14	-0.10
EQ-5D-VAS	0.66***	1.00	0.33*	0.16	0.11	0.30*	-0.06	-0.12
Perceived Stress Scale	-0.71***	-0.72***	-0.45**	-0.02	-0.40**	-0.40**	0.08	0.22
Stressful life events	-0.38**	-0.41**	-0.29*	0.12	-0.38**	-0.19	-0.01	-0.00
Holmes-Rahe Score	-0.39**	-0.39**	-0.26	0.08	-0.35*	-0.12	-0.05	-0.01
PANSS Positive	-0.22	-0.20	-0.25	-0.07	-0.11	-0.33*	0.06	-0.09
PANSS Negative	0.19	0.28	-0.07	-0.28	0.17	0.10	-0.16	-0.09
PANSS General	-0.13	-0.23	-0.17	-0.17	0.04	-0.15	-0.06	-0.01
Hamilton Depression Rating Scale	-0.18	-0.23	-0.06	-0.05	-0.12	-0.10	-0.01	0.40**

Abbreviations: EQ-5D-HP, Euro Quality of Life-5 dimensions health profile; EQ-5D-VAS, Euro Quality of Life-5 dimensions visual analogue scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; SASS, Social Adaptation Self-evaluation Scale.

*P value < 0.05.

**P value < 0.01.

***P value < 0.001.

3.4. Mediation analyses

In the mediation analyses, we tested perceived stress and stressful life events as potential mediators in the relationship between social adaptation and QoL. Various mediation analyses were conducted considering one or two mediators, as well as different QoL measures (EQ5D-HP or EQ5D-VAS). Perceived stress (but not stressful life events) acted as a mediator only for the EQ5D-

VAS analysis. The results of the final model are shown in Figure 3. In the unadjusted model (Figure 3a), social adaptation was associated with QoL. This effect was fully mediated by perceived stress (Figure 3b) as the relationship between social adaptation and QoL lost its significance when this mediator was included in the equation. Bootstrap results for indirect effects were significant for perceived stress (95% CI: 0.46 to 1.58).

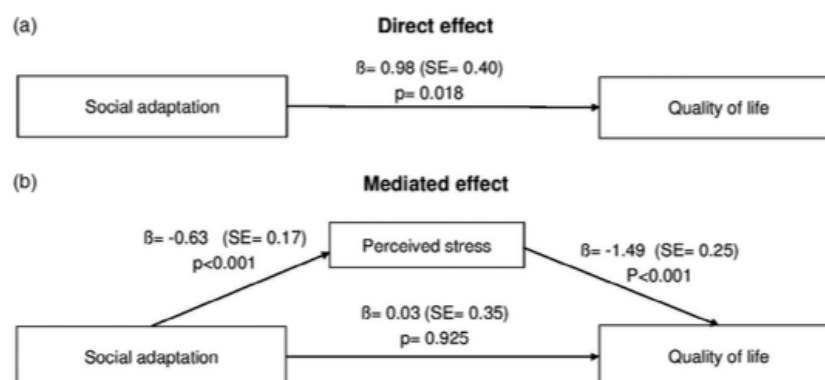


FIGURE 3 Results of the mediation analysis exploring the relationship between social adaptation and quality of life. β , beta regression coefficient; SE, standard error

Resultats I

4. DISCUSSION

In our study, UHR reported worse QoL, higher stress and lower social adaptation than HC. We also found that the negative effect of poor social adaptation on the lower quality of life in UHR individuals was mediated by higher perceived stress. To our knowledge, this is the first study reporting a mediating effect of perceived stress on the relationship between impaired social adaptation and lower QoL in UHR individuals.

Previous studies conducted in people with psychotic disorders have reported that changes in stress-related factors, rather than psychopathology, predict changes in perceived QoL (Ritsner *et al.*, 2003). Other studies have found a relationship between stress and positive symptoms in first-episode psychosis, and stress and self-esteem in chronic psychosis, suggesting that the phase of the illness is important when exploring factors associated with QoL (Ritsner *et al.*, 2006; Allott *et al.*, 2013). However, although lower QoL (Bechdolf *et al.*, 2005; Ruhrmann *et al.*, 2008b; Hui *et al.*, 2013), increased social dysfunction (Addington *et al.*, 2008) and higher perceived stress have been reported in UHR than in HC (Pruessner *et al.*, 2011; Labad *et al.*, 2015), no studies have explored whether perceived stress could act as a mediating factor in the relationship between social dysfunction and QoL. Our results regarding the negative effect of perceived stress on QoL have important clinical implications, as therapeutic strategies aiming to reduce perceived stress and to improve coping skills in UHR could help these individuals, particularly those with lower social adaptation, to achieve a better QoL.

As expected, UHR individuals in our sample were more frequently unemployed, lived with their families and were single, which fits with the literature (Fusar-Poli *et al.*, 2010; Fusar-Poli *et al.*, 2017; Brandizzi *et al.*, 2015). Lower rates of employment were also found in UHR with lower

social adaptation. Unemployment, which could be regarded as an indirect measure of poor functionality in real life conditions, has been defined as a risk factor for developing psychosis in some transition studies (Fusar-Poli *et al.*, 2010; Charzyńska *et al.*, 2015; Nieman *et al.*, 2012). Employment also has a positive effect on the outcome of patients with psychotic disorders, as it might improve QoL and social functioning, and leads to higher rates of recovery (Charzyńska *et al.*, 2015; Brandizzi *et al.*, 2015) and lower perceived stress (Allott *et al.*, 2013). In our sample, it seems that unemployment induces perceived stress, which in turn contributes to a poorer QoL, particularly in those UHR individuals with poorer social adaptation. In line with these results, of all the dimensions of social adaptation obtained by the FA, only work and intellectual abilities were negatively associated with all stress measures. This suggests that of all the different components of social adaptation, work status plays the most important role in subjective well-being and lower perceived stress.

The main limitation of our study is the cross-sectional design which prevents us from inferring any causality in the relationship between poor QoL and subjective stress. The lack of longitudinal data means that we cannot explore whether social adaptation or stress measures are predictors of psychosis transition in our sample. Another important limitation is the small sample size, which does not allow us to generalize the findings to larger populations. This small sample size limits the statistical power for some analysis, particularly the comparison of UHR-NSA and UHR-LSA groups. Social adaptation and QoL have been assessed with self-report instruments, which may be more vulnerable to the influence of patients' psychological states or the level of their insight into their mental problems (Malla and Payne, 2005). On the other hand, clinician-administered rating scales may be subject to difficulties in separating out the influence of prevalent symptoms of the illness, such as negative symptoms (Malla and

Payne, 2005). Nevertheless, most studies conclude that self-reported satisfaction or subjective QoL is a valid outcome measure in schizophrenia and other psychotic disorders (Melle *et al.*, 2005).

In summary, our study suggests that decreased social adaptation and poor QoL are present in

UHR subjects, and that both conditions are related to stress measures. Future studies need to explore whether preventive interventions targeting improvement in social skills and stress management could enhance QoL in individuals who are at risk of psychosis.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank all those who took part in this study. Without their collective effort, this work could not have been done. In particular, we are grateful to the Research Area of the Insitut Pere Mata Reus – Gerard Muntane, Lorena Moreno and Annabel Sanfeliu – for their contributions and support. This work was funded by grants from the Fundació La Marató de TV3 (092230/092231) and the Instituto de Salud Carlos III (FIS, PI10/01607). Laura Ortega received funding from the Intensification of Research Activity programme (SLT002/0016/0125) of the

Health Department of the Catalan Government during 2017. Javier Labad has been awarded funding from the Intensification of Research Activity programme (SLT006/17/00012) of the Health Department of the Catalan Government for 2018 and 2019.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

*Resultats I***5. REFERENCES**

- Addington, J., Liu, L., Perkins, D. O., Carrion, R. E., Keefe, R. S. E., & Woods, S. W. (2017). The Role of Cognition and Social Functioning as Predictors in the Transition to Psychosis for Youth With Attenuated Psychotic Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 43(1), 57–63. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw152>
- Addington, J., Penn, D., Woods, S. W., Addington, D., & Perkins, D. O. (2008). Social functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 99(1), 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.10.001>
- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2006). Influence of social perception and social knowledge on cognitive and social functioning in early psychosis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 189, 373–378. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.021022>
- Addington, J., Van Mastrigt, S., & Addington, D. (2004). Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. *Psychological Medicine*, 34(2), 277–284. <https://doi.org/10.1017/S0033291703001156>
- Allott, K. A., Yuen, H. P., Garner, B., Bendall, S., Killackey, E. J., Alvarez-Jimenez, M., Phillips, L. J. (2013). Relationship between vocational status and perceived stress and daily hassles in first-episode psychosis: An exploratory study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 48(7), 1045–1052. <https://doi.org/10.1007/s00127-012-0627-1>
- Ayasa-Arriola, R., Manuel Rodríguez-Sánchez, J., Pérez-Iglesias, R., González-Blanch, C., Pardo-García, G., Tabares-Seisdedos, R., Crespo-Facorro, B. (2013). The relevance of cognitive, clinical and premorbid variables in predicting functional outcome for individuals with first-episode psychosis: A 3 year longitudinal study. *Psychiatry Research*, 209(3), 302–308. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.01.024>
- Badia, X., Schiaffino, A., Alonso, J., & Herdman, M. (1998). Using the EuroQol 5-D in the Catalan general population: Feasibility and construct validity. *Quality of Life Research*. <https://doi.org/10.1023/A:1008894502042>
- Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). The Moderator-Mediator Variable Distinction in Social Psychological Research: Conceptual, Strategic, and Statistical Considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51(6), 1173–1182. Retrieved from <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.169.4836&rep=rep1&type=pdf>
- Beards, S., Gayer-Anderson, C., Borges, S., Dewey, M. E., Fisher, H. L., & Morgan, C. (2013). Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 39(4), 740–7. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt065>
- Bechdolf, A., Pukrop, R., Kö, D., Tschinkel, S., Veith, V., Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J. (2005). Subjective quality of life in subjects at risk for a first episode of psychosis: A comparison with first episode schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophrenia Research*, 79, 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.06.008>
- Bobes, J., González, M. P., Bascarán, M. T., Corominas, A., Adan, A., Sánchez, J., (SASS), G. de validación en español de la escala de adaptación social. (1999).

- Validación de la Escala de Adaptación Social en pacientes depresivos. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 27(2), 71–80.
- Bosc, M., Dubini, A., & Polin, V. (1997). Development and validation of a social functioning scale, the Social Apaptation Self-Evaluation Scale. *European Neuropsychopharmacology*, 7(Suppl 1), 57–70. Retrieved from https://ac-els-cdn-com.sabidi.urv.cat/S0924977X97004203/1-s2.0-S0924977X97004203-main.pdf?_tid=76d338fe-e4b5-11e7-9e61-00000aab0f6c&acdnat=1513685549_f355c6ad9fd3262139105fd9adba8780
- Brandizzi, M., Valmaggia, L., Byrne, M., Jones, C., Iwegbu, N., Badger, S., Fusar-Poli, P. (2015). Predictors of functional outcome in individuals at high clinical risk for psychosis at six years follow-up. *Journal of Psychiatric Research*, 65, 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.03.005>
- C. M. Corcoran, D., Kimhy, M. A., Parrilla-Escobar, V. L. Cressman, A. D. Stanford, J., Thompson, S., Ben David, A., Crumbley, S., & Schobel, H. Moore, and D. M. (2011). The relationship of social function to depressive and negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Psychol Med.*, 41(2), 251–261. <https://doi.org/10.1017/S0033291710000802>.The
- Carrión, R. E., Goldberg, T. E., Mclaughlin, D., Auther, A. M., Correll, C. U., & Cornblatt, B. A. (2011). Impact of Neurocognition on Social and Role Functioning in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 168(8):806-13. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10081209>
- Charzyńska, K., Kucharska, K., & Mortimer, A. (2015). Does employment promote the process of recovery from schizophrenia? A review of the existing evidence. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 28(3), 407–418. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00341>
- Cohen, C.I., Hassamal, S.K., Begum, N. (2011). General coping strategies and their impact on quality of life in older adults with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 127 (1-3): 223-228. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.023>.
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior*. <https://doi.org/10.2307/2136404>
- Cotter, J., Drake, R. J., Bucci, S., Firth, J., Edge, D., & Yung, A. R. (2014,). What drives poor functioning in the at-risk mental state? A systematic review. *Schizophrenia Research*, 159(2-3):267-277. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.012>
- Dannevang, A., Randers, Gondan, M., Nordholm, D, Krakauer, K., & Nordentoft, M. (2016). Premorbid adjustment in individuals at ultra-high risk for developing psychosis: a case-control study. *Early Intervention in Psychiatry*, 1–9. <https://doi.org/10.1111/eip.12375>
- Domínguez-Martínez, T., Kwapil, T. R., & Barrantes-Vidal, N. (2015). Subjective quality of life in At-Risk Mental State for psychosis patients: Relationship with symptom severity and functional impairment. *Early Intervention in Psychiatry*, 9(4), 292–299. <https://doi.org/10.1111/eip.12111>
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., Fusar-Poli, P., B. S. B.

Resultats I

- A. A. (2013). The Psychosis High-Risk State: A Comprehensive State-of-the-Art Review. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 107–120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269>.The
- Fusar-Poli, P., Byrne, M., Valmaggia, L., Day, F., Tabraham, P., Johns, L., & McGuire, P. (2010). Social dysfunction predicts two years clinical outcome in people at ultra high risk for psychosis. *Journal of Psychiatric Research*, 44, 294–301. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.08.016>
- Fusar-Poli, P., Tantardini, M., De Simone, S., Ramella-Cravaro, V., Oliver, D., Kingdon, J., McGuire, P. (2017). Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *European Psychiatry*, 40, 65–75. <https://doi.org/10.1016/J.EURPSY.2016.09.003>
- Goldberg, D. P., & Hillier, V. F. (1979). A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicine*, 9(1), 139–145. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/424481>
- Holmes, T. H., & Rahe, R. H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(2), 213–218. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(67\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0022-3999(67)90010-4)
- Holubova, M., Prasko, J., Hruby, R., Kamaradova, D., Ociskova, M., Latalova, K., Grambal, A. Coping strategies and quality of life in schizophrenia: cross-sectional study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015 Dec 10;11:3041-8. <https://doi.org/10.2147/NDT.S96559>.
- Hui, C., Morcillo, C., Russo, D. A., Stochl, J., Shelley, G. F., Painter, M., Perez, J. (2013). Psychiatric morbidity, functioning and quality of life in young people at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 148(1–3), 175–180. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.026>
- Jang, J. H., Shin, N. Y., Shim, G., Park, H. Y., Kim, E., Jang, G.-E., Kwon, J. S. (2011). Longitudinal patterns of social functioning and conversion to psychosis in subjects at ultra-high risk. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45, 763–770. <https://doi.org/10.3109/00048674.2011.595684>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–76. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3616518>
- Kim, K. R., Song, Y. Y., Park, J. Y., Lee, E. H., Lee, M., Lee, S. Y., Kwon, J. S. (2013). The relationship between psychosocial functioning and resilience and negative symptoms in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(8), 762–771. <https://doi.org/10.1177/0004867413488218>
- Kristopher J. Preacher, & Andrew F. Hayes. (2008). Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behavior Research Methods*, 40(3), 879–891. <https://doi.org/10.3758/BRM.40.3.879>
- Labad, J., Stojanovic-P Erez, A., Montalvo, I., Sol E A, M., Cabezas, A., Ortega, L., Guti Errez-Zotes, A. (2015). Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: Roles for cortisol, prolactin and albumin. *Journal of Psychiatric Research*, 60, 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10>

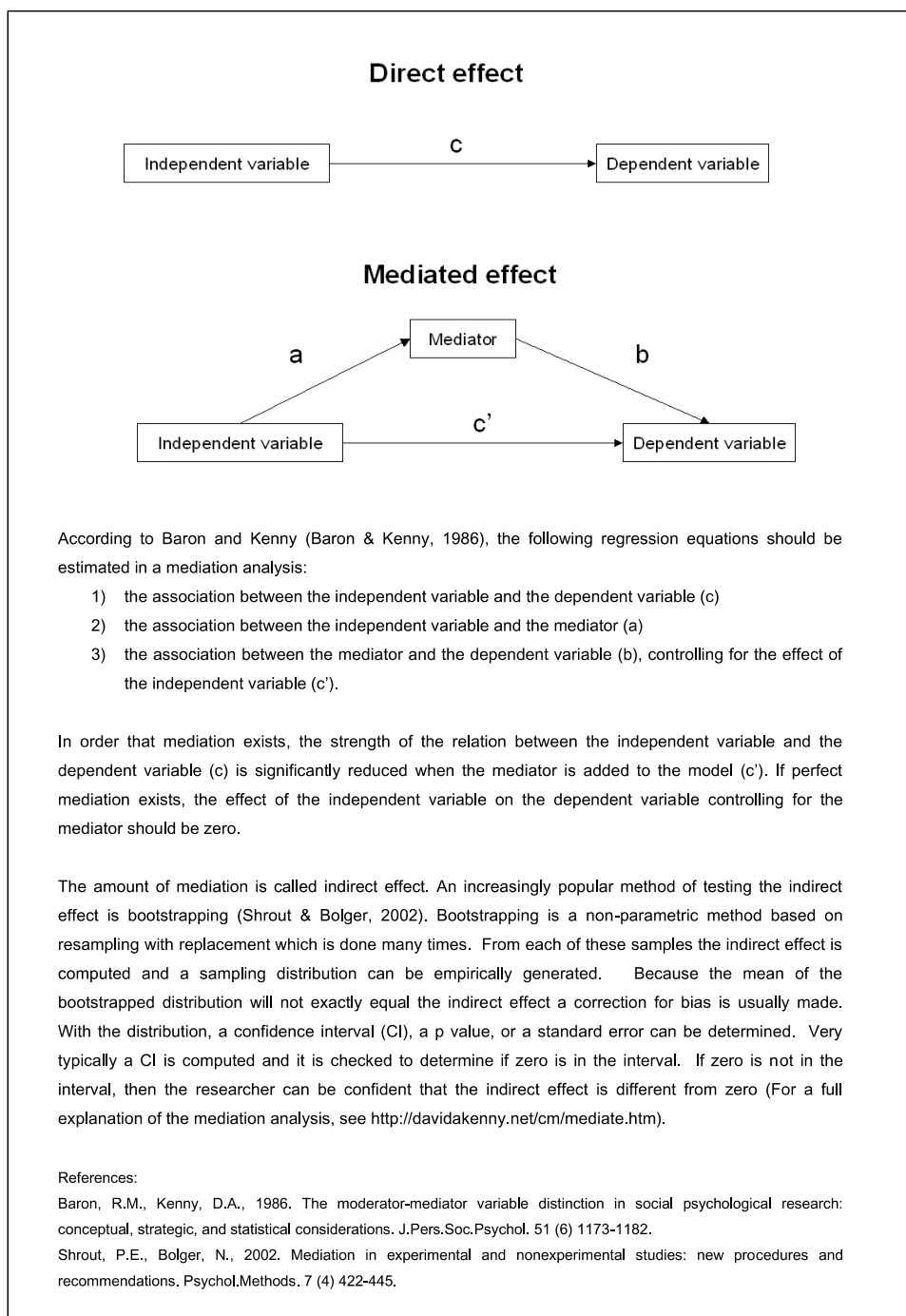
- 011
- Malla, A., & Payne, J. (2005). First-episode psychosis: Psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3):650-671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi031>
- Marulanda, S., & Addington, J. (2016). Resilience in individuals at clinical high risk for psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 10(3), 212–219. <https://doi.org/10.1111/eip.12174>
- Melle, I., Friis, S., Haahr, U., Johannesen, J. O., Larsen, T. K., Opjordsmoen, S., McGlashan, T. (2005). Measuring quality of life in first-episode psychosis. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 20(7), 474–83. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.03.002>
- Mian, L., Lattanzi, G. M., & Tognin, S. (2017). Coping strategies in individuals at ultra-high risk of psychosis: A systematic review. *Early Intervention in Psychiatry*. <https://doi.org/10.1111/eip.12492>
- Nieman, D. H., Velthorst, E., Becker, H. E., de Haan, L., Dingemans, P. M., Linszen, D. H., Ruhrmann, S. (2012). The Strauss and Carpenter Prognostic Scale in subjects clinically at high risk of psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(1), 53–61. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01899.x>
- Nitka, F., Richter, J., Parzer, P., Resch, F., & Henze, R. (2015). Health-related quality of life among adolescents: A comparison between subjects at ultra-high risk for psychosis and healthy controls. *Psychiatry Research*, 235, 110–115. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.11.040>
- Ohmuro, N., Matsumoto, K., Ishii, Y., Katsura, M., Obara, C., Kikuchi, T., Matsuoka, H. (2017). The associations between quality of life and clinical symptoms in individuals with an at-risk mental state and first-episode psychosis. *Psychiatry Research*, 254, 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.031>
- Pruessner, M., Iyer, S. N., Faridi, K., Joobar, R., & Malla, A. K. (2011). Stress and protective factors in individuals at ultra-high risk for psychosis, first episode psychosis and healthy controls. *Schizophrenia Research*, 129(1), 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.022>
- Ramos-Brieva, J. A., & Cordero, V. A. (1986). Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Actas Luso -Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 14(4), 324–334. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3776732>
- Ritsner, M., Gibel, A., & Ratner, Y. (2006). Determinants of changes in perceived quality of life in the course of schizophrenia. *Quality of Life Research*, 15(3), 515–526. <https://doi.org/10.1007/s11136-005-2808-9>
- Ritsner, M., Kurs, R., Gibel, A., Hirschmann, S., Shinkarenko, E., & Ratner, Y. (2003). Predictors of Quality of Life in Major Psychoses. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(3), 308–315. <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0313>
- Ruhrmann, S., Paruch, J., Bechdolf, A., Pukrop, R., Wagner, M., Berning, J., Klosterkötter, J. (2008). Reduced subjective quality of life in persons at risk for psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 117(5), 357–368. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01152.x>

Resultats I

- Rüsch, N., Heekeren, K., Theodoridou, A., Müller, M., Corrigan, P. W., Mayer, B., Rössler, W. (2015). Stigma as a stressor and transition to schizophrenia after one year among young people at risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, 166(1–3), 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.027>
- Subramaniam, M., Abdin, E., Poon, L. Y., Vaingankar, J. A., Lee, H., Chong, S. A., & Verma, S. (2014). EQ-5D as a measure of programme outcome: Results from the Singapore early psychosis intervention programme. *Psychiatry Research*, 215(1), 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.10.002>
- Vesterager, L., Christensen, T. Ø., Olsen, B. B., Krarup, G., Melau, M., Forchhammer, H. B., & Nordentoft, M. (2012). Cognitive and clinical predictors of functional capacity in patients with first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 141(2–3), 251–256. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.023>
- Watson, P., Zhang, J.P., Rizvi, A., Tamaiev, J., Birnbaum, M.L., Kane, J. (2018). A meta-analysis of factors associated with quality of life in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, In press. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.013>.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., & McGorry, P. D. (2003). Psychosis prediction: 12-Month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophrenia Research*, 60(1), 21–32. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00167-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00167-6)

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Box S1. Explanation of the mediation analysis.



5.2 RESULTATS: ARTICLE 2

*“PERCEIVED STRESS, SOCIAL FUNCTIONING AND QUALITY OF LIFE IN
FIRST-EPIISODE PSYCHOSIS: A 1-YEAR FOLLOW-UP STUDY”*

Resultats II

Early Intervention Psychiatry



Perceived stress, social functioning, and quality of life in first-episode psychosis: a 1-year follow-up study

Journal:	<i>Early Intervention in Psychiatry</i>
Manuscript ID	EIP-2020-009.R3
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Ortega, Laura; Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata, IISPV, Universitat Rovira i Virgili. CIBERSAM., Research Area Monseny, Rosa; Early Intervention Service and Research Department, Hospital Universitari Institut Pere Mata, IISPV, Universitat Rovira i Virgili. CIBERSAM. Reus, Spain Montalvo, Itziar; Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació Sanitària Parc Taulí (I3PT), Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERSAM, Department of Mental Health Burjalés-Martí, Maria Dolors; Universitat Rovira i Virgili - Campus Catalunya, Departament d'Infermeria, Facultat d'Infermeria Martorell, Lourdes; Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata, IISPV, Universitat Rovira i Virgili. CIBERSAM, Research Area Sánchez-Gistau, Vanessa; Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata, IISPV, Universitat Rovira i Virgili. CIBERSAM, Early Intervention Service and Research Area Vilella, Elisabet; Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata, IISPV, Universitat Rovira i Virgili. CIBERSAM, Research Area Labad, Javier; Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació Sanitària Parc Taulí (I3PT), Universitat Autònoma de Barcelona. CIBERSAM, Department of Mental Health
Keywords:	First-episode psychosis, Social functioning, Quality of life, Perceived stress, Social adaptation

SCHOLARONE™
Manuscripts

Resultats II

ABSTRACT

Aim: Quality of life (QoL) has been widely studied in people with schizophrenia. In the early phases of psychosis, it remains often impaired even after the remission of psychotic symptoms. The aim of this study was to explore QoL and social functioning during the first year after a first-episode psychosis (FEP), and to study potential moderating effects of stress measures.

Methods: 61 FEP subjects and 55 healthy controls (HC) were included. Sociodemographic data and clinical variables were collected through a semi-structured interview. Stress measures, social functioning and QoL were assessed with the Holmes-Rahe Social Readjustment Scale, the Perceived Stress Scale, the Social Adaptation Self-Scale and the Euro-QoL-5D, respectively. ANOVA was employed with repeated measures and a mediation analysis at baseline and at 1-year follow-up was carried out.

Results: Patients reported lower QoL, poorer social functioning and more stress than HC. FEP patients significantly improved in QoL and stress measures over time, but not in social functioning. Perceived stress mediated the association between poorer social functioning and lower QoL.

Conclusions: Social functioning at baseline may determine QoL over a 1-year follow-up period. Despite the improvement in most measures, patients do not achieve the level of wellbeing as the healthy group.

KEYWORDS: first-episode psychosis; social functioning; quality of life; social adaptation; stress.

1. INTRODUCTION

Quality of life (QoL) is a variable that has been widely studied in people with schizophrenia (Bobes, Garcia-Portilla, Bascaran, Saiz, & Bousoño, 2007; Degnan et al., 2018). The outcomes of schizophrenia and psychoses are related to symptoms, social functioning and cognitive functioning (Addington & Addington, 2005). QoL is already affected prior to the onset of first psychotic symptoms (Bechdolf et al., 2005) and, together with social functioning, is an important indicator of functional outcome in first-episode psychosis (FEP). These concepts may also reflect the severity of the illness and side effects of treatments in young people's lives (Malla, 2005). The impact of social functioning has been measured, for example, in the use of resources by people with schizophrenia and other psychotic disorders (Bellido-Zanin, Ángeles

Pérez-San-Gregorio, Martín-Rodríguez, & Vázquez-Morejón, 2015). In fact, together with depression, functioning seems to be important for subjective QoL in FEP patients (Gardsjord et al., 2016) as it works as a mediator between positive symptoms and QoL. Functional recovery still remains after the remission of psychotic symptoms (Addington & Addington, 2005).

QoL is an important research focus and measure of treatment outcome. It shows a natural overlap with social functioning (Watson et al., 2018) and with depressive and negative symptoms (Cotton, Gleeson, Alvarez-Jimenez, & McGorry, 2010; Malla, 2005). A recent meta-analysis (Watson et al., 2018) of 21 studies (N= 3992 patients), which explored the relationship between QoL, psychopathology symptoms and duration of untreated psychosis (DUP) in FEP patients, found an association between general psychopathology,

positive symptoms and DUP and worse QoL, although the strongest relationship was found for negative symptoms. Other studies also suggest that depressive symptoms have the greatest effect on QoL (Ohmuro et al., 2017; Ruhrmann et al., 2008). Not only does the severity of symptoms affect the illness trajectory, but also cognitive impairment, such as attention and verbal working memory, and predict social functioning in the first episode of schizophrenia (Fu, Czajkowski, Rund, & Torgalsbøen, 2017). Moreover, cognitive deficits cannot solely explain impaired social functioning. Other variables, such as lower premorbid social adjustment and educational level, are also predictors of functional outcomes 3 years after the FEP (Ayesa-Arriola et al., 2013).

In general, longitudinal studies that have researched QoL after a first psychotic episode have shown significant improvement during recovery (Addington, Young, & Addington, 2003; Gardsjord et al., 2016; Górna, Jaracz, Rybakowski, & Rybakowski, 2008; Stefan Priebe et al., 2010; Tan et al., 2019). Addington et al. (2003) found an improvement in social functioning in FEP individuals after the 1-year follow-up. This improvement did not reach the healthy population level of wellbeing when compared to a non-psychiatric control group.

Although psychosocial stress has been studied as an element implicated in the etiopathogenesis of schizophrenia in populations at risk of psychosis (Tessner, Mittal, & Walker, 2011), stress is also a variable that can influence the QoL of patients with a psychotic disorder. People with psychotic disorders who use negative coping strategies in response to stress report poorer QoL (Cohen, Hassamal, & Begum, 2011; Holubova, Prasko, Kamaradova, Ociskova, & Latalova, 2015). Previous studies that explore the relationship between vocational status and perceived stress in FEP patients have surprisingly reported increased levels of perceived stress and more intense daily problems in unemployed patients (Allott et al., 2013). Other studies on FEP cohorts have

reported that more daily activities and being employed are likely to be associated with a better QoL (Addington et al., 2003; Gardsjord et al., 2016; Tan et al., 2019). In line with these findings, a previous study by our group (Ortega, Montalvo, Monseny, Vilella, & Labad, 2019) focused on ultra-high-risk (UHR) individuals found that UHR people with low social functioning reported more unemployment, increased perceived stress and less QoL than UHR people with normal social functioning and with healthy controls. Moreover, perceived stress mediated the relationship between social functioning and QoL.

To address these outstanding issues, we aimed to explore QoL and social functioning during the first year after a first-episode psychosis (FEP) and to study potential moderating effects of stress measures. With all the above, we hypothesized that over the first year after a FEP, patients would improve QoL, social functioning, and stress measures. We also hypothesized that perceived stress would mediate the relationship between social functioning and QoL. To our knowledge, there are no longitudinal studies exploring the potential influence of stress variables on QoL in FEP patients.

2. METHODS

2.1 Study setting and participants

The study included 61 FEP subjects with a mean age (standard deviation) of 24.1 (4.3) years, who were attending the Early Psychosis Programme in Reus (HPU Institut Pere Mata, Tarragona, Spain). This Programme covers a population area of approximately 194,000 inhabitants, and has an incidence of 30-40 FEP cases every year. Outpatients referred to the Early Psychosis Programme are offered mental health care by a multidisciplinary team (that includes psychiatrists, clinical psychologists, mental health nurses and social workers) during at least 3 years (most of them for 5 years). All patients are prospectively assessed while being attended at the Early

Resultats II

Psychosis Programme and are invited to participate in active research projects by consecutive sampling if they meet the exclusion criteria.

The exclusion criteria for participating in the current study were pregnancy, intellectual disability, severe head injury or neurological disease, active glucocorticoid treatment, active substance dependence (other than tobacco or cannabis) and type 1 diabetes, as well as refusing to participate. We included a control group of 55 healthy people (HCs) without a past or current history of psychiatric disorders. Additionally, they were screened with the 28-item General Health Questionnaire (GHQ-28) and scored less than 7 (Goldberg & Hillier, 1979). This cut-off point has been reported to be effective for detecting cases with psychiatric disorders in Spanish populations (Lobo, Pérez-Echeverría, & Artal, 1986). HCs were recruited from the community through advertisements, patient friends and college students. They were living in the same population area that is covered by the Early Psychosis Programme.

Ethical approval was obtained from the local Ethics Committee. Written informed consent was obtained after the participants had been given a complete description of the study.

2.2 Assessments

All patients were assessed with the Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) (Wing et al., 1990) by a trained psychiatrist, and diagnoses were obtained with OPCRIT 4 for Windows. Sociodemographic data and clinical variables (age, occupation, living situation, use of substances and antipsychotic drugs) were collected through a semi-structured interview that was conducted by a mental health nurse.

The Positive and Negative Syndrome Scale (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987; Peralta & Cuesta, 1994)

was used to assess the severity of positive and negative, and general psychopathology symptoms.

We evaluated stress with the Holmes-Rahe Social Readjustment Rating scale (HRSRRS) (Holmes & Rahe, 1967), which includes two types of measures: the number of stressful life events in the past six months and the total score, obtained by adding the scores of all present life events. The Perceived Stress Scale (PSS) (Cohen, Kamarck, & Mermelstein, 1983; Remor, 2006) was used to assess the psychological perception of stress. This 14-item self-report questionnaire measures how stressful have been experienced life situations in the last month, in a range from 0 to 40, where higher scores indicate higher perceived stress.

The Social Adaptation Self Scale (SASS) (Bosc, Dubini, & Polin, 1997) was used to assess social functioning. This self-report scale assesses several aspects related to social functioning, including individuals and the environment, as well as behaviour and social motivation. It includes 21 items with four response levels (from 0 to 3) and explores a variety of areas, such as work, family, leisure, social relationships and motivation/interests. The total score ranges between 0 and 60. The proposed cut-off points are <25 (social imbalance), 25-52 (normal parameters), and >52 (over-adaptation) (Bosc et al., 1997).

Euro-QoL-5D (Badia, Schiaffino, Alonso, & Herdman, 1998) was used to assess QoL. The 3-level version (EQ-5D-3L), validated for the Spanish population by Badia et al. (1998), was used to evaluate self-perception of health-related QoL. This self-report instrument is composed of three parts: (i) a descriptive part with five domains and three response levels (EQ-5D-3L); (ii) a Visual Analog Scale (EQ-5D-VAS) or 'health thermometer' that records the health self-assessment from 0 ('worse state of health imaginable') to 100 ('the best state of health imaginable'); and (iii) the EQ-5D 'health profile'

(EQ5D- HP). The descriptive EQ-5D-3L system has five dimensions (mobility, self-care, daily activities, pain/discomfort and anxiety/depression) and three levels of response ('no problem', 'some problems' or 'serious problems'). Scores in these five dimensions can be presented as a health profile represented by five digits (e.g. 11111, meaning no problems in any dimension, or 33333, meaning serious problems in all dimensions) with 243 possible health states. For example, an EQ-5D-3L health state 21123 represents a patient who indicates some problems on the mobility dimension, no problems on the self-care and usual activities dimensions, some pain or discomfort and serious problems on the anxiety/depression dimension. The health states defined by the EQ-5D scale can be converted into a single summary index by applying a formula, using a value set for the Spanish population, that gives a specific weight to each of the levels in each dimension. This index is referred to as EQ-5D-HP in our study.

The psychometric properties of the scales described above are provided in Table S1.

2.3 Statistical analysis

SPSS version 21.0 (IBM Corp., Armonk, New York) was used for the statistical analyses. Continuous or categorical measures for diagnostic groups (FEP vs HC) were compared using the T test and χ^2 tests, respectively. Longitudinal changes over time in FEP patients were assessed with a paired T test with a p value <0.05 (two-tailed).

We also conducted an ANOVA for repeated measures to explore longitudinal changes in QoL and test for the potential moderating effects of stress measures or social functioning. These analyses were only performed with FEP patient data and the following independent variables were considered: gender, baseline social functioning, perceived stress, stressful life events, and positive and negative symptoms. We conducted two ANOVA for repeated measures using two different

QoL variables (EQ-5D-VAS and EQ-5D-HP), which were considered the dependent variables.

Concerning psychopathology symptoms, 45 out of 61 (73.7%) patients had a repeated PANSS assessment at the end of the follow-up period (1 year). We conducted exploratory analyses to study psychopathology changes over time and to explore whether psychopathology symptoms at each visit (baseline, 1 year) were associated with social functioning and stress measures.

A mediation analysis (for a detailed explanation of this analysis see Box S1) was conducted to explore whether the relationship between social functioning and QoL was mediated by stress measures. The PROCESS macro for SPSS (available at <https://processmacro.org/index.html>) (Preacher & Hayes, 2008) was used to conduct these analyses. This macro allows multiple mediators and covariates to be included. Social functioning (SASS scores) was considered the main independent variable in the mediation analysis. QoL was used as the dependent variable. We conducted two independent mediation analyses considering two QoL measures (EQ-5D-VAS and EQ-5D-HP). Stress measures (PSS scores, stressful life events) were tested as potential mediators. Bootstrapping was used to test the indirect effect of mediation (Preacher & Hayes, 2008).

3. RESULTS

3.1 Sociodemographic characteristics

There were no significant differences in the age or gender distribution between the two groups. We found significant differences in employment status (fewer FEP individuals were working or studying), marital status (more FEP individuals were single) and living situation (more individuals were living with their family of origin). FEP individuals reported higher consumption of tobacco, cannabis and alcohol than healthy control individuals. The

Resultats II

characteristics of the sample are described in Table 1.

Table 1. Sample characteristics

	FEP N= 61	Healthy controls N= 55	P value
Age	24.1 (4.3)	24.7 (4.9)	0.430
Gender			
Male	46 (75.4)	38 (69.1)	0.534
Female	15 (24.6)	17 (30.9)	
Employment status			
No work/no studies	42 (68.9)	8 (14.5)	<0.001*
Working/studying	19 (31.1)	47 (85.5)	
Marital status			
Single	50 (82)	37 (67.3)	0.036*
Stable couple	9 (14.8)	18 (32.7)	
Divorced	2 (2)	0	
Living situation			
Family of origin	50 (82)	31 (56.4)	0.014*
Own family (couple)	7 (11.5)	11 (20)	
Friends	1 (1.6)	7 (12.7)	
Alone	3 (4.9)	6 (10.9)	
Substance abuse			
Smoking			
No	20 (32.8)	40 (72.7)	<0.001*
Yes	41 (67.2)	15 (27.3)	
Cannabis			
None	29 (47.5)	43 (78.2)	<0.001*
Occasional	5 (8.2)	8 (14.5)	
Daily	27 (44.3)	4 (7.3)	
Alcohol			
None	26 (42.6)	9 (16.4)	<0.001*
Occasional	26 (42.69)	44 (80)	
Daily	9 (14.89)	2 (3.6)	
Antipsychotic drug			
No	0	55 (100)	<0.001*
Yes	55 (100)	0	
Monotherapy	36 (65.5)	0	
Polytherapy	17 (27.99)	0	
PANSS scores			
PANSS positive	12.7 (5.5)	-	
PANSS negative	15.6 (7.6)	-	
PANSS general	33.0 (10.0)	-	

Data are mean (SD) or N (%)

Abbreviations: FEP= First episode of psychosis; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale

3.2 QoL, stress measures and social functioning: group differences and longitudinal changes in FEP patients

In the baseline characteristics, FEP patients reported lower QoL, poorer social functioning and more stress (perceived stress and stressful life events) than HCs (Table 2). The analysis of longitudinal changes over time (1-year follow-up) showed that FEP patients significantly improved in QoL measures (they reported greater EQ5DHP and EQ5D-VAS at follow-up) and stress measures (they reported reduced perceived stress and less stressful life events at follow-up). There were no significant changes in social functioning over time. Although an improvement was observed in QoL in FEP patients over time, they did not achieve the same level as HCs in QoL. The same cannot be said about perceived stress, as FEP patients had very similar scores to HC individuals.

The ANOVA for repeated measures, adjusting for gender, baseline social functioning, perceived stress, stressful life events, and positive and negative symptoms, showed a significant interaction by time and social functioning in EQ5D-VAS (within-subject effects; $F= 4.77$, $p= 0.034$). No significant associations were found for time and no other interactions were found between time and other covariates. No significant interactions were found for EQ5D-HP.

Table 2. Quality of life, social adaptation and stress measures by diagnostic group, at baseline and after the 12-month follow-up.

	HC N= 55		FEP N= 61				P value [†] HC vs FEP (Baseline)	P value [†] HC vs FEP (Follow-up)	P value [‡] (Change over time in FEP patients)
	Baseline		Baseline		Follow-up				
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			
EQ-5D HP	0.93	0.14	0.70	0.24	0.80	0.18	<0.001	<0.001	0.004*
EQ-5D VAS	81.7	15.3	59.1	17.9	68.1	17.9	<0.001	<0.001	0.003*
Social Adaptation self-Scale	43.7	5.9	35.0	6.6	35.6	7.6	<0.001	<0.001	0.511
Perceived Stress Scale	18.5	7.6	27.7	9.4	22.9	8.5	<0.001	0.004	0.002*
Holmes-Rahe Social Readjustment Scale									
Number of Stressful Life Events	3.98	3.3	7	5.7	4.2	2.3	0.001	0.755	<0.001*
Stress score	113.0	96.0	200.5	199.5	114.4	74.0	0.004	0.933	0.001*

[†]Independent T-test.

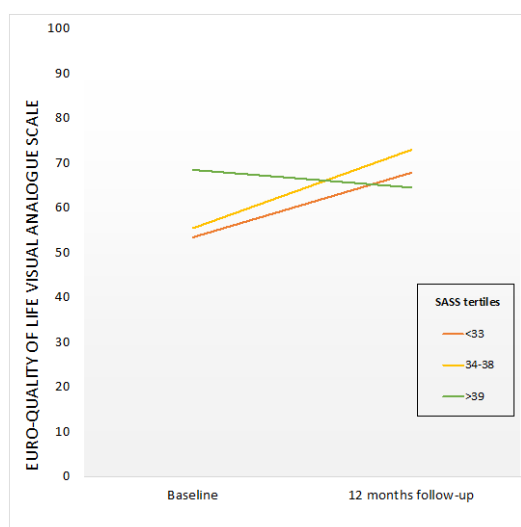
[‡]Paired T-test.

Abbreviations: HC= Healthy controls; FEP: First episode of psychosis subjects; EQ-5D-HP= Euro Quality of Life-5 dimensions health profile;

EQ-5D-VAS= Euro Quality of Life-5 dimensions visual analogical scale.

The time by social functioning interaction in EQ5D-VAS is also represented in Figure 1. Those FEP patients with lower scores in the SASS (in the first two terciles) showed an improvement in QoL, whereas those patients with greater social functioning (last tercile) did not improve over time.

Figure 1. Longitudinal changes in quality of life over the 1-year follow-up period in relation to social functioning groups.



3.3 Longitudinal changes in psychopathology: exploratory analyses

Longitudinal changes in positive and negative, and general psychopathology symptoms are described in Table S1. FEP patients improved in positive and general psychopathology symptoms at the follow-up visit, with no significant changes in negative symptoms. The PANSS positive score at the 1-year visit suggests that most patients were on remission taking into account positive symptoms.

Correlation analyses between PANSS scores, stress measures and social functioning are reported in Table S2. Baseline negative and general psychopathology symptoms showed a high correlation with these symptoms at follow-up, whereas the correlation was non-significant for positive symptoms. Negative symptoms at both visits (baseline and follow-up) were significantly associated with poorer social functioning at both visits. At the baseline visit, general psychopathology was associated with stress measures (perceived stress and stressful life events) and poorer quality of life. At the follow-up visit, positive symptoms were associated with

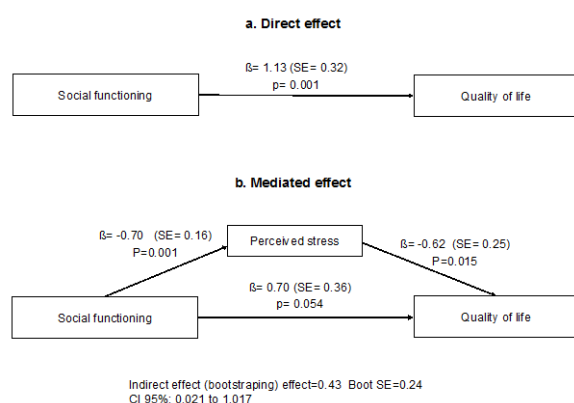
Resultats II

more perceived stress and poorer QoL (EQ5D-HP).

3.4 Mediation analyses

The mediation analyses, which explored whether perceived stress could mediate the relationship between social functioning and QoL at baseline or at one-year follow-up, only found a mediating effect for the baseline assessment (Figure 2). In the unadjusted model (Figure 2A), social functioning was associated with QoL. This effect was fully mediated by perceived stress (Figure 2B) as the relationship between social functioning and QoL lost its significance when this mediator was included in the equation. Bootstrap results for indirect effects were significant for perceived stress (95% confidence interval: 0.021 to 1.017).

Figure 2. Results of the mediation analysis exploring the relationship between social functioning and quality of life. β , beta regression coefficient; SE, standard error; CI, confidence interval.



4. DISCUSSION

Our study shows a significant improvement at a 1-year follow-up of FEP subjects in QoL and stress measures (perceived stress and stressful life

events) but not in social functioning. These results corroborate the findings of previous studies in this field (Addington et al., 2003; Gardsjord et al., 2016; Melle et al., 2010); however, they contrast with other studies that found only minimal variation in QoL over time (Górna et al., 2008; S. Priebe, Roeder-Wanner, & Kaiser, 2000). The changes in QoL in early stages of psychosis spectrum disease have been shown to have an important impact on long-term QoL (Karow, Wittmann, Schöttle, Schäfer, & Lambert, 2014). In a previous study by our group (Ortega et al., 2019) we concluded that social functioning was affected before the onset of psychosis in the prodromal phase. Thus, as expected in our sample, employment rates were lower in FEP individuals than in HCs, which is in line with previous studies on early psychosis disorder (Cotton et al., 2017; Rinaldi et al., 2010). Employment has been shown to have a positive effect on QoL and on wider social functioning in psychotic disorders (Charzyńska, Kucharska, & Mortimer, 2015; Tan et al., 2019), and it plays an important role because it influences relationships, leisure activities and daily time organization, for example, which not only affect QoL but also social functioning. In general terms, a longer duration of compromised function (Melle et al., 2005) or DUP (Renwick et al., 2017) have been associated with worse QoL. We also need to take into account that FEP patients are responsive to integrated early intervention programme, which have been shown to have a positive impact on the recovery of psychosis in young people (Macbeth, Gumley, Schwannauer, & Fisher, 2015; Maddigan, LeDrew, Hogan, & Le Navenec, 2018). In addition, as Renwick et al. (2017) demonstrated, it is necessary to carry out interventions to preserve social connectedness, especially for those patients with longer DUP, as psychosis studies associate QoL with larger social networks (Degnan et al., 2018). Early intervention services for FEP have proven to be effective in improving QoL over time with greater improvements in those with shorter DUP (Kane et al., 2016). However, other studies have not reported significant associations between

DUP and longitudinal changes in QoL in FEP patients over time (Melle et al., 2010).

Although social functioning did not improve after the follow-up period in our study, it became an influential variable on the evolution of QoL. The QoL improved more in FEP patients with lower social functioning at baseline than it did in those patients with a high social functioning, who reported a decrease in QoL. In contrast with patients with poorer social functioning, those with higher social functioning may have a greater sense of loss although they have a similar level of insight after their FEP (Cotton et al., 2010). This could explain the different pattern in longitudinal changes between patients with higher and lower social functioning.

Despite the improvement in QoL, FEP subjects do not achieve the same QoL level as HCs one year later. Our findings are in line with the Addington et al. (2003) study, which followed up subjects after a FEP admission. These authors found that symptomatic remission differs from functional remission, and the latter often takes longer to recover. In another study from this same group (Addington & Addington, 2005), it has been suggested that negative symptoms in FEP patients contribute to the poorer social functioning at both 1 and 2-years. Our results regarding the significant association between negative symptoms and poorer social functioning at both baseline and follow-up visits are in accordance with the previous study.

Similar to the results in a previous study by Ortega *et al.* (2019), we also found that perceived stress is a mediating variable of the relationship between social functioning and QoL. We found a mediating effect on the baseline visit but no effect one year later. As FEP patients improved in perceived stress one year later, a potential explanation for the lack of mediating effects at this point is that the level of perceived stress was too low for significant mediating effects to be found. Moreover, all FEP patients attended an Early Intervention Service

and were offered group psychotherapy (which includes psychoeducation and social skills training) and individual psychotherapy. Therefore, it is possible that they could have received treatment during the first year that might have helped them to improve their style of coping with stress. Our study highlights the need to screen for perceived stress in people who have suffered a FEP and to address these symptoms in order to improve QoL over time.

Strengths and Limitations

The major strength of this study is the one-year follow-up of FEP individuals and the reassessment of functioning variables in the prospective design, as well as having a control group to compare patients' results. The main weakness is the use of self-report QoL measures, since these measures can be influenced by the patients' depression and lack of insight (Malla and Payne, 2005). Indeed, these measures may overlap with depression and QoL questionnaires, particularly concerning negative perceptions of life events and negative outlook on life (Cotton et al., 2010). Nonetheless, self-reported measures are the best way for the patients to express their feelings and experiences of their illness, and most studies conclude that self-reported satisfaction or subjective QoL is a valid outcome measure in schizophrenia and other psychotic disorders (Melle et al., 2005). We did not control the patients' attendance to the health care professional visits, and therefore we must assume that all of them received similar care. Finally, the lack of longitudinal assessment of the studied measures in HCs is another limitation that does not allow to test potential fluctuations over time in this non-clinical group.

Considering the limitations described above, this is one of the first studies to assess the potential effect of stress variables on QoL in FEP patients during the first year after a psychotic episode. Quality of life is a complex concept, which is sometimes

Resultats II

difficult to address, and understanding and explaining its components can help us jointly develop actions to improve it. Social functioning at baseline may determine QoL perception over a 1-year follow-up period. Despite the improvement over time in QoL and stress measures, young patients do not achieve the same level of wellbeing as the healthy group. Therefore, it is important to monitor and continue to give care to these patients even though psychotic symptoms have remitted. We might focus on those patients with apparently proper social functioning and follow closely, as well as those with lower social functioning. Mental health professionals' interventions for improving stress management skills and being aware of social functioning in young FEP individuals could mitigate the effect of stress and overall social functioning on QoL.

Acknowledgments

The authors extend their gratitude to all the participants this study was based. Without the collective effort of this group of people, this work could not have occurred. In particular, we are grateful to the Research Area of the Institut Pere Mata Reus for their contributions and support. This work was funded by grants from the Fundació La Marató de TV3 (092230/092231) and the Instituto de Salud Carlos III (FIS, PI10/01607). Laura Ortega received funding from the Intensification of Research Activity programme (SLT002/0016/0125) of the Health Department of the Catalan Government during 2017. Javier Labad has been awarded funding from the Intensification of Research Activity programme (SLT006/17/00012) of the Health Department of the Catalan Government for 2018 and 2019. Itziar Montalvo has been awarded funding from the Intensification of Research Activity programme (SLT008/18/00074) of the Health Department of the Catalan Government for 2019-2021.

Authors declare no conflict of interest.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

5. REFERENCES

- Addington, J., & Addington, D. (2005). Patterns of premorbid functioning in first episode psychosis: Relationship to 2-year outcome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(1), 40–46. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00511.x>
- Addington, J., Young, J., & Addington, D. (2003). Social outcome in early psychosis. *Psychological Medicine*, 33(6), 1119–1124. <https://doi.org/10.1017/S0033291703007815>
- Allott, K. A., Yuen, H. P., Garner, B., Bendall, S., Killackey, E. J., Alvarez-Jimenez, M., ... Phillips, L. J. (2013). Relationship between vocational status and perceived stress and daily hassles in first-episode psychosis: An exploratory study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 48(7), 1045–1052. <https://doi.org/10.1007/s00127-012-0627-1>
- Ayasa-Arriola, R., Manuel Rodríguez-Sánchez, J., Pérez-Iglesias, R., González-Blanch, C., Pardo-García, G., Tabares-Seisdedos, R., ... Crespo-Facorro, B. (2013). The relevance of cognitive, clinical and premorbid variables in predicting functional outcome for individuals with first-episode psychosis: A 3 year longitudinal study. *Psychiatry Research*, 209(3), 302–308. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.01.024>
- Badia, X., Schiaffino, A., Alonso, J., & Herdman, M. (1998). Using the EuroQoL 5-D in the Catalan general population: Feasibility and construct validity. *Quality of Life Research*, 7(4), 311–322. <https://doi.org/10.1023/A:1008894502042>

Resultats II

- Bechdorf, A., Pukrop, R., Kö, D., Tschinkel, S., Veith, V., Schultze-Lutter, F., ... Klosterkötter, J. (2005). Subjective quality of life in subjects at risk for a first episode of psychosis: A comparison with first episode schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophrenia Research*, 79, 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.06.008>
- Bellido-Zanin, G., Ángeles Pérez-San-Gregorio, M., Martín-Rodríguez, A., & Vázquez-Morejón, A. J. (2015). Social functioning as a predictor of the use of mental health resources in patients with severe mental disorder. *Psychiatry Research*, 230(2), 189–193. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.037>
- Bobes, J., Garcia-Portilla, M. P., Bascaran, M. T., Saiz, P. A., & Bousoño, M. (2007). Quality of life in schizophrenic patients. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(2) 215-226. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181847/pdf/DialoguesClinNeurosci-9-215.pdf>
- Bosc, M., Dubini, A., & Polin, V. (1997). Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-Evaluation Scale. *European Neuropsychopharmacology*, 7(Suppl 1), 57–70. Retrieved from https://ac-els-cdn-com.sabidi.urv.cat/S0924977X97004203/1-s2.0-S0924977X97004203-main.pdf?_tid=76d338fe-e4b5-11e7-9e61-00000aab0f6c&acdnat=1513685549_f355c6ad9fd3262139105fd9adba8780
- Charzyńska, K., Kucharska, K., & Mortimer, A. (2015). Does employment promote the process of recovery from schizophrenia? A review of the existing evidence. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 28(3), 407–418. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00341>
- Cohen, C., Hassamal, S. K., & Begum, N. (2011). General coping strategies and their impact on quality of life in older adults with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 127(1–3), 223–228. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.023>
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior*. <https://doi.org/10.2307/2136404>
- Cotton, S. M., Gleeson, J. F. M., Alvarez-Jimenez, M., & McGorry, P. D. (2010). Quality of life in patients who have remitted from their first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, 121(1–3), 259–265. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.027>
- Cotton, S. M., Lambert, M., Schimmelmann, B. G., Filia, K., Rayner, V., Hides, L., ... Conus, P. (2017). Predictors of functional status at service entry and discharge among young people with first episode psychosis, 52, 575–585. <https://doi.org/10.1007/s00127-017-1358-0>
- Degnan, A., Berry, K., Sweet, D., Abel, K., Crossley, N., & Edge, D. (2018). Social networks and symptomatic and functional outcomes in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 53(9), 873–888. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1552-8>
- Fu, S., Czajkowski, N., Rund, B. R., & Torgalsbøen, A.-K. (2017). The relationship between level of cognitive impairments and functional outcome trajectories in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 190, 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.002>
- Gardsjord, E. S., Romm, K. L., Friis, S., Barder, H. E., Evensen, J., Haahr, U., ... Røssberg, J. I. (2016). Subjective quality of life in first-episode psychosis. A ten year follow-up study. *Schizophrenia Research*, 172(1–3), 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.02.034>
- Górna, K., Jaracz, K., Rybakowski, F., & Rybakowski, J. (2008). Determinants of objective and subjective quality of life in first-time-admission schizophrenic patients in Poland: A longitudinal

Resultats II

- study. *Quality of Life Research*, 17(2), 237–247. <https://doi.org/10.1007/s11136-007-9296-z>
- Holmes, T. H., & Rahe, R. H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(2), 213–218. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(67\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0022-3999(67)90010-4)
- Holubova, M., Prasko, J., Hruby, R., Kamaradova, D., Ociskova, M., Latalova, K., & Grambal, A. (2015). Coping strategies and quality of life in schizophrenia: cross-sectional study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 3041–3048. <https://doi.org/10.2147/NDT.S96559>
- Kane, J. M., Robinson, D. G., Schooler, N. R., Mueser, K. T., Penn, D. L., Rosenheck, R. A., ... Heinssen, R. K. (2016). Comprehensive Versus Usual Community Care For First Episode Psychosis: Two-Year Outcomes From The NIMH RAISE Early Treatment Program HHS Public Access. *Am J Psychiatry*, 173(4), 362–372. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15050632>
- Karow, A., Wittmann, L., Schöttle, D., Schäfer, I., & Lambert, M. (2014). The assessment of quality of life in clinical practice in patients with schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(2), 185–195. Retrieved from www.dialogues-cns.org
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3616518>
- Lobo, A., Pérez-Echeverría, M.J., Artal, J. (1986). Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychol Med*, 16 (1), 135-140.
- Macbeth, A., Gumley, A., Schwannauer, M., & Fisher, R. (2015). Self-reported quality of life in a Scottish first-episode psychosis cohort: Associations with symptomatology and premorbid adjustment. *Early Intervention in Psychiatry*, 9(1), 53–60. <https://doi.org/10.1111/eip.12087>
- Maddigan, J., LeDrew, K., Hogan, K., & Le Navenec, C. L. (2018). Challenges to recovery following early psychosis: Nursing implications of recovery rate and timing. *Archives of Psychiatric Nursing*, 32(6), 836–844. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2018.06.008>
- Malla, A. (2005). First-Episode Psychosis: Psychopathology, Quality of Life, and Functional Outcome. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 650–671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi031>
- Melle, I., Friis, S., Haahr, U., Johannesen, J. O., Larsen, T. K., Opjordsmoen, S., ... McGlashan, T. (2005). Measuring quality of life in first-episode psychosis. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 20(7), 474–483. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.03.002>
- Melle, I., Røssberg, J. I., Joa, I., Friis, S., Haahr, U., Johannesen, J. O., ... McGlashan, T. (2010). The development of subjective quality of life over the first 2 years in first-episode psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(12), 864–869. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181fe7258>
- Ohmuro, N., Matsumoto, K., Ishii, Y., Katsura, M., Obara, C., Kikuchi, T., ... Matsuoka, H. (2017). The associations between quality of life and clinical symptoms in individuals with an at-risk mental state and first-episode psychosis. *Psychiatry Research*, 254, 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.031>
- Ortega, L., Montalvo, I., Monseny, R., Vilella, E., & Labad, J. (2019). Perceived stress mediates the relationship between social adaptation and quality of life in individuals at ultra high risk of psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 1–8. <https://doi.org/10.1111/eip.12791>

Resultats II

- Priebe, S., Roeder-Wanner, U., & Kaiser, W. (2000). Quality of life in first-admitted schizophrenia patients: a follow-up study. *Psychological Medicine*, 30(1), 225–230. <https://doi.org/10.1017/s0033291798008253>
- Priebe, Stefan, Reininghaus, U., McCabe, R., Burns, T., Eklund, M., Hansson, L., ... Wang, D. (2010). Factors influencing subjective quality of life in patients with schizophrenia and other mental disorders: A pooled analysis. *Schizophrenia Research*, 121(1–3), 251–258. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.020>
- Renwick, L., Owens, L., Lyne, J., O'donoghue, B., Roche, E., Drennan, J., ... Clarke, M. (2017). Predictors of change in social networks, support and satisfaction following a first episode psychosis: A cohort study. *International Journal of Nursing Studies*, 76, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2017.08.015>
- Rinaldi, M., Killackey, E., Smith, J., Shepherd, G., Singh, S. P., & Craig, T. (2010). First episode psychosis and employment: A review. *International Review of Psychiatry*, 22(2), 148–162. <https://doi.org/10.3109/09540261003661825>
- Ruhrmann, S., Paruch, J., Bechdolf, A., Pukrop, R., Wagner, M., Berning, J., ... Klosterkötter, J. (2008). Reduced subjective quality of life in persons at risk for psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 117(5), 357–368. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01152.x>
- Tan, X. W., Shahwan, S., Satghare, P., Chua, B. Y., Verma, S., Tang, C., ... Subramaniam, M. (2019). Trends in Subjective Quality of Life Among Patients With First Episode Psychosis—A 1 Year Longitudinal Study. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 53. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00053>
- Tessner, K. D., Mittal, V., & Walker, E. F. (2011). Longitudinal study of stressful life events and daily stressors among adolescents at high risk for psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 37(2), 432–441. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp087>
- Watson, P., Zhang, J. P., Rizvi, A., Tamaiev, J., Birnbaum, M. L., & Kane, J. (2018). A meta-analysis of factors associated with quality of life in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 202, 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.013>
- Wing, J. K., Babor, T., Brugha, T., Burke, J., Cooper, J. E., Giel, R., ... Sartorius, N. (1990). SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 47(6), 589–593. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2190539>

SUPPLEMENTARY FIGURES AND TABLES

Table S1. Psychometric properties of the instruments used in the current study.

	References	Measurement	Items (N)	Type of instrument (administration)	Domains	Reliability	Validity
PANSS	Peralta & Cuesta, 1994	Schizophrenia symptoms	30	Semi-structured/ Clinician rated	3 subscales: - Positive - Negative - General	Internal reliability: $\alpha = 0.73$ for the positive scale $\alpha = 0.83$ for the negative scale $\alpha = 0.87$ for the general scale	Concurrent validity with BPRS, SAPS, SANS and CGI from 0.52 to 0.77
PSS	Remor, 2006	Perceived stress	14	Structured/ Self-reported		Internal consistency: $\alpha = 0.81$ Test-retest reliability of 0.73	Concurrent validity with HADS-T and HADS-A of 0.71 and 0.64
HRSRS	Holmes & Rahe, 1967 Rahe et al., 1970 Gerst et al., 1978	Stressful life events	43	Structured/ Self-reported		Inter-rater reliability: Kendall's coefficient of concordance of 0.47 Test-retest reliability of psychiatric group of 0.08 at 6-12 months, and 0.41 at 12-24 months Test-retest reliability of non-psychiatric group of 0.83 from initial to 3 months, 0.69 at 6-12 months, and 0.59 at 12-24 months	Concurrent validity with dispensary visits (an indicator of illness behaviour) of 0.42, and a multiple correlation of the combined HRSRS and CMI with dispensary visits of 0.66
SASS	Bobes et al., 1999	Personal and social functioning	21	Structured/ Self-reported		Internal reliability: from $\alpha = 0.88$	Concurrent validity with HDRS, CGI, GAF of -0.40, 0.37 and -0.39

Euro-QOL-5D	Buchholz et al., 2018 Badia et al., 1998	Health-related quality of life	5+1 (VAS)	Structured/ Self-reported	5 dimensions (mobility, self-care, daily activities, pain/discomfort and anxiety/depression) A Visual Analogical Scale (from 0 to 100)	Test-retest reliability across different studies: Intra-class correlations: 0.52 to 0.83 Kappa: 0.39 to 0.93 Percentage of agreement: 0.78 to 0.97	Construct validity: correlations with GHQ from 0.1 (self-care dimension) to 0.3 (mood dimension) Concurrent validity: self-perceived overall health (excellent, very good, good, fair, poor) with VAS of 0.55 and tariff values for health of 0.53
--------------------	---	--------------------------------	-----------	------------------------------	---	---	---

Abbreviations: PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; CGI: Clinical Global Impression; PSS: Perceived Stress Scale; HADS-T: Hospital Anxiety and Depression Scale Global Distress measure; HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale Anxiety subscale ; HRSRS: Holmes-Rahe Social Readjustment Scale; CMI: Cornell Medical Index ; SASS: Social Adaptation Self-evaluation Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; GAF: Global Assessment of Functioning; Euro-QOL-5D: Euro-QOL-5 dimensions; VAS: visual analogical scale; GHQ: General Health Questionnaire;

REFERENCES:

- Badia, X., Schiaffino, A., Alonso, J., & Herdman, M. (1998). Using the EuroQol 5-D in the Catalan general population: Feasibility and construct validity. *Quality of Life Research*, 7(4), 311–322. doi: 10.1023/A:1008894502042
- Bobes, J., González, M. P., Bascarán, M. T., Corominas, A., Adan, A., Sánchez, J., ... (SASS), G. de validación en español de la escala de adaptación social. (1999). Validación de la Escala de Adaptación Social en pacientes depresivos. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 27(2), 71–80.
- Buchholz, I., Janssen, M. F., Kohlmann, T., & Feng, Y. S. (2018, June 1). A Systematic Review of Studies Comparing the Measurement Properties of the Three-Level and Five-Level Versions of the EQ-5D. *PharmacoEconomics*, Vol. 36, pp. 645–661. doi: 10.1007/s40273-018-0642-5
- Gerst, M. S., Grant, I., Yager, J., & Sweetwood, H. (1978). The reliability of the social readjustment rating scale: Moderate and long-term stability. *Journal of Psychosomatic Research*, 22(6), 519–523. doi: 10.1016/0022-3999(78)90008-9
- Holmes, T. H., & Rahe, R. H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(2), 213–218. doi:

10.1016/0022-3999(67)90010-4

Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1994). Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia.

Psychiatry Research, 53(1), 31–40. doi: 10.1016/0165-1781(94)90093-0

Remor, E. (2006). Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Spanish Journal of*

Psychology, 9(1), 86–93. doi: 10.1017/S1138741600006004

Table S2. Longitudinal changes in psychopathology in 45 patients with a first episode psychosis who had two PANSS assessments over time.

	Baseline		Follow-up		P value (Paired T-test)
	Mean	SD	Mean	SD	
PANSS positive	13.2	5.4	8.7	2.4	<0.001
PANSS negative	16.1	7.8	15.0	8.0	0.228
PANSS general psychopathology	33.2	10.0	24.8	8.6	<0.001

Abbreviations: PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; SD= Standard deviation.

Table S3. Correlation analyses between baseline and follow-up PANSS scores and stress, QoL and social adaptation measures.

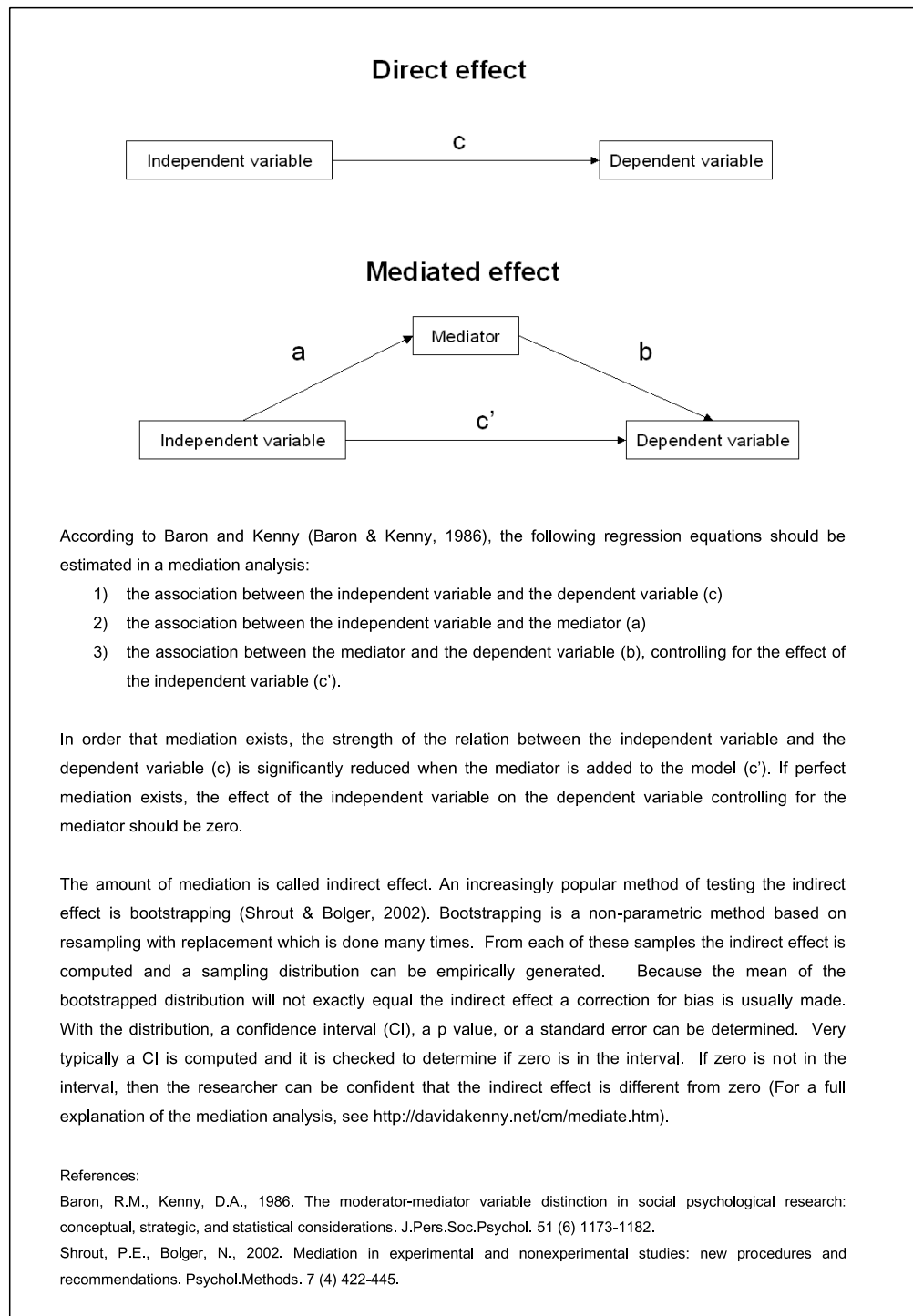
	PANSS-P V1	PANSS-N V1	PANSS-GP V1	PANSS-P V2	PANSS-N V2	PANSS-GP V2
PANSS-P V1	1	0.250	0.540***	0.207	0.404**	0.254
PANSS-N V1	0.250	1	0.650***	0.331*	0.735***	0.556***
PANSS-GP V1	0.540***	0.650***	1	0.305*	0.559***	0.492**
PSS V1	0.147	0.258*	0.409**	0.195	0.242	0.308*
Number SLE V1	-0.140	-0.227	-0.275	-0.126	-0.246	-0.254
HRSRS Score V1	-0.125	-0.219	-0.276*	-0.115	-0.250	-0.238
EQ-5D VAS V1	-0.188	-0.232	-0.304*	-0.065	-0.238	-0.211
EQ-5D HP V1	-0.011	-0.170	-0.109	-0.129	-0.316*	-0.363*
SASS V1	-0.135	-0.476***	-0.397**	-0.443**	-0.530***	-0.559***
PANSS-P V2	0.207	0.331*	0.305*	1	0.404**	0.701***
PANSS-N V2	0.404**	0.735***	0.559***	0.404**	1	0.746***
PANSS-GP V2	0.254	0.556***	0.492**	0.701***	0.746***	1
PSS V2	0.017	0.070	0.147	0.397**	0.142	0.357*
Number SLE V2	-0.223	-0.205	-0.122	-0.110	-0.285	-0.277
HRSRS Score V2	-0.166	-0.146	-0.089	-0.171	-0.234	-0.274
EQ-5D VAS V2	0.107	-0.042	-0.056	-0.044	-0.122	-0.259
EQ-5D HP V2	-0.038	0.002	-0.071	-0.327*	-0.127	-0.256
SASS V2	0.113	-0.350**	-0.180	-0.232	-0.323*	-0.369*

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

Abbreviations: PANSS= Positive and Negative Scale; PANSS-P= PANSS positive subscore; PANSS-N= PANSS negative subscore; PANSS-GP= PANSS general psychopathology subscore; QoL= Quality of Life; V1= Baseline visit; V2= Follow-up visit (1 year); EQ-5D-HP= Euro Quality of Life-5

dimensions health profile; EQ-5D-VAS= Euro Quality of Life-5 dimensions visual analog scale; SLE= Stressful life events; HRSRS= Holmes-Rahe Social Readjustment Scale; SASS= Social Adaptation Self-Scale.

Box S1. Explanation of the mediation analysis.



Resultats III

5.3 RESULTATS: ARTICLE 3

“RELACIÓN ENTRE MALTRATO INFANTIL Y ADAPTACIÓN SOCIAL EN UNA MUESTRA DE JÓVENES ATENDIDOS EN UN SERVICIO DE INTERVENCIÓN PRECOZ EN PSICOSIS”

Resultats III



Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ORIGINAL

Relación entre el maltrato infantil y la adaptación social en una muestra de jóvenes atendidos en un servicio de intervención precoz en psicosis



Laura Ortega^a, Itziar Montalvo^{b,c,d,e}, Montsé Solé^f, Marta Creus^f,
Ángel Cabezas^f, Alfonso Gutiérrez-Zotes^{e,f,g,h}, Vanessa Sánchez-Gistau^{e,f,g,h},
Elisabet Vilella^{e,f,g,h} y Javier Labad^{b,c,d,e,*}

^a Facultat d'Infermeria, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, España

^b Departamento de Salud Mental, Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell, Barcelona, España

^c Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España

^d Instituto de Investigación e Innovación Parc Taulí (I3PT), Sabadell, Barcelona, España

^e Centro de Investigación en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

^f Hospital Universitari Institut Pere Mata, Reus, Tarragona, España

^g Instituto de Investigación Sanitaria Pere i Virgili (IISPV), Reus, Tarragona, España

^h Unidad de Psiquiatría, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

Recibido el 16 de febrero de 2020; aceptado el 13 de mayo de 2020

Disponible en Internet el 29 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

Adaptación social;
Psicosis incipiente;
Maltrato infantil;
Riesgo de psicosis

Resumen

Introducción: El maltrato infantil se ha asociado a un mayor riesgo de psicosis, a una mayor severidad en síntomas psicopatológicos y a un peor pronóstico funcional en pacientes con un trastorno psicótico. El presente estudio pretende evaluar la relación entre el maltrato infantil, psicopatología y la adaptación social en una muestra de primeros episodios psicóticos (PEP) y de estados mentales de alto riesgo (EMAR).

Material y métodos: La muestra incluyó 114 jóvenes (18-35 años, 81 PEP y 33 EMAR) atendidos en un Servicio de Intervención Precoz en Psicosis. Se evaluaron síntomas positivos, negativos y depresivos con las escalas PANSS y Calgary de Depresión; los antecedentes de maltrato infantil con el *Childhood Trauma Questionnaire*; la adaptación social con la Escala Autoaplicada de Adaptación Social (SASS). Se utilizó el modelo de ecuaciones estructurales (SEM) para explorar relaciones entre psicopatología, maltrato infantil y dimensiones de la SASS en toda la muestra (incluyendo PEP y EMAR). Se repitió un análisis SEM exploratorio en la submuestra de PEP.

Resultados: Los EMAR presentaron más negligencia emocional y peor adaptación social, comparados con los PEP. El SEM muestra que el maltrato se asocia con una peor adaptación social en todos los dominios, de forma directa en dominios que implican relaciones interpersonales, y por una vía mediada por síntomas depresivos en los dominios que implican ocio y trabajo e intereses socioculturales.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jlabad@tauli.cat, labadj@gmail.com (J. Labad).

Resultats III

RESUMEN

El maltrato infantil se ha asociado a un mayor riesgo de psicosis, a una mayor severidad en síntomas psicopatológicos y a un peor pronóstico funcional en pacientes con un trastorno psicótico. El presente estudio pretende evaluar la relación entre el maltrato infantil, psicopatología y la adaptación social en una muestra de primeros episodios psicóticos (PEP) y de estados mentales de alto riesgo (EMAR). La muestra incluyó 114 jóvenes (18-35 años, 81 PEP y 33 EMAR) atendidos en un Servicio de Intervención Precoz en Psicosis. Se evaluaron síntomas positivos, negativos y depresivos con las escalas PANSS y Calgary de Depresión; los antecedentes de maltrato infantil con el *Childhood Trauma Questionnaire*; la adaptación social con la Escala Autoaplicada de Adaptación Social (SASS). Se utilizó el modelo de ecuaciones estructurales (SEM) para explorar relaciones entre psicopatología, maltrato infantil y dimensiones de la SASS en toda la muestra (incluyendo PEPs y EMAR). Se repitió un análisis SEM exploratorio en la submuestra de PEPs. Los EMAR presentaron más negligencia emocional y peor adaptación social, comparados con los PEP. El SEM muestra que el maltrato se asocia con una peor adaptación social en todos los dominios, de forma directa en dominios que implican relaciones interpersonales, y por una vía mediada por síntomas depresivos en los dominios que implican ocio y trabajo e intereses socio-culturales. El maltrato infantil tiene un efecto negativo sobre la adaptación social en jóvenes en fases tempranas de las psicosis. Los síntomas depresivos son mediadores de una peor adaptación en aspectos funcionales relacionados con el ocio y el trabajo.

Palabras clave: adaptación social, psicosis incipiente, maltrato infantil, riesgo de psicosis.

ABSTRACT

Childhood trauma has been associated with an increased risk of psychosis, a greater severity of psychopathological symptoms, and a worse functional prognosis in patients with psychotic disorders. The current study aims to explore the relationship between childhood trauma, psychopathology and social adaptation in a sample of young people with first episode psychosis (FEP) or at-risk mental states (ARMS). The sample included 114 young people (18-35 years old, 81 FEP and 33 ARMS) who were attending an Early Intervention Service for Psychosis. Positive, negative and depressive symptoms were assessed with the PANSS and the Calgary Depression Scale; history of childhood trauma was assessed with the Childhood Trauma Questionnaire; social adaptation was assessed with the Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS). Structural equation modeling (SEM) was used to explore the relationship between childhood trauma, psychopathology and SASS dimensions in the global sample (including FEP and ARMS). An exploratory SEM analysis was repeated in the subsample of FEP patients. ARMS individuals reported more emotional neglect and worse social adaptation compared to FEP. SEM analysis showed that childhood trauma is associated with a worse social adaptation, in a direct way with domains involving interpersonal relationships, and mediated by depressive symptoms with those Childhood trauma has a negative effect on social adaptation in young people with early psychosis. Depressive symptoms play a mediation role in this association, especially in domains of leisure and work.

Keywords: social adaptation, early psychosis, childhood trauma, psychosis risk.

Resultats III

1. INTRODUCCIÓN

El maltrato infantil es un factor de riesgo de desarrollar una psicosis¹, y también se ha asociado con la severidad de la sintomatología psicótica positiva². Meta-análisis recientes sugieren que el abuso sexual se asocia con una mayor severidad de síntomas alucinatorios y delirios, mientras que la negligencia se asocia a una mayor severidad de síntomas negativos³. En referencia a la respuesta terapéutica, los pacientes con un trastorno psicótico con antecedentes de maltrato infantil presentan un peor pronóstico, con tasas de respuesta menores⁴. Estudios en muestras de pacientes con un trastorno psicótico en fases tempranas sugieren que el impacto negativo del maltrato infantil en un peor pronóstico funcional está mediado por los síntomas depresivos⁵. Algunos estudios sugieren que los antecedentes de maltrato infantil también se asociarían con un peor ajuste premórbido, especialmente a nivel académico y social⁶. La teoría de la derrota social sugiere que la exposición a situaciones estresantes que comportan una exclusión del grupo mayoritario, entre las que se encuentran la migración o los antecedentes de maltrato infantil, juegan un papel en la patogenia de los trastornos psicóticos⁷. En esta línea, la relación entre el maltrato infantil y la severidad de la sintomatología psicótica en pacientes con trastornos psicóticos parece estar mediada por la soledad, que autores previos han relacionado con la derrota social, y que comportaría un malestar psicológico para los pacientes con la presencia de síntomas depresivos y ansiosos⁸. Otros estudios⁹ realizados en pacientes en riesgo elevado de presentar una psicosis (estados mentales de alto riesgo, EMAR) sugieren que el estrés percibido es un mediador de la relación entre una peor adaptación social, evaluada con la escala autoaplicada de adaptación social (SASS), y una peor calidad de vida.

El presente estudio pretende explorar la relación entre los antecedentes de maltrato infantil y la adaptación social en pacientes jóvenes que siguen control en un Equipo de Intervención Precoz en Psicosis, y su posible relación con síntomas psicopatológicos (depresivos, positivos o negativos). En nuestro estudio se ha utilizado un modelo de ecuaciones estructurales (*structured equation modeling*, SEM)¹⁰ para explorar las relaciones entre maltrato, psicopatología y las diferentes dimensiones de adaptación social de la escala SASS, que en el artículo de validación de Bobes y colaboradores¹¹ han sido definidas como cuatro: 1) relaciones extra-familiares, 2) ocio y trabajo, 3) intereses socio-culturales, 4) relaciones familiares y estrategias conductuales. Nuestra hipótesis es que los antecedentes de maltrato incidirán en una peor adaptación tanto por una vía mediada por los síntomas depresivos como de forma directa, especialmente en aquellas dimensiones que impliquen relaciones interpersonales.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Muestra

Se estudiaron 114 pacientes que seguían control con el Equipo de Intervención Precoz por un PEP (N= 81) o un EMAR (N= 33). El diagnóstico de PEP se realizó mediante la entrevista SCAN¹² administrada por un psiquiatra y el software OPCRIT versión 4.0. para generar un diagnóstico de trastorno psicótico con criterios DSM-IV. El diagnóstico de EMAR se obtuvo con la entrevista *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States* (CAARMS)¹³ con los criterios operativos que se utilizan en los Programas de Atención a los Trastornos Psicóticos Incipientes (PAE-TPI) en Catalunya, que son: 1) síntomas psicóticos atenuados, 2) síntomas psicóticos intermitentes, 3) grupo de vulnerabilidad, definido como paciente con antecedentes personales de trastorno de personalidad esquizotípico o antecedentes

Resultats III

familiares de psicosis. Para clasificar a los EMARS en estos 3 subgrupos se tienen en cuenta las puntuaciones de las subescalas de síntomas positivos de la CAARMS (P1: contenido inusual del pensamiento, P2: ideación no bizarra; P3: anomalías perceptivas, P4: lenguaje desorganizado) y el cambio en la Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG) de funcionalidad. Las subescalas P1 a P4 de la CAARMS se puntúan de 0 a 6 tanto en severidad como en frecuencia. Los criterios diagnósticos de EMAR teniendo en cuenta las puntuaciones de corte de la CAARMS se especifican en la Tabla S1 del material suplementario. Los síntomas deben de estar presentes en los 12 meses previos, con una duración menor de 5 años, y debe existir una afectación en la funcionalidad (reducción del 30% en la Escala de Evaluación de la Actividad Global [EEAG] o una puntuación EEAG < 50 puntos).

Todos los participantes en el estudio fueron informados previamente sobre la naturaleza del mismo y firmaron un consentimiento informado. Este estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Sant Joan de Reus.

2.2 Evaluación clínica

Se administró la escala *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS)¹⁴ para evaluar síntomas psicóticos positivos, negativos y psicopatología general. La escala de Calgary para depresión en esquizofrenia¹⁵, autoaplicada, se administró a los pacientes para evaluar también síntomas depresivos. Los antecedentes de maltrato infantil se evaluaron con el cuestionario de trauma infantil (*Childhood Trauma Questionnaire*, CTQ)^{16,17}. El CTQ es un instrumento autoaplicado de 28 ítems para adultos que valora en abuso infantil de manera retrospectiva. El CTQ registra cinco tipos de maltrato: abuso sexual, abuso emocional, abuso físico, negligencia emocional y negligencia física. Cada escala es representada por cinco ítems que son puntuados en una escala tipo Likert de 5

puntos en un rango de nunca a muy a menudo. Tres ítems adicionales componen la escala de minimización.

La adaptación social se evaluó con la escala SASS, una escala autoadministrada. Tal como se explica en el artículo de validación al español¹¹, se trata de una escala de 21 ítems, con cuatro niveles de respuesta (0 a 3), que evalúa motivación y conducta social. Los ítems exploran el funcionamiento del individuo en distintas áreas: trabajo, familia, ocio, relaciones sociales y motivación/intereses. Hay dos ítems mutuamente excluyentes y cada sujeto sólo responde a uno de ellos en función de si tiene un trabajo u ocupación remunerada o no. Por lo tanto, a nivel de cómputo global se consideran 20 ítems, con un rango de puntuación total entre 0 y 60. Puntuaciones más elevadas denotan un mejor funcionamiento social.

2.3 Análisis estadístico

Para la estadística univariante se utilizó el Software SPSS versión 21.0 (IBM, USA). Se compararon variables categóricas entre grupos con pruebas de Chi-cuadrado. Las variables continuas se compararon con una prueba T de Student. Se consideró un valor $p < 0.05$ como significativo.

Se realizó el análisis SEM con R (<https://www.r-project.org/about.html>) utilizando el paquete lavaan. Se decidió utilizar un análisis SEM porque esta técnica estadística tiene la ventaja de que permite el análisis simultáneo de todas las variables del modelo en lugar de testarlas de forma separada¹⁰. Los modelos SEM también permiten trabajar de forma dimensional determinadas escalas psicométricas con la agrupación de ítems con la metodología de análisis factoriales confirmatorios. Los modelos SEM facilitan el diseño de modelos relacionales basados en hipótesis y la evaluación de la validez del modelo considerando una determinada agrupación de variables. Un aspecto importante

Resultats III

es la generación de variables latentes, que son variables que no han sido medidas directamente, pero que agrupan un conjunto de variables que sí que han sido medidas. Por lo tanto, una variable latente puede considerarse como un factor "hipotético" (definido a priori para testarlo en el modelo) que constituye constructo que representa a múltiples variables observadas. Otra ventaja del análisis SEM es que múltiples indicadores del mismo constructo pueden manejarse de forma natural sin tener los problemas de colinealidad que pueden aparecer en las regresiones lineales múltiples.

Como variables latentes se consideraron los antecedentes de maltrato infantil y los síntomas psicopatológicos (positivos, negativos, depresivos). La variable maltrato infantil estaba compuesta por las puntuaciones en 5 dimensiones del CTQ: abuso sexual, abuso emocional, abuso físico, negligencia emocional, negligencia física. Para los síntomas psicopatológicos se consideró la agrupación de síntomas de la PANSS según un consenso sobre la factorización de síntomas de la PANSS¹⁸, añadiendo la puntuación total de la escala Calgary de Depresión para el factor síntomas depresivos. Por lo tanto, el factor positivo incluyó los ítems PANSS positivos de delirios, alucinaciones, grandiosidad y el general de contenido inusual del pensamiento; el factor negativo incluyó los ítems PANSS negativos de aplanamiento afectivo, restricción emocional, contacto pobre, aislamiento social pasivo, falta de espontaneidad y el general de enlentecimiento psicomotor; el factor depresivo incluyó los ítems PANSS generales ansiedad, culpa y depresión, además de la puntuación total de la escala Calgary de Depresión para Esquizofrenia. Las varianzas de todas las variables latentes se fijaron en 1 para utilizar valores estandarizados en el modelo SEM. Como variables dependientes se consideraron los 4 factores de la SASS sugeridos por el artículo de validación al español: 1) relaciones extra-familiares (ítems 8, 12, 17); 2) ocio y trabajo (ítems 1/2, 3, 4, 5, 19, 21); 3)

intereses socio-culturales (ítems 14, 15, 16); relaciones familiares y estrategias conductuales (ítems 7, 13, 18, 20). Se consideraron 3 índices de ajuste del modelo: Chi-cuadrado (χ^2), *Comparative Fit Index* (CFI) y *Standardized Root Mean Square Residual* (SRMR). Idealmente, en un modelo que ajusta muy bien los datos, el test de χ^2 no sería significativo ($p > 0.05$)¹⁹. Este test evalúa la hipótesis nula de que el modelo predictor y los datos observados son iguales. Si el test resulta significativo existen diferencias entre el modelo predictor y los datos observados. Por lo tanto, un resultado no significativo indica un buen ajuste. Valores de CFI mayores a 0.9 indican un buen ajuste del modelo y valores superiores a 0.8 un ajuste moderado²⁰. El índice SRMR representa la diferencia estandarizada entre la correlación observada y la predicha. Un valor de SRMS menor a 0.08 generalmente se considera un buen ajuste²⁰. Dado que estos índices, especialmente el χ^2 , se afectan por el tamaño de la muestra, algunos autores han sugerido ajustar el χ^2 por los grados de libertad (gl)¹⁹. Un modelo demuestra un ajuste razonable si $\chi^2/gl \leq 3$.

Aunque el modelo SEM principal se realizó en la muestra global incluyendo pacientes PEP y EMAR, se decidió incluir un análisis exploratorio adicional sólo en la submuestra de pacientes con un PEP. No se realizó un análisis incluyendo sólo a pacientes con un EMAR por el pequeño tamaño muestral.

3. RESULTADOS

En la Tabla 1 se pueden observar las características clínicas de la muestra, separada por grupo diagnóstico (PEP vs EMAR). No existen diferencias socio-demográficas entre ambos grupos. Los pacientes con un PEP recibieron más frecuentemente tratamiento antipsicótico mientras que los pacientes EMAR recibieron más frecuentemente tratamiento antidepresivo. A nivel de psicopatología, los pacientes con un PEP

Resultats III

presentaron más síntomas positivos y los pacientes EMAR más síntomas depresivos. Aunque no existían diferencias en puntuaciones totales de a escala CTQ, los pacientes EMAR referían más antecedentes de negligencia

emocional. Respecto a la escala SASS, los pacientes con un PEP referían una mejor adaptación social, en comparación con el grupo EMAR.

Tabla 1. Características clínicas de la muestra.

	EMAR N= 33	PEP N= 81	Valor p
Género femenino	6 (18.2%)	22 (27.2%)	0.312
Edad	22.6 (4.3)	23.6 (4.9)	0.318
Años de estudios	11.6 (2.9)	11.7 (2.6)	0.847
Tratamiento antipsicótico	11 (33.3%)	75 (92.6%)	<0.001
Tratamiento antidepresivo	17 (51.5%)	14 (17.3%)	<0.001
PANSS			
Subescala Positiva	9.4 (2.4)	11.2 (4.7)	0.010
Subescala Negativa	14.0 (4.9)	15.9 (6.9)	0.157
Subescala General	30.0 (7.1)	28.0 (8.8)	0.254
Calgary Depresión	4.9 (4.8)	2.3 (3.9)	0.006
CTQ total	46.2 (16.5)	40.3 (10.8)	0.068
CTQ abuso sexual	6.1 (3.1)	5.7 (1.8)	0.404
CTQ abuso emocional	11.2 (5.0)	9.7 (4.8)	0.124
CTQ abuso físico	6.8 (3.5)	6.3 (2.1)	0.363
CTQ negligencia emocional	13.8 (5.2)	11.5 (4.5)	0.022
CTQ negligencia física	8.3 (3.5)	7.2 (2.3)	0.099
SASS total	30.4 (6.9)	35.8 (7.8)	0.001

Los datos representan media (desviación estándar) o N (%). Abreviaturas: EMAR= Estado Mental de Alto Riesgo; PEP= Primer episodio psicótico; PANSS= *Positive and Negative Syndrome Scale*; CTQ= *Childhood Trauma Questionnaire*; SASS= *Social Adaptation Self-evaluation Scale*.

El análisis SEM global (incluyendo pacientes PEP y EMAR conjuntamente) se ha descrito en la Figura 1. El modelo presentó un ajuste moderado evaluado con el índice CFI (0.821). Aunque la prueba de χ^2 fue significativa ($p < 0.001$), el χ^2 (gl= 535) era de 782.4, por lo que el ratio χ^2 /gl era de 1.5. Por lo tanto, el modelo SEM muestra un ajuste razonable. El SRMR era de 0.102. Los resultados de las ecuaciones del modelo SEM también se

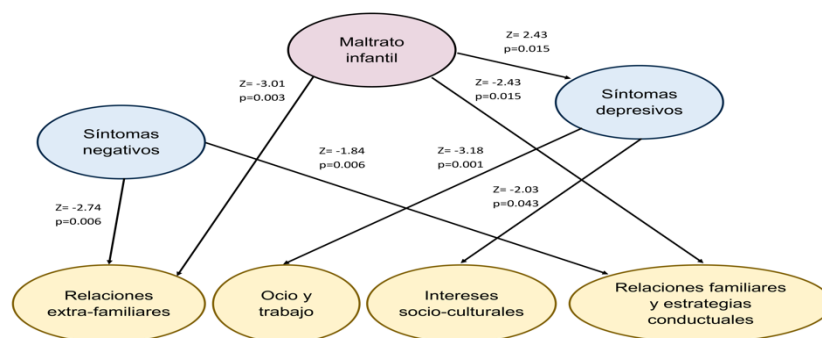
pueden observar en la Tabla 2. Para interpretar mejor los resultados significativos de las ecuaciones del modelo SEM de forma visual, en la Figura 2 se han simplificado las relaciones significativas del modelo SEM global indicando los valores estandarizados (Z-scores) y valores p de cada regresión que ha resultado significativa en el modelo SEM.

Resultats III

El análisis SEM muestra que el maltrato se asocia directamente una peor adaptación social en dominios que implican relaciones interpersonales: relaciones extra-familiares ($Z = -3.01$, $p = 0.003$) y relaciones familiares y estrategias conductuales ($Z = -2.43$, $p = 0.015$). Sin embargo, la relación directa con los dominios relacionados con el ocio e intereses socio-culturales no es significativa. Los antecedentes de maltrato infantil se asocian también con sintomatología depresiva ($Z = 2.43$, $p = 0.015$) pero no con síntomas positivos o negativos. A su vez, los síntomas depresivos se asocian de forma significativa con peor adaptación social en los dominios ocio y trabajo ($Z = -3.18$, $p = 0.001$) e intereses socio-culturales ($Z = -2.03$, $p = 0.043$),

aunque no en los dominios relacionados con relaciones interpersonales. Estos resultados sugieren que el maltrato infantil incide negativamente en los dominios de adaptación social que implican relaciones interpersonales y “por una vía mediada por síntomas depresivos” en las dimensiones de adaptación social relacionadas con el ocio, el trabajo y los intereses socio-culturales. Los síntomas positivos no se relacionaron con la adaptación social. Los síntomas negativos se asociaron de forma significativa a una peor adaptación social en relaciones extra-familiares ($Z = -2.74$, $p = 0.006$). Esta relación entre síntomas negativos y adaptación social es independiente del maltrato infantil.

Figura 2. Relaciones significativas entre maltrato infantil, psicopatología y dimensiones de adaptación social en el modelo de ecuaciones estructurales realizado en la muestra global



Se muestran puntuaciones estandarizadas (z-scores) de las relaciones entre variables latentes del modelo de ecuaciones estructurales en el global de la muestra (incluyendo pacientes emar y pep). Los valores positivos indican asociaciones positivas y los los valores negativos relaciones negativas. Dado que las dimensiones de adaptación social están conformadas por ítems de la escala sass que a mayor puntuación reflejan una mejor adaptación social, los valores negativos de z-scores implican asociaciones con una peor funcionalidad social.

Abreviaturas: emar= estado mental de alto riesgo; pep= primer episodio psicótico; sass= social adaptation self-evaluation scale.

El análisis SEM secundario en la submuestra de PEPs se ha representado como material suplementario en la Figura S1 y Tabla S2, con la descripción gráfica de los resultados significativos

en la Figura S2. Los parámetros de ajuste teniendo en cuenta el CFI son ligeramente peores ($CFI = 0.749$; $SRMR = 0.111$; $\chi^2 = 799.85$; $gl = 535$; $p < 0.001$). No obstante el ratio χ^2/gl es también de

1.5, lo que sugiere un ajuste razonable. Respecto a las asociaciones entre variables, existen ligeras diferencias de este análisis con el análisis SEM global. Por ejemplo, en la submuestra de PEPs el maltrato infantil se asocia a sintomatología positiva y depresiva en PEPs (en la muestra global no se asociaba a clínica positiva). Los síntomas positivos siguen sin asociarse a ninguna dimensión de adaptación social. Los síntomas negativos se asocian con una peor funcionalidad en 3 de 4 dimensiones (ocio y trabajo, intereses socio-culturales, y relaciones familiares y estrategia conductuales). Los síntomas depresivos se asocian con una peor funcionalidad en las mismas dimensiones que en el modelo SEM global. A diferencia de modelo anterior, en el modelo SEM que incluye únicamente pacientes con un PEP, el maltrato infantil no se asocia directamente a una peor funcionalidad, y sí se mantendría la vía mediada por síntomas depresivos.

4. DISCUSIÓN

En una muestra de jóvenes que acudían a un equipo de intervención precoz en psicosis por un EMAR o un PEP hemos observado que los antecedentes de maltrato infantil tienen un efecto negativo en la adaptación social de forma directa en las relaciones interpersonales y mediado por la sintomatología depresiva en actividades que implican ocio, trabajo e intereses socio-culturales. Los síntomas negativos también se asociaron a una peor adaptación social en relaciones extra-familiares.

Hasta la fecha sólo existe un único estudio que haya utilizado un análisis SEM para explorar las relaciones entre maltrato infantil, síntomas psicopatológicos y funcionalidad en pacientes con un trastorno psicótico²¹. En este estudio que incluyó a 54 pacientes (14 EMAR, 20 PEPs y 20 trastornos psicóticos crónicos) y 120 participantes no clínicos, los antecedentes de adversidad temprana se relacionaron con una peor

funcionalidad por una vía mediada por los síntomas depresivos. En este estudio la adversidad temprana no se relacionó con las habilidades en teoría de la mente. Nuestro estudio está en acuerdo con el estudio de Palmier-Claus y colaboradores²¹, aunque añade aspectos interesantes como describir con más detalle el componente de adaptación social en dimensiones. El efecto directo del maltrato infantil en las relaciones interpersonales encaja con estudios en la literatura que sugieren que el estrés precoz, incluyendo el maltrato o el *bullying*, se asocia con una peor adaptación social en la etapa adulta²². Otros estudios en pacientes con un trastorno psicótico incipiente han mostrado una relación entre el maltrato infantil y una peor funcionalidad social especialmente si las experiencias estresantes traumáticas acontecieron antes de los 11 años de edad²³. Estudios realizados en la población general que han estudiado potenciales mecanismos psicológicos que explicarían la relación entre antecedentes de maltrato infantil y experiencias psicóticas sugieren que las experiencias adversas tempranas se asociarían a esquemas cognitivos maladaptativos y alteraciones de la saliencia^{24,25}. Estas alteraciones en la saliencia, también definida como asignación de relevancia²⁶, implicarían la asignación incorrecta de importancia o relevancia de estímulos neutros. Este mecanismo psicológico podría explicar las dificultades de adaptación social en situaciones que implican relaciones interpersonales. Estudios previos en pacientes con trastornos psicóticos han demostrado que los antecedentes de maltrato infantil²⁷, y especialmente el abuso sexual^{28,29}, se han asociado con dificultades en el procesamiento emocional, lo que podría también interferir con las relaciones interpersonales. En contraposición, en aquellas actividades más centradas en la actividad en sí (ocio, trabajo, intereses socio-culturales), el maltrato infantil juega un papel por una vía mediada por síntomas depresivos. Esta vía se puede explicar por el probable impacto negativo de la anhedonia en este tipo de actividades.

Resultats III

La hipòtesis de la derrota social en la patogenia de la esquizofrenia sugiere que algunas situaciones estresantes con un componente de exclusión social y posible contenido de humillación, como podría ser el maltrato infantil, contribuirían al riesgo de desarrollar una psicosis en sujetos vulnerables⁷. En un estudio³⁰ que analizó el posible papel mediador de la derrota social en la relación entre maltrato infantil y el fenotipo psicótico en población general (experiencias psicóticas) y pacientes con un trastorno psicótico, se observó un papel mediador de la derrota social en ambas poblaciones aunque en la muestra poblacional (experiencias psicóticas como variable dependiente), la desregulación afectiva era un segundo mediador independiente. Los antecedentes de maltrato infantil se asocian a un mayor riesgo de sintomatología depresiva^{31,32} y peor pronóstico funcional en pacientes con un trastorno psicótico^{5,32}, en línea con los resultados de nuestro estudio.

Respecto a las fortalezas de nuestro estudio, cabe indicar que es el primero en población española que evalúa la relación entre maltrato infantil, psicopatología y adaptación social en una muestra representativa de jóvenes que son atendidos en un programa de fases tempranas de psicosis. También aporta la originalidad del uso de un modelo SEM que permite el análisis simultáneo de variables psicopatológicas, maltrato infantil y dimensiones de adaptación social. El análisis con un modelo SEM permite explorar las relaciones entre variables evitando los problemas de colinealidad que pueden existir en otras técnicas estadísticas como la regresión lineal múltiple. En nuestro trabajo es especialmente importante porque diferentes dimensiones psicopatológicas y de adaptación social pueden correlacionar entre ellas.

Algunas decisiones metodológicas y limitaciones de nuestro estudio deben comentarse. Primero, hemos decidido utilizar una muestra que incluye tanto pacientes EMAR como pacientes con un

PEP. Esto lo hemos realizado principalmente porque ambos grupos de pacientes se atienden en los Programas PAE-TPI en Catalunya. Además, ambos grupos de pacientes son comparables en variables socio-demográficas, y aunque existen diferencias en adaptación social, son los EMARs los que refieren una peor adaptación social. Esto podría explicarse porque el descenso de la funcionalidad es uno de los criterios de EMAR en uno de los subtipos de estudio. Dado que el tamaño de la muestra es relativamente pequeño, no hemos querido dividir la muestra en dos para realizar un primer análisis SEM exploratorio y otro de validación. Aunque nuestros resultados replican otros estudios que han utilizado la misma metodología para explorar la relación entre maltrato infantil, síntomas depresivos y funcionalidad²¹, sería recomendable replicar nuestro estudio en población española. Sí que hemos decidido incluir un análisis SEM exploratorio adicional incluyendo sólo la muestra de PEP. Este subanálisis resulta similar al global con algunos resultados diferentes como la asociación entre maltrato infantil y sintomatología psicótica, la asociación de los síntomas negativos con una peor funcionalidad en más dimensiones de adaptación social, y que los efectos depresivos se asocian con una peor adaptación social sólo por una vía mediada (sin efectos directos). No obstante, es importante recalcar que el tamaño de la muestra es menor que para el SEM global, y que antes de obtener conclusiones definitivas sería aconsejable replicar nuestros resultados en muestras más grandes de pacientes con un PEP. Respecto al uso de la SASS, una escala inicialmente desarrollada para evaluar adaptación social en pacientes con depresión, hemos optado por utilizarla porque en un estudio previo en EMARs mostraba una correlación clara con la calidad de vida⁹. Es importante señalar que el diseño transversal de nuestro estudio no permite realizar inferencias de causalidad, por lo que estudios longitudinales pueden solventar esta limitación en el futuro. Finalmente, la evaluación de los antecedentes de maltrato infantil con un

instrumento auto-aplicado puede comportar sesgos de memoria. Otra limitación del CTQ es que no permite evaluar en que momento evolutivo sucedió el maltrato infantil, que como se ha comentado anteriormente puede determinar el impacto en funcionalidad social²³.

5. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos refuerzan la importancia de evaluar los antecedentes de maltrato infantil en la práctica clínica e intervenir precozmente para mejorar la funcionalidad social de jóvenes en riesgo de desarrollar una psicosis o con un PEP. La mediación por los síntomas depresivos de los efectos negativos del maltrato infantil en otras actividades relacionadas con ocio y trabajo indica también la necesidad de explorar la existencia de síntomas depresivos en población joven que consulta por experiencias psicóticas para poder realizar intervenciones específicas que mejoren la funcionalidad de los pacientes.

Agradecimientos

Los autores expresan su gratitud a todos los participantes en el que se basó este estudio. También al Área de Investigación de la institución, por sus contribuciones y soporte durante el proceso.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por La Marató de TV3 (092230/092231) y el Instituto de Salud Carlos III (FIS, PI10/01607). Tres de sus autores han obtenido ayudas para la intensificación de la actividad investigadora entre los años 2017 y 2021 por parte del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya en contexto del Plan Estratégico de Investigación e Innovación en Salud (PERIS) (SLT002/0016/0125; SLT006/17/00012; SLT008/18/00074).

6. REFERENCIAS

Arseneault L, Cannon M, Fisher HL, Polanczyk G, Moffitt TE, Caspi A. Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: A genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry*. 2011; 168:65-72.

Heins M, Simons C, Lataster T, Pfeifer S, Versmissen D, Lardinois M, et al. Childhood trauma and psychosis: A case-control and case-sibling comparison across different levels of genetic liability, psychopathology, and type of trauma. *Am J Psychiatry*. 2011;168:1286-94.

Bailey T, Alvarez-Jimenez M, Garcia-Sanchez AM, Hulbert C, Barlow E, Bendall S. Childhood trauma is associated with severity of hallucinations and delusions in psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2018; 44:1111-22.

Thomas S, Höfler M, Schäfer I, Trautmann S. Childhood maltreatment and treatment outcome in psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2019; 140:295-312

Alameda L, Golay P, Baumann PS, Progin P, Mebdouhi N, Elowe J, et al. Mild depressive symptoms mediate the impact of childhood trauma on long-term functional outcome in early psychosis patients. *Schizophr Bull*. 2017; 43:1027-35

Kilian S, Burns JK, Seedat S, Asmal L, Chiliza B, Du Plessis S, et al. Factors moderating the relationship between childhood trauma and premorbid adjustment in first-episode schizophrenia. *PLoS One*. 2017; 12:e0170178

Selten JP, Van Der Ven E, Rutten BPF, Cantor-Graae E. The social defeat

Resultats III

- hypothesis of schizophrenia: An update. *Schizophr Bull.* 2013;39:1180-6.
- Steenkamp L, Weijers J, Gerrmann J, Eurelings-Bontekoe E, Selten JP. The relationship between childhood abuse and severity of psychosis is mediated by loneliness: an experience sampling study. *Schizophr Res.* 2019; pii: S0920-9964(19)30115-X.
- Ortega L, Montalvo I, Monseny R, Vilella E, Labad J. Perceived stress mediates the relationship between social adaptation and quality of life in individuals at ultra high risk of psychosis. *Early Interv Psychiatry.* 2019; 13:1447-54
- Cheng EW I. SEM being more effective than multiple regression in parsimonious model testing for management development research. *J Manag Dev.* 2001.
- Bobes J, González MP, Bascarán MT, Corominas A, Adan A, Sánchez J, et al. Validación de la versión española de la Escala de Adaptación Social en depresivos. *Actas Esp Psiquiatr.* 1999; 27:71-80.
- Wing JK, Babor T, Brugha T, Burke J, Cooper JE, Giel R, et al. SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:589-93.
- Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry.* 2005;39:964-71.
- Kay SR, Fiszbein A, Vital-Herne M, Fuentes LS. The Positive and Negative Syndrome Scale--Spanish adaptation. *J Nerv Ment Dis.* 1990;178:510-7.
- Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl.* 1993;39-44.
- Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abus Negl.* 2003;27:169-90.
- Hernandez A, Gallardo-Pujol D, Pereda N, Arntz A, Bernstein DP, Gaviria AM, et al. Initial validation of the Spanish childhood trauma questionnaire-short form: factor structure, reliability and association with parenting. *J Interpers Violence.* 2013;28:1498-518.
- Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R, Weinberger DR, Dickinson D. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;137:246-50.
- Iacobucci D. Structural equations modeling: Fit indices, sample size, and advanced topics. *J Consum Psychol.* 2010;20:90-8.
- Hu, L.T, Bentler, P.M. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. *Struct Equ Model A Multidiscip J.* 1999;6:1-55.
- Palmier-Claus J, Berry K, Darrell-Berry H, Emsley R, Parker S, Drake R, et al. Childhood adversity and social functioning in psychosis: Exploring clinical and cognitive mediators. *Psychiatry Res.* 2016; 238:25-32.
- Strøm IF, Aakvaag HF, Birkeland MS, Felix, Thoresen S. The mediating role of shame in the relationship between childhood bullying victimization and adult psychosocial adjustment. *Eur J Psychotraumatol.* 2018; 9:1418570
- Alameda L, Ferrari C, Baumann PS,

- Gholam-Rezaee M, Do KQ, Conus P. Childhood sexual and physical abuse: Age at exposure modulates impact on functional outcome in early psychosis patients. *Psychol Med.* 2015; 45:2727-36.
- Boyda D, McFeeters D, Dhingra K, Rhoden L. Childhood maltreatment and psychotic experiences: Exploring the specificity of early maladaptive schemas. *J Clin Psychol.* 2018; 74:2287-2301.
- Gawęda Ł, Göritz A, Moritz S. Mediating role of aberrant salience and self-disturbances for the relationship between childhood trauma and psychotic-like experiences in the general population. *Schizophr Res.* 2019; 206:149-156.
- Vargas ML, Lahera G. Letter to the editor: A proposal for translating the english term «salience» into Spanish. *Actas Esp Psiquiatr.* 2011; 39:271-2.
- Aas M, Kauppi K, Brandt CL, Tesli M, Kaufmann T, Steen NE, Agartz I, Westlye LT, Andreassen OA, Melle I. Childhood trauma is associated with increased brain responses to emotionally negative as compared with positive faces in patients with psychotic disorders. *Psychol Med.* 2017; 47: 669-679.
- Lysaker PH, Gumley A, Brüne M, Vanheule S, Buck KD, Dimaggio G. Deficits in the ability to recognize one's own affects and those of others: associations with neurocognition, symptoms and sexual trauma among persons with schizophrenia spectrum disorders. *Conscious Cogn.* 2011; 20:1183-1192.
- Brañas A, Lahera G, Barrigón ML, Canal-Rivero M, Ruiz-Veguilla M. Effects of childhood trauma on facial recognition of fear in psychosis. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2019; pii: S1888-9891(19)30022-9.
- van Nierop M, van Os J, Gunther N, van Zelst C, de Graaf R, ten Have M, van Dorsselaer S, Bak M, Myin-Germeys I, van Winkel R. Does social defeat mediate the association between childhood trauma and psychosis? Evidence from the NEMESIS-2 Study. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 129:467-76.
- Humphreys KL, LeMoult J, Wear JG, Piersiak HA, Lee A, Gotlib IH. Child maltreatment and depression: A meta-analysis of studies using the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.* 2020;102:104361.
- Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, Senner F, Papiol S, Malchow B, Fischer A, Schulze TG, Koutsouleris N, Falkai P. Childhood Trauma in Schizophrenia: Current Findings and Research Perspectives. *Front Neurosci.* 2019;13:274.

*Resultats III***MATERIAL SUPLEMENTARIO****Tabla S1. Criterios diagnósticos de EMAR según la CAARMS.**

Categoría EMAR	Definición
Atenuado	Síntomas que no alcanzan el nivel umbral de psicosis debido a su intensidad subumbral (los síntomas no son lo suficientemente graves) o tienen síntomas psicóticos pero con una frecuencia subumbral (los síntomas no ocurren con la suficiente frecuencia).
Intensidad subumbral	Puntuación en severidad (CAARMS): 3-4 en P1, 3-5 en P2, 3-4 en P3 y/o 4-5 en P4 + Puntuación en frecuencia (CAARMS): 3-6 en P1, P2, P3 y/o P4 de la CAARMS durante al menos 1 semana
Frecuencia subumbral	Puntuación en severidad (CAARMS): 6 en al menos uno de P1, P2, P4 y/o 5-6 en P3 + Puntuación en frecuencia (CAARMS): 3 en P1, P2, P3 y/o P4
Síntomas psicóticos intermitentes (Brief Limited Intermittent Symptoms, BLIPS)	Puntuación en severidad (CAARMS): 6 en al menos uno de P1, P2, P4 y/o 5-6 en P3 + Puntuación en frecuencia (CAARMS): 4-6 en P1, P2, P3 y/o P4 + Síntomas presentes menos de 7 días con remisión sintomática
Grupo de vulnerabilidad	Trastorno esquizotípico de la personalidad o historia familiar de psicosis en un familiar de primer grado

Nota sobre funcionalidad: Para realizar un diagnóstico debe existir una afectación en la funcionalidad (reducción del 30% en la Escala de Evaluación de la Actividad Global [EEAG] o una puntuación EEAG < 50 puntos).

Abreviaturas: EMAR= Estado mental de alto riesgo; CAARMS= Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States; P1= subescala contenido inusual del pensamiento, P2= subescala ideación no bizarra; P3= subescala anomalías perceptivas, P4= subescala lenguaje desorganizado

Tabla S2. Resultado de las regresiones entre variables latentes y variables dependientes del análisis SEM realizado en 81 pacientes con un PEP.

Regresiones	Estimación	Error Estándar	Valor Z	Valor p
Síntomas positivos (POS)				
Maltrato infantil (MAL)	0.573	0.179	3.207	0.001
Síntomas negativos (NEG)				
Maltrato infantil (MAL)	0.092	0.132	0.699	0.485
Síntomas depresivos (DEP)				
Maltrato infantil (MAL)	0.266	0.125	2.123	0.034
Dominio relaciones extra-familiares de la SASS (AS1)				
Síntomas positivos (POS)	-0.091	0.189	-0.484	0.629
Síntomas negativos (NEG)	-0.306	0.173	-1.774	0.076
Síntomas depresivos (DEP)	-0.266	0.156	-1.706	0.088
Maltrato infantil (MAL)	-0.432	0.247	-1.748	0.080
Dominio ocio y trabajo de la SASS (AS2)				
Síntomas positivos (POS)	-0.012	0.165	-0.071	0.943
Síntomas negativos (NEG)	-0.338	0.152	-2.223	0.026
Síntomas depresivos (DEP)	-0.520	0.153	-3.394	0.001
Maltrato infantil (MAL)	-0.082	0.201	-0.407	0.684
Dominio intereses socioculturales de la SASS (AS3)				
Síntomas positivos (POS)	0.180	0.158	1.136	0.256
Síntomas negativos (NEG)	-0.353	0.144	-2.453	0.014
Síntomas depresivos (DEP)	-0.281	0.130	-2.167	0.030
Maltrato infantil (MAL)	0.119	0.189	0.631	0.528
Dominio relaciones familiares y estrategias conductuales de la SASS (AS4)				
Síntomas positivos (POS)	-0.139	0.233	-0.597	0.551
Síntomas negativos (NEG)	-0.596	0.288	-2.069	0.039
Síntomas depresivos (DEP)	-0.368	0.219	-1.684	0.092
Maltrato infantil (MAL)	-0.728	0.392	-1.854	0.064

Abreviaturas: PEP= Primer episodio psicótico; PANSS= *Positive and Negative Syndrome Scale*; SASS= *Social Adaptation Self-evaluation Scale*

7. DISCUSSIÓ DELS RESULTATS

6. DISCUSSIÓ DELS RESULTATS

En aquest apartat, es discutiran els resultats obtinguts en els diferents estudis, que han tingut com a objectiu explorar la qualitat de vida percebuda i la seva relació amb l'adaptació, juntament amb l'estrès, en joves que acaben de patir un episodi psicòtic o que estan en risc de patir-lo. Es seguirà com a fil conductor l'assoliment dels objectius plantejats a l'inici d'aquesta tesi.

De forma global els resultats han revelat que els pacients (PEP i EMAR) presenten, en general, un nivell de funcionalitat social més baix, pitjor percepció sobre el seu estat de salut general i més estrès que el grup control de població sense símptomes, i que el factor de l'estrès exerceix un rol de mediació entre l'adaptació social i la qualitat de vida, ambdues considerades mesures del nivell de funcionament d'un individu.

Els principals resultats obtinguts giren entorn als EMAR i el seu baix funcionament social, sobretot comparat amb població sense patologia, recolzant el que ens exposa la literatura científica sobre que els EMAR presenten un declivi en el funcionament social previ a l'aparició de símptomes compatibles amb una psicosi, en cas de que es presentin (Bechdolf, Pukrop, Köhn, et al., 2005; Hui et al., 2013; Perez et al., 2016; S. Ruhrmann et al., 2008). La qualitat de vida, en comparació amb el grup de controls sans, també va resultar més baixa, resultats ja reportats en estudis previs (Nitka et al., 2015). En el moment en que s'ha vist que, retrospectivament, l'ajustament premòrbid en malalties ja establertes té un impacte en la severitat i pronòstic de la malaltia, significa que la fase prèvia a l'aparició de la psicosi és de vital importància per aminorar els efectes que poden tenir a llarg termini, i que val la pena centrar esforços en explorar i prevenir els efectes colaterals de l'aparició d'una malaltia mental (Bucci et al., 2018).

En relació a la qualitat de vida i la seva associació amb la SASS, quan una persona manté un bon nivell d'adaptació social es tradueix amb una sensació subjectiva de major benestar i qualitat de vida en les diferents dimensions que la componen. En la línia dels resultats que es van obtenir en el primer estudi, en el treball de Robustelli conclouen que, uns nivells d'adaptació social més baixos poden conduir a unes relacions socials més pobres, quan, en cas de ser adequades, aquestes podrien ser protectores i fer disminuir la severitat dels símptomes i millorar-ne el funcionament general (Robustelli et al., 2017). En aquest cas doncs, la millora tant del número com de la qualitat de les relacions socials dels EMAR podria contribuir a una millora en la seva qualitat de vida, essent clara l'associació que s'estableix entre les dues mesures.

Discussió dels resultats

Un altre element que podem incloure en la explicació de les baixes puntuacions en adaptació social dels EMAR és la ocupació. Aquells que van puntuar més baix en adaptació social tenien taxes d'ocupació més baixes. L'atur és un factor de risc per desenvolupar una psicosi en mostres EMAR en estudis de transició a la psicosi, i en canvi tenir feina, com un factor protector en resultats a llarg termini, ja que interactuar, tenir una rutina i tasques a desenvolupar, pot millorar la qualitat de vida i el funcionament general de qualsevol persona, pateixi o no una malaltia mental. Fora del debat de les característiques que hauria de tenir la feina a la que aspira una persona amb aquesta simptomatologia, els beneficis reportats entorn al manteniment d'una ocupació laboral ha estat àmpliament estudiada (Kordsmeyer et al., 2020), i aquest beneficis es poden extrapolar a persones amb malaltia mental. A més, en la mostra d'EMARS, la desocupació indueix a un major estrès percebut, que a l'hora empitjora la qualitat de vida, sobretot en aquells que presenten una pitjor adaptació social.

En referència als resultats de l'anàlisi factorial de la SASS, en el que es buscava simplificar els 21 ítems de l'escala, aquests es van reduir a 5 factors, presentant bastantes similituds amb les obtingudes tant amb la mostra de l'autor de l'escala (Bosc et al., 1997) com amb la validació al castellà de l'escala per Bobes (Bobes et al., 1999), i que van permetre mantenir els 21 ítems que componen l'escala. Si comparem amb l'estudi de Bobes, el factor 1, cerca i qualitat de les relacions (*vs área de funcionamiento de las «relaciones externas a la familia»*), va ser la primera dimensió obtinguda, seguida pel Factor 2, feina i habilitats cognitives (*vs área de funcionamiento de «trabajo y ocio»*), el Factor 3, relació amb l'entorn (*vs área de funcionamiento de «intereses socio-intelectuales»*), el Factor 4, gestió dels recursos socials, i el Factor 5, comportament social (en aquest cas només una àrea de funcionament, que seria *«relaciones familiares y estrategias de conducta»*). Tot i que la mostra que va fer servir l'autor era de pacients depressius, sembla que l'estructura de l'anàlisi es manté bastant estable amb la mostra d'EMAR ja que parlem de mostres de pacients que comparteixen com a característica principal patir dificultats socials o relacionals i dèficits cognitius. L'instrument permet, a més, identificar possibles canvis al llarg d'un tractament, essent fins i tot sensible a diferents tractaments, pel que l'ús en EMARs i PEP esdevé una bona eina per monitoritzar els canvis en el funcionament social al llarg de període de seguiment. No obstant, cal esmentar que les escales que s'han fet servir per avaluar el funcionament social durant dècades hauran d'incloure en un curt termini de temps algun subapartat on s'avaluï de forma específica l'activitat en les xarxes socials, ja que a dia d'avui, el canvi en el paradigma del contacte social obliga a analitzar aquest constructe amb els canvis socials que es produeixen dia a dia.

Discussió dels resultats

En referència a la segona hipòtesi que es va plantejar sobre les mesures d'estrès i la seva relació amb la qualitat de vida i l'adaptació social, aquestes van resultar tenir un efecte de mediació entre ambdues mesures de funcionalitat, i s'aborda en el primer i segon estudi. En l'estudi que inclou una mostra de població en risc de psicosi comparada amb un grup de població amb un bon nivell de salut (estudi 1) va resultar que la mostra amb símptomes presentava més estrès que el grup control, tant amb el número d'esdeveniments vitals com amb l'estrès percebut, consistent amb resultats d'investigacions prèvies (Allott et al., 2014; Millman et al., 2017; Pruessner et al., 2011). Això indica que la presència d'alteracions prèvies a l'inici de símptomes psicòtics també inclouria l'estrès, i de fet alguns estudis apunten l'estrès com a factor de risc de transició a la psicosi (Gajszak et al., 2017). Tot i que els resultats no són homogenis i demanen una interpretació acurada, hi ha evidències sobre que l'exposició a esdeveniments estressants en l'edat adulta pot estar relacionat amb un risc elevat de psicosi, o si més no, a presentar simptomatologia psicòtica subclínica (Beards et al., 2013). Es parla de que aquests grups de població són més sensibles als estressors de la vida diària, més que fins i tot els que ja han patit un primer episodi (van der Steen et al., 2017), i que també en aquest cas interfereix negativament en l'impacte que té un baix funcionament social sobre la qualitat de vida.

Cal tenir en compte que en situacions d'estrès s'han descrit símptomes compatibles amb la psicosi en població general, i aquests acostumen a demanar ajuda més sovint que aquells que no tenen experiències psicòtiques (Bhavsar et al., 2017). És a dir, que la percepció d'estrès influeix negativament també en la forma com es presenten els símptomes i en la forma en com ens relacionem socialment, fins i tot quan parlem de població subclínica. En qualsevol cas la gestió de l'estrès i la resolució de problemes, són temes comuns que s'inclouen en les intervencions dirigides a població amb risc de psicosi o en fases inicials de la psicosi, i que juntament amb una atenció dirigida a les famílies, són els elements necessaris per a una atenció integral i multidisciplinària per part dels equips i programes d'atenció primerenca en les psicosis (Cheng & Schepp, 2016).

No podem obviar que el funcionament general i els símptomes depressius poden influir en la vivència que es té de les situacions estressants en pacients amb un primer episodi psicòtic (Renwick et al., 2009), dos factors importants que s'interrelacionen entre si potenciant negativament un major estrès i que ja hem vist que ambdós afecten a la qualitat de vida, a part de la pròpia simptomatologia psicòtica, com ja s'havia demostrat en altres estudis (Górna et al., 2008). Alguns dels resultats observats en el segon estudi amb població que ja havia patit un primer episodi apunten que durant el primer any de seguiment hi havia hagut una millora significativa en la percepció de l'estrès, arribant fins i tot a puntuacions similars al grup de població control, que aniria en la línia de que els

Discussió dels resultats

EMAR presenten major tendència a l'estrès de la vida diària que joves amb un primer episodi psicòtic (van der Steen et al., 2017). Pel que fa a l'anàlisi de mediació de l'estrès en la relació entre l'adaptació social i la qualitat de vida a l'inici o a l'any de seguiment, aquest només es va reportar a l'inici del seguiment i no passat el període de seguiment d'un any. Donada la millora significativa de l'estrès percebut al llarg de l'any, explicaria que aquestes puntuacions tant baixes no tinguessin significació estadística al final del seguiment.

El quart objectiu es va treballar en el segon estudi íntegrament, i es buscava analitzar la relació entre la qualitat de vida i l'adaptació social i la seva evolució durant el primer any posterior a un primer episodi psicòtic, a més a més de comparar-les amb les d'un grup de controls sans. La realització d'un estudi longitudinal en aquesta mostra de població aporta gran valor a l'hora de tipificar i observar el comportament social en joves que inicien una patologia, ja que ens permet determinar i adequar les intervencions durant el període més crític de seguiment dels programes de psicosis incipient. Les diferències entre els grup de PEP i els controls sans van ser evidents, el que aniria en la línia d'estudis previs tant en qualitat de vida (Bechdorf, Pukrop, Kö, et al., 2005; Watson et al., 2018) com en adaptació social (Bucci et al., 2018). Les diferències trobades en les característiques sociodemogràfiques, com un 68.9% dels PEP que ni treballen ni estudien enfront a un 14.8% de la mostra de controls sans, impliquen de per si un pitjor funcionament social a l'inici del seguiment, i en aquest cas s'ha demostrat que tenen també un efecte negatiu sobre la qualitat de vida (Gardsjord et al., 2016), malgrat que aquest efecte disminueix al llarg del temps de seguiment. La ocupació laboral, o un augment en les activitats diàries, prediuen de forma significativa una millora en la qualitat de vida en les psicosis (Charzyńska et al., 2015; Tan et al., 2019), així com també s'ha determinat que tenir feina pot beneficiar el curs d'una malaltia com l'esquizofrènia (Eklund, 2009; Luciano et al., 2014).

La millora en les puntuacions de qualitat de vida que es van observar en el primer any de seguiment van en la línia de la literatura (Górna et al., 2008), i tot i que es va demostrar significació estadística, no van assolir nivells comparables als dels controls sans. Aquest fet constata l'evidència de que malgrat que es produeixi la remissió dels símptomes, la recuperació sovint implica variables subjectives i de funcionalitat que no sempre es reflecteixen amb una avaluació clínica (Gardsjord et al., 2016; Simonsen et al., 2017; Watson et al., 2018). Alguns estudis afirmen que la millora acostuma a produir-se sobretot en els primers anys post-episodi, i que els resultats a llarg termini indiquen que el declivi es pot començar a produir a partir del cinquè a

Discussió dels resultats

vuitè any sense que l'edat o el tractament interfereixin en l'evolució decreixent de les mesures obtingudes (Kotov et al., 2017), essent característic de malalties cròniques com l'esquizofrènia.

Durant el període de seguiment, l'adaptació social no va patir canvis significatius en la població estudiada. No obstant, aquest esdevé una variable d'influència sobre la qualitat de vida en aquest grup de pacients, ja que segons els nostres resultats, aquells amb pitjors puntuacions en adaptació social a l'inici del seguiment obtenen una major millora en la qualitat de vida, comparada amb aquells que presenten puntuacions més elevades en adaptació social, mentre que aquells amb una millor adaptació social, no només no milloren, si no que empitjoren, el que aniria en la línia d'alguns estudis publicats (Malla & Payne, 2005). En aquest cas, les puntuacions obtingudes pels pacients, tampoc assoleixen els mateixos nivells que els reportats pel grup control, tal i com succeeix amb la qualitat de vida, trobant-se diferències significatives en ambdós moments de l'avaluació (inicial i a l'any de seguiment). El (bon) funcionament social s'associa a un major *insight* (Cotton et al., 2010; Gardsjord et al., 2018), que podria explicar els nostres resultats, ja que aquells que preserven cert nivell de funcionament tenen un major sentiment de pèrdua i d'autoconsciència del procés de malaltia que han viscut, o estan vivint (Malla & Payne, 2005). Alguns estudis assenyalen fins i tot una relació directa inversa entre l'*insight* i la qualitat de vida, amb una associació amb els símptomes depressius (Margariti et al., 2015; Siu et al., 2015). Tot i que en aquesta tesi l'*insight* no es va avaluar en la mostra a estudi, la realitat és que aquells pacients amb un baix nivell d'*insight* resulten un subgrup de major gravetat i podrien tenir unes implicacions clíniques que portarien a la instauració d'un quadre d'esquizofrènia a llarg termini, donat que aquest és un símptoma central característic d'aquesta etiqueta diagnòstica. En aquest cas, com ja s'ha comentat, no es va dur a terme aquest anàlisi, entre d'altres, perquè la mostra reclutada per l'estudi no ens hagués permès un anàlisi estratificat amb subtipus clínics en funció de l'*insight*.

El cinquè objectiu d'aquesta tesi buscava explorar el maltractament com a factor d'adversitat en la etapa infantil, que a més a més de la capacitat d'influir en l'aparició i evolució d'un trastorn psicòtic, pot implicar una sèrie d'alteracions que afecten altres esferes del desenvolupament d'una persona. Fins al moment aquest és el primer estudi dut a terme en població EMAR i PEP a Espanya, i on s'analitza el maltractament infantil i l'adaptació social, la qual cosa aporta una troballa innovadora a la literatura sobre funcionament social en aquest grup de població.

Discussió dels resultats

Seguint el model de diàtesis-estrès de Pruessner (Pruessner et al., 2017) el maltractament infantil afecta als circuits que sintetitzen les proteïnes encarregades de l'expressió gènica de vulnerabilitat a les psicosis, així com a les estructures cerebrals que estan involucrades en la reactivitat a l'estrès i a la neurogènesi. En aquest tercer estudi original que compon aquesta tesi, es va determinar una associació directa del maltractament infantil amb una pitjor adaptació social en els dominis que impliquen principalment interacció social en pacients amb una psicosi incipient, i de forma indirecta mitjançada pels símptomes depressius, les dimensions que impliquen oci, feina i interessos socio-culturals.

El model emprat per analitzar les dades (Model d'Equacions Estructurals) va permetre analitzar de forma simultània variables psicopatològiques, el maltractament infantil i les dimensions específiques de l'adaptació social. L'associació entre el maltractament i la funcionalitat, ja ha estat prèviament estudiada en les psicosis, i els resultats obtinguts senyalen un paper mediador de la psicopatologia, com ara en aquest cas la depressió, però també la paranoia i l'ansietat (Palmier-Claus et al., 2016). El nostre estudi afegeix aspectes interessants, com una descripció més detallada de les diferents dimensions del constructe d'adaptació social. Tot i que Palmier i cols. van fer servir la *Personal and Social Performance Scale* PSP, aquesta presenta moltes similituds i està composta per subescales semblants a les obtingudes en l'anàlisi factorial del nostre estudi (estudi 1): relacions extra-familiars (PSP: relacions personals i socials), oci i treball (PSP: autocura) interessos socio-cultural, (PSP: activitats socials útils), i relacions familiars i estratègies conductuals (PSP: comportament agressiu).

L'associació del trauma infantil amb qualsevol de les dimensions de l'adaptació social encaixen amb estudis previs que han demostrat que el *bullying*, com a exemple de maltractament infantil, està relacionat amb l'angoixa psicològica, el deteriorament en la funcionalitat social i més dificultats per a disposar de suport social en l'edat adulta de població general (Strøm et al., 2018). En aquesta línia, altres estudis han obtingut resultats que també demostren que, per exemple la victimització per iguals en edats infantils, repercuteixen a llarg termini en un pitjor funcionament familiar, més soledat, menys suport social i menor autoestima, entre d'altres (Day et al., 2017). Les experiències adverses s'associen a patrons cognitius de mala-adaptació i alteracions atencionals, el qual podria explicar la relació entre el trauma infantil i experiències psicòtiques (Boyda et al., 2018; Gawęda et al., 2019).

Discussió dels resultats

Estem parlant doncs, d'un grup de població amb un risc sobre-afegit de disfunció social, que podria concórrer en un subgrup amb majors dificultats en el funcionament i de major risc de soledat. Pel que fa referència a la depressió com a factor mediador dels nostres resultats de la relació del maltractament i els dominis de feina, oci i interessos socio-culturals, els símptomes depressius s'han descrit com a un factor predictor del funcionament social (Jean Addington & Addington, 2005; Schlosser et al., 2015). No és estrany doncs el paper que pot exercir per mitjà de símptomes com l'anhedònia en la capacitat o interès per desenvolupar tasques, o tenir motivació suficient per dur a terme activitats, tant de la vida diària com lúdiques o d'oci.

Convé tenir en compte algunes limitacions que presenten els estudis que conformen aquesta tesi doctoral. En el cas del primer estudi en població EMAR, no disposar de dades de seguiment impedeix aportar conclusions d'inferència de la relació entre la baixa qualitat de vida i l'estrès elevat, així com no poder establir l'estrès o l'adaptació social com a factors predictors de la baixa qualitat de vida dels EMAR. Per altra banda, i extensible a la resta d'estudis presentats, la mida petita de les mostres limiten la potència estadística de les proves, sobretot en els casos en que les mostres han estat estratificades en grups (baixa adaptació social/adaptació social normal). Tanmateix, l'administració d'escalas autoadministrades i que contempen la vivència subjectiva de, per exemple, la qualitat de vida o l'adaptació social, poden veure's afectades per la falta d'*insight* provocant una sobrevaloració de les pròpies capacitats, o per contra, veure's afectades per símptomes depressius, podent afectar el judici crític i presentar una distorsió de la realitat. Malgrat tot, s'han utilitzat escales validades, i la subjectivitat dels resultats està recolzada per la literatura científica (Melle et al., 2005). Tot i que la majoria d'escalas han estat administrades en el moment de l'avaluació, en el cas del tercer estudi, al recollir els antecedents de maltractament infantil, aquests estan sotmesos a biaixos de memòria al ser dades recollides de forma retrospectiva, ja que principalment parlem de bastants anys enrere. És el cas de la CTQ, que és una escala que recull dades retrospectives, però no el període concret en que va tenir lloc el trauma, el que s'ha demostrat ser determinant en el dany psicològic que ha tingut lloc, sobretot si té lloc abans dels 11 anys d'edat (Alameda et al., 2015).

Per últim, fer esment de les implicacions clíniques que els resultats d'aquesta tesi aporten. En primer lloc, destacar la importància de l'existència de programes d'atenció a les psicosis primerenques, ja que gràcies a la identificació de casos de forma precoç i una atenció individualitzada, es pot controlar la progressió a casos més greus i complexes en el camp de les psicosis. Els primers contactes amb els serveis de salut mental han d'enfocar-se en facilitar-ne el compromís i poder així abordar aspectes del tractament,

Discussió dels resultats

tant farmacològic com psicosocial. Hem vist que estudiar i valorar aspectes de qualitat de vida i funcionament social en joves amb quadres clínics on apareix simptomatologia psicòtica esdevé l'eix central en la seva recuperació, a part de la remissió dels símptomes. Què li succeirà a un jove que presentava símptomes psicòtics quan ja no els presenti és de gran utilitat per acompanyar-lo i preveure possibles recaigudes, l'aparició de malalties comòrbides, o evitar que quedi exclòs de la xarxa social i familiar a la qual pertany. Avaluar, per exemple, l'estrès percebut i el maltractament pot aportar informació rellevant en l'abordatge terapèutic donat l'impacte negatiu que aquests tenen en la qualitat de vida i el funcionament social. I centrar-se en aspectes com l'afrontament a l'estrès pot esdevenir una estratègia eficaç per a millorar la seva qualitat de vida, ja que tal i com hem vist, aquells que adopten estratègies negatives d'afrontament a l'estrès, reporten una pitjor qualitat de vida (Cohen et al., 2011; Holubova et al., 2015). Les troballes sobre la implicació de l'estrès en el funcionament social i la qualitat de vida, ens permeten elaborar estratègies terapèutiques destinades a reduir l'estrès percebut i a millorar les habilitats d'afrontament en joves EMAR i PEP, en particular a aquells amb una funcionalitat social més baixa, per tal d'aconseguir una millor qualitat de vida.

8. CONCLUSIONS GENERALS

7. CONCLUSIONS GENERALS

1. Les persones amb un PEP o en risc de psicosi, presenten pitjor qualitat de vida i adaptació social que subjectes sense patologia mental.
2. L'estrès juga un paper mediador en la relació entre l'adaptació social i la qualitat de vida tant dels pacients amb un PEP com en els subjectes EMAR.
3. Les persones amb un PEP o EMAR que presenten una pitjor adaptació social refereixen una pitjor qualitat de vida en comparació amb aquelles persones amb una millor adaptació social.
4. Els subjectes amb un PEP presenten una millora de la qualitat de vida després del primer any de seguiment en un Programa de Psicosi Incipient.
5. L'adaptació social basal és un factor moderador dels canvis longitudinals que es produeixen en la qualitat de vida dels pacients amb un PEP. Els pacients amb una pitjor adaptació social mostren una milloria en la qualitat de vida percebuda, i en canvi, els que presenten una millor adaptació social inicial empitjoren en la qualitat de vida en el primer any de seguiment.
6. El maltractament infantil està relacionat amb una pitjor adaptació social en subjectes amb un PEP o en EMAR, afectant sobretot àrees que impliquen el contacte interpersonal o activitats d'oci o treball.
7. Avaluar l'adaptació social en pacients atesos en equips d'intervenció precoç en psicosi pot ser de gran utilitat per les implicacions tant en la qualitat de vida com en els aspectes clínics i d'evolució que s'han evidenciat en aquest treball, així com avaluar l'estrès i/o el maltractament infantil, per la relació tant estreta que tenen amb l'adaptació social en la edat adulta.

9. BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

- Abdel, E., & Sheshtawy, E. (2010). Coping with stress and quality of life in schizophrenic patients. *Asian Journal of Psychiatry*, 4, 51–54. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2010.09.003>
- Addington, J, Van Mastrigt, S., & Addington, D. (2004). Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. *Psychological Medicine*, 34(2), 277–284. <https://doi.org/10.1017/S0033291703001156>
- Addington, Jean, & Addington, D. (2005). Patterns of premorbid functioning in first episode psychosis: Relationship to 2-year outcome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(1), 40–46. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00511.x>
- Addington, Jean, Liu, L., Perkins, D. O., Carrion, R. E., Keefe, R. S. E., & Woods, S. W. (2017). The Role of Cognition and Social Functioning as Predictors in the Transition to Psychosis for Youth With Attenuated Psychotic Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 43(1), 57–63. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw152>
- Addington, Jean, Penn, D., Woods, S. W., Addington, D., & Perkins, D. O. (2008). Social functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 99(1), 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.10.001>
- Addington, Jean, Saeedi, H., & Addington, D. (2006). Influence of social perception and social knowledge on cognitive and social functioning in early psychosis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 189, 373–378. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.021022>
- Alameda, L., Ferrari, C., Baumann, P. S., Gholam-Rezaee, M., Do, K. Q., & Conus, P. (2015). Childhood sexual and physical abuse: Age at exposure modulates impact on functional outcome in early psychosis patients. *Psychological Medicine*, 45(13), 2727–2736. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000690>
- Alameda, L., Golay, P., Baumann, P. S., Progin, P., Mebdouhi, N., Elowe, J., Ferrari, C., Do, K. Q., & Conus, P. (2017). Mild depressive symptoms mediate the impact of childhood trauma on long-term functional outcome in early psychosis patients. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw163>
- Albert, N., Bertelsen, M., Thorup, A., Petersen, L., Jeppesen, P., Le Quack, P., Krarup, G., & Nordentoft, M. (2010). *Predictors of recovery from psychosis Analyses of clinical and social factors associated with recovery among patients with first-episode psychosis after 5 years*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.013>
- Allott, K. A., Rapado-Castro, M., Proffitt, T.-M., Bendall, S., Garner, B., Butselaar, F., Markulev, C., Phassouliotis, C., McGorry, P. D., Wood, S. J., Cotton, S. M., & Phillips, L. J. (2014). *The impact of neuropsychological functioning and coping style on perceived stress in individuals with first-episode psychosis and healthy controls*. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.032>
- Allott, K. A., Yuen, H. P., Garner, B., Bendall, S., Killackey, E. J., Alvarez-Jimenez, M., Phassouliotis, C., Markulev, C., Yun, Y., McGorry, P. D., & Phillips, L. J. (2013). Relationship between vocational status and perceived stress and daily hassles in first-episode psychosis: An exploratory study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 48(7), 1045–1052. <https://doi.org/10.1007/s00127-012-0627-1>

Bibliografia

- Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (2005). Reviews and Overviews Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. In *Am J Psychiatry* (Vol. 162). <http://ajp.psychiatryonline.org>
- Antonio Fernández-López, J., Fernández-Fidalgo, M., & Cieza, A. (2010). Los Conceptos de calidad de vida, salud y bienestar analizados des de la perspectiva de la clasificación internacional del funcionamiento (CIF). In *Rev Esp Salud Pública* (Vol. 84).
- Arango, C., Bernardo, M., Bonet, P., Cabrera, A., Crespo-Facorro, B., Cuesta, M. J., González, N., Parrabera, S., Sanjuan, J., Serrano, A., Vieta, E., Lennox, B. R., & Melau, M. (2017). When the healthcare does not follow the evidence: The case of the lack of early intervention programs for psychosis in Spain. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, *10*(2), 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2017.02.001>
- Arseneault, L., Cannon, M., Fisher, H. L., Polanczyk, G., Moffitt, T. E., & Caspi, A. (2011). Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: A genetically sensitive longitudinal cohort study. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10040567>
- Ayesa-Arriola, R., Manuel Rodríguez-Sánchez, J., Pérez-Iglesias, R., González-Blanch, C., Pardo-García, G., Tabares-Seisdedos, R., Vázquez-Barquero, J. L., & Crespo-Facorro, B. (2013). The relevance of cognitive, clinical and premorbid variables in predicting functional outcome for individuals with first-episode psychosis: A 3 year longitudinal study. *Psychiatry Research*, *209*(3), 302–308. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.01.024>
- Ayesa-Arriola, R., Pelayo Terán, J. M., Setién-Suero, E., Neergaard, K., Ochoa, S., Ramírez-Bonilla, M., Pérez-Iglesias, R., & Crespo-Facorro, B. (2019). Patterns of recovery course in early intervention for FIRST episode non-affective psychosis patients: The role of timing. *Schizophrenia Research*, *209*, 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.032>
- Badia, X., Schiaffino, A., Alonso, J., & Herdman, M. (1998). Using the EuroQol 5-D in the Catalan general population: Feasibility and construct validity. *Quality of Life Research*, *7*(4), 311–322. <https://doi.org/10.1023/A:1008894502042>
- Bailey, T., Alvarez-Jimenez, M., Garcia-Sanchez, A. M., Hulbert, C., Barlow, E., & Bendall, S. (2018). Childhood trauma is associated with severity of hallucinations and delusions in psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx161>
- Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). The Moderator-Mediator Variable Distinction in Social Psychological Research: Conceptual, Strategic, and Statistical Considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, *51*(6), 1173–1182. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.169.4836&rep=rep1&type=pdf>
- Beards, S., Gayer-Anderson, C., Borges, S., Dewey, M. E., Fisher, H. L., & Morgan, C. (2013). Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(4), 740–747. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt065>
- Bechdolf, A., Pukrop, R., Kö, D., Tschinkel, S., Veith, V., Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Geyer, C., Pohlmann, B., & Klosterkötter, J. (2005). Subjective quality of life in subjects at risk for a first episode of psychosis: A comparison with first episode

- schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophrenia Research*, 79, 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.06.008>
- Bechdolf, A., Pukrop, R., Köhn, D., Tschinkel, S., Veith, V., Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Geyer, C., Pohlmann, B., & Klosterkötter, J. (2005). Subjective quality of life in subjects at risk for a first episode of psychosis: A comparison with first episode schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophrenia Research*, 79(1), 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.06.008>
- Bellido-Zanin, G., Ángeles Pérez-San-Gregorio, M., Martín-Rodríguez, A., & Vázquez-Morejón, A. J. (2015). Social functioning as a predictor of the use of mental health resources in patients with severe mental disorder. *Psychiatry Research*, 230(2), 189–193. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.037>
- Bergé, D., Mané, A., Salgado, P., Cortizo, R., Garnier, C., Gomez, L., Diez-Aja, C., Bulbena, A., & Pérez, V. (2016). Predictors of Relapse and Functioning in First-Episode Psychosis: A Two-Year Follow-Up Study. *Psychiatric Services*, 67, 227–233. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201400316>
- Bergman, H., Khodabakhsh, A., Maayan, N., Kirkham, A. J., Adams, C. E., & Soares-Weiser, K. (2014). Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness and Affective Illness (OPCRIT+) for diagnosing schizophrenia in people with psychotic symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011104>
- Bertolote, J. (World H. O., & Mcgorry, P. M. (International E. P. A. (2005). Early intervention and recovery for young people with early psychosis: consensus statement. *British Journal of Psychiatry*, 187((suppl.48)), s116–s119.
- Bhavsar, V., Mcguire, P., Maccabe, J., Oliver, D., & Fusar-Poli, P. (2017). *A systematic review and meta-analysis of mental health service use in people who report psychotic experiences*. <https://doi.org/10.1111/eip.12464>
- Bjornestad, J., Hegelstad, W. T. V., Berg, H., Davidson, L., Joa, I., Johannessen, J. O., Melle, I., Stain, H. J., & Pallesen, S. (2019). Social media and social functioning in psychosis: A systematic review. In *Journal of Medical Internet Research* (Vol. 21, Issue 6). Journal of Medical Internet Research. <https://doi.org/10.2196/13957>
- Bobes, J., Garcia-Portilla, M. P., Bascaran, M. T., Saiz, P. A., & Bousoño, M. (2007). Quality of life in schizophrenic patients. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(2), 215–226. www.dialogues-cns.org
- Bobes, J., González, M. P., Bascarán, M. T., Corominas, A., Adan, A., Sánchez, J., Such, P., & (SASS), G. de validación en español de la escala de adaptación social. (1999). Validación de la Escala de Adaptación Social en pacientes depresivos. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 27(2), 71–80.
- Bobes, J., González, M. P., Bascarán, M. T., Corominas, P. A., Adan, A., Sánchez, J., & Such, P. (1999). Validación de la versión española de la Escala de Adaptación Social en depresivos. *Actas Espanolas de Psiquiatria*.
- Bosc, M., Dubini, A., & Polin, V. (1997). Development and validation of a social functioning scale, the Social Apaptation Self-Evaluation Scale. *European Neuropsychopharmacology*, 7(Suppl 1), 57–70. https://ac-els-cdn-com.sabidi.urv.cat/S0924977X97004203/1-s2.0-S0924977X97004203-main.pdf?_tid=76d338fe-e4b5-11e7-9e61-00000aab0f6c&acdnat=1513685549_f355c6ad9fd3262139105fd9adba8780

Bibliografia

- Bosnjak Kuharic, D., Kekin, I., Hew, J., Rojnic Kuzman, M., & Puljak, L. (2019). Interventions for prodromal stage of psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012236.pub2>
- Boyda, D., McFeeters, D., Dhingra, K., & Rhoden, L. (2018). Childhood maltreatment and psychotic experiences: Exploring the specificity of early maladaptive schemas. *Journal of Clinical Psychology*. <https://doi.org/10.1002/jclp.22690>
- Brandizzi, M., Valmaggia, L., Byrne, M., Jones, C., Iwegbu, N., Badger, S., Mcguire, P., & Fusar-Poli, P. (2015). Predictors of functional outcome in individuals at high clinical risk for psychosis at six years follow-up. *Journal of Psychiatric Research*, 65, 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.03.005>
- Bucci, P., Galderisi, S., Mucci, A., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Aguglia, E., Amore, M., Andriola, I., Bellomo, A., Biondi, M., Cuomo, A., Dell'Osso, L., Favaro, A., Gambi, F., Giordano, G. M., Girardi, P., Marchesi, C., Monteleone, P., ... Maj, M. (2018). Premorbid academic and social functioning in patients with schizophrenia and its associations with negative symptoms and cognition. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(3), 253–266. <https://doi.org/10.1111/acps.12938>
- Buchholz, I., Janssen, M. F., Kohlmann, T., & Feng, Y. S. (2018). A Systematic Review of Studies Comparing the Measurement Properties of the Three-Level and Five-Level Versions of the EQ-5D. In *PharmacoEconomics* (Vol. 36, Issue 6, pp. 645–661). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0642-5>
- C. M. Corcoran, D., Kimhy, M. A., Parrilla-Escobar, V. L. Cressman, A. D. Stanford, J., Thompson, S., Ben David, A., Crumbley, S., & Schobel, H. Moore, and D. M. (2011). The relationship of social function to depressive and negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Psychol Med.*, 41(2), 251–261. <https://doi.org/10.1017/S0033291710000802>.The
- Carbone, S., Harrigan, S., McGorry, P. D., Curry, C., & Elkins, K. (1999). Duration of untreated psychosis and 12-month outcome in first-episode psychosis: The impact of treatment approach. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100(2), 96–104. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb10830.x>
- Carrión, R. E., Goldberg, T. E., Mclaughlin, D., Auther, A. M., Correll, C. U., & Cornblatt, B. A. (2011). Impact of Neurocognition on Social and Role Functioning in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10081209>
- Casas, E., Escandell, M., Ribas, M., & Ochoa, S. (2010). Instrumentos de evaluación en rehabilitación psicosocial Assessment in psychosocial rehabilitation. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*, 105, 25–47. <http://scielo.isciii.es/pdf/neuropsiq/v30n1/02.pdf>
- Charzyńska, K., Kucharska, K., & Mortimer, A. (2015). Does employment promote the process of recovery from schizophrenia? A review of the existing evidence. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 28(3), 407–418. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00341>
- Cheng, S. C., & Schepp, K. G. (2016). Early Intervention in Schizophrenia: A Literature Review. In *Archives of Psychiatric Nursing* (Vol. 30, Issue 6, pp. 774–781). <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2016.02.009>
- Cohen, C. I., Hassamal, S. K., & Begum, N. (2011). General coping strategies and their impact on quality of life in older adults with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 127(1–3), 223–228. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.023>

- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), 385.
<https://doi.org/10.2307/2136404>
- Correll, C., Hauser, M., Auther, A., & Cornblatt, B. (2011). Research in People with the Psychosis Risk Syndrome: A Review of the Current Evidence and Future Directions. *J Child Psychol Psychiatry*, 51(4), 390–431.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02235.x>Research
- Cotter, J., Drake, R. J., Bucci, S., Firth, J., Edge, D., & Yung, A. R. (2014). What drives poor functioning in the at-risk mental state? A systematic review. In *Schizophrenia Research* (Vol. 159, Issues 2–3, pp. 267–277). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.012>
- Cotton, S. M., Gleeson, J. F. M., Alvarez-Jimenez, M., & McGorry, P. D. (2010). Quality of life in patients who have remitted from their first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, 121(1–3), 259–265.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.027>
- Dannevang, A., Randers, Gondan, M., Nordholm, D, Krakauer, K., & Nordentoft, M. (2016). Premorbid adjustment in individuals at ultra-high risk for developing psychosis: a case-control study. *Early Intervention in Psychiatry*, 1–9.
<https://doi.org/10.1111/eip.12375>
- Day, K. L., Van Lieshout, R. J., Vaillancourt, T., Saigal, S., Boyle, M. H., & Schmidt, L. A. (2017). Long-term effects of peer victimization on social outcomes through the fourth decade of life in individuals born at normal or extremely low birthweight. *British Journal of Developmental Psychology*, 35(3), 334–348.
<https://doi.org/10.1111/bjdp.12168>
- Domenech, C., Bernasconi, C., Moneta, M. V., Nordstroem, A. L., Cristobal-Narvaez, P., Vorstenbosch, E., Cobo, J., Ochoa, S., & Haro, J. M. (2019). Health-related quality of life associated with different symptoms in women and in men who suffer from schizophrenia. *Archives of Women's Mental Health*, 22(3), 357–365.
<https://doi.org/10.1007/s00737-018-0896-0>
- Domínguez-Martínez, T., Kwapil, T. R., & Barrantes-Vidal, N. (2015). Subjective quality of life in At-Risk Mental State for psychosis patients: Relationship with symptom severity and functional impairment. *Early Intervention in Psychiatry*, 9(4), 292–299.
<https://doi.org/10.1111/eip.12111>
- Eklund, M. (2009). Work status, daily activities and quality of life among people with severe mental illness. *Quality of Life Research*, 18(2), 163–170.
<https://doi.org/10.1007/s11136-008-9431-5>
- Falkenberg, I., Valmaggia, L., Byrnes, M., Frascarelli, M., Jones, C., Rocchetti, M., Straube, B., Badger, S., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2015). Why are help-seeking subjects at ultra-high risk for psychosis help-seeking? *Psychiatry Research*, 228(3), 808–815. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.018>
- Felce, D., Perry, J., Landesman-Ramey, S., Cummins, R., Brown, R., Jacobson, J., & Mansell, J. (1995). Quality of Life: Its Definition and Measurement. In *Pergamon Research in Developmental Disabilities* (Vol. 16, Issue 1).
- Fett, A.-K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-D.-G., Penn, D. L., Van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience*

Bibliografia

- and *Biobehavioral Reviews*, 35, 573–588.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>
- Fraguas, D., del Rey-Mejías, Á., Moreno, C., Castro-Fornieles, J., Graell, M., Otero, S., Gonzalez-Pinto, A., Moreno, D., Baeza, I., Martínez-Cengotitabengoa, M., Arango, C., & Parellada, M. (2014). Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis: A 2-year longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 152(1), 130–138.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.018>
- Fusar-Poli, P., Tantardini, M., De Simone, S., Ramella-Cravaro, V., Oliver, D., Kingdon, J., Kotlicka-Antczak, M., Valmaggia, L., Lee, J., Millan, M. J., Galderisi, S., Balottin, U., Ricca, V., & McGuire, P. (2017). Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *European Psychiatry*, 40, 65–75.
<https://doi.org/10.1016/J.EURPSY.2016.09.003>
- Fusar-Poli, P., Byrne, M., Valmaggia, L., Day, F., Tabraham, P., Johns, L., & McGuire, P. (2010). Social dysfunction predicts two years clinical outcome in people at ultra high risk for psychosis. *Journal of Psychiatric Research*, 44(5), 294–301.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.08.016>
- Fusar-Poli, Paolo, Borgwardt, S., Bechdorf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., Keshavan, M., Wood, S., Ruhrmann, S., Seidman, L. J., Valmaggia, L., Cannon, T., Velthorst, E., De Haan, L., Cornblatt, B., Bonoldi, I., Birchwood, M., McGlashan, T., Carpenter, W., ... Fusar-Poli, P., B. S. B. A. A. (2013). The Psychosis High-Risk State: A Comprehensive State-of-the-Art Review. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 107–120.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269>
- Fusar-Poli, Paolo, Cappucciati, M., Rutigliano, G., Heslin, M., Stahl, D., Brittenden, Z., Caverzasi, E., McGuire, P., & Carpenter, W. T. (2016). Diagnostic Stability of ICD/DSM First Episode Psychosis Diagnoses: Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(6), 1395–1406. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw020>
- Gajsak, L. R., Gelemanovic, A., Kuzman, M. R., & Puljak, L. (2017). Impact of stress response in development of first-episode psychosis in schizophrenia: An overview of systematic reviews. In *Psychiatria Danubina* (Vol. 29, Issue 1, pp. 14–23).
<https://doi.org/10.24869/psyd.2017.14>
- Gardsjord, E. S., Romm, K. L., Friis, S., Eidsmo Barder, H., Evensen, J., Haahr, U., Ten, W., Hegelstad, V., Joa, I., Johannessen, J. O., Langeveld, J., Larsen, T. K., Opjordsmoen, S., Rund, R., Simonsen, E., Mcglashan, T., Melle, I., & Røssberg, J. I. (2016). Subjective quality of life in first-episode psychosis. A ten year follow-up study. *Schizophrenia Research*, 172, 23–28.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.02.034>
- Gardsjord, E. S., Romm, K. L., Røssberg, J. I., Friis, S., Barder, H. E., Evensen, J., Haahr, U., ten Velden Hegelstad, W., Joa, I., Johannessen, J. O., Langeveld, J., Larsen, T. K., Opjordsmoen, S., Rund, B. R., Simonsen, E., Vaglum, P., & Melle, I. (2018). Depression and functioning are important to subjective quality of life after a first episode psychosis. *Comprehensive Psychiatry*, 86, 107–114.
<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.07.014>
- Gawęda, Ł., Göritz, A. S., & Moritz, S. (2019). Mediating role of aberrant salience and self-disturbances for the relationship between childhood trauma and psychotic-like

- experiences in the general population. *Schizophrenia Research*.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.11.034>
- Generalitat de Catalunya. (2011). Llei orgànica de protecció de dades de caràcter personal. *Boe*, 298, 1–27.
http://administraciojusticia.gencat.cat/web/.content/documents/arxius/lo15_1999lop_dcp.pdf
- George, M., Maheshwari, S., Chandran, S., Manohar, J. S., & Sathyanarayana Rao, T. S. (2017). Understanding the schizophrenia prodrome. *Indian Journal of Psychiatry*, 59(4), 505–509. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_464_17
- Gerst, M. S., Grant, I., Yager, J., & Sweetwood, H. (1978). The reliability of the social readjustment rating scale: Moderate and long-term stability. *Journal of Psychosomatic Research*, 22(6), 519–523. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(78\)90008-9](https://doi.org/10.1016/0022-3999(78)90008-9)
- Gilbert, R., Widom, C. S., Browne, K., Fergusson, D., Webb, E., & Janson, S. (2009). Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. In *The Lancet* (Vol. 373, Issue 9657, pp. 68–81). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61706-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61706-7)
- Goldberg, D. P., & Hillier, V. F. (1979). A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicine*, 9(1), 139–145.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/424481>
- Górna, K., Jaracz, K., Rybakowski, F., & Rybakowski, J. (2008). Determinants of objective and subjective quality of life in first-time-admission schizophrenic patients in Poland: A longitudinal study. *Quality of Life Research*, 17(2), 237–247.
<https://doi.org/10.1007/s11136-007-9296-z>
- Grupo de la OMS sobre la calidad de vida. (1996). La gente y la salud t,Que calidad de vida? *Foro Mundial de la Salud*, 17, 385–387.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/55264/WHF_1996_17_n4_p385-387_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Guloksuz, S., & Van Os, J. (2018). Need for evidence-based early intervention programmes: A public health perspective. *Evidence-Based Mental Health*, 21(4), 128–130. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300030>
- Haddad, P., Brain, C., & Scott, J. (2014). Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Related Outcome Measures*, 43. <https://doi.org/10.2147/PROM.S42735>
- Herdman, M., Badia, X., & Berra, S. (2001). El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Atención Primaria*, 28(6), 425–429. [https://doi.org/10.1016/S0212-6567\(01\)70406-4](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(01)70406-4)
- Hernandez, A., Gallardo-Pujol, D., Pereda, N., Arntz, A., Bernstein, D. P., Gaviria, A. M., Labad, A., Valero, J., & Gutiérrez-Zotes, J. A. (2013). Initial validation of the Spanish childhood trauma questionnaire-short form: factor structure, reliability and association with parenting. *Journal of Interpersonal Violence*, 28, 1498–1518.
<https://doi.org/10.1177/0886260512468240>
- Heslin, M., Lomas, B., Lappin, J. M., Donoghue, K., Reininghaus, U., Onyejiaka, A., Croudace, T., Jones, P. B., Murray, R. M., Fearon, P., Dazzan, P., Morgan, C., & Doody, G. A. (2015). Diagnostic change 10 years after a first episode of psychosis.

Bibliografia

- Psychological Medicine*, 45(13), 2757–2769.
<https://doi.org/10.1017/S0033291715000720>
- Holmes, T. H., & Rahe, R. H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(2), 213–218. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(67\)90010-4](https://doi.org/10.1016/0022-3999(67)90010-4)
- Holubova, M., Prasko, J., Hruby, R., Kamaradova, D., Ociskova, M., Latalova, K., & Grambal, A. (2015). Coping strategies and quality of life in schizophrenia: cross-sectional study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 3041–3048.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S96559>
- Hui, C., Morcillo, C., Russo, D. A., Stochl, J., Shelley, G. F., Painter, M., Jones, P. B., & Perez, J. (2013). Psychiatric morbidity, functioning and quality of life in young people at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 148(1–3), 175–180. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.026>
- Ibañez Rojo, V. (2018). La intervención temprana en psicosis. *Revista de La Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 38(133), 9–16. <https://doi.org/10.4321/S0211-57352018000100001>
- Jang, J. H., Shin, N. Y., Shim, G., Park, H. Y., Kim, E., Jang, G.-E., Kwon, S. J., Hur, J.-W., An, S. K., & Kwon, J. S. (2011). Longitudinal patterns of social functioning and conversion to psychosis in subjects at ultra-high risk. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45, 763–770. <https://doi.org/10.3109/00048674.2011.595684>
- Jaracz, K., G??rna, K., Kiejda, J., Grabowska-Fudala, B., Jaracz, J., Suwalska, A., & Rybakowski, J. K. (2015). Psychosocial functioning in relation to symptomatic remission: A longitudinal study of first episode schizophrenia. *European Psychiatry*, 30(8), 907–913. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.08.001>
- Johannessen, J. O. (1998). Early intervention and prevention in schizophrenia--experiences from a study in Stavanger, Norway. *Seishin Shinkeigaku Zasshi = Psychiatria et Neurologia Japonica*, 100(8), 511–522.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9834684>
- Karow, A., Wittmann, L., Schöttle, D., Schäfer, I., & Lambert, M. (2014). The assessment of quality of life in clinical practice in patients with schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(2), 185–195. www.dialogues-cns.org
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3616518>
- Kim, K. R., Song, Y. Y., Park, J. Y., Lee, E. H., Lee, M., Lee, S. Y., Kang, J. I., Lee, E., Yoo, S. W., An, S. K., & Kwon, J. S. (2013). The relationship between psychosocial functioning and resilience and negative symptoms in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(8), 762–771.
<https://doi.org/10.1177/0004867413488218>
- Klaerke, L. R., Baandrup, L., Fagerlund, B., Ebdrup, B. H., Pantelis, C., Glenthøj, Y., & Nielsen, M. Ø. (2019). *Diagnostic stability and long-term symptomatic and functional outcomes in first-episode antipsychotic-naïve patients with schizophrenia*.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.07.001>
- Kordsmeyer, A. C., Lengen, J. C., Kiepe, N., Harth, V., & Mache, S. (2020). Working conditions in social firms and health promotion interventions in relation to

- employees' health and work-related outcomes—A scoping review. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 17, Issue 11, pp. 1–26). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113963>
- Kotov, R., Fochtmann, L., Li, K., Tanenberg-Karant, M., Constantino, E. A., Rubinstein, J., Perlman, G., Velthorst, E., Fett, A. K. J., Carlson, G., & Bromet, E. J. (2017). Declining clinical course of psychotic disorders over the two decades following first hospitalization: Evidence from the suffolk county mental health project. *American Journal of Psychiatry*, *174*(11), 1064–1074. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16101191>
- Labad, J., Stojanovic-P Erez, A., Montalvo, I., Sol E A, M., Cabezas, A., Ortega, L., Moreno, I., Vilella, E., Martorell, L., Reynolds, R. M., & Guti Errez-Zotes, A. (2015). Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: Roles for cortisol, prolactin and albumin. *Journal of Psychiatric Research*, *60*, 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.011>
- Lahera, G., Ruiz, A., Brañas, A., Vicens, M., & Orozco, A. (2017). Reaction time, processing speed and sustained attention in schizophrenia: Impact on social functioning PALABRAS CLAVE. In *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)* (Vol. 10, Issue 4). www.elsevier.es/saludmental
- Lardinois, M., Lataster, T., Mengelers, R., Van Os, J., & Myin-Germeys, I. (2011). Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *123*(1), 28–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01594.x>
- Larsen, T. K., McGlashan, T. H., & Moe, L. C. (1996). First-episode schizophrenia: I. Early course parameters. *Schizophrenia Bulletin*, *22*(2), 241–256. <https://doi.org/10.1093/schbul/22.2.241>
- Llally, J., Ajnakina, O., Stubbs, B., Cullinane, M., Murphy, K. C., Gaughran, F., & Murray, R. M. (2017). Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of log-term outcome studies. *The British Journal of Psychiatry*, *211*, 350–358. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.201475>
- Luciano, A., Bond, G. R., & Drake, R. E. (2014). *Does employment alter the course and outcome of schizophrenia and other severe mental illnesses? A systematic review of longitudinal research.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.010>
- Lyne, J., Joober, R., Schmitz, N., Lepage, M., & Malla, A. (2017). Duration of active psychosis and first-episode psychosis negative symptoms. *Early Intervention in Psychiatry*, *11*(1), 63–71. <https://doi.org/10.1111/eip.12217>
- Macbeth, A., Gumley, A., Schwannauer, M., & Fisher, R. (2015). Self-reported quality of life in a Scottish first-episode psychosis cohort: Associations with symptomatology and premorbid adjustment. *Early Intervention in Psychiatry*, *9*(1), 53–60. <https://doi.org/10.1111/eip.12087>
- Malla, A., & Payne, J. (2005). First-Episode Psychosis: Psychopathology, Quality of Life, and Functional Outcome. *Schizophrenia Bulletin*, *31*(3), 650–671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi031>
- Manzini, J. L. (2000). Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica*, *6*(2). <https://doi.org/10.4067/S1726-569X2000000200010>
- Margariti, M., Ploumpidis, D., Economou, M., Christodoulou, G. N., & Papadimitriou, G.

Bibliografia

- N. (2015). Quality of life in schizophrenia spectrum disorders: Associations with insight and psychopathology. *Psychiatry Research*, 225(3), 695–701. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.016>
- María Pelayo-Terán, J., Gajardo, V., Galán, G., De La Ortiz-García De La Foz, V., Martínez-García, O., Tabarés-Seisdedos, R., Crespo-Facorro, B., & Ayesa-Arriola, R. (2017). Rates and predictors of relapse in first-episode non-affective psychosis: a 3-year longitudinal study in a specialized intervention program (PAFIP). *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267, 315–323. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0740-3>
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., & Croudace, T. (2005). Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: A systematic review. *Archives of General Psychiatry*, 62(9), 975–983. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.9.975>
- Marulanda, S., & Addington, J. (2016). Resilience in individuals at clinical high risk for psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 10(3), 212–219. <https://doi.org/10.1111/eip.12174>
- Maurer, K., Zink, M., Rausch, F., & Häfner, H. (2018). The early recognition inventory ERlraos assesses the entire spectrum of symptoms through the course of an at-risk mental state. *Early Intervention in Psychiatry*, 12(2), 217–228. <https://doi.org/10.1111/eip.12305>
- McGlashan, T. H. (2001). Psychosis treatment prior to psychosis onset: Ethical issues. *Schizophrenia Research*, 51(1), 47–54. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00238-9](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00238-9)
- McGorry, P. D., Yung, A. R., & Phillips, L. J. (2003). The “Close-in” or Ultra High-Risk Model: A Safe and Effective Strategy for Research and Clinical Intervention in Prepsychotic Mental Disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 771–790. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007046>
- Melle, I., Friis, S., Haahr, U., Johannesen, J. O., Larsen, T. K., Opjordsmoen, S., Roessberg, J. I., Rund, B. R., Simonsen, E., Vaglum, P., & McGlashan, T. (2005). Measuring quality of life in first-episode psychosis. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 20(7), 474–483. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.03.002>
- Mian, L., Lattanzi, G. M., & Tognin, S. (2017). Coping strategies in individuals at ultra-high risk of psychosis: A systematic review. *Early Intervention in Psychiatry*. <https://doi.org/10.1111/eip.12492>
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Ventura, J., McFarlane, W., Perkins, D. O., Pearlson, G. D., & Woods, S. W. (2003). Prodromal Assessment With the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms: Predictive Validity, Interrater Reliability, and Training to Reliability. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 703–715. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007040>
- Millman, Z. B., Pitts, S. C., Thompson, E., Kline, E. R., Demro, C., Weintraub, M. J., Devylder, J. E., Mittal, V. A., Reeves, G. M., & Schiffman, J. (2017). *Perceived social stress and symptom severity among help-seeking adolescents with versus without clinical high-risk for psychosis*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.002>
- Ministerio de Sanidad y Consumo. (2009). *Guía de Práctica Clínica sobre la*

Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS.

- Nelson, B., Yuen, K., & Yung, A. R. (2011). Ultra high risk (UHR) for psychosis criteria: Are there different levels of risk for transition to psychosis? *Schizophrenia Research*, *125*(1), 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.017>
- Nieman, D. H., Velthorst, E., Becker, H. E., de Haan, L., Dingemans, P. M., Linszen, D. H., Birchwood, M., Patterson, P., Salokangas, R. K. R., Heinimaa, M., Heinz, A., Juckel, G., von Reventlow, H. G., Morrison, A., Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., & Ruhrmann, S. (2012). The Strauss and Carpenter Prognostic Scale in subjects clinically at high risk of psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *127*(1), 53–61. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01899.x>
- Nitka, F., Richter, J., Parzer, P., Resch, F., & Henze, R. (2015). Health-related quality of life among adolescents: A comparison between subjects at ultra-high risk for psychosis and healthy controls. *Psychiatry Research*, *235*, 110–115. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.11.040>
- Ohmuro, N., Matsumoto, K., Ishii, Y., Katsura, M., Obara, C., Kikuchi, T., Hamaie, Y., Ito, F., & Matsuoka, H. (2017). The associations between quality of life and clinical symptoms in individuals with an at-risk mental state and first-episode psychosis. *Psychiatry Research*, *254*, 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.031>
- Ojeda, N., Sánchez, P., Peña, J., Elizagárate, E., Yoller, A. B., Gutiérrez-Fraile, M., Ezcurra, J., & Napal, O. (2012). An explanatory model of quality of life in schizophrenia: the role of processing speed and negative symptoms. In *Actas Esp Psiquiatr* (Vol. 40, Issue 1).
- Oliver, D., Reilly, T. J., Baccaredda Boy, O., Petros, N., Davies, C., Borgwardt, S., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2020). What Causes the Onset of Psychosis in Individuals at Clinical High Risk? A Meta-analysis of Risk and Protective Factors. *Schizophrenia Bulletin*, *46*(1), 110–120. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz039>
- Owen, M. J., Sawa, A., & Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. *The Lancet*, *388*(10039), 86–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Palmier-Claus, J., Berry, K., Darrell-Berry, H., Emsley, R., Parker, S., Drake, R., & Bucci, S. (2016). Childhood adversity and social functioning in psychosis: Exploring clinical and cognitive mediators. *Psychiatry Research*, *238*, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.004>
- Palmier-Claus, J., Dunn, G., & Lewis, S. W. (2012). Emotional and symptomatic reactivity to stress in individuals at ultra-high risk of developing psychosis. *Psychological Medicine*, *42*(5), 1003–1012. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001929>
- Penttilä, M., Jääskeläinen, E., Hirvonen, N., Isohanni, M., & Miettunen, J. (2014). Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, *205*(2), 88–94. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.127753>
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1994). Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *53*(1), 31–40. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(94\)90093-0](https://doi.org/10.1016/0165-1781(94)90093-0)
- Perez, J., Russo, D. A., Stochl, J., Shelley, G. F., Crane, C. M., Painter, M., Kirkbride, J.

Bibliografia

- B., Croudace, T. J., & Jones, P. B. (2016). Understanding causes of and developing effective interventions for schizophrenia and other psychoses. *Programme Grants for Applied Research*, 4(2), 1–184. <https://doi.org/10.3310/pgfar04020>
- Preacher, K. J., & Hayes, A. F. (2008). Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behavior Research Methods*, 40(3), 879–891. <https://doi.org/10.3758/BRM.40.3.879>
- Priebe, S., Reininghaus, U., McCabe, R., Burns, T., Eklund, M., Hansson, L., Junghan, U., Kallert, T., van Nieuwenhuizen, C., Ruggeri, M., Slade, M., & Wang, D. (2010). Factors influencing subjective quality of life in patients with schizophrenia and other mental disorders: A pooled analysis. *Schizophrenia Research*, 121(1–3), 251–258. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.020>
- Pruessner, M., Cullen, A. E., Aas, M., & Walker, E. F. (2017). The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 73, 191–218. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.013>
- Pruessner, M., Iyer, S. N., Faridi, K., Joober, R., & Malla, A. K. (2011). Stress and protective factors in individuals at ultra-high risk for psychosis, first episode psychosis and healthy controls. *Schizophrenia Research*, 129(1), 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.022>
- Ramos-Brieva, J. A., & Cordero, V. A. (1986). Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*, 14(0300-5062 (Print)), 324–334. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3776732>
- Remor, E. (2006). Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Spanish Journal of Psychology*, 9(1), 86–93. <https://doi.org/10.1017/S1138741600006004>
- Renwick, L., Drennan, J., Sheridan, A., Owens, L., Lyne, J., O'Donoghue, B., Kinsella, A., Turner, N., O'Callaghan, E., & Clarke, M. (2017). Subjective and objective quality of life at first presentation with psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 11(5), 401–410. <https://doi.org/10.1111/eip.12255>
- Renwick, L., Jackson, D., Turner, N., Sutton, M., Foley, S., McWilliams, S., Kinsella, A., & O'Callaghan, E. (2009). Are symptoms associated with increased levels of perceived stress in first-episode psychosis? *International Journal of Mental Health Nursing*, 18(3), 186–194. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0349.2009.00600.x>
- Riecher-Rössler, A., Aston, J., Ventura, J., Merlo, M., Borgwardt, S., Gschwandtner, U., & Stieglitz, R. D. (2008). Das Basel Screening Instrument für Psychosen (BSIP): Entwicklung, aufbau, reliabilität und validität. *Fortschritte Der Neurologie Psychiatrie*, 76(4), 207–216. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1038155>
- Riera-López de Aguilera, I., Vila-Badia, R., Usall, J., Butjosa, A., & Ochoa, S. (2020). Coping strategies in first-episode psychosis: A systematic review. *Early Intervention in Psychiatry*, 14(3), 252–262. <https://doi.org/10.1111/eip.12847>
- Ritsner, M., Gibel, A., & Ratner, Y. (2006). Determinants of changes in perceived quality of life in the course of schizophrenia. *Quality of Life Research*, 15(3), 515–526. <https://doi.org/10.1007/s11136-005-2808-9>

- Ritsner, M., Kurs, R., Gibel, A., Hirschmann, S., Shinkarenko, E., & Ratner, Y. (2003). Predictors of Quality of Life in Major Psychoses. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(3), 308–315. <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0313>
- Robustelli, B. L., Newberry, R. E., Whisman, M. A., & Mittal, V. A. (2017). Social relationships in young adults at ultra high risk for psychosis. *Psychiatry Research*, *247*(September 2016), 345–351. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.008>
- Ruhrmann, S., Paruch, J., Bechdolf, A., Pukrop, R., Wagner, M., Berning, J., Schultze-Lutter, F., Janssen, B., Gaebel, W., Möller, H. J., Maier, W., & Klosterkötter, J. (2008). Reduced subjective quality of life in persons at risk for psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *117*(5), 357–368. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01152.x>
- Ruhrmann, Stephan, Schultze-Lutter, F., Salokangas, R. K. R., Heinimaa, M., Linszen, D., Dingemans, P., Birchwood, M., Patterson, P., Juckel, G., Heinz, A., Morrison, A., Lewis, S., Graf Von Reventlow, H., & Klosterkötter, J. (2010). Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: Results from the prospective European prediction of psychosis study. *Archives of General Psychiatry*, *67*(3), 241–251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.206>
- Rus-Calafell, M., & Lemos-Giraldez, S. (2014). Esquizofrenia y otros Trastornos Psicóticos: principales cambios del DSM-5. *Revista Iberoamericana de Psicología y Psiquiatría de Enlace.*, *111*, 89–93.
- Rüsch, N., Heekeren, K., Theodoridou, A., Müller, M., Corrigan, P. W., Mayer, B., Metzler, S., Dvorsky, D., Walitza, S., & Rössler, W. (2015). Stigma as a stressor and transition to schizophrenia after one year among young people at risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, *166*(1–3), 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.027>
- Schimmelmann, B. G., Huber, C. G., Lambert, M., Cotton, S., McGorry, P. D., & Conus, P. (2008). Impact of duration of untreated psychosis on pre-treatment, baseline, and outcome characteristics in an epidemiological first-episode psychosis cohort. *Journal of Psychiatric Research*, *42*(12), 982–990. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.12.001>
- Schlosser, D. A., Campellone, T. R., Biagiante, B., Delucchi, K. L., Gard, D. E., Fulford, D., Stuart, B. K., Fisher, M., Loewy, R. L., & Vinogradov, S. (2015). Modeling the role of negative symptoms in determining social functioning in individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, *169*(1–3), 204–208. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.036>
- Schultze-Lutter, F., Michel, C., Schmidt, S. J., Schimmelmann, B. G., Maric, N. P., Salokangas, R. K. R., Riecher-Rössler, A., van der Gaag, M., Nordentoft, M., Raballo, A., Meneghelli, A., Marshall, M., Morrison, A., Ruhrmann, S., & Klosterkötter, J. (2015). EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry*, *30*(3), 405–416. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.010>
- Schultze-Lutter, Frauke, Ruhrmann, S., Fusar-Poli, P., Bechdolf, A., G. Schimmelmann, B., & Klosterkötter, J. (2012). Basic Symptoms and the Prediction of First-Episode Psychosis. *Current Pharmaceutical Design*, *18*(4), 351–357. <https://doi.org/10.2174/138161212799316064>
- Sevilla-Llewellyn-Jones, J., Cano-Domínguez, P., de-Luis-Matilla, A., Espina-Eizaguirre,

Bibliografia

- A., Moreno-Kustner, B., & Ochoa, S. (2017). Subjective quality of life in recent onset of psychosis patients and its association with sociodemographic variables, psychotic symptoms and clinical personality traits. *Early Intervention in Psychiatry*. <https://doi.org/10.1111/eip.12515>
- Shim, G., Kang, D. H., Chung, Y. S., Yoo, S. Y., Shin, N. Y., & Kwon, J. S. (2008). Social functioning deficits in young people at risk for schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*, 42(April). <https://doi.org/10.1080/00048670802203459>
- Siegrist, K., Millier, A., Amri, I., Aballéa, S., & Toumi, M. (2015). Association between social contact frequency and negative symptoms, psychosocial functioning and quality of life in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 230(3), 860–866. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.11.039>
- Silva, H., & Jerez, S. (2014). DSM-5 Nueva clasificación de los trastornos mentales. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 52((supl 1)), 9–15. www.sonepsyn.cl
- Simon, A. E., Borgwardt, S., Riecher-Rössler, A., Velthorst, E., de Haan, L., & Fusar-Poli, P. (2013). Moving beyond transition outcomes: Meta-analysis of remission rates in individuals at high clinical risk for psychosis. *Psychiatry Research*, 209(3), 266–272. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.03.004>
- Simonsen, C., Faerden, A., Romm, K. L., Berg, O., Bjella, T., Sundet, K., Ueland, T., Andreassen, O., & Melle, I. (2017). *Early clinical recovery in first-episode psychosis: Symptomatic remission and its correlates at 1-year follow-up*. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.050>
- Siu, C. O., Harvey, P. D., Agid, O., Wayne, M., Brambilla, C., Choi, W. K., & Remington, G. (2015). Insight and subjective measures of quality of life in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2(3), 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.05.002>
- Stafford, M. R., Jackson, H., Mayo-Wilson, E., Morrison, A. P., & Kendall, T. (2013). Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 346(jan18 1), f185–f185. <https://doi.org/10.1136/bmj.f185>
- Strøm, I. F., Aakvaag, H. F., Birkeland, M. S., Felix, E., & Thoresen, S. (2018). The mediating role of shame in the relationship between childhood bullying victimization and adult psychosocial adjustment. *European Journal of Psychotraumatology*. <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1418570>
- Suvisaari, J., Mantere, O., Keinänen, J., Mäntylä, T., Rikandi, E., Lindgren, M., Kieseppä, T., & Raj, T. T. (2018). Is It Possible to Predict the Future in First-Episode Psychosis? *Frontiers in Psychiatry*, 9, 580. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00580>
- Tait, L., Birchwood, M., & Trower, P. (2004). Adapting to the challenge of psychosis: Personal resilience and the use of sealing-over (avoidant) coping strategies. *British Journal of Psychiatry*, 185(NOV.), 410–415. <https://doi.org/10.1192/bjp.185.5.410>
- Tan, X. W., Shahwan, S., Satghare, P., Chua, B. Y., Verma, S., Tang, C., Chong, S. A., & Subramaniam, M. (2019). Trends in Subjective Quality of Life Among Patients With First Episode Psychosis—A 1 Year Longitudinal Study. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 53. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00053>
- Taylor, M., & Jauhar, S. (2019). Are we getting any better at staying better? The long view on relapse and recovery in first episode nonaffective psychosis and

- schizophrenia. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 9, 204512531987003. <https://doi.org/10.1177/2045125319870033>
- Tessner, K. D., Mittal, V., & Walker, E. F. (2011). Longitudinal study of stressful life events and daily stressors among adolescents at high risk for psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 37(2), 432–441. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp087>
- Thomas, S., Höfler, M., Schäfer, I., & Trautmann, S. (2019). Childhood maltreatment and treatment outcome in psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis. In *Acta Psychiatrica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/acps.13077>
- Tomotake, M. (2011). Quality of life and its predictors in people with schizophrenia. *The Journal of Medical Investigation : JMI*, 58, 167–174. <https://doi.org/10.2152/jmi.58.167>
- Turley, D., Drake, R., Killackey, E., & Yung, A. R. (2019). Perceived stress and psychosis: The effect of perceived stress on psychotic-like experiences in a community sample of adolescents. *Early Intervention in Psychiatry*, 13(6), 1465–1469. <https://doi.org/10.1111/eip.12795>
- Tyson, J. W., House, E. M., & Donovan, A. L. (2019). Assessing Youth with Psychotic Experiences: A Phenomenological Approach. In *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.002>
- Urzúa, A. (2012). Calidad de vida: Una revisión teórica del concepto Quality of life: A theoretical review. *TERAPIA PSICOLÓGICA*, 30, 61–71.
- van de Willige, G., Wiersma, D., Nienhuis, F. J., & Jenner, J. A. (2005). Changes in quality of life in chronic psychiatric patients: a comparison between EuroQol (EQ-5D) and WHOQoL. *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 14(2), 441–451. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15892433>
- van der Steen, Y., Gimpel-Drees, J., Lataster, T., Viechtbauer, W., Simons, C. J. P., Lardinois, M., Michel, T. M., Janssen, B., Bechdolf, A., Wagner, M., & Myin-Germeys, I. (2017). Clinical high risk for psychosis: the association between momentary stress, affective and psychotic symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(1), 63–73. <https://doi.org/10.1111/acps.12714>
- van Os, J., & Guloksuz, S. (2017). A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry*, 16(2), 200–206. <https://doi.org/10.1002/wps.20423>
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveerse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., Van Os, J., & Bentall, R. P. (2012). Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective-and Cross-sectional Cohort Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 661–671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>
- Vesterager, L., Christensen, T. Ø., Olsen, B. B., Krarup, G., Melau, M., Forchhammer, H. B., & Nordentoft, M. (2012). Cognitive and clinical predictors of functional capacity in patients with first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 141(2–3), 251–256. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.023>
- Watson, P., Zhang, J. P., Rizvi, A., Tamaiev, J., Birnbaum, M. L., & Kane, J. (2018). A meta-analysis of factors associated with quality of life in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 202, 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.013>

Bibliografia

- Wing, J. K., Babor, T., Brugha, T., Burke, J., Cooper, J. E., Giel, R., Jablenski, A., Regier, D., & Sartorius, N. (1990). SCAN. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 47(6), 589–593. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2190539>
- Yung, A. R. (2003). Commentary: The Schizophrenia Prodrome: A High-Risk Concept. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 859–865. <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/>
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1997). Is Pre-Psychotic Intervention Realistic in Schizophrenia and Related Disorders? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 31(6), 799–805. <https://doi.org/10.3109/00048679709065502>
- Yung, A. R., Phillips, L. J., McGorry, P. D., McFarlane, C. A., Francey, S., Harrigan, S., Patton, G. C., & Jackson, H. J. (1998). Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 172(33), 14–20. <https://doi.org/10.1192/S0007125000297602>
- Yung, A. R., Stanford, C., Cosgrave, E., Killackey, E., Phillips, L., Nelson, B., & McGorry, P. D. (2006). Testing the Ultra High Risk (prodromal) criteria for the prediction of psychosis in a clinical sample of young people. *Schizophrenia Research*, 84(1), 57–66. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.03.014>
- Yung, A. R., Yuen, H. P., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., Dell'Olio, M., Francey, S. M., Cosgrave, E. M., Killackey, E., Stanford, C., Godfrey, K., & Buckby, J. (2005). Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(11–12), 964–971. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1614.2005.01714.x>

