



# UNIVERSITAT DE BARCELONA

## La qualitat de vida en les persones que pateixen esquizofrènia. Resultats de les escales genèriques i específiques.

Cristina Domènech i Abella

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Títol de la tesi:

**LA QUALITAT DE VIDA EN LES PERSONES  
QUE PATEIXEN ESQUIZOFRÈNIA.  
RESULTATS DE LES ESCALES GENÈRIQUES I ESPECÍFIQUES.**

Tesi presentada per:

**Cristina Domènech i Abella**

Per a obtenir el títol de doctora per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

**Josep Maria Haro Abad, Susana Ochoa Güerre**

Programa de Doctorat: Medicina i recerca translacional

Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona

**Any 2020**



## AGRAÏMENTS

Diuen que la generositat no necessita reconeixement perquè es paga a si mateixa. No obstant, sento la necessitat de fer-ho perquè sense el suport de tantes persones que m'envolten, no hauria pogut aprendre res, ni tant sols a ser.

Així, en primer lloc vull agrair la seva generositat als meus directors de tesi, Susana i Josep Maria. La seva ajuda imprescindible ha estat el motor d'aquest treball.

També a tots els meus companys de la Unitat Polivalent de Sant Joan de Déu Numància, en especial a la Núria Tous i la Rosa Dueñas pel seu suport i afecte, i a la Merche Garcia, la Cristina Rosal, la Mònica Morales i l'Oscar Álvarez per recolzar-me i fer-me redescobrir els inicis de l'amistat. També als meus antics companys i amics de les Unitats de Psiquiatria i de Neurologia de l'Hospital Parc Taulí, a qui dec tant.

Molt especialment voldria agrair a totes les persones que he atès com a metgessa al llarg de la meva vida professional, la confiança. Sovint han compartit amb mi la part més profunda del seu dolor, tot cercant esperança. Al Salvador Armengol i la Joana Ollé.

Per sobre de tot, agraeixo als meus pares el meu lloc segur i etern.

Al Josep Maria per ser l'origen i el destí de les històries més boniques de la meva vida. Sense tu, res.

Als meu fill Guillem, que va omplir de llum tot el meu mon.

A la meva filla Ariadna, que va omplir d'esperança tot el meu mon ja il·luminat.

Al Martí i la Carla.

Als meus avis: Manel, Nati, Jeanne i Remei, pel seu amor incondicional i la seva fe.

Als meus germans: Joan, Anna i Marc; i als meus nebots: Isolda, Joana, Eva, Helena i Roger, per acompanyar-me sempre.

Als altres nens que estimo: LLuc, Zoe, i a les meves filloles Júlia i Gal·la, per l'alegria compartida i constant.

Als meus amics de sempre, per tanta VIDA.

**Estimar algú és veure'l com Déu l'ha pensat (Fiodor Dostoievski)**





## FINANÇAMENT

Aquesta tesi es basa en anàlisis de l'estudi Pattern (Haro *et al.*, 2015), un estudi internacional sobre el tractament ambulatori de les persones amb esquizofrènia finançat per l'empresa Roche. Aquesta empresa va cedir de manera desinteressada les dades de l'estudi per a la realització de la tesi doctoral. El disseny del projecte, totes les anàlisis estadístiques i la redacció dels articles foren realitzats per la doctoranda i els coautors dels articles de manera totalment independent a Roche. Es va oferir participar en el projecte i coautoria dels articles als membres del Comitè Científic de l'estudi Pattern, atesa la seva participació científica en el disseny i implementació del projecte.



# ÍNDEX

ÍNDEX	IX
RESUM	XI
ABSTRACT	XIII
RESUMEN	XV
<b>1. INTRODUCCIÓ</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Qualitat de vida i qualitat de vida relacionada amb la salut</b>	<b>1</b>
1.1.1. Conceptes generals	1
1.1.2. Salut, qualitat de vida i qualitat de vida relacionada amb la salut	2
1.1.3. Qualitat de vida en la psiquiatria	5
1.1.4. Objectivitat versus subjectivitat	7
<b>1.2. Evolució històrica del concepte de QVRS en psiquiatria</b>	<b>8</b>
<b>1.3. La rellevància de la mesura de la qualitat de vida</b>	<b>10</b>
<b>1.4. L'autopercepció de la qualitat de vida de les persones que pateixen trastorns mentals</b>	<b>12</b>
1.4.1. Limitacions en l'avaluació de la qualitat de vida en salut mental	12
1.4.2. Dimensions del constructe qualitat de vida en salut mental	15
<b>1.5. La mesura de la qualitat de vida en l'esquizofrènia</b>	<b>20</b>
1.5.1. Aspectes particulars de la mesura de la qualitat de vida relacionada amb la salut	20
1.5.2. Instruments genèrics	21
1.5.3. Instruments específics	26
1.5.4. Instruments específics comparats amb genèrics en l'esquizofrènia	30
<b>1.6. Factors que influeixen en la QVRS en l'esquizofrènia</b>	<b>32</b>
1.6.1. Gènere	33
1.6.2. Altres factors sociodemogràfics	34
1.6.3. Funcionament personal i social	35
1.6.4. Síntomes	36
1.6.5. Tractament farmacològic	38
1.6.6. Xarxa social	38
1.6.7. Estigma i auto-estigma	39
1.6.8. Necessitats	41

1.6.9. Altres característiques de la persona	41
1.6.10. Comorbiditats	45
<b>1.7. Justificació del present treball</b>	<b>46</b>
<b>2. HIPÒTESIS</b>	<b>47</b>
<b>3. OBJECTIUS</b>	<b>49</b>
<b>4. MÈTODES I RESULTATS EN FORMA D'ARTICLES</b>	<b>51</b>
<b>Article 1: Correlation of Health-Related Quality of Life in Clinically Stable Outpatients with Schizophrenia</b>	<b>53</b>
<b>Article 2: Health-related quality of life associated with different symptoms in women and in men who suffer from schizophrenia</b>	<b>67</b>
<b>Article 3: Health-related quality of life in outpatients with schizophrenia: factors that determine changes over time.</b>	<b>79</b>
<b>5. RESUM DELS RESULTATS I DISCUSSIÓ</b>	<b>91</b>
5.1. Descripció de la mostra.	91
5.2. Descripció de les diferències de gènere en QVRS (objectiu 1).	93
5.3. Descripció de la influència dels símptomes en la QVRS, mesurada amb les escales SQLS, EuroQol i SF-36 en global i estratificada per sexe (objectius 2 i 4).	94
5.4. Anàlisi la relació entre les escales genèriques de qualitat de vida SF-36 i EuroQol 5D i l'escala específica Schizophrenia Quality of Life Scale (objectiu 3).	99
5.5. Descriure els factors clínics associats amb canvis en la QVRS en persones que pateixen esquizofrènia (Objectiu 5).	100
5.6. Limitacions	103
5.7. Implicacions clíniques	105
<b>6. CONCLUSIONS</b>	<b>107</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>109</b>
<b>ANNEX I. DISSENY I METODOLOGIA</b>	<b>129</b>

## RESUM

El concepte de *Qualitat de Vida* (QV) apareix per a definir l'estat de benestar de les persones d'una societat i s'incorpora a la medicina quan, atesa la millora de l'efectivitat dels tractaments i l'expectativa de vida, comença a ser important no tan sols quant viu una persona sinó com de bé viu. El concepte de *Qualitat de Vida Relacionada amb la Salut* (QVRS) té diverses definicions, però el podem entendre com la percepció que té una persona sobre com la salut influeix en el seu benestar. La QVRS es pot mesurar amb *instruments genèrics*, que es poden utilitzar en qualsevol tipus de poblacions, o *instruments específics* per a un trastorn, dissenyats per a tenir en compte específicament els problemes associats a una determinada patologia. Existeix en psiquiatria un debat sobre la utilitat dels instruments genèrics per a mesurar la QVRS i, fins i tot, sobre la capacitat de les persones amb trastorns mentals greus de poder autoavaluar la seva QVRS. Tenint en compte aquest context, els objectius d'aquesta tesi són descriure els factors sociodemogràfics i clínics que influeixen la QVRS en persones amb esquizofrènia, mesurada tant amb escales específiques de QV com amb escales genèriques; i comparar els resultats en aquests dos tipus d'escales, amb el propòsit d'entendre millor el seu ús en persones que pateixen esquizofrènia. El present treball està basat en l'estudi Pattern, un estudi observacional multicèntric prospectiu, amb un any de seguiment, que va avaluar l'atenció i els resultats clínics de 1.345 persones majors de 18 anys, en situació clínica estable i tractament ambulatori per esquizofrènia a 8 països (Argentina, Brasil, Canadà, França, Alemanya, Itàlia, Espanya i el Regne Unit). L'avaluació va consistir en l'Escales de la Síndrome Positiva i Negativa (PANSS) (Kay SR, Fiszbein A, 1987), l'Escales d'Impressió Clínica Global - Esquizofrènia (CGI-SCH) (Haro *et al.*, 2003), el qüestionari EuroQol (EQ-5D i EQ-EVA) (Rabin and Charro, 2001a), el Short Form-36 (SF-36) (Ware and Sherbourne, 1992), i l'Escales de Qualitat de Vida en l'Esquizofrènia (SQLS) (Wilkinson *et al.*, 2000b). Les dones en general van referir tenir una pitjor QVRS en totes les escales, tant en els valors absoluts com ajustats en els models estadístics multivariants, excepte en la tarifa de l'escala EQ-5D en què les diferències no es mantenen en el model estadístic. Aquestes diferències són més remarcables perquè no es van trobar diferències importants en la gravetat dels símptomes positius i negatius, encara que sí en els depressius. Entre els símptomes psiquiàtrics, els símptomes depressius foren els més fortament associats

una pitjor QV en general en totes les escales, tant en el grup global com en cada gènere. Tanmateix, van existir diferències de gènere en la influència dels símptomes positius i negatius, doncs els primers van ser rellevants en el grup global i els homes, i els segons només en les dones. Comparant com els símptomes influeixen en la QVRS, les escales genèriques van ser més sensibles que l'escala específica SQLS. La nostra troballa de símptomes depressius com a factor determinant de la QVRS és coherent amb molts altres estudis de QV. Amb tot, les relacions entre símptomes positius i negatius i QVRS ha estat menys consistent, existint una important diversitat de resultats. Una gravetat més alta dels símptomes cognitius en l'escala PANSS es va associar amb una millor QV en les escales EQ-EVA i SF-36, component mental. Això és inesperat i no coherent amb estudis previs, tot i que podria ser explicat per dificultats en l'autoavaluació de la QVRS. Va existir una alta correlació entre les puntuacions de les escales genèriques i específiques, el que reforça la utilitat dels dos tipus d'escales en les persones amb esquizofrènia. En el seguiment a un any, vam observar canvis menors en els símptomes i la QV, probablement a conseqüència que la selecció de la mostra es va limitar a persones que presentaven estabilitat clínica. En resum, els resultats d'aquesta tesi mostren que la QVRS, mesurada tant amb escales genèriques com específiques, està altament associada a la simptomatologia depressiva i presenta diferències de gènere, específicament que les dones perceben una pitjor QV que els homes i que en les dones, però no en els homes, la simptomatologia negativa està associada a pitjor QV.

## ABSTRACT

The concept of quality of life (QoL) appears after Second World War to characterize the well-being of people in society and is incorporated into medicine when, given the improvement in the effectiveness of treatments and life expectancy, it becomes relevant not to only how long a person lives but how well he or she lives. The concept of Health-Related Quality of Life (HRQoL) has several definitions, but it can be conceptualized as a person's perception of how their health influences their well-being. HRQoL can be measured with generic instruments, which can be used in any type of population, or specific instruments for a disorder, designed to precisely address the problems associated with a particular health condition. There is a debate in psychiatry on the usefulness of generic instruments for measuring HRQoL, and even the ability of people with severe mental disorders to self-assess their HRQoL. Given this context, the objectives of this thesis are to describe the sociodemographic and clinical factors that influence HRQoL in people with schizophrenia, measured with both QoL specific and generic scales; and compare the results on these two types of scales with the aim of better understanding their use in people with schizophrenia. The present work is based on the Pattern study, a prospective multicenter observational study, with one year of follow-up, which evaluated the care and clinical outcomes of 1,345 people over 18 years of age in stable clinical situation and outpatient treatment for schizophrenia in 8 countries (Argentina, Brazil, Canada, France, Germany, Italy, Spain and the United Kingdom). The evaluation consisted of the Positive and Negative Syndromes Scale (PANSS) (Kay SR, Fiszbein 1987), the Global Clinical Impression Scale - Schizophrenia (CGI-SCH) (Haro et al. 2003), the EuroQol questionnaire (EQ-5D and EQ-VAS) (Rabin & Charro 2001a), the Short Form-36 (SF-36) (Ware & Sherbourne 1992), and the Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS) (Wilkinson et al. 2000b). Women generally reported having a worse HRQoL in all scales in both absolute and adjusted values in multivariate statistical models, except in the EQ-5D scale score, where differences were not maintained in the statistical model. These gender differences are more remarkable because no significant differences were found in the severity of the positive and negative symptoms, although there were the depressive symptoms. Among psychiatric symptoms, depressive symptoms were the most strongly associated with a poorer overall QoL at all scales, both in the global group and in



each gender. However, there were gender differences in the influence of positive and negative symptoms, as the former were relevant in the global group and men, and the latter only in women. Comparing how symptoms influence HRQoL, generic scales were more sensitive than the specific SQLS scale. Our finding of depressive symptoms as a determinant of HRQoL is consistent with many other QoL studies. However, the relationships between positive and negative symptoms and HRQoL have been less consistent, with a significant diversity of outcomes. A higher severity of cognitive symptoms in the PANSS scale was associated with a better QoL as measured with the EQ-EVA scale and the SF-36 scale, mental component. This result is somewhat unexpected and inconsistent with previous studies, although it could be explained by difficulties in self-assessment of HRQoL. There was a high correlation between the scores of the generic and specific scales, which reinforces the usefulness of the two types of scales in people with schizophrenia. At one-year follow-up, we observed minor changes in symptoms and QoL, probably as a result of sample selection being limited to people with clinical stability. In summary, the results of this thesis show that HRQoL, measured with both generic and specific scales, is highly associated with depressive symptoms and presents gender differences, specifically that women perceive a worse QoL than men and that in women, but not in men, negative symptoms are associated with a worse QoL.

## RESUMEN

El concepto de calidad de vida (CV) aparece para definir el estado de bienestar de las personas de una sociedad y se incorpora a la medicina cuando, dada la mejoría de la efectividad de los tratamientos y la expectativa de vida, comienza a ser importante no sólo cuánto vive una persona sino cómo de bien vive. El concepto de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) tiene varias definiciones, pero lo podemos entender como la percepción que tiene una persona sobre cómo su salud influye en su bienestar. La CVRS se puede medir con instrumentos genéricos, que se pueden utilizar en cualquier tipo de poblaciones, o instrumentos específicos para un trastorno, diseñados para tener en cuenta específicamente los problemas asociados a una determinada patología. Existe en psiquiatría un debate sobre la utilidad de los instrumentos genéricos para medir la CVRS e, incluso, la capacidad de las personas con trastornos mentales graves de poder autoevaluar su CVRS. Teniendo en cuenta este contexto, los objetivos de esta tesis son describir los factores sociodemográficos y clínicos que influyen en la CVRS en personas con esquizofrenia, medida tanto con escalas específicas de CV como con escalas genéricas, y comparar los resultados en estos dos tipos de escalas con el propósito de entender mejor su uso en personas que padecen esquizofrenia. El presente trabajo está basado en el estudio Pattern, un estudio observacional multicéntrico prospectivo, con un año de seguimiento, que evaluó la atención y los resultados clínicos de 1.345 personas mayores de 18 años, en situación clínica estable y tratamiento ambulatorio por esquizofrenia en 8 países (Argentina, Brasil, Canadá, Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido). La evaluación consistió en la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) (Kay SR, Fiszbein 1987), la Escala de Impresión Clínica Global - Esquizofrenia (CGI-SCH) (Haro et al. 2003), el cuestionario EuroQol (EQ-5D y EQ-EVA) (Rabin & Charro 2001a), el Short Form-36 (SF-36) (Ware & Sherbourne 1992), y la Escala de Calidad de Vida en la Esquizofrenia (SQLS) (Wilkinson et al. 2000b). Las mujeres en general refirieron tener una peor CVRS en todas las escalas tanto en los valores absolutos como ajustados en los modelos estadísticos multivariantes, excepto en la tarifa de la escala EQ-5D, donde las diferencias no se mantenían en el modelo estadístico. Estas diferencias son más notables porque no se encontraron diferencias importantes en la gravedad de los síntomas positivos y negativos, aunque sí en los depresivos. Entre los síntomas psiquiátricos, los síntomas

depresivos fueron los más fuertemente asociados una peor CV en general en todas las escalas, tanto en el grupo global como en cada género. Sin embargo, existieron diferencias de género en la influencia de los síntomas positivos y negativos, pues los primeros fueron relevantes en el grupo global y los hombres, y los segundos sólo en las mujeres. Comparando cómo los síntomas influyen en la CVRS, las escalas genéricas fueron más sensibles que la escala específica SQLS. Nuestro hallazgo de los síntomas depresivos como factor determinante de la CVRS es coherente con muchos otros estudios de CV. Sin embargo, las relaciones entre síntomas positivos y negativos y CVRS han sido menos consistentes, existiendo una importante diversidad de resultados. Una gravedad más alta de los síntomas cognitivos en la escala PANSS se asoció con una mejor CV en las escalas EQ-EVA y SF-36, componente mental. Este resultado es de alguna manera inesperado y no coherente con estudios previos, aunque podría ser explicado por dificultades en la autoevaluación de la CVRS. Existió una alta correlación entre las puntuaciones de las escalas genéricas y específicas, lo que refuerza la utilidad de los dos tipos de escalas en personas con esquizofrenia. En el seguimiento a un año, observamos cambios menores en los síntomas y la CV, probablemente consecuencia de que la selección de la muestra se limitó a personas que presentaban estabilidad clínica. En resumen, los resultados de esta tesis muestran que la CVRS, medida tanto con escalas genéricas como específicas, está altamente asociada a la sintomatología depresiva y presenta diferencias de género, específicamente que las mujeres perciben una peor CV que los hombres y que en las mujeres, pero no en los hombres, la sintomatología negativa está asociada a peor CV.

# 1. INTRODUCCIÓ

## 1.1. Qualitat de vida i qualitat de vida relacionada amb la salut

### 1.1.1. Conceptes generals

La Gran Enciclopèdia Catalana defineix la qualitat de vida (QV) com un concepte pluridimensional que considera els aspectes objectius i subjectius del benestar social. En ser un terme complex, que inclou diverses dimensions, és inherentment ambigu. Pot, per exemple, referir-se tant a l'experiència que un individu té de la seva pròpia vida com a les condicions de vida en què es troba. Mentre que una persona pot definir la QV segons la riquesa o la satisfacció amb la seva vida, una altra persona pot definir-la en termes de capacitats tant emocionals com físiques.

El constructe de QV no prové del camp de la salut, sinó que té el seu origen en l'àmbit de la psicologia positiva i en la recerca d'indicadors socials durant les dècades dels 60 i dels 70. Aquesta mesura apareix per a definir l'estat de benestar de les persones d'una societat. L'interès acadèmic per la QV es desperta després de la Segona Guerra Mundial, quan hi ha una consciència i un reconeixement creixents de les desigualtats socials, i es vol estudiar com aquestes determinen la QV de les persones. En aquest primer apropament, el focus es posa en els indicadors socials objectius però posteriorment, com veurem més endavant, es comencen a incloure més elements de benestar subjectiu. En paral·lel hi ha canvis també en la salut de la població, amb un augment continu de l'expectativa de vida, l'estat de benestar s'expandeix, i comença a ser important no tan sols quant viu una persona sinó com de bé viu. La QV esdevé un bé que cal promoure.

Definir la QV no és una tasca senzilla i existeixen diverses aproximacions. De fet, no s'ha arribat a consensuar mai una única definició, sinó que s'accepta l'existència d'interpretacions múltiples (Gigantesco and Giuliani, 2011; Karimi and Brazier, 2016; Katschnig, 2000, 2006). Les primeres conceptualitzacions de la QV consideraven que l'estat financer havia de tenir un impacte profund en el benestar de la població, però la manca d'evidència que correlacionés aquestes dues variables de manera directa va propiciar-ne la inclusió d'altres, a més de les

econòmiques, per tal de definir la QV en termes objectius. Els indicadors socials inicials mesuraven les condicions socials de vida de la persona; en serien exemples: l'ocupació i alfabetització, l'existència d'institucions culturals, l'esperança de vida i, més recentment identificades, les condicions laborals i d'habitatge i la seguretat ciutadana.

Com hem indicat anteriorment, els indicadors de benestar subjectiu s'han incorporat més recentment als estudis de QV general i són complementaris als anteriorment esmentats. Fins i tot, en el camp de la medicina, els indicadors subjectius ara són els més importants a l'hora de definir la QV. Si pensem en la QV com un indicador de la percepció que té una persona del seu propi benestar, dependrà tant de la situació en la que viu com també de les seves expectatives. En aquest sentit, Calman (1984) indica que la QV és inversament proporcional a "la distància entre les expectatives de vida d'una persona i els seus èxits" (Gigantesco and Massimo Giuliani, 2011; Connell *et al.*, 2012; Karimi and Brazier, 2016). Però a més, la descripció del benestar també constitueix un repte conceptual. El benestar pot entendre's com hedònic, és a dir, basat en la cerca de la felicitat i del plaer, o bé eudemònic, resultant del desenvolupament del potencial humà i de l'autorealització de l'individu.

### 1.1.2. Salut, qualitat de vida i qualitat de vida relacionada amb la salut

L'ús dels termes estat de salut i QV va precedir l'ús del terme qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS). El concepte de QV apareix a la literatura mèdica als anys 60 (Elkinton, 1966). En el context de millora de l'efectivitat dels tractaments, a vegades es perllonga la vida però amb una discapacitat important i, per tant, cal mesurar la QV que hom té. Així, per exemple, en el camp de l'oncologia es va qüestionar per primer cop l'ús de tractaments agressius que anaven en detriment de la QV de les persones que els rebien. A més, amb el canvi epidemiològic que representa l'augment de les malalties cròniques, els tractaments sovint ja no estan orientats a augmentar la supervivència, sinó a millorar la manera amb què es viu. La mesura de l'estat de salut es remunta a principis dels anys 70. Un altre dels canvis que es produeix en aquests moments és el desenvolupament d'uns sistemes sanitaris universals finançats molts cops amb diners públics, pel que és necessari mesurar la producció dels sistemes sanitaris. Un dels primers intents de mesurar i valorar la salut fou l'índex d'estat de salut (HSI) (Fanshel and Bush, 1970). L'HSI era una mesura genèrica de salut que variava des de "Benestar"

a "Discapacitat" fins a "Mort". Pocs anys després, Kaplan i Bush (Kaplan and Bush, 1982) utilitzen el terme QVRS en la seva discussió.

Tots aquests termes tenen el seu origen en la definició de salut per l'Organització Mundial de la Salut (OMS). L'OMS defineix la salut com "un estat de benestar físic, mental i social complet, i no només l'absència de malalties" (World Health Organization [WHO], 2006). Aquesta definició va influir en el desenvolupament de la família de mesures de QV, com ara l'SF-36 i l'EuroQoL. Els aspectes clau de la definició de l'OMS són la inclusió del benestar social i l'èmfasi en la salut positiva més que l'absència de malalties.

Definir la QV ha demostrat ser un repte (Brazier *et al.*, 2014) i existeixen molts enfocaments per a fer-ho. Hi ha enfocaments basats en les necessitats humanes, el benestar subjectiu, les expectatives i els punts de vista fenomenològics. Alguns exemples de definicions de la QV són: "un judici cognitiu conscient de satisfacció amb la vida pròpia" i "la percepció dels individus de la seva posició a la vida en el context de la cultura i els sistemes de valors en què viuen i en relació amb els seus objectius, expectatives, estàndards i preocupacions" (Karimi and Brazier, 2016). Tot i que moltes definicions de la QV se centren en judicis subjectius, durant bastants anys diversos autors van argumentar que els factors objectius s'han d'incloure a la QV. Per exemple, la QV s'ha definit com el "benestar general que comprèn descriptors objectius i avaluacions subjectives del benestar físic, material, social i emocional juntament amb l'extensió del desenvolupament personal i l'activitat amb propòsit, tot ponderat per conjunt de valors" (Felce and Perry, 1995).

La definició de QVRS també ha estat problemàtica, i es poden identificar almenys quatre aproximacions al concepte de QVRS a la literatura (Karimi and Brazier, 2016). En primer lloc, la QVRS es pot definir com "el nivell de funcionament d'una persona en la seva vida i el nivell de benestar percebut en els dominis físics, mentals i socials de la salut" (Hays and Reeve, 2016). Una segona definició relaciona la QVRS directament amb la QV: "la QV és un concepte global que incorpora tots els factors que afecten la vida d'un individu. La QVRS inclou només aquells factors que formen part de la salut d'un individu" (Torrance, 1987). Els aspectes no sanitaris de la QV, per exemple les circumstàncies econòmiques i polítiques, no s'inclourien en aquest concepte de QVRS. Una tercera definició de QVRS, relacionada amb l'anterior, se centra en la salut com a determinant de la QV. En aquesta definició la QVRS comprendria tots els aspectes de

la QV que es veuen afectats per la salut (Ebrahim, 1995). Mentre que a la segona definició QVRS són els components de salut de la QV, en aquesta definició QVRS són els components de la QV que estan influenciats per la salut. En aquest sentit, la QVRS es definiria com "aquells aspectes del benestar autopercebut que estan relacionats o afectats per la presència de malaltia o els seus tractaments". La quarta i última definició de QVRS se centra en el valor de la salut per a la població. Per exemple, QVRS pot fer referència als "valors assignats a diferents estats de salut" per a la població. Aquesta darrera accepció és la que s'aplicaria per a calcular QALYs (Quality Adjusted Life Year)(Bobes and A-Portilla, 2005).

La distinció entre la QVRS i la QV no és fàcil perquè algunes de les definicions de QVRS s'assemblen a l'estat de salut i d'altres s'assemblen a la QV. En particular, les dues primeres definicions de QVRS proporcionades anteriorment (QVRS com a funcionament i benestar, i QVRS com a aspectes de salut de la QV) no semblen afegir molt al concepte de salut. Si la QVRS és el funcionament i el benestar en dominis físics, psicològics i socials, llavors QVRS és un tipus particular de descripció de la salut, tal com defineix la salut l'OMS. Per tant, és un tipus de mesura de salut i no un tipus de mesura de QV. De la mateixa manera, si la QVRS és l'aspecte sanitari de la QV, la QVRS és el mateix que la salut. La tercera definició de QVRS (els aspectes de la QV que poden afectar la salut) són difícils de distingir de la QV. Per exemple, és difícil pensar en aspectes de la QV no afectats per la salut; sobretot si es té en compte la seva influència indirecta (per exemple, com la salut afecta als ingressos i, per tant, l'habitatge, l'educació, etc.). A la pràctica, una mesura genèrica de QVRS hauria d'incloure la majoria d'aspectes de la QV. Finalment, la quarta definició de QVRS fa referència al valor dels estats de salut per la població, o sigui és una mesura de preferència. El valor de l'índex és el resultat de l'estimació de les preferències en què se'ls pregunta als enquestats quants anys de la seva vida estan disposats a sacrificar, o quins riscos vitals estan disposats a assumir, per tal d'evitar un determinat grau de mala salut. Les respostes dels individus poden reflectir tant com afecta la salut a la seva vida, com també com afecten aspectes no sanitaris (Karimi and Brazier, 2016). Així, segons com es calculin o valorin aquests estats de salut, canviarà el que és important en la QVRS.

Tot i aquesta evolució històrica i diversitat de conceptes, actualment existeix un cert consens al voltant del constructe QVRS. Aquest està constituït per elements que pertanyen a l'àrea del benestar subjectiu i satisfacció personal amb diferents aspectes de la vida, així com el funcionament en rols social, tenint en compte que aquests tipus d'avaluacions multidimensionals fan referència a un moment o període de temps determinat de la vida del

pacient (Katschnig, 2006; Karimi and Brazier, 2016). Va ser durant els anys 80 quan es va arribar a aquest consens sobre els dominis que s'inclouen dins la QV. Així, es van acordar 4 dominis fonamentals de la QVRS: el funcionament físic (mobilitat, energia vital, cura d'un mateix, etc.), el psicològic (sobretot ansietat i depressió), el social (relacions socials i familiars, amistats, etc.) i els símptomes somàtics (per exemple, dolor, nàusees i dificultat per a respirar). Però els aspectes a valorar respecte la QVRS no es mantenen constants al llarg de la vida, també en persones en tractament per malalties greus, en part perquè la persona experimenta canvis al llarg de la seva vida, en part perquè la importància atribuïda als diferents dominis pot variar al llarg de les diferents fases clíniques. A més, òbviament, el benestar subjectiu pot fluctuar de manera més ràpida que l'estat objectiu de la persona, ja que depèn de l'estat afectiu.

És a partir dels 90, quan es considera la QV un objectiu de qualsevol tractament en medicina, que la literatura adreçada a l'estudi de la QVRS va experimentar un creixement exponencial en quasi tots els camps de la medicina (Katschnig, 2000, 2006; Karimi and Brazier, 2016)

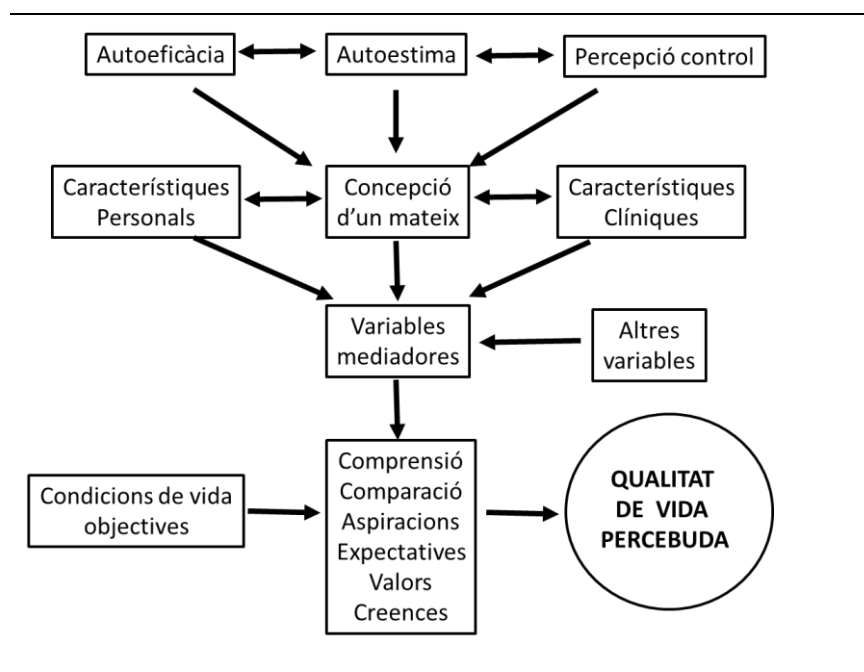
### 1.1.3 Qualitat de vida en la psiquiatria

La discussió anterior és aplicable dins la psiquiatria, però es refereix fonamentalment a la mesura genèrica de la QVRS, és a dir mesures que es poden aplicar a persones independentment de les malalties que pateixen. Però a més, dins el camp de la psiquiatria i la salut mental, s'han desenvolupat mesures específiques que intenten mesurar l'impacte particular dels problemes de salut mental en la QV. També aquí existeixen una diversitat de models explicatius, per exemple el model de Calman (1984), esmentat anteriorment, o el basat en la proposta de Wood-Dauphinee i Williams (1987), el qual té en compte "la reintegració de l'individu a una vida normal" i, per tant, amplia l'abast de la definició de QV des d'una perspectiva individual a una de col·lectiva i social. Respecte als mecanismes que determinen la QV en les persones amb trastorns mentals, podem descriure, sense ser exhaustius, tres models. En primer lloc, el model integratiu proposat per Awad i Voruganti (2012), i que és específic de persones amb esquizofrènia sota tractament, considera que la QV és el resultat de la interacció entre els símptomes psicòtics, els efectes adversos dels medicaments i les habilitats psicossocials. En segon lloc, tenim el model plantejat per Ritsner i cols. (Ritsner *et al.*, 2003), on la QV depèn



tant de la influència de factors de distrès (com ara els símptomes depressius i negatius, o els efectes adversos dels antipsicòtics) com de protecció (l'autoestima, les estratègies d'afrontament, el recolzament social, etc.). Per últim, el model mediacional de Barry correlaciona la QV subjectiva dels i les pacients amb la seva autopercepció com a persones (Figura 1). En aquest sentit el benestar autopercebut dependria de les circumstàncies externes de la persona però estaria mediat per les seves característiques personals i clíniques, i la seva visió de sí mateix estaria determinada a través de processos cognitius, conscients o no, de manera que les millores percebudes en l'estil de vida, una major autopercepció d'autonomia i un autoconcepte positiu, s'associen directament amb una millor QV. Aquest model permet una interpretació més comprensiva de la QV i orienta a un conjunt més divers d'intervencions.

Figura 1. Model mediacional de la QV (modificat de Zissi et al. (Zissi *et al.*, 1998))



Tot i els aspectes negatius d'aquesta manca d'uniformitat en la definició i comprensió de la QVRS, aquesta heterogeneïtat de conceptes també dona flexibilitat als i les professionals de la salut per a triar la que més s'adeqüi a les característiques i necessitats dels seus estudis (Awad *et al.*, 1997a; Gigantesco and Massimo Giuliani, 2011; Boyer *et al.*, 2013).

Tanmateix, encara hi ha un llarg camí per recórrer: existeix una manca important de mesures estàndard o comunes. Segons la revisió d'Awad i Voruganti (2012), les característiques psicomètriques dels instruments de què disposem per a mesurar la QV de les persones amb esquizofrènia no són suficientment bones, n'hi ha que no s'han testejat de manera adequada o bé són massa llargs o massa curts. Dins d'aquest debat, s'inclou la decisió sobre la idoneïtat de les escales genèriques en comparació amb les específiques, que és el principal focus d'aquesta tesi (apartat 5, "La mesura de la qualitat de vida en l'esquizofrènia").

#### 1.1.4. Objectivitat versus subjectivitat

Un dels aspectes que encara genera discussió al voltant de la mesura de la QVRS és la subjectivitat versus l'objectivitat. S'ha demostrat una absència de relació directa entre els indicadors objectius de salut, o situació socioeconòmica, i la QV. Per tant, no resultaria informatiu basar-se exclusivament en indicadors objectius per a mesurar la QV. L'avaluació subjectiva de la QV, en canvi, ofereix avantatges importants i exclusius. En primer lloc, és un recull de dades proporcionades directament per les persones, sense cap interpretació, biaix clínic ni la pressió d'una entrevista cara a cara amb el metge o la metgessa, on s'incorporen les experiències individuals i personals, tot preservant la subjectivitat original del concepte de QV, tant en termes hedònics de felicitat i plaer com eudemònics, és a dir, de realització personal. Aquest és un punt important, ja que la millora dels paràmetres clínics no sempre es correlaciona amb el que percep la persona que presenta el trastorn. En la mateixa línia, hi ha símptomes o efectes del tractament, ja siguin beneficiosos o adversos, com per exemple el dolor, que no poden ser mesurats de manera objectiva i necessàriament han de ser informat per les persones que els pateixen. En tercer lloc, l'autovaloració de la QV per part de les persones amb els problemes de salut els involucra i els compromet a participar activament en l'atenció sanitària rebuda (Awad and Voruganti, 2012; Connell et al., 2012; Millier et al., 2014; Wilkinson et al., 2000).

## 1.2. Evolució històrica del concepte de QVRS en psiquiatria

El camp de la salut mental va començar a posar el seu focus d'atenció en la QV arran de la instauració de la política de desinstitucionalització dels anys 70 i 80. Amb l'externalització de les persones que vivien en hospitals psiquiàtrics i la reducció del nombre i durada de les hospitalitzacions psiquiàtriques, va augmentar de manera exponencial l'interès per la QV en psiquiatria. Això es va posar de manifest en el gran nombre d'escala de QVRS publicades. Aquestes escales foren molt heterogènies, barrejant mesures objectives i subjectives, i incloent tot un ventall de dimensions, com podien ser els símptomes o el funcionament personal i social, però també incloent aspectes com la seguretat, el grau de pobresa i el recolzament psicosocial (Cramer *et al.*, 2000; Saarni *et al.*, 2010; Van Nieuwenhuizen, 2015).

L'increment de l'interès per la mesura de la QVRS dins del camp de la psiquiatria comunitària també va tenir lloc per un canvi en la política dels serveis de salut mental, quan de l'èmfasi en el tractament centrat en la reducció dels símptomes o en la prevenció de la recaiguda, es passà a un enfocament més personal de la salut, que engloba la satisfacció i el confort de la persona que està sent atesa, així com la recuperació del seu funcionament a nivell social (Cramer *et al.*, 2000; Saarni *et al.*, 2010; Van Nieuwenhuizen, 2015). El desenvolupament de nous fàrmacs antipsicòtics, amb diferents perfils d'efectes adversos, també va fer despertar l'interès per la valoració de la QVRS com a mesura dels resultats del tractament, el que ajuda a posar de manifest que no sols els efectes beneficiosos del tractament han de ser tinguts en compte, sinó també com aquell tractament afecta en general la vida de la persona que el pren (Gardos and Cole, 1976). Aquests canvis també provoquen que es deixin de considerar els símptomes psicòtics positius, principal diana terapèutica dels antipsicòtics, com els principals factors determinants de la QV de les persones que pateixen esquizofrènia i de la seva capacitat de funcionament (Katschnig, 2000).

Els primers estudis sobre QV en les persones amb esquizofrènia mesuren la QV amb criteris objectius i no amb la valoració subjectiva de la persona, i no és fins ben entrats els anys 80 que es dona suficient importància al punt de vista subjectiu del pacient. Per exemple, una de les escales més utilitzades llavors en psiquiatria, la Quality of Life Scale (QLS) de Heinrichs i cols. (Heinrichs *et al.*, 1984), aplicada en assaigs clínics amb persones amb trastorns psicòtics, mesura la QV a través de la presència de símptomes negatius i del seu impacte en les cures personals,

les relacions socials i la feina, de manera objectiva i heteroadministrada, és a dir puntuada pel professional sanitari (apartat 5.2, "Instruments específics")(Katschnig, 2006). És des del treball de Lehman i cols. (Lehman, 1983; Lehman *et al.*, 1993) i la seva escala, quan es comencen a incloure elements totalment subjectius de satisfacció en l'avaluació de la QV. Aquesta escala combina mesures objectives i subjectives, un avanç respecte escales anteriors, però encara condicionada per la visió per part d'alguns professionals de la salut mental que les persones amb trastorns mentals tenen disminuïda seva la capacitat de autoavaluar el seu estat.

Actualment aquesta dicotomia ja ha estat resolta i s'ha deixat de parlar de QV objectiva i subjectiva, doncs es considera que només és la persona mateixa que pot valorar o informar sobre la seva QV. El que anteriorment s'anomenava QV objectiva en els qüestionaris específics per a persones amb problemes de salut mental, ara s'anomena funcionament social. Per tant, tant el terme "QV" com QVRS es reserven als qüestionaris d'autoavaluació del benestar dels i les pacients (o PRO, Patient Reported Outcome, és a dir, resultats percebuts pels pacients). La resta d'indicadors objectius ja no es consideren mesures de QV sinó que es consideren mesures de "funcionament social", "discapacitat" o "condicions o estàndards de vida" per tal de preservar la naturalesa subjectiva de la QV (Awad and Voruganti, 2012; Mueser *et al.*, 2017).

Una qüestió especialment important és l'ús encara minoritari de les mesures de QV de manera rutinària en l'àmbit de la salut mental. En una revisió de Gigantesco i Giuliani (Gigantesco and Massimo Giuliani, 2011), es postula que la causa d'aquest desfasament pot haver estat el solapament del contingut de les escales de QVRS amb el de les utilitzades en psicopatologia, la qual cosa hauria portat a considerar tautològic l'estudi de la QV en psiquiatria (apartat 7, "Qualitat de vida i símptomes en l'esquizofrènia"). Altres autors, com Boyer i cols. (Boyer *et al.*, 2013), sospiten que l'ampli ventall d'instruments de mesura de la QV i la manca d'assessorament per a fer-ne un ús adequat, explicaria el fracàs del seu impacte positiu en la pràctica clínica (apartat 5, "La mesura de la qualitat de vida en l'esquizofrènia"). Sigui com sigui, en els serveis de salut mental, s'avaluen bàsicament els símptomes o bé la discapacitat i els problemes a nivell físic, personal i social dels i les pacients mitjançant escales com la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) o la Health of the Nation Outcome Scales (HoNOS), però molt més rarament es fan servir mesures de QV. Pel que fa la literatura en l'àmbit psiquiàtric, la majoria de publicacions sobre QV se centren en la mesura de la QV, i no tant en la utilitat dels resultats i com integrar-los tant en la gestió clínica com durant la presa de decisions en política

sanitària. Segons Awad i cols., aquesta aplicabilitat reduïda ha fet decaure l'interès per les dades de QV entre psiquiatres i altres professionals de la salut mental, i ha posat en dubte la utilitat del constructe. No obstant, continua acceptant-se que la QV és l'objectiu principal de qualsevol intervenció i en qualsevol àrea terapèutica. A més, la seva millora pot implicar una major adherència i satisfacció amb els tractaments i, fins i tot, pot contribuir a reduir els costos sanitaris (Awad *et al.*, 1997a; Boyer *et al.*, 2013).

### 1.3. La rellevància de la mesura de la qualitat de vida

S'ha produït un canvi en la política de serveis de salut mental des de l'èmfasi en el tractament centrat en la reducció símptomes basats en una idea estreta de patologia i malaltia, a un enfocament més holístic que considera el benestar, la recuperació, el funcionament social i la QV (President's New Freedom Commission on Mental Health, 2003). Una política que pretén que més persones ateses als serveis de salut mental es recuperin i tinguin una bona QV, necessita que hi hagi mesures de resultat adequades. Tot i així, com hem vist, l'aplicabilitat als serveis és baixa.

Des del seu origen com a concepte, la QVRS i els seus instruments de mesura neixen amb l'objectiu de ser components rellevants en l'avaluació dels tractaments i les polítiques sanitàries. Específicament, en el context de la salut mental, la QV pot ser mesurada amb nombroses finalitats: per determinar les conseqüències específiques i l'abast per a la persona del trastorn mental que pateix; com a mesura dels resultats d'assaigs clínics i de programes d'atenció a la salut mental; per a estimar les necessitats sanitàries poblacionals, per a l'assignació de recursos en economia sanitària i, sobretot, per a avaluar el resultat dels tractaments i l'atenció clínica rebuda pels pacients en la pràctica habitual (Wilkinson *et al.*, 2000b; Van Nieuwenhuizen, 2015). Les principals agències reguladores del desenvolupament de tractaments, com la Food and Drug Administration (FDA) dels Estats Units, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Regne Unit o la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) recomanen l'estudi de la salut dels i les pacients mitjançant mesures de QV.

Sens dubte, tal i com hem esmentat anteriorment, hi ha hagut un canvi de paradigma en les estratègies de tractament i rehabilitació de les persones amb trastorns mentals. En una publicació de 1982, Lehman i cols. (Lehman, 1983) ja proposava que l'objectiu principal del tractament en psiquiatria hauria de ser la millora de la QV. Per tant, l'avaluació de les intervencions hauria de determinar la capacitat d'aquestes intervencions per a millorar la QVRS. Però a més, en altres malalties cròniques, sobretot en oncologia, sovint es té en compte el valor predictiu de la QVRS en la supervivència i en el risc d'hospitalització dels i les pacients. De fet, també en persones amb esquizofrènia, la QV ha demostrat ser un factor pronòstic independent dels factors convencionals sociodemogràfics, clínics i farmacològics en el risc de recaiguda (Boyer *et al.*, 2013). Per tant, la mesura de la QVRS en psiquiatria hauria de ser utilitzada en la planificació de l'atenció clínica individual dels i les pacients.

Paral·lelament a l'àmbit mèdic, hi ha hagut una necessitat creixent d'anàlisi econòmica dels serveis de salut mental, de manera que la QV s'ha convertit en una eina emprada per part d'agències governamentals i institucions per tal d'assignar recursos als millors tractaments. Atès que la QV, mesurada amb instruments genèrics, es pot determinar en qualsevol persona independentment de la malaltia o malalties que pateix, i que es pot avaluar com els diferents tractaments milloren la QV, aquesta és una eina potent per a comparar resultats de tractaments a través de diverses malalties. A més, degut a que nous fàrmacs, com per exemple els antipsicòtics de segona generació, desenvolupats pel tractament de les persones que pateixen trastorns mentals greus, no tenen probablement com a grup una millor eficàcia que els tractaments existents respecte els símptomes de la malaltia, la millora de la QV respecte els fàrmacs anteriors atès el seu perfil d'efectes secundaris, ha fet posar en primer pla la necessitat de mesurar de manera adequada la QV en salut mental. Per aconseguir-ho, hi ha hagut un important desenvolupament d'escala de mesura de la QV. Encara que inicialment les escales en l'avaluació de les persones amb trastorns mentals eren escales específiques per a aquella patologia, atesa la necessitat d'utilitzar criteris que poguessin ser aplicables a diverses malalties, des de les agències reguladores s'ha demanat la utilització d'escala genèriques, basades en preferències, que proporcionen un índex únic d'estimació de la QVRS. Exemples d'aquestes escales utilitzades en economia i política de la salut pública són l'EuroQol-5D (EQ-5D), que mesura la mobilitat, la cura personal, les activitats habituals, el dolor/malestar i l'ansietat/depressió, o la SF-6D, construïda a partir de la SF-36, que té en compte l'estat físic, el

funcionament i limitacions socials, el dolor, la salut mental i la vitalitat. L'índex resultant d'aquestes escales sol oscil·lar entre 1 (equivalent a una salut òptima) i 0 ó per sota de 0 (equivalent a la mort o pitjor que la mort ). Aquestes constitueixen la mesura resum més utilitzada en economia de la salut. D'aquesta manera, es poden dur a terme estudis comparatius de rendibilitat d'aquestes intervencions expressada en termes d'augment o disminució dels costos per Anys de Vida Ajustats per Qualitat, fins i tot entre diferents àrees terapèutiques. Tot i això, hi ha proves que aquestes mesures genèriques poden no ser adequades en salut mental, particularment en psicosis i trastorn bipolar, i hi ha evidències limitades sobre la seva adequació per a les persones amb ansietat i trastorn de personalitat. (Awad *et al.*, 1997b, 1997a; Papaioannou *et al.*, 2011; Brazier *et al.*, 2014). Alguns autors defensen que aquestes mesures han estat dissenyades principalment per al seu ús en malalties físiques, donant així una importància desproporcionada al dolor i la discapacitat, més que a la salut mental (Saarni *et al.*, 2010).

Per altra banda, tal i com comenten alguns i algunes autors i autores, posar el focus d'atenció en millorar la QV en la població general pot donar molta més rellevància a la salut mental dins de la salut general. La salut mental, i en especial la simptomatologia ansiosa i depressiva, és un dels principals determinants de QV a nivell poblacional (Papaioannou *et al.*, 2011; Connell *et al.*, 2012; Brazier *et al.*, 2014).

## 1.4. L'autopercepció de la qualitat de vida de les persones que pateixen trastorns mentals

### 1.4.1. Limitacions en l'avaluació de la qualitat de vida en salut mental

Existeix un debat sobre la capacitat de les persones amb trastorns mentals greus d'auto valorar la seva QV (Awad and Voruganti, 2012). Els autors que defensen aquesta postura plantegen que la valoració subjectiva de la QV, sobretot en trastorns com l'esquizofrènia, pot tenir una sèrie de limitacions en relació al propi trastorn i a la capacitat de l'individu per a l'auto valoració de manera precisa. Tres tipus de símptomes (afectius, cognitius i de distorsió de la realitat) es postulen a la base d'aquestes limitacions. Les alteracions en els resultats dels estudis de QV que es deriven de la presència d'aquests símptomes s'anomenen fal·làcies

psicopatològiques. En conseqüència, aquests autors arriben a qüestionar l'enfocament subjectiu de l'avaluació de la QV (Papaioannou *et al.*, 2011). Per altra part, aquests biaixos poden ser difícils d'esmenar i, alhora, poden generar conclusions errònies. La fal·làcia afectiva és la més rellevant de totes, i és deguda a la influència que té l'estat d'ànim del pacient a l'hora de valorar com de feliç i satisfet es considera envers la seva vida en general. Altres símptomes, com ara l'angoixa, la irritabilitat o un estat d'ànim elevat, també influeixen en la visió d'un mateix, del món i del futur. Un estat depressiu, per posar un altre exemple, pot fer que un pacient percebi el seu benestar, funcionament social i condicions de vida molt pitjor del què ho faria un observador extern, o fins i tot, el propi pacient al cap d'un temps. De fet, la depressió, sovint present en persones amb esquizofrènia, és un determinant clau de l'avaluació subjectiva de la QV en les persones amb aquest trastorn. En segon lloc, la fal·làcia cognitiva té lloc quan la persona no té la suficient capacitat cognitiva o intel·lectual per a avaluar la seva situació vital, com en el cas d'aquelles persones amb demència o discapacitat intel·lectual, o també persones amb trastorns mentals greus que presenten un cert grau de deteriorament cognitiu. Per últim, donar per vàlida l'autovaloració de la QV de pacients que pateixen al·lucinacions i deliris, els quals deformen la percepció d'un mateix i de l'entorn, podria constituir una fal·làcia de distorsió de la realitat, en alguns casos (Katschnig, 2000, 2006; Boyer *et al.*, 2013). La quarta fal·làcia, la de la deriva estàndard, posa en entredit la fiabilitat dels estudis de QV en persones amb trastorns mentals crònics o de llarga durada, com l'esquizofrènia, però també de totes les altres malalties cròniques. Aquesta fal·làcia és deguda als processos d'adaptació psicològica del pacient a la seva condició i les seves limitacions. Un mediador important d'aquests processos és l'anomenat canvi de resposta ("response shift") (Sprangers and Schwartz, 1999; Rapkin and Schwartz, 2004), pel qual les persones amb malalties cròniques redueixen els seus estàndards, per tal de mantenir la distància entre les aspiracions i els èxits el més petita i sostenible possible (de nou, fent referència al model de QV subjectiva de Calman). Sembla ser que l'adaptació a la baixa és un dels mecanismes més observats en persones amb esquizofrènia per tal de preservar la seva autoestima i benestar subjectiu. Conceptualment, el canvi de resposta pot realitzar-se per mitjà de la reconceptualització (canvis en la definició de la qualitat de vida), la repriorització (canvis en la importància o valors atribuïts als diferents dominis de la QV) i la recalibració (canvis en els estàndards interns de mesura de la QV del pacient).



Com integrar el “response shift” en la interpretació i validació dels resultats d’exàmens de QV en la pràctica clínica, o bé en política i economia de la salut, no és ben sabut, especialment pel que fa a la possible existència del fenomen de recalibració (Boucekine *et al.*, 2015). La reconceptualització no es considera una preocupació rellevant que pugui interferir en aquests estudis, i la repriorització pot, simplement, indicar una evolució cap a una QV més favorable.

Per tant, el debat sobre la capacitat de les persones de mesurar la seva pròpia QV no només està present dins l’àmbit de la salut mental, sinó que també es dona en moltes altres àrees de la salut. Per exemple, hi ha una clara associació entre depressió i moltes malalties cròniques. Pel que fa específicament a les persones que pateixen esquizofrènia, sovint solen valorar la seva QV per sobre de la que li seria atribuïda per un professional de la salut o per una altra persona, però això no és diferent del que passa en moltes malalties cròniques. De fet, l’únic estudi realitzat en persones que patien esquizofrènia sobre la possible fal·làcia cognitiva, suggereix que aquesta discapacitat no afecta la validesa dels instruments de QV subjectiva (Saarni *et al.*, 2010). També hi ha estudis que suggereixen que els pacients amb trastorns psicòtics, excepte durant les fases agudes, poden autoavaluar-se de manera fiable (Katschnig, 2000; Bobes and A-Portilla, 2005; Saarni *et al.*, 2010; Awad and Voruganti, 2012; Boyer *et al.*, 2013).

Tanmateix, independentment de l’existència d’aquestes fal·làcies, el cert és que l’objectiu de la medicina ha de ser millorar el benestar de les persones. En aquest sentit, la millora de la QVRS ha de ser un objectiu essencial en qualsevol tractament, podent-se abordar de diverses maneres en funció dels factors que determinin una mala QV en aquella persona en particular (per exemple, millorant els símptomes depressius o ansiosos, intervenint en la clínica negativa, o bé treballant certs aspectes desadaptatius de la personalitat basal, etc).

#### 1.4.2. Dimensions del constructe qualitat de vida en salut mental

Un altre dels aspectes controvertits sobre la utilització de mesures de QV en persones amb trastorns mentals és el debat entorn els dominis que aquestes haurien d'incloure. El desenvolupament d'aquestes mesures ha estat centrada en l'opinió de professionals, i s'ha criticat que la construcció d'aquests instruments va fer-se des de la perspectiva dels professionals de la salut o altres experts, enlloc de comptar amb l'opinió de les persones amb trastorns mentals sobre el què perceben que és important per a la seva QV. Això contrasta amb el consens actual que és que la perspectiva de la persona té un paper central, no només durant l'avaluació de la pròpia QV, sinó que també hauria de ser la base pel desenvolupament i validació dels instruments, incloent la tria de dominis que són més importants en el constructe.

En aquesta línia, Connell i cols. van publicar el 2012 una revisió sistemàtica basada en estudis que, a través d'entrevistes qualitatives o grups de discussió, esbrinaven els dominis rellevants en la QV de les persones amb trastorns mentals, especialment greus i de llarga durada (Connell *et al.*, 2012). Els 13 estudis identificats, realitzats entre 1994 i el 2000 en serveis sanitaris de diversos països, incloïen majoritàriament persones que patien esquizofrènia o d'altres trastorns psicòtics. Els sis dominis que Connell i cols. van identificar com a majoritaris van ser: el benestar i el malestar; el control, l'autonomia i l'oportunitat d'elecció; l'autopercepció; les relacions i la sensació de pertinença; l'activitat; i l'esperança i la desesperança. En un altre estudi complementari dels mateixos autors, publicat el 2014 (Connell *et al.*, 2014), aquests varen realitzar una sèrie d'entrevistes qualitatives semi-estructurades a 19 pacients del Regne Unit d'una gama àmplia de trastorns mentals i amb nivells de gravetat diversos, incloent l'esquizofrènia, la depressió de lleu a greu, el trastorn per estrès posttraumàtic i l'ansietat, entre d'altres. En aquesta ocasió, un setè domini, la salut física, va ser identificat probablement com a conseqüència d'haver inclòs també persones amb trastorns mentals comuns, de lleus a moderats, mentre que la resta de dominis van coincidir amb els anteriorment reportats (Taula 1).

**Taula 1. Dominis determinants de la QV en persones amb problemes de salut mental (Adaptat de Connell i cols, 2012, 2014).**

Benestar	Absència de malestar Absència de sentiments negatius (ràbia i frustració) Depressió Estrès
Control/autonomia/capacitat d'escollir	Control dels símptomes Informació i comprensió del trastorn Elecció (general, econòmica, treball) Independència Autosuficiència
Autopercepció	Autoestima Autoacceptació Autoestigma Identitat
Sentiments de pertinença	Ser part de la comunitat Relacions interpersonals Soledat Estigma "Sentir-se com un més"
Activitat / ocupació	Ocupació Rutina i estructura Activitat en general
Esperança	Esperança/desesperança Objectius i assoliments personals
Salut física	Presència de malalties cròniques Dolor Limitacions funcionals

Els estudis de Connell permeten entendre quins aspectes valoren les persones amb problemes de salut mental en qualificar la seva QV. El que valoren les persones varia segons el diagnòstic, la cronicitat i la gravetat del trastorn en el moment de l'entrevista. Per exemple, Connell posa de manifest que les persones amb trastorns més greus donen més importància als aspectes negatius del seu trastorn, com podien ser la intensitat dels símptomes o la discapacitat associada al trastorn, mentre que les persones amb trastorns menys greus o en fases amb menys presència de símptomes actius, se centraven més en els aspectes positius de la QV. Això es va fer particularment evident en els dominis del benestar i el malestar, les relacions i la sensació de pertinença, i també en el de l'esperança i la desesperança. En concret, pel que fa el domini del benestar, aquells que en el moment de l'entrevista es trobaven en una situació de més distrès, van recalcar la importància de l'absència de sentiments de malestar com la depressió, l'ansietat

o l'estrès per sobre de l'existència d'aspectes positius com la felicitat, o bé sentir-se sa, tranquil, estable i segur. Això possiblement representa un exemple de "response shift", ja que les persones amb situació més greu en tenien prou amb una disminució de símptomes. Certament, els enquestats van coincidir en que, entre tots els aspectes positius i negatius que poden estar presents durant el transcurs de la malaltia, els símptomes depressius són els components emocionals que més profundament impacten en la seva QV, inclús més que els símptomes psicòtics o l'angoixa (apartat "Qualitat de vida i símptomes en l'esquizofrènia"). L'angoixa va ser classificada en, per una banda, preocupacions extremes per una possible recaiguda o agreujament dels símptomes i, per l'altra, l'ansietat desencadenada en situacions socials, com ara sortir de casa, la preocupació per la pròpia seguretat i la dels altres, les multituds, els llocs públics i la por al rebuig i a l'opinió pública. Totes aquestes pors, observades fonamentalment en estudis en persones que patien esquizofrènia, trastorn bipolar i trastorn per angoixa, conduïen a una actitud d'evitació de qualsevol situació potencialment estressant, minvant així les oportunitats de millora d'altres aspectes vitals. Un altre component reportat pels pacients, sovint associat a la depressió, va ser una motivació, entusiasme o interès escassos, així com una manca d'energia.

El domini de la pertinença a determinats sistemes o ambients pot referir-se a l'experiència de sentir-se valorat, necessitat i acceptat, o a l'autopercepció d'encaixar-hi, bé perquè les pròpies característiques personals estan en consonància amb les de l'entorn, o bé perquè en són complementàries. En relació a aquesta darrera experiència, una de les barreres detectades més significatives que dificulten la sensació de pertinença, va ser el no ser considerat "normal" per part dels altres (i per un mateix), la qual cosa també implica un tracte diferent i una discriminació. Així, s'ha vist que l'estigmatització comporta la identificació simbòlica de l'individu com a culturalment inacceptable o inferior i, per tant, evitat i/o temut per la gent del voltant, provocant sentiments de rebuig, marginació, aïllament i solitud. D'aquesta manera, l'estigma té conseqüències en quasi tots els aspectes de la vida (apartat "Factors que influeixen en la qualitat de vida").

Per altra banda, segons els dos estudis, el benefici més destacable de les relacions bones i fiables, ja siguin familiars, d'amistat, professionals o d'altres, va ser sentir-se acceptat i comprès, amb un impacte important en el benestar. Alhora, les relacions també són enteses com un recolzament pràctic i emocional i una font que satisfà les necessitats d'amor, cura,

afecte i motivació, entre d'altres. Tant la pertinença com les relacions també mostren diferències d'èmfasi i intensitat, depenent del diagnòstic i gravetat del trastorn. Així, les persones que patien depressió o trastorns greus de l'esfera psicòtica van ressaltar l'estigmatització, l'exclusió social i les barreres per les quals la seva malaltia o símptomes dificulten l'establiment de relacions sanes, mentre que aquells amb problemes més lleus tendien a experimentar dificultats en relacions concretes, no pas de manera generalitzada.

La desesperació, en tercer lloc, entesa com el convenciment que la vida no pot millorar i a una manca de somnis, objectius i un propòsit a la vida, també va ser una emoció negativa predominant en alguns dels entrevistats que patien trastorns crònics, en contrast amb les persones que patien problemes menys greus, que mostraven en general una actitud més optimista.

Tres altres dominis reportats i necessaris per aconseguir un nivell de vida òptim van ser el control, autonomia i oportunitat d'elecció; l'autopercepció; i l'activitat. En tots tres, però, no sembla que el diagnòstic, la cronicitat o la gravetat de la malaltia influeixin en la prioritització de certs subdominis per sobre d'altres. Pel que fa el primer d'aquests, el control, autonomia i oportunitat d'elecció, les persones entrevistades valoraven que la disponibilitat de recursos externs (econòmics, control sobre els fàrmacs, i informació) que possibiliten tenir opcions i control sobre els símptomes més angoixants i sobre altres aspectes de la vida de l'individu, són una necessitat bàsica. Addicionalment, recuperar el control del trastorn implica indirectament tornar a tenir la capacitat d'atendre altres aspectes de la vida, més enllà dels relacionats amb el trastorn, i està relacionat també amb el concepte d'autonomia. No obstant, segons Connell i cols., l'autonomia personal està definida per un equilibri òptim entre la independència del pacient i l'acceptació d'ajuda i suport justos. Per una banda, el recolzament social i professional pot ajudar a la persona a respondre millor a les dificultats imposades pel trastorn però, per l'altra, també pot resultar en una sensació de dependència, i pèrdua de control i autoestima. La independència, al seu torn, es nodreix d'elements com la fortalesa personal, la determinació i l'autosuficiència, els quals permeten fer ús dels recursos (de qualsevol tipus) a l'abast de les persones per a construir les seves pròpies estratègies d'afrontament i d'autoajuda. En aquesta línia, els aspectes relacionats amb la percepció d'un mateix i de les pròpies capacitats, van ser també temes que un nombre important de persones assenyalaven com a importants. Concretament, l'autoeficàcia (vinculada amb la confiança en un mateix), l'autoidentitat o reconeixement de la pròpia identitat i personalitat (especialment conflictiu en l'esquizofrènia,

entre d'altres trastorns), l'autoestima i autoacceptació i, per últim, l'autoestigma (entès com la internalització de la visió negativa que la comunitat [suposadament] té d'un mateix i l'autocrítica) estan íntimament relacionats entre si.

Finalment, participar en activitats del món exterior gratificants, amb transcendència i adaptades a les necessitats i aptituds, tant laborals com d'oci, permet a l'individu assolir un nivell de consciència d'un mateix, de control sobre la seva vida, d'energia i motivació, així com interaccionar amb els altres per tal d'establir vincles de confiança i pertinença. En definitiva, és una manera d'assolir molts dels factors importants en la QV, esmentats anteriorment. Desafortunadament, els símptomes derivats dels trastorns mentals (apartat 7, "Qualitat de vida i símptomes en l'esquizofrènia"), els recursos econòmics limitats o la preocupació envers l'opinió i reacció de la gent, poden posar restriccions a l'hora de realitzar activitats potencialment agradables i beneficioses per part dels i les pacients.

Per últim, en el segon estudi de Connell també es va destacar la rellevància de la salut física. La salut física i la mental interaccionen de manera complexa. Així, algunes persones van afirmar que l'empitjorament de la seva forma física afectava de manera negativa el seu benestar mental. De manera recíproca, els problemes de salut mental contribueixen al deteriorament de l'estat físic dels i les pacients i, fins i tot, poden arribar a causar o intensificar el dolor i les molèsties físiques. Per tant, sembla que tots dos tipus de problemes, físics i mentals, són decisius en l'empitjorament de la QV del pacient i, de fet, la seva coexistència fa especialment difícil la seva gestió (Connell et al., 2012; Connell et al., 2014).

Tots aquests resultats sobre l'autopercepció de la QV de les persones que pateixen trastorns mentals contrasten amb els dominis més freqüentment avaluats en estudis de la QV, segons les conclusions d'una revisió d'11 instruments de Van Nieuwenhuizen i cols. (Van Nieuwenhuizen and Schene, 1997). Cap dels instruments revisats inclouen tots els dominis discutits i això és especialment cert en àrees com les de l'ocupació o treball, la salut, l'oci, les condicions o estàndard de vida i les relacions. Estudis posteriors confirmen aquestes troballes (Bobes and A-Portilla, 2005). Aquesta distància entre l'opinió de les persones que pateixen problemes de salut mental i el que contenen els qüestionaris que avaluen la QV, és encara més gran en el cas de les escales genèriques, ja que inclouen molt pocs o cap d'aquests ítems.

## 1.5. La mesura de la qualitat de vida en l'esquizofrènia

### 1.5.1. Aspectes particulars de la mesura de la qualitat de vida relacionada amb la salut

L'absència d'un concepte únic de QV o QVRS, i la poca consideració de l'opinió de les persones que pateixen esquizofrènia en el desenvolupament de qüestionaris, són dos dels motius pels quals s'han desenvolupat múltiples instruments de mesura, amb grans dificultats per a decidir quin o quins poden ser els més adequats en cada cas, o per cada tipus de situació clínica. A més, també cal sumar-hi el fet que els primers qüestionaris de QV mesuraven la funcionalitat del pacient i altres criteris objectius per part d'un tercer ("Clinician Reported Outcome"), en comptes de basar-se en l'opinió directa de la persona amb el trastorn ("Patient Reported Outcome", PRO) (Boyer *et al.*, 2013; Connell *et al.*, 2014) (Boyer *et al.*, 2013; Connell *et al.*, 2014).

El desenvolupament i la validesa d'instruments de mesura de QV en esquizofrènia està afectat pels problemes anteriorment descrits. En primer lloc, cal destacar la dificultat que podrien tenir ocasionalment alguns pacients en percebre i comunicar de manera adequada les seves inquietuds i necessitats. Tal i com ja s'ha esmentat anteriorment, això té relació amb les fal·làcies psicopatològiques afectiva, cognitiva i de distorsió de la realitat, que podrien arribar a condicionar la fiabilitat de les conclusions que se n'extreuen (apartat 1, "Qualitat de vida, qualitat de vida relacionada amb la salut i qualitat de vida en psiquiatria") (Hansson, 2006). Tanmateix, el coneixement d'aquestes fal·làcies no resta importància a la necessitat de la millora de la QVRS, sinó que cal tenir-les en compte per potser variar el focus del tractament (per exemple, pot ser necessari tenir en compte que millorar els símptomes depressius pot ser més important que millorar els positius per a persones amb esquizofrènia). En segon lloc, com també hem assenyalat, les propietats psicomètriques (validesa de contingut, de criteri, de constructe) i fiabilitat (consistència interna, fiabilitat test-retest) no han estat avaluades de manera correcta en molts dels qüestionaris. Probablement, la diversitat de dimensions incloses dins el constructe de QV en salut mental, afegeix més dificultats a aquesta avaluació.

Addicionalment, la mesura de la QV probablement té dificultats inherents, com poden ser la proporcionalitat o la presència d'efectes sòl i sostre. Per exemple, l'efecte sòl apareix freqüentment en estadis greus o molt aguts dels trastorns mentals, és a dir, en aquelles persones que reporten una pitjor QV. En aquests casos, els instruments de valoració no solen ser prou sensibles com per a detectar l'empitjorament d'aquestes persones, o bé les petites

milliores. També s'ha detectat l'efecte sostre a l'entrevistar persones amb trastorn bipolar durant la fase de mania. En conclusió, per tal de ser emprades en psiquiatria, independentment de la gravetat inicial de la malaltia, cal que les escales de QV incorporin tot el ventall de valoracions de negatives a positives, per a cada ítem i per a cada domini (Connell et al., 2014).

Tot i les seves dificultats, la mesura de la QV en psiquiatria es duu a terme mitjançant tant escales o instruments genèrics (aplicats a un conjunt ampli de problemes de salut) o específics de cada trastorn, l'objectiu dels quals no és l'orientació diagnòstica sinó el seguiment i la supervisió de la salut i el benestar de les persones.

### 1.5.2. Instruments genèrics

La QVRS, tal com la defineixen Patrick i Erickson, "és el valor assignat a la durada de la vida modificat pels deterioraments, els estats funcionals, les percepcions i les oportunitats socials influïdes per la malaltia, lesions, tractament, o política " (Patrick and Erickson, 1993).

Tot i existir una diversitat d'instruments genèrics de QVRS, ens centrarem en les tres escales més utilitzades actualment, tant en salut general com en salut mental, la família de l'SF-26, l'EuroQol 5D i la Health Utility Index (HUI). Tanmateix, abans d'entrar en la seva descripció, cal tenir en compte que aquestes escales pretenen obtenir uns resultats que puguin ser aplicables a un conjunt divers de problemes de salut, pel que és important que continguin un ampli ventall tant de les manifestacions d'aquests trastorns com de l'afectació que provoquen, i que aquestes diferents dimensions estiguin correctament ponderades, per tal de representar el valor que les persones donen a cada un dels aspectes. Per exemple, si una escala inclou ítems per a mesurar la dificultat que una persona té per a fer exercici físic intens i per a mesurar dolor, la ponderació que han de tenir aquests dos ítems en la puntuació final de l'escala ha de ser diferent, doncs la seva afectació en la QV també és diferent.

Per tant, les escales genèriques en realitat poden constar de dues parts, un qüestionari o inventari que ajuda a descriure l'estat o perfil de salut a través de certs dominis, i un algorisme (alguns cops és una tarifa social) que assigna un valor o pes a cada estat, en funció de les preferències predefinides per la població general, de manera que el resultat final és un índex únic. Aquest índex, que no està calculat per a totes les escales, es pot construir de varies



maneres, però sempre ha d'incloure el valor que la població a qui va adreçat dona a cada un dels dominis que es valora. Mentre que el SF-36, tal com veurem a sota, proporciona uns resultats a través d'un índex amb mitjana 50 i que no té una interpretació directa, l'EuroQoL 5-D pretén proporcionar una mesura que va de 0 (mort) a 1 (màxima QV), i que representa la QV de la persona. Aquest índex, anomenat QALY (Quality Adjusted Life Year, any de vida ajustat per qualitat), s'utilitza en economia de la salut (Wilkinson *et al.*, 2000b; Whitehead and Ali, 2010; Brazier *et al.*, 2014; Lins and Carvalho, 2016).

Per tal d'establir la puntuació de la QV per a cada estat de salut, cal determinar quin és el valor que el conjunt de la població dona a cada perfil de salut (perfil de salut definit per les respostes a les preguntes del qüestionari). Per tal d'establir aquest valor, o preferències tal com són anomenades en economia, s'utilitzen mètodes de valoració dels estats de salut com ara el time trade-off (TTO, compensació o intercanvi temporal) i el standard gamble (SG, aposta/loteria o risc estàndard). El TTO és un mètode d'elecció entre diferents estats de salut. De manera resumida, per a cada perfil de salut, la persona ha d'indicar el nombre d'anys de la seva vida que estaria disposat a sacrificar a canvi de viure els restants amb un nivell de salut òptim. El SG també és un mètode d'elecció però implica un element de risc per l'entrevistat, de manera que aquest ha d'escollir entre la certesa de romandre en un estat de salut determinat (no òptim), o bé córrer el risc de morir o sobreviure amb una salut immillorable. Les escales basades en preferències més freqüentment utilitzades, l'EQ-5D i la SF-6D (un resum de l'SF-36 que permet calcular aquestes tarifes socials), utilitzen el TTO i el SG com a mètodes de valoració, respectivament (Whitehead and Ali, 2010).

#### 1.5.2.1 SF-36

La SF-36 va ser creada el 1992 per Ware i Sherbourne i està constituïda per un qüestionari amb 36 ítems per a l'autovaloració de la salut de l'enquestat, que triga de mitjana uns 15 minuts a completar-lo (Ware and Sherbourne, 1992). Per tal d'extreure'n un perfil de salut, la SF-36 interroga 8 dimensions: percepció general de la salut; dolor corporal; funcionament físic; limitació per problemes físics; salut mental; vitalitat, energia o fatiga; funcionament o rol social i limitació per problemes emocionals.

Aquestes dimensions produeixen puntuacions individuals en sumar les respostes de cada ítem de manera senzilla, i donen puntuacions per cada una de les subescales. L'SF-36

també permet calcular dues subescales, una mental i una física (Mental Component Score and Physical Component Score, PCS i MCS).

Segons els desenvolupadors de l'SF-36, no es pot generar una mesura global de la QVRS, com ara el "SF-36 Total / Global / Overall Score", perquè el component físic i mental no es poden sumar. No obstant això, molts estudis continuen informant d'aquesta mesura. Lins i Carvalho al 2016 (Lins and Carvalho, 2016) van realitzar una revisió sistemàtica en la que van trobar 172 articles publicats que informaven sobre la puntuació total de SF-36. En 129 (75,0%) dels 172 estudis no van especificar el mètode per a calcular la "Puntuació total SF-36"; 13 estudis no especificaven els seus mètodes, sinó que feien referència als estudis dels desenvolupadors de SF-36 o d'altres; i 30 articles utilitzaven diferents estratègies per tal de calcular aquesta puntuació, la més freqüent era la mitjana aritmètica de les vuit puntuacions de dominis SF-36.

Ni la SF-36, ni la seva versió reduïda de 12 ítems, SF-12, estan basades en preferències. Això significa que a tots els ítems se'ls atribueix la mateixa importància i, en cada ítem, l'interval entre opcions de resposta és d'igual magnitud. Per exemple, "no sentir-se mai relaxat ni en pau" estaria al mateix nivell que "no tenir mai gaire energia ni vitalitat". En referència als intervals de resposta, de considerar-se "sempre" una persona nerviosa a fer-ho "la major part del temps" tindria el mateix pes que l'interval "de vegades" a "mai em considero una persona nerviosa".

A principis dels anys 90, arran de l'aparició de les escales basades en preferències, es va qüestionar l'ús addicional de la SF-36 per a calcular índexs únics de QVRS aplicables en economia. El cert és que de la SF-36 se n'extreuen dues mesures resum, el PCS (de l'anglès, Resum del Component Físic) i el MCS (Resum del Component Mental), les quals fan referència a les dimensions físiques i mentals de la QV, respectivament. Tanmateix, els promotors d'aquest instrument declaren categòricament que la combinació del PCS i el MCS per a obtenir una sola puntuació resum no resulta adequada, tal i com, erròniament, molts investigadors continuen aplicant. Amb aquesta finalitat, va sorgir la SF-6D, que sí proporciona un índex únic que pot ser utilitzat en exàmens econòmics i per a determinar els QALYs. La SF-6D ha estat validada en nombrosos estudis i ha estat acceptada en diverses agències reguladores de tot el món, tot i que la seva aplicació en la pràctica clínica és limitada. L'escala SF-6D consta d'11 ítems i 6 dimensions (Whitehead and Ali, 2010; Papaioannou *et al.*, 2011; Brazier *et al.*, 2014).

### 1.5.2.2. EuroQo

Una altra mesura basada en preferències àmpliament utilitzada des de fa més de 30 anys és l'EuroQoL, considerada fàcil de completar per part dels enquestats des d'un punt de vista cognitiu, tenint en compte tant la part del qüestionari amb 5 dimensions (EQ-5D) com l'Escala Analògica Visual (EVA o VAS) (Rabin and Charro, 2001b). Aquestes 5 dimensions són: la mobilitat, la cura personal, les activitats habituals, el dolor/malestar i l'ansietat/depressió. Per a cada una, l'entrevistat ha de triar entre 3 nivells: sense problemes (1), alguns problemes/problemes moderats (2) o problemes greus/extremes (3), de manera que la combinatòria d'aquestes dimensions i nivells de gravetat, genera 243 descripcions possibles de l'estat de salut ponderades segons les preferències. Per exemple, el resultat 11111 equivaldria a l'absència de problemes en cap de les dimensions considerades, mentre que 33333 n'indicaria un nivell extrem. Més recentment, la fundació EuroQol va introduir l'EQ-5D-5L que, a diferència de l'original (EQ-5D-3L), consta de 5 nivells de gravetat per a valorar cadascun dels dominis. L'objectiu d'aquesta variant de l'EQ-5D és augmentar la sensibilitat del test i disminuir l'efecte sostre. Un cop aplicat l'algoritme per a assignar preferències tal com hem descrit anteriorment, el resultat final de l'EQ-5D és un valor que oscil·la entre -0,59 i 1 (on 0 és la mort, l'EQ-5D entén que hi ha pitjors estats que estar mort).

L'EVA és una escala de 0 a 100, on se li demana a la persona que puntuï directament el seu estat de salut. El resultat de l'autoavaluació de l'estat de salut mitjançant l'EVA és un nombre de 0 a 100, en funció del lloc sobre la línia vertical de 20 cm on l'enquestat ha marcat una creu, és a dir, el punt que millor reflecteix el seu estat de salut, tenint en compte que l'extrem superior representa el millor possible (100) mentre que, l'inferior, indica el contrari (0).

### 1.5.2.3. La Health Utility Index (HUI)

La tercera escala genèrica basada en preferències més utilitzada en estudis clínics és l'índex HUI (Health Utility Index), essent la tercera versió la més recent (HUI3) (Horsman *et al.*, 2003). HUI és una família de perfils de salut genèrics basats en preferències, que tenen com a objectiu mesurar l'estat de salut, informar de la QVRS i produir puntuacions d'utilitat. Els qüestionaris HUI es van dissenyar fonamentalment per a avaluar persones en l'àmbit clínic. En concret, l'HUI ha creat instruments per a descriure: 1) l'experiència de pacients sotmesos a

teràpia; 2) resultats a llarg termini associats a malalties o teràpies; 3) l'eficàcia, l'efectivitat i l'eficiència de les intervencions sanitàries; i 4) l'estat de salut de les poblacions generals.

Actualment, HUI consta de dos sistemes, HUI2 i HUI3, que junts descriuen gairebé 1.000.000 d'estats de salut únics. Cadascun dels HUI2 i HUI3 inclou un sistema genèric complet de classificació de l'estat de salut (és a dir, perfil), i un sistema genèric de puntuació d'utilitat QVRS. Els sistemes de puntuació proporcionen puntuacions d'utilitat (preferència) en una escala genèrica, on mort = 0,00 i estat perfecte = 1,00. La classificació de l'estat de salut i els sistemes de puntuació HRQL són genèrics en termes d'aplicació a totes les persones de 5 anys o més, en poblacions clíniques i generals.

#### *1.5.2.4. Utilització de les escales genèriques en esquizofrènia*

Com que totes aquestes escales genèriques no han estat específicament dissenyades per a la valoració de la QVRS en persones que pateixen esquizofrènia, s'han realitzat diversos estudis per a analitzar la seva idoneïtat en aquest context. Brazier i cols. (Brazier *et al.*, 2014) van publicar el 2014 els resultats de la seva recerca sobre la validesa i la sensibilitat de la SF-36 (així com les seves derivades, SF-12 i SF-6D) i l'EQ-5D en poblacions amb diferents trastorns mentals. Aquest estudi es basa en 3 tipus d'evidència: publicacions en revistes científiques, anàlisi de bases de dades existents i entrevistes amb els usuaris. En resum, els autors van poder contrastar unes propietats psicomètriques adequades de les escales en alguns trastorns com la depressió o els de personalitat, però les anàlisis no van ser tan conclouents en el cas de l'esquizofrènia i el trastorn bipolar. L'evidència relacionada amb la validesa i la sensibilitat de les escales en aquestes patologies, i la seva capacitat de reflectir els símptomes relacionats amb l'esquizofrènia és més aviat limitada i confusa. Així, les escales genèriques testades no són suficientment sensibles als canvis en la gravetat dels símptomes, o bé no es correlacionen adequadament amb certs indicadors clínics. En concret, hi ha evidència que l'EQ-5D sí que es correlaciona bé amb certs símptomes, com els depressius, però no tan bé amb d'altres, com els símptomes positius de l'esquizofrènia (al·lucinacions i deliris), molt probablement degut a que el sistema de classificació dels dominis de l'EQ-5D interroga directament l'ansietat i la depressió però no altres específics de la malaltia. A més, també es critica que a l'incloure la depressió i l'ansietat dins d'escales no es diferenciï entre elles (tant en la SF-36 com en l'EQ-5D), i per tant no es tingui en

compte que la depressió té un major impacte en la QV, i sense considerar tampoc un espectre prou ampli que cobreixi tots els possibles estats relacionats amb aquests dos símptomes, des del malestar màxim al complet benestar, per tal de minimitzar l'efecte sostre i l'efecte sòl. Altres estudis com el de Mulhern i cols. del mateix any (Mulhern *et al.*, 2014) o el de Papaioannou i cols. del 2011 (Papaioannou *et al.*, 2011) també indiquen que les mesures de QVRS genèriques no mostren un nivell gaire satisfactori en quant a validesa i sensibilitat en l'esquizofrènia. No obstant això, algun estudi recent ha trobat que les escales genèriques com el SF-36 i l'EuroQoL poden, de fet, respondre als canvis en la CVRS de la mateixa manera que les escales específiques del trastorn. En un estudi amb 502 pacients, dels quals 170 tenien esquizofrènia o trastorns relacionats, la capacitat de resposta de l'EQ-5D era bona en comparació amb una escala específica del trastorn (Sonntag *et al.*, 2015). McCrone *et al.* també es van trobar algunes proves de sensibilitat al canvi amb els EQ-5D i SF36 (McCrone *et al.*, 2009).

### 1.5.3. Instruments específics

Les escales de mesura de la QV específiques per a l'esquizofrènia cobreixen un conjunt de dominis més específic, i tendeixen a estar més orientades als símptomes de l'esquizofrènia i a com aquests afecten la vida de la persona. Hi ha nombroses escales. Comentarem aquí cinc de les més utilitzades: la Quality of Life Scale (QLS) (Heinrichs *et al.*, 1984), la Lehman Quality of Life profile (LQVP) (Lehman, 1983; Lehman *et al.*, 1993), la Lancashire Quality of Life Interview (LQOLI) (Oliver *et al.*, 1997), la Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q) (Riendeau *et al.*, 2018), la Satisfaction with Life Domains Scale (Baker and Intagliata, 1982), i la Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS) (Wilkinson *et al.*, 2000b).

#### 1.5.3.1. La Quality of Life Scale (QLS)

La Quality of Life Scale (QLS) és una entrevista semiestructurada de 21 ítems publicada per Heinrichs i cols. (Heinrichs *et al.*, 1984) l'any 1984, que té el propòsit d'avaluar 4 dominis psicosocials en la síndrome del dèficit de l'esquizofrènia: les relacions interpersonals, el rol instrumental (l'escola, la feina, etc.), els fonaments intrapsíquics (equivalent a la motivació), i els objectes i activitats quotidianes (com per exemple la possessió d'un despertador, un mapa, una targeta de crèdit, etc., o fer ús del transport públic). El cert és que, tot i que va ser substituïda per la Deficit Syndrome Scale en l'àmbit específic d'aquesta patologia, la QLS va continuar essent

utilitzada (i ha estat validada) com a eina per a mesurar el funcionament psicosocial en l'esquizofrènia i en d'altres trastorns mentals greus. En concret, ha estat àmpliament aplicada en la recerca dedicada al tractament dels estats prodròmics de la psicosi i als pacients en recuperació després d'un primer episodi. Tanmateix, aquesta escala no és considerada avui en dia com una escala de QV, doncs no és autoadministrada per les persones sinó que és heteroadministrada per un professional de la salut que, després d'una entrevista amb la persona amb trastorn mental, puntua les preguntes de l'escala. Uns trenta anys després de la seva creació, Mueser i cols. (Mueser *et al.*, 2017) van examinar l'estructura dels ítems que componen l'escala amb 2 bases de dades de persones que participaven en diversos programes de recuperació cognitiva i tractaments especialitzats, i van concloure que 3 dels 4 dominis originals de la QLS s'ajusten bé a la mostra, és a dir, tenen prou robustesa com per a ser aplicats en estudis amb persones amb esquizofrènia en una nova escala QLS revisada (QLS-R). Tot i així, proposen l'eliminació d'uns quants ítems, com les relacions sociosexuals, les relacions amb els membres amb qui es comparteix l'habitatge, o l'anhedònia (a part del domini "Objectes i activitats quotidianes" en la seva totalitat), així com més recerca sobre la validesa de la QLS-R de 16 ítems com a alternativa a la QLS dels anys 80 (Heinrichs et al., 1984; Mueser et al., 2017).

#### 1.5.3.2. *Lehman's Quality of Life Interview (QoLI)*

Lehman va fer una revisió de les escales de QV per a les persones amb trastorns mentals greus de llarga durada, i un estudi amb una mostra de persones amb trastorn mental crònic. El seu plantejament era que el concepte "QV" oferiria una perspectiva àmplia per a avaluar les necessitats i els resultats de les persones amb trastorns mentals crònics. En aquest estudi va realitzar una enquesta en la llar a 278 persones seleccionades a l'atzar d'un programa d'habitatge protegit. Va avaluar la seva QV en entrevistes estructurades basades en un model general de QV. Les àrees de vida estudiades incloïen la situació de vida, la família, les relacions socials, l'oci, el treball, la seguretat, les finances i la salut. El model va funcionar tan bé entre aquests residents com entre la població general, explicant entre el 48% i el 58% de la variància del benestar global. Afegir les avaluacions subjectives de la QV dels i les pacients va duplicar el poder explicatiu d'un model basat només en característiques personals i condicions de vida objectives. L'estudi va emfatitzar el valor de la distinció entre aspectes subjectius i objectius. A partir d'aquí va crear una escala que avalua les dues dimensions, objectiva i subjectiva, escala

que ha estat àmpliament utilitzada i adaptada. La versió inicial tenia 143 ítems, però posteriorment es va desenvolupar una versió reduïda amb la meitat. En comparació amb altres escales de QV, la QoLI es va desenvolupar específicament per a persones amb trastorns crònics i, per tant, inclou indicadors que fan preguntes específiques a àrees d'importància per a les persones amb esquizofrènia. En cada àrea es pregunta sobre l'estat "objectiu" i després sobre la satisfacció amb l'àrea referida. En un anàlisi factorial de l'escala es van trobar dos factors que inclouen el 67% de la variança, afiliació i instrumental. Per tant, aquests dos factors són els principals determinants de la QV (Lehman, 1983, 1988, 1996; Goodman *et al.*, 1997).

#### *1.5.3.3. Lancashire Quality of Life Profile (LQoLP)*

El perfil de QV de Lancashire és un instrument de 105 ítems per a obtenir un perfil detallat de QV, que abasta la QV general, així com la satisfacció amb diferents dominis de vida, i la QV subjectiva i avaluada pels entrevistadors. El LQoLP es va idear per a persones amb esquizofrènia i altres psicosis i es va derivar de l'entrevista sobre QV de Lehman. A més d'una avaluació global de QV, el LQoLP original comprèn nou dominis: situació vital, família, relacions socials, activitats d'oci, treball / educació, finances, seguretat personal, salut i religió. Cada domini està cobert per elements relacionats tant amb les circumstàncies de la vida objectives com amb la satisfacció amb el domini de la vida en qüestió (van Nieuwenhuizen *et al.*, 2001; Gaite *et al.*, 2002; Meijer *et al.*, 2002).

#### *1.5.3.4. La Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q)*

La Q-LES-Q va ser construïda amb l'objectiu de valorar el nivell de gaudiment de la vida i satisfacció experimentades per persones amb trastorns mentals. La versió inicial tenia 93 ítems, però la versió més utilitzada actualment és reduïda, amb 14 preguntes dirigides a dominis com ara els sentiments, la salut física, les condicions d'habitatge i les relacions socials, de manera que la puntuació final és una suma de les 14 respostes (Endicott *et al.*, 1993). Aquesta escala s'ha utilitzat en persones amb depressió, trastorns d'ansietat i trastorns mentals greus. En un estudi fet a Finlàndia amb persones hospitalitzades que patien una exacerbació d'esquizofrènia, es va concloure que tant l'escala genèrica EQ-5D com la Q-LES-Q són fiables, vàlides i factibles en aquest subgrup de persones. L'escala Q-LES-Q comprèn un gran factor psicosocial i un altre factor físic que se solapa amb escales de QV genèrica (Riendeau *et al.*, 2018). Tanmateix, el seu

enfoc és diferent, ja que mentre que les escales genèriques se centren en l'impacte de la mala salut en el funcionament, aquesta avalua la capacitat de gaudir i la satisfacció amb la vida de la persona, i per tant estaria més alineat amb constructes com l'empoderament de les persones amb problemes de salut mental (Pitkanen *et al.*, 2012).

#### *1.5.3.5. La Satisfaction with Life Domains Scale de Baker and Intagliata*

La Satisfaction with Life Domains és un instrument específic breu per persones amb esquizofrènia, que va ser desenvolupat a principis dels anys 80 per a avaluar (Baker and Intagliata, 1982) els programes assistencials per a les persones amb trastorns mentals greus als Estats Units. L'escala es compon de 15 dominis o ítems: llar, veïnat, menjar, vestit, salut, convivents, amics, família, relacions amb altre gent, activitat diària, temps lliure, lleure, serveis en el lloc de residència, situació econòmica i lloc de residència. La persona ha de puntuar cada un d'aquests ítems de l'1 al 7 en una escala analògic-visual representada amb cares que varien segons l'estat de satisfacció. L'escala va ser traduïda i validada a l'espanyol per Carlson i col·laboradors, mostrant una correlació intraclasse entre 0.51 i 0.83 i una correlació amb la PANSS i l'escala pronòstica de Strauss i Carpenter (Carlson *et al.*, 2009).

#### *1.5.3.6. La Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS)*

La SQLS és un qüestionari específic per a persones amb esquizofrènia, breu (5-10 minuts) i fàcilment aplicable a la pràctica clínica i a la recerca. Va ser dissenyat per Wilkinson i cols. l'any 2000 amb l'objectiu d'avaluar les pautes de tractament. Segons els seus creadors, no pretén substituir les mesures de resultats convencionals, sinó afegir dades durant la presa d'informació en psiquiatria. En la el seu desenvolupament es va comptar amb persones que patien esquizofrènia, per poder tenir molt en compte la seva visió en el contingut dels seus ítems. La seva avaluació va demostrar fiabilitat interna i validesa dels constructes. Conté 30 ítems incorporats en 3 dominis, cada un amb un rang de puntuació de 0 a 100, els quals tracten experiències i preocupacions rellevants per aquest grup de pacients: el domini de la motivació i energia vital, el psicosocial i el dels símptomes i efectes adversos de la medicació. El primer d'aquests està dirigit sobretot a explorar la manca de voluntat per a realitzar tasques i de participació en aspectes positius de la vida. La dimensió psicosocial inclou problemes



emocionals, dificultats per a la socialització i preocupació pel futur. Aquestes dues dimensions mostren una forta associació amb les àrees “vitalitat, energia o fatiga” i “salut mental” de la SF-36 (Wilkinson et al., 2000). L’escala ha estat traduïda i validada a l’espanyol (Arraras et al., 2019a). La validació de la traducció va donar uns valors altament positius, ja que el nombre de valors perduts va ser baix, el que probablement indica una alta acceptabilitat, va tenir un efecte terra i sostre molt limitat, amb una bona sensibilitat, i va mostrar una bona validesa convergent i divergent quan es comparava amb l’EuroQoL i la QHOQOLBREF.

#### 1.5.4. Instruments específics comparats amb genèrics en l’esquizofrènia

L’escepticisme al voltant de l’ús d’escala genèriques per a avaluar la QV en l’esquizofrènia ha portat als professionals de la salut mental a utilitzar de manera preferent escales específiques. Alguns, fins i tot, es mostren reticents a agrupar els resultats provinents dels diferents ítems de les escales específiques multidimensionals, doncs són d’índole molt diversa. Per contra, defensen la seva anàlisi i interpretació per separat.

Tot i així, l’ús dels qüestionaris d’autoavaluació de QV genèrics i basats en preferències està molt generalitzat en el context de les anàlisis Cost-Utilitat (CUA, de l’anglès, anàlisis de cost-utilitat). L’EQ-5D és una de les mesures preferents en la majoria de les avaluacions econòmiques dels tractaments i els programes en salut mental. Les guies del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), per exemple, estipulen rotundament l’aplicació de l’EQ-5D en els estudis de rendibilitat de les tecnologies seleccionades en el sistema sanitari del Regne Unit. No obstant, no hi ha un consens similar en recerca ni en la pràctica clínica de l’esquizofrènia que identifiqui el millor o millors instruments.

Un dels avantatges més importants, doncs, de les escales genèriques basades en preferències és que generen índexs únics que permeten fer estudis comparatius de les intervencions en salut entre diferents àrees i, per tant, són útils durant la presa de decisions. Per altra banda, com ja s’ha comentat, els instruments genèrics són multidimensionals; d’aquesta manera, donen una idea més global de la salut del pacient. Tanmateix, poden no ser suficientment sensibles davant la complexitat dels trastorns mentals i, per tant, no proporcionen una representació prou especialitzada de la QVRS d’aquests pacients, podent passar per alt algunes de les seves inquietuds i problemes. De fet, alguns autors fins i tot opinen que tant la SF-6D com l’EQ-5D estan enfocades al funcionament i a les malalties físiques. En conseqüència,

atribueixen una importància desproporcionada al dolor i a la discapacitat en comptes d'interrogar molts dels aspectes de la QV que els propis pacients consideren rellevants, com ara el control, l'autonomia, l'oportunitat d'elecció, l'autopercepció, la sensació de pertinença i l'esperança o desesperança. És a dir, que aquestes escales genèriques, igual que succeeix amb la majoria d'específiques, han estat dissenyades per investigadors o basades en la literatura, amb poca participació dels propis interessats (apartat 3, "L'autopercepció de la qualitat de vida de les persones que pateixen trastorns mentals") (Whitehead and Ali, 2010; Papaioannou *et al.*, 2011; Connell *et al.*, 2012; Mulhern *et al.*, 2014; Abdin *et al.*, 2019b).

Per aquest motiu, hi ha una sèrie d'alternatives per a millorar els instruments actuals de mesura de la QV. Alguns autors, com Papaioannou i cols., suggereixen la incorporació de dominis addicionals en les mesures genèriques que cobreixin les necessitats específiques per a persones amb problemes de salut mental, o bé derivar instruments específics a partir d'escales de valoració dels símptomes com la PANSS o de valoració de resultats com ara la Clinical Outcomes in Routine Evaluation-Outcome Measure (CORE-OM) (Evans *et al.*, 2000; Trujillo *et al.*, 2016).

En comparació amb els instruments genèrics, l'avantatge principal dels instruments específics és que teòricament han de ser més sensibles a possibles canvis subtils relacionats amb el tractament, i mostren en general una validesa superior dels constructes. Permeten, doncs, fer un seguiment sistemàtic de la simptomatologia, determinar la gravetat de la patologia i comprovar els resultats de la teràpia. No obstant, alguns autors com Boyer i Cramer, assenyalen precisament una manca relativa de sensibilitat dels instruments utilitzats en l'esquizofrènia, degut a que van ser concebuts per a persones amb trastorns crònics diversos, com ara els trastorns psicòtics i afectius. També hi ha dubtes en quant a la seva comparabilitat, i no generen puntuacions que puguin ser utilitzades directament en anàlisi de cost-utilitat. Per a fer-ho, cal mapejar els resultats de les escales específiques en una escala genèrica com l'EQ-5D. Tampoc està clar si l'ús d'una sola escala específica és suficient per a obtenir una visió holística de la QVRS en poblacions amb trastorns mentals com l'esquizofrènia. Finalment, les escales específiques també han estat criticades pel seu nombre de ítems, doncs solen ser molt més llargues que les genèriques, el que limita la seva utilització en la rutina assistencial diària.

En un estudi comparatiu recent entre l'escala genèrica HUI3 i l'específica per l'esquizofrènia SQLS, es va trobar que totes dues estaven associades a la gravetat dels

síntomes de l'esquizofrènia segons l'escala PANSS, mentre que només la HUI3 ho estava a la comorbiditat psiquiàtrica (Abdin *et al.*, 2019a; Seow *et al.*, 2019). És a dir, que tant les escales genèriques com les específiques podrien ser útils per detectar el deteriorament de la QV degut a alguns dels símptomes de l'esquizofrènia. Tot i això, la SQLS semblava ser més sensible al factor "depressió" de l'escala PANSS i, en canvi, la HUI3 seria una escala més sensible per a mesurar-ne el factor "cognitiu", i també, com hem dit, a l'empitjorament de la QV a causa de les comorbiditats psiquiàtriques i mèdiques en les persones. Un altre dels resultats importants de l'estudi, va ser la correlació moderada entre les dues escales testejades en una cohort de persones amb esquizofrènia, la qual cosa confirma l'existència de constructes diferents en les dues. De fet, els catalitzadors de la discrepància entre les puntuacions obtingudes amb ambdues escales van resultar ser el factor "depressió" de l'escala PANSS i els factors sociodemogràfics "ètnia" i "ocupació". Dit d'una altra manera, els canvis en la puntuació del factor PANSS "depressió" s'associen a un canvi molt major en la puntuació final de la SQLS que en la de la HUI3.

En conclusió, tot i que es prefereixi l'ús d'instruments específics de la QV en l'esquizofrènia i altres trastorns mentals per a la supervisió del tractament i el seu progrés, les escales genèriques poden reflectir millor el deteriorament de la QV degut al quadre clínic global. En general, doncs, els dos tipus d'instruments tracten aspectes complementaris de la QVRS i, per tant, s'aconsella utilitzar-los junts sempre que sigui possible (Bobes and A-Portilla, 2005; Whitehead and Ali, 2010; Papaioannou *et al.*, 2011; Boyer *et al.*, 2013; Mulhern *et al.*, 2014; Seow *et al.*, 2019).

## 1.6. Factors que influeixen en la QVRS en l'esquizofrènia

S'ha demostrat que la QVRS de les persones amb esquizofrènia és significativament pitjor que la de la població general. Per tal d'entendre quins són els principals motius d'aquesta diferència, nombrosos estudis han examinat la influència de diferents factors en la QV. Els factors que s'han trobat més significatius són els sociodemogràfics, en especial el gènere, el funcionament social, els símptomes, les necessitats no cobertes, la consciència de malaltia, l'estigma, la personalitat, les comorbiditats i els efectes secundaris dels medicaments (Ruggeri *et al.*, 2005; Dolan *et al.*, 2008; Connell *et al.*, 2012). La diversitat de resultats entre els

estudis és gran, fenomen esperable atesa la variabilitat dels continguts dels diferents qüestionaris que avaluen la QV.

#### 1.6.1. Gènere

Les diferències de gènere han estat àmpliament estudiades en l'esquizofrènia, però encara existeixen nombrosos aspectes polèmics (Riecher-Rössler *et al.*, 2018). Les troballes en que existeix més consens és en l'edat d'inici més tardana de les dones i en l'efecte protector dels estrògens. També sembla que les dones tenen un millor funcionament social i, potser fins a la menopausa, un millor curs del trastorn (Ochoa *et al.*, 2012).

En l'esquizofrènia, i també en la població general, s'ha observat que les dones tenen, en general, una pitjor QV que els homes (Xiang *et al.*, 2012; Colillas-Malet *et al.*, 2020). Tanmateix, en alguns d'aquests estudis la pitjor QV estava relacionada més amb la QVRS física que amb la mental. Altres estudis, però, sí que troben que les dones presenten una pitjor QV que els homes respecte als àmbits emocionals (Bonsaksen, 2012). D'altres no en troben de diferències de gènere en QV (Sevilla-Llewellyn-Jones *et al.*, 2017).

Les diferències entre homes i dones, tan sigui de funcionament social com de QV, han estat majoritàriament atribuïdes a diferències en edat d'inici de la malaltia. El trastorn té una edat d'inici més precoç en els homes, i una edat d'inici més precoç s'associa a una pitjor evolució (augment del nombre d'hospitalitzacions i del risc de suïcidi, pitjors resultats educatius i professionals, i dèficit cognitiu i funcional a nivell social) (Ochoa *et al.*, 2012; Riecher-Rössler *et al.*, 2018). Per tant, l'edat d'inici més precoç sembla estar inversament relacionada amb la QV. Però les diferències entre homes i dones poden ser degudes a d'altres factors, com per exemple un predomini de simptomatologia depressiva i ansiosa en dones. Podria ser, fins i tot, que la influència d'una edat d'inici precoç fos diferent en homes i en dones. En un article recent de Rotstein i cols. (Rotstein *et al.*, 2018) realitzat a Israel, es va determinar que la QV (segons una versió reduïda del qüestionari Lancaster Questionnaire Life Quality Profile) i l'edat d'inici de l'esquizofrènia estaven associades de manera significativa, però la naturalesa d'aquesta associació era diferent entre homes i dones. En els homes una edat d'inici precoç estaria associada a una pitjor QV, però en les dones seria l'edat d'inici tardana la que estaria associada a una pitjor QV. Els autors indiquen que en els seus treballs les dones amb una edat d'inici més

tardana tenien un major nombre de símptomes negatius, el que atribueixen a la desaparició del rol dels estrògens. En els homes, la QV és millor en aquells pacients diagnosticats més tardanament. Aquesta correlació positiva podria ser deguda a una major probabilitat de retenir els avantatges socials adquirits durant la vida de la persona abans de l'inici del trastorn.

### 1.6.2. Altres factors sociodemogràfics

Tradicionalment s'ha donat importància a d'altres factors sociodemogràfics com a determinants de la QV, com per exemple l'edat, l'estat civil, el lloc de residència, o els ingressos. L'edat és un important determinant de la QV en totes les persones, atès que amb l'edat augmenta la discapacitat, disminueix la xarxa social i sovint hi ha problemes econòmics (Netuveli *et al.*, 2006). Amb tot, en l'esquizofrènia la influència d'aquesta variable està mediatitzada pel rol de l'edat d'inici del trastorn i el temps d'evolució, doncs no és infreqüent que amb el curs de la malaltia disminueixin les recaigudes (Eaton *et al.*, 1992; Y.-T. *et al.*, 2010; Rotstein *et al.*, 2018).

El 2005, Ruggeri i cols. van elaborar un estudi sobre el valor predictiu dels factors sociodemogràfics, entre d'altres, en la QV subjectiva i objectiva d'una mostra de persones amb diferents trastorns mentals. Els participants van ser enquestats després de 2 i 6 anys per tal d'identificar els factors de predicció de cadascun dels dominis de l'escala de Lancashire Quality of Life Profile, que valora tant les circumstàncies objectives de la seva vida (treball, ingressos, activitats de lleure, amics, lloc on viu, discapacitat física, patir violència, entre d'altres) com el grau de satisfacció personal (avaluació subjectiva). A més de ser dona, el fet de no estar casada, l'edat avançada, un nivell educatiu més baix i una major discapacitat s'associaren a una pitjor QV objectiva. Per altra banda, les variables relacionades amb una millor satisfacció amb la vida van ser la simptomatologia ansiosa i depressiva, l'autoestima, i la satisfacció amb l'atenció mèdica rebuda. Per tant, sembla que el patró de predicció és diferent segons si és tenen en compte els dominis de QV objectiva o subjectiva (Ruggeri *et al.*, 2005). En un altre estudi també recent amb una cohort de 68 persones amb esquizofrènia tractades a Asturias, les troballes són semblants. Els autors van realitzar una avaluació de la mostra amb l'escala QLS de Heinrichs, Hanlon i Carpenter (1984) i la WHOQoLBREF (Harper *et al.*, 1998). Van trobar resultats diferents en els predictors de QVRS mesurats amb la WHOQoLBREF i del funcionament mesurats amb la QLS. Respecte el primer, els predictors de millor QV foren viure amb la família d'origen i tenir més

xarxa social i funcionament social. Respecte l'escala QLS, els predictors més importants de millor funcionament foren viure en un entorn urbà i un inici de la malaltia més tard (Gómez *et al.*, 2017). Estudis comparatius han demostrat també una millora de la QV dels i les pacients després de ser donats d'alta de centres hospitalaris i traslladats a entorns d'atenció comunitària (Hansson, 2006; Guedes de Pinho *et al.*, 2018).

La rellevància dels factors sociodemogràfics pot variar en funció de variables contextuais. En la seva revisió d'estudis sobre QVRS, Alshowkan i cols. van analitzar l'origen de diferències entre QVRS i diferents factors sociodemogràfics, en diferents estudis. Aquests autors van concloure que la rellevància d'aquests factors sociodemogràfics i socials en la QV en l'esquizofrènia i el sentit amb el qual hi interaccionen, pot variar en funció de l'àrea geogràfica i, per tant, de variables com la cultura, l'homogeneïtat de la societat, el rol tradicional de la família, les normes locals, l'estil de vida, l'economia i la disponibilitat de serveis de salut mental en les poblacions analitzades. Específicament, van trobar resultats inconsistents especialment a nivell de l'educació i el sexe. Mentre que, a la Xina, les dones tenien una pitjor QV, al Brasil sembla que aquest és un factor predictiu positiu. Els autors dels corresponents estudis argumenten que hi ha motius socials i culturals darrera d'aquesta discrepància. A la Xina, les dones amb esquizofrènia pateixen una forta discriminació. Al Brasil, les dones solen mantenir-se ocupades amb tasques domèstiques, al contrari que els homes, que romanen a casa sense cap tipus de responsabilitat degut al seu trastorn mental. Per contra, l'ocupació, els nivells alts d'ingressos, el recolzament social, viure amb la família i estar casat, tendeixen sempre a correlacionar-se amb una QV més alta d'un país a l'altre, tot i diferències quantitatives. Segons els mateixos autors, a Catalunya, en el treball de Duñó i cols. (Duñó *et al.*, 2001), es va trobar que els enquestats es mostraven més satisfets en les àrees d'habitatge i relacions familiars comparats amb els d'altres estudis, probablement per l'existència d'una estructura familiar tradicional on les famílies constitueixen l'eix fonamental d'acompanyament (Alshowkan *et al.*, 2012).

### 1.6.3. Funcionament personal i social

El funcionament personal i social són dos dels factors que mostren una major correlació amb la QVRS de les persones que pateixen esquizofrènia. Una revisió recent de Nevarez-Flores i

col·laboradors (2019) que va incloure 40 estudis, van trobar una alta correlació entre funcionament social i QV en persones amb esquizofrènia. Les correlacions amb les mesures objectives de QV eren superiors a les de les mesures subjectives, fet esperable doncs les mesures objectives solen incloure el funcionament. La força de l'associació depenia de l'instrument específic que s'havia fet servir i era superior, en general, pels dominis socials de la QV.

Tanmateix, hi ha una alta relació entre els símptomes negatius presents en l'esquizofrènia, el funcionament de la persona i la QV. Els símptomes negatius estan directament relacionats amb el funcionament global i ambdós afecten també les seves relacions socials, provocant una manca d'enllaços interpersonals, solitud i una sensació general d'aïllament. De fet, la American Psychiatric Association (APA) considera la disfunció social un criteri principal de diagnòstic de l'esquizofrènia. En un estudi prospectiu, revisat en l'article de Dziwota i cols. (Dziwota *et al.*, 2018), dut a terme amb persones amb esquizofrènia hospitalitzades per primer cop, es va poder confirmar que la intensitat dels símptomes segons l'escala PANSS també correlacionava de manera inversa amb el funcionament social. En la mateixa línia, en l'estudi de Siegrist i cols. (Siegrist *et al.*, 2015) amb una cohort de pacients europeus molt extensa, va observar que la manca de contacte social és un factor predictiu d'empitjorament dels símptomes negatius i d'un pitjor funcionament psicosocial i QV. En aquest estudi, a més, l'estigma, un factor important com veurem més a baix, sumat a l'aïllament social d'aquestes persones, dificulta la seva recuperació i reincorporació social i laboral.

#### 1.6.4. Símtomes

Hi ha una quantitat important de treballs que estudien l'impacte del símptomes del trastorn en la QVRS. Una metanàlisi realitzat per Eack i Newhill (Eack and Newhill, 2007) recull les dades de 56 estudis sobre la relació entre la QV en l'esquizofrènia i els símptomes psicòtics positius (al·lucinacions, deliris i trastorns de la conducta, el llenguatge, el pensament i el moviment), els negatius i els psicopatològics generals (entre els que es troben els afectius, com depressió i ansietat). Els autors van trobar que l'impacte dels símptomes no era molt gran, i els que tenen una major contribució eren els símptomes de psicopatologia general, especialment l'ansietat i la depressió. L'impacte dels símptomes positius i negatius, en canvi, variava en funció del subgrup de pacients. Mentre que tots dos tipus són rellevants en pacients no hospitalitzats,

els positius només influeixen dèbilment en la QV durant les primeres fases de la malaltia i especialment, en persones en institucions.

Més enllà de l'anterior metanàlisi, altres estudis posteriors adreçats a aquesta qüestió també mostren importants variacions en la magnitud i naturalesa de la relació entre els símptomes i la QV en l'esquizofrènia. Aquests estudis en conjunt també troben que els símptomes negatius i psicopatològics generals (sobretot la depressió), s'associen a una pitjor QV més consistentment que els positius. Entre els símptomes negatius, sembla ser que els de tipus motivacionals (apatia, abúlia, anhedònia i associabilitat) tenen un impacte més important que els expressius (alògia i afectivitat baixa) (Galuppi *et al.*, 2010; Karow *et al.*, 2014; Siegrist *et al.*, 2015; DeRosse *et al.*, 2018; Dziwota *et al.*, 2018; Hasan, 2019).

La magnitud en què els símptomes interfereixen en la vida del pacient varia en funció de múltiples factors (família, entorn, cultura...). També sembla que la influència dels símptomes positius i negatius en la QV pot estar mediada per l'estrès i preocupació que provoquen, més fins i tot que per la seva influència directa.

Com hem esmentat anteriorment, no obstant, sovint és difícil poder establir diferències entre els diversos factors per l'alta interrelació que hi ha entre ells: els símptomes negatius determinen en molts casos el funcionament social, i tant els símptomes negatius com el deteriorament neuropsicològic són els millors factors predictor del curs del trastorn (Galuppi *et al.*, 2010; Ojeda *et al.*, 2012; Hasan, 2019).

Les diferències de resultats en la correlació entre QV i símptomes en els estudis, poden ser degudes a diversos factors com ara, la fase de la malaltia (aguda vs. crònica) i altres característiques clíniques i sociodemogràfiques dels participants de l'estudi, així com el tipus d'escala utilitzada. En general, en comparació amb la població de pacients amb trastorn persistent, l'impacte del símptomes és major durant les primeres fases de l'esquizofrènia. En canvi, és menor en persones hospitalitzades, doncs les unitats psiquiàtriques són percebudes com a segures per les persones simptomàtiques i menys disruptives pel que fa la capacitat d'assolir les seves necessitats (Eack and Newhill, 2007).

L'instrument de mesura de la QV, atesa la complexitat del concepte, també pot contribuir a l'heterogeneïtat dels resultats, doncs cada instrument posa l'interès en aspectes diferents. A més, hi ha relativament pocs estudis fins a avui que hagin investigat la relació entre



els símptomes i la QV per mitjà d'escala específiques per a l'esquizofrènia (Eack and Newhill, 2007; Galuppi *et al.*, 2010; Zeng *et al.*, 2015). Un exemple de la dificultat d'estudiar aquesta relació és que algun estudi ha criticat les escales de QV que se centren en la valoració subjectiva perquè està molt influït per la simptomatologia depressiva (Katschnig, 1997), mentre que d'altres han criticat les mesures objectives de QV perquè no les han trobat gaire correlacionades amb la simptomatologia clínica (Huppert *et al.*, 2001).

En resum, els símptomes depressius i ansiosos són els determinants més importants de QVRS però no es disposa encara d'una visió coherent i uniforme sobre els altres símptomes, la seva influència en la QV, i per a quin perfil de pacient tenen més impacte. L'homogeneïtzació de les mostres de participants i el consens en relació al concepte i les mesures de QV emprades, podrien contribuir a una descripció més concisa (Eack and Newhill, 2007; DeRosse *et al.*, 2018).

#### 1.6.5. Tractament farmacològic

Pel que fa als fàrmacs antipsicòtics, aquests interaccionen de manera molt diversa amb els símptomes, les capacitats cognitives i, de manera general, amb la QV del pacient, tant de manera favorable per la seva acció sobre els símptomes, com desfavorable a través dels seus efectes extrapiramidals (Davis *et al.*, 2003). Els antipsicòtics de segona generació semblen provocar una millora més substancial de la QV que els de primera generació, en gran part degut a un menor nombre d'efectes secundaris (Davis *et al.*, 2003; Cardoso *et al.*, 2005; Karow *et al.*, 2014; DeRosse *et al.*, 2018). Amb tot, el rol dels tractaments farmacològics és limitat, doncs amb els tractaments disponibles actualment, es calcula que aproximadament un 50% de les persones amb esquizofrènia aconseguen una remissió dels símptomes. No obstant, aquesta fita no garanteix un retorn a un funcionament i QV desitjats. Així, es calcula que només un 15%-25% del total de pacients ho aconsegueix (Eack and Newhill, 2007; Connell *et al.*, 2012; Karow *et al.*, 2014; Rathee *et al.*, 2018).

#### 1.6.6. Xarxa social

La xarxa i el recolzament social són importants determinants de la QV en totes les persones (Helgeson, 2003) i també en les persones amb trastorns mentals (Portugal *et al.*, 2016). El recolzament social pot definir-se tenint en compte diferents aspectes: freqüència dels contactes, la mida de la xarxa social establerta i la qualitat de les relacions que la componen

(tipus d'interaccions amb altres persones i satisfacció percebuda). Una millor QVRS s'associa a persones més integrades i satisfetes a nivell social, amb millors habilitats comunicatives i amb les competències necessàries per a viure de manera autònoma. S'ha comprovat també que un nombre major d'amistats hi contribueix només de manera moderada, mentre que les interaccions socials negatives hi correlacionen de manera oposada i intensa, molt especialment si aquestes es perceben com a estigmatitzants per part de l'individu (Hansson, 2006; Gómez *et al.*, 2017; Guedes de Pinho *et al.*, 2018). La integració social també és capaç de minimitzar o maximitzar la influència de l'estrès en la QVRS (Portugal *et al.*, 2016).

#### 1.6.7. Estigma i auto-estigma

L'estigma percebut per les persones amb un trastorn mental greu esta associat a una pitjor percepció de la QVRS (Staring *et al.*, 2009; Sibitz *et al.*, 2011). En la revisió sistemàtica i metanàlisi de Connell i cols. (2012) comentada anteriorment (apartat 4, "L'autopercepció de la qualitat de vida de les persones que pateixen trastorns mentals"), es va detectar que el perjudici de la societat cap a les persones que pateixen un trastorn mental té efectes perjudicials en la majoria dels seus dominis vitals, incloent les relacions, la feina i la carrera professional, l'oci i la planificació del futur. L'estigma sembla també tenir un rol moderador entre consciència de malaltia, adherència al tractament i QVRS: les persones amb bona consciència de malaltia i que no se senten estigmatitzades tenen la millor QV; les persones que tenen una mala consciència de malaltia se solen sentir estigmatitzades i tenen una mala QV, però la pitjor QV la tenen les persones amb bona consciència de malaltia que se senten estigmatitzades. Aquest estudi posa de manifest la relació entre estigma, consciència de malaltia i tractament (Staring *et al.*, 2009). Un treball recent de Garcia-Mieres i cols. (García-Mieres *et al.*, 2020), mostra resultats addicionals sobre aquesta hipòtesi, afegint-hi el rol dels símptomes depressius.

D'acord amb la recerca duta a terme per Lien i cols. (Lien *et al.*, 2018), la relació entre l'autoestigma, la percepció cognitiva del seu trastorn i l'adherència al tractament és complexa. Per una banda, la percepció cognitiva sobre el propi trastorn pot permetre a la persona entendre millor els símptomes i limitacions derivades del seu trastorn i reconèixer la necessitat de teràpia, però també contribueix a la internalització de l'estigma creat per la societat, que alimenta el pensament negatiu vers el tractament i redueix l'adherència. Finalment, la QV subjectiva també

pot ser influenciada per certs trets de personalitat: l'extraversió, la complaença, la resiliència i l'autodirigència (de manera positiva), i els nivells de neuroticisme i d'elusió de situacions que poden ser perjudicials (de manera negativa) (Hanson *et al.*, 2011; Wartelsteiner *et al.*, 2016; Lien *et al.*, 2018).

Els resultats d'un estudi d'Staring mostren que l'efecte de l'estigma pot ser divers i, de fet, planteja una disjuntiva entre les necessitats de les persones amb trastorns mentals i les seves aspiracions socials. Per una banda, l'acceptació de l'estigma mitjançant l'autoidentificació com a pacient psiquiàtric, amb tota la sobrecàrrega emocional que això suposa, permet a les persones amb trastorns mentals tenir accés al tractament de les seves necessitats mèdiques i materials bàsiques (tractament, assistència, beneficis socials, etc.). Per l'altra, la negació del rol com a pacients per tal de no ser exclosos socialment i poder mantenir l'autonomia, els allunya del recolzament organitzat i professional que pot contribuir a millorar la seva QV, especialment durant els episodis aguts de la malaltia, quan es fa més costós afrontar les dificultats diàries. Les persones en aquest segon grup poden tenir, per la manca de tractament dels símptomes del seu trastorn, dificultats per a mantenir una vida social estable i saludable, i això repercuteix tant en les seves relacions personals com professionals, podent convergir en una situació de discriminació similar a la del primer grup. Però l'efecte de l'estigma pot ser present en molts altres àmbits de la vida de les persones, com poden ser la feina i les relacions socials. El desig d'optar per un lloc de treball i els beneficis que se'n deriven, es veu obstaculitzat per la por a un agreujament dels símptomes atesa la tensió que representa tenir un lloc de treball. En l'entorn social, moltes persones opten per evitar les relacions i fins i tot, per aïllar-se, per tal de minimitzar l'estrès i l'ansietat resultants, tancant així el cercle viciós de l'estigmatització dels individus amb trastorns mentals. Aquest tipus de mètode d'afrontament, però, impedeix gaudir precisament del recolzament social que hem vist com positiu respecte la QV. Per tant, sigui quina sigui l'estratègia seguida (acceptació o rebuig de l'estigma), les dues presenten dificultats, ja que posen en compromís les seves necessitats bàsiques i/o fan reduir les seves expectatives i aspiracions per mitjà d'una adaptació psicològica a la baixa, tal i com proposa el model de Calman (apartat 1, "Qualitat de vida, qualitat de vida relacionada amb la salut i qualitat de vida en psiquiatria").

### 1.6.8. Necessitats

Les persones amb esquizofrènia tenen necessitats addicionals i sovint no cobertes en comparació amb les persones sanes, especialment les derivades dels símptomes (medicació, habilitats per a fer-hi front, etc.) i d'una major vulnerabilitat i sensibilitat a l'estrès, i requereixen d'un entorn d'acceptació. Algunes persones amb trastorns mentals greus pateixen també dèficits en habilitats socials i cognitives, i unes dificultats d'integració laboral que dificulten l'assoliment d'una QV adequada. Totes aquestes són necessitats d'atenció que en molts casos no estan cobertes. Les necessitats no cobertes tenen una rellevància important en les persones amb esquizofrènia (Ochoa *et al.*, 2003). En l'estudi d'Ochoa i cols. també troben que la qualitat de vida estava relacionada amb les necessitats no cobertes detectades per l'usuari/a (Ochoa *et al.*, 2003b). En un article de 2005 amb persones amb esquizofrènia de 5 centres europeus diferents, Becker i cols. (2005) van proposar que les necessitats rellevants en la QV varien segons el nivell de funcionament global a causa de, novament, un procés d'adaptació. En aquest estudi, els nivells de funcionament baix, mitjà i alt es van definir en funció de l'ocupació (més aturats en el primer subgrup) i de l'habitatge (més persones vivint soles i sense cònjuge en el primer subgrup). Segons els resultats d'aquest estudi, la QV s'incrementa com més alt és el nivell de funcionament de la persona, i això ve acompanyat d'una disminució de les necessitats no cobertes en general, tant de les relacionades amb la malaltia (síntomes psicòtics, distrès, informació), com de les no relacionades (alimentació, activitats de la vida diària, beneficis diversos). Tanmateix, tot i que els dos tipus de necessitats són importants per a entendre la QV de les persones amb un nivell de funcionament baix, només les necessitats no relacionades amb la malaltia semblen modular la QV de les persones amb un nivell mig i alt. Aquest efecte podria ser un reflex del canvi de perspectiva del pacient, pel que fa la importància relativa de les seves necessitats bàsiques dependent del nivell de funcionament (Katschnig, 2000; Becker *et al.*, 2005; Connell *et al.*, 2012, 2014; Dziwota *et al.*, 2018).

### 1.6.9. Altres característiques de la persona

#### 1.6.9.1 Autoestima

L'*autoestima* i altres constructes relacionats amb un mateix són altres aspectes centrals pel que fa els determinants de la QV, doncs sorgeixen dels pensaments i creences que la persona

considera certes sobre si mateixa i, a més, exerceixen com a dominis de recuperació subjectius del pacient (Wartelsteiner *et al.*, 2016). L'autonomia, el control sobre un mateix entès com àrea específica de destresa, l'esperança, el sentit de la coherència, l'autoeficàcia i l'autoestigma són mediadors importants de l'autopercepció de la QV.

#### 1.6.9.2 Estratègies d'afrontament

Les *estratègies d'afrontament* modulen la relació entre els símptomes psicòtics i la QV, doncs ajuden a gestionar els factors d'estrès i el trastorn emocional. En un article recent publicat per Hasan i cols. (Hasan, 2019), es van examinar diverses variables i la seva possible influència sobre la QV de 157 persones amb esquizofrènia a Jordània. Entre aquestes, les estratègies d'afrontament negatives (aïllament social, resignació i auto-compassió) van correlacionar-hi de manera inversa, mentre que les positives (desvaloració, distracció i control de l'estrès) van fer-ho de manera directa (López-Navarro *et al.*, 2018).

En general, però, les estratègies d'afrontament en l'esquizofrènia poden estar afectades pels símptomes psicòtics i el deteriorament cognitiu. Amb certa freqüència, les persones amb esquizofrènia escullen estratègies inefectives, com l'aïllament social o evitació de la situació. L'ansietat s'ha considerat sovint secundària als símptomes psicòtics, però també existeix en moltes persones un tipus d'ansietat primària que pot estar associada a recaigudes i rehospitalitzacions. Per tant, la millora en la gestió de l'ansietat podria tenir un efecte beneficiós sobre el curs del trastorn, i secundàriament sobre la QV. Buonocore i cols. van mostrar els bons resultats de l'aplicació d'un programa de tractament combinat de l'ansietat i el dèficit cognitiu, per tal de desenvolupar les estratègies adaptatives, millorar les dificultats de la parla i la comunicació i promoure les habilitats d'interacció social del pacient amb esquizofrènia, no hospitalitzat i estable (Buonocore *et al.*, 2017).

#### 1.6.9.3 Consciència de malaltia

Es calcula que un 50%-80% de les persones amb esquizofrènia presenten una manca de *consciència de malaltia*. Aquest pot ser considerat un recurs d'afrontament, per tal d'evitar la forta preocupació i pèrdua d'autoestima que generen els símptomes. Això provoca una paradoxa: les persones amb una bona consciència de malaltia solen reportar una preocupació major pel seu estat de salut i un benestar menor, sobretot degut als símptomes depressius

(Davis *et al.*, 2020). Curiosament, afegint la cronicitat de la malaltia a la paradoxa de l'efecte de la consciència de malaltia, s'ha observat que les persones amb més anys d'evolució del trastorn són més proclius a la depressió relacionada amb el grau de consciència de malaltia que aquelles que es troben en les primeres fases. Aquest fet duu el nom de "desmoralització crònica". Tot i això, hi ha alguns autors que argumenten que la manca de consciència de malaltia s'associa més aviat als processos d'internalització i estigma de les persones amb esquizofrènia (tot contribuint al risc de depressió), i també a una adherència insuficient a la medicació o a la psicoteràpia. Atenent a la participació de tots aquests factors, la qüestió de la implicació de la consciència de malaltia en la QV en l'esquizofrènia encara no ha estat esclarida. De nou, aquí tenim l'efecte de la diversitat de les escales utilitzades en els estudis (Rathee *et al.*, 2018; Arraras *et al.*, 2019b; Hasan, 2019).

#### 1.6.9.4 Capacitat d'introspecció

La capacitat d'introspecció o *insight*, entesa com l'habilitat de reflexionar sobre les experiències i pensaments d'un mateix, tot acceptant l'opinió i ajuda dels altres, també té un rol en la QV. Tot analitzant en profunditat la correlació entre la capacitat d'introspecció i la QV en pacients de l'Índia amb esquizofrènia i al·lucinacions auditives, Rathee i cols. van identificar influències diverses. Aquests autors diferencien entre autosuggestió (capacitat de percebre la imprecisió de les experiències psicòtiques i d'acceptar l'opinió externa) i autoconvenciment (confiança absoluta en la percepció actual i sistema de creences), essent la capacitat d'introspecció, i la consciència de malaltia màxima quan l'autosuggestió és alta i l'autoconvenciment baix. Les persones amb un elevat nivell d'autosuggestió, per sobre de l'autoconvenciment, tindran una millor QV, probablement perquè la primera determina amb més força l'individu a estar més obert a explicacions alternatives a les seves experiències, i per a actuar amb més cautela en entorns socials, millorant les seves relacions i funcionament general. Contràriament, posseir un autoconvenciment superior podria nodrir les creences falses i causar majors dificultats de relació (Rathee *et al.*, 2018).

Un treball de Sevilla-Llewellyn-Jones y cols. (2017) mostra la rellevància dels trets de personalitat en la QVRS. En aquest treball, els autors van entrevistar una mostra de 81 persones que patien una psicosis d'inici recent. Aquests individus van ser avaluats amb l'Inventori

multiaxial de Millon, l'escala PANSS i l'escala de WHOQoLBREF de QV. Sevilla-Llewellyn-Jones i cols. primer van analitzar la influència dels símptomes en la QV. Van trobar que els símptomes negatius estaven associats a una pitjor QVRS en els dominis físic, psicològic i social de la WHOQoLBREF; i que els símptomes de desorganització estaven associats a una pitjor QV en el domini físic. Respecte els trets de personalitat, els autors van trobar que les persones amb trets esquizoïdes de la personalitat tenien una puntuació menor en els dominis físic, psicològic i social de la QVRS, i que els individus amb trets depressius presentaven una puntuació menor en el domini psicològic. En canvi, en les persones amb trets histriònics, la puntuació de la QVRS en els dominis psicològic i social era més alta. També era més alta la puntuació en el domini físic de les persones amb trets narcisistes.

#### 1.6.9.5 Capacitats cognitives

Certament, la consciència de malaltia i les *capacitats cognitives* de l'individu poden influir tant en l'impacte dels símptomes psicòtics positius com en els negatius i en la psicopatologia general, així com en les capacitats de resolució de conflictes i estratègies d'afrontament. Així, tot i que el vincle entre els símptomes cognitius i la qualitat de vida també és controvertit, el seu impacte en el funcionament del pacient sembla estar clar. D'acord amb diversos autors, el millor paràmetre cognitiu que prediu la capacitat funcional (i de fet, també la qualitat de vida) de les persones amb esquizofrènia és la velocitat de processament, és a dir, el temps requerit per a dur a terme una activitat cognitiva mental o psicomotora. Ojeda i cols. (Ojeda *et al.*, 2012) van observar que la influència de la velocitat de processament en la qualitat de vida està supeditada a l'edat del pacient (major a edats joves) i als símptomes negatius. Per una banda, les persones amb una gravetat elevada d'aquests símptomes van reportar una pitjor qualitat de vida, amb total independència de la velocitat de processament. En comparació, en aquells amb una afectació menor, la influència de la velocitat de processament sobre la qualitat de vida va veure's triplicada. En una altra investigació, Sum i cols. (Sum *et al.*, 2018) van trobar que, en els pacients amb síndrome deficitària en l'esquizofrènia, l'abast dels dèficits cognitius és més extens i la qualitat de vida és pitjor que en aquelles persones amb esquizofrènia sense aquesta síndrome, la qual es caracteritza per uns símptomes negatius primaris i perdurables. L'àmbit on la diferència és més pronunciada és la de la fluïdesa semàntica, i això podria constituir una explicació al per què de la pobresa dels discurs observada en pacients amb síndrome deficitària.

#### 1.6.10. Comorbilitats

Al voltant del 50% de les persones amb esquizofrènia pateixen com a mínim una comorbiditat física o psiquiàtrica. De fet, la multimorbiditat física i mental és més elevada en persones amb esquizofrènia, trastorn depressiu major i trastorn bipolar que en pacients amb altres trastorns mentals. La síndrome metabòlica, la diabetes i les malalties cardiovasculars són altament prevalents en el conjunt de persones amb trastorns mentals greus, augmentant la taxa de mortalitat prematura. Per altra banda, la multimorbiditat psiquiàtrica està associada al deteriorament social, intents de suïcidi, ús de múltiples medicaments i, en termes generals, a una pitjor QV.

Un grup de persones amb trastorns especialment greus és el que presenta el doble diagnòstic de trastorn mental i trastorn d'abús de substàncies, simultàniament. Aquestes persones solen presentar una simptomatologia psicòtica més greu i un funcionament social i vocacional més deficient, en comparació amb les persones que només pateixen esquizofrènia (Katschnig, 2006; Wartelsteiner *et al.*, 2016). A partir de dades extretes de l'estudi CATIE per a l'anàlisi de diferents fàrmacs antipsicòtics, Bhalla i cols. (Bhalla *et al.*, 2018) van comparar la QV, el funcionament, la gravetat dels símptomes i les capacitats cognitives entre 4 grups de persones amb esquizofrènia amb nivells de multimorbiditat creixent. Segons els resultats, la QV disminueix progressivament d'un grup a l'altre en aquest ordre: persones amb esquizofrènia únicament, persones amb comorbilitats psiquiàtriques, relacionades amb l'abús de substàncies, i persones amb tots dos tipus de comorbilitats. En definitiva doncs, la QV empitjora conforme augmenten les comorbilitats psiquiàtriques, sobretot quan aquestes es combinen amb el trastorn d'abús de substàncies (Medeiros-Ferreira *et al.*, 2016; Bhalla *et al.*, 2018; Seow *et al.*, 2019). Finalment, la multimorbiditat també té implicacions en el tractament farmacològic, doncs la necessitat de polifarmàcia implica un augment dels efectes adversos pels pacients, en detriment de la seva QV, i també un augment de les despeses sanitàries (Katschnig, 2000, 2006; Wartelsteiner *et al.*, 2016).



## 1.7. Justificació del present treball

De fa anys s'està produint un canvi dins la psiquiatria i la salut mental, amb una modificació del rol de les persones que pateixen aquests trastorns. Des d'un tractament centrat en el símptomes, estem passant a una preocupació per la QV i la recuperació de la persona. Això implica que hem de ser capaços d'entendre de què depèn la QV i com la podem millorar.

En paral·lel a aquest moviment, l'administració sanitària utilitza cada cop més la QV com una mesura per a prendre decisions de planificació sanitària i sobre els tractaments dels diferents trastorns. Les mesures de QV que utilitzen per a prendre aquestes decisions són qüestionaris que es poden aplicar a un conjunt ampli de trastorns, però que han estat criticats en al camp de la salut mental.

Per tant, és necessari aprofundir en la comprensió dels determinants de la QV en les persones amb esquizofrènia, i el valor que tant les escales genèriques com les específiques tenen per a mesurar aquesta QV.

## 2. HIPÒTESIS

1. Les dones que pateixen esquizofrènia i estan en estabilitat clínica tenen una pitjor qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS) que els homes, mesurada tant per escales genèriques com específiques.
2. La major gravetat de símptomes negatius està associada a una pitjor QVRS, mesurada tant per escales genèriques com específiques.
3. La major gravetat de símptomes positius està associada a una pitjor QVRS, mesurada tant per escales genèriques com específiques.
4. L'escala específica de qualitat de vida Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS) és més sensible a l'impacte dels símptomes positius i negatius que les escales de QV genèriques SF-36 i EuroQoL.
5. La millora dels símptomes negatius està associada a una millora de la QVRS, mesurada tant per escales genèriques com específiques.
6. La millora dels símptomes positius està associada a una millora de la QVRS, mesurada tant per escales genèriques com específiques.
7. Existeix una relació directa entre la mesura de la QVRS en persones amb esquizofrènia avaluada amb les escales genèriques de QV SF-36 i EuroQoL i l'escala específica SQLS.



### 3. OBJECTIUS

1. Descriure les diferències de gènere en Qualitat de Vida relacionada amb la Salut (QVRS), mesurada amb l'escala de QV específica Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS) i amb les escales de QV genèriques SF-36 i Euro-QoL en persones que pateixen esquizofrènia i estan en estabilitat clínica.
2. Analitzar com els símptomes clínics influencien la QVRS en persones amb esquizofrènia, mesurada tant amb escales específiques de QV com amb escales genèriques.
3. Analitzar la relació entre les escales genèriques de QV SF-36 i EuroQoL i l'escala específica SQLS en persones que pateixen esquizofrènia i estan en estabilitat clínica.
4. Comparar els símptomes clínics que influencien la QVRS en homes i en dones.
5. Descriure els factors clínics associats amb canvis en la QVRS en persones que pateixen esquizofrènia amb l'escala de QV específica SQLS i amb les escales de QV genèriques SF-36 i Euro-QoL.



## 4. MÈTODES I RESULTATS EN FORMA D'ARTICLES



Article 1: Correlation of Health-Related Quality of Life in Clinically Stable Outpatients with Schizophrenia





# Correlation of Health-Related Quality of Life in Clinically Stable Outpatients with Schizophrenia

This article was published in the following Dove Press journal:  
*Neuropsychiatric Disease and Treatment*

Cristina Domenech<sup>1,2</sup>  
Adriana Pastore<sup>3</sup>  
A Carlo Altamura<sup>4</sup>  
Corrado Bernasconi<sup>5</sup>  
Ricardo Corral<sup>6</sup>  
Helio Elkis<sup>7</sup>  
Jonathan Evans<sup>8</sup>  
Ashok Malla<sup>9</sup>  
Francesco Margari<sup>10</sup>  
Marie-Odile Krebs<sup>10</sup>  
Anna-Lena Nordstroem<sup>5</sup>  
Mathias Zink<sup>11</sup>  
Josep Maria Haro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Parc Sanitari Sant Joan de Déu, CIBERSAM, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Department of Basic Medical Science, Neuroscience and Sense Organs, 'Policlinico' Hospital, University of Bari 'Aldo Moro', Bari, Italy; <sup>4</sup>University of Milan, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy; <sup>5</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; <sup>6</sup>Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales (FETEM), Buenos Aires, Argentina; <sup>7</sup>Departamento e Instituto de Psiquiatria – FMUSP, Sao Paulo, Brazil; <sup>8</sup>Centre for Academic Mental Health, University of Bristol, Bristol, UK; <sup>9</sup>Douglas Mental Health University Institute, McGill University, Montréal, QC, Canada; <sup>10</sup>Service Hospitalo Universitaire, Laboratoire de Physiopathologie des Maladies Psychiatriques, Inserm, Université Paris Descartes, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France; <sup>11</sup>Central Institute of Mental Health, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany and Regional Clinical Centre, Ansbach, Germany

Correspondence: Josep Maria Haro  
Parc Sanitari Sant Joan de Déu - Antoni Pujadas, 42 - 08830 Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain  
Tel +34 93 600 26 85  
Email [jmharo@pssjd.org](mailto:jmharo@pssjd.org)

**Background:** Generic health-related quality of life (HRQoL) scales are increasingly being used to assess the effects of new treatments in schizophrenia. The objective of this study is to better understand the usefulness of generic and condition specific HRQoL scales in schizophrenia by analyzing their correlates.

**Methods:** Data formed part of the Pattern study, an international observational study among 1379 outpatients with schizophrenia. Patients were evaluated with the Mini International Neuropsychiatric Inventory, the Clinical Global Impression-Schizophrenia (CGI-SCH) Scale and the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and reported their HRQoL using the Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS), the Short Form-36 (SF-36), and the EuroQoL-5 Dimension (EQ-5D). The two summary values of the SF-36 (the Mental Component Score and the Physical Component Score, SF-36 MCS and SF-36 PCS) were calculated.

**Results:** Higher PANSS positive dimension ratings were associated with worse HRQoL for the SQLS, EQ-5D VAS, SF-36 MCS, and SF-36 PCS. Higher PANSS negative dimension ratings were associated with worse HRQoL for the EQ-5D VAS, SF-36 MCS, and SF-36 PCS, but not for the SQLS or the EQ-5D tariff. PANSS depression ratings were associated with lower HRQoL in all the scales. There was a high correlation between the HRQoL scales. However, in patients with more severe cognitive/disorganized PANSS symptoms, the SQLS score was relatively higher than the EQ-5D tariff and SF-36 PCS scores.

**Conclusion:** This study has shown substantial agreement between three HRQoL scales, being either generic or condition specific. This supports the use of generic HRQoL measures in schizophrenia.

**Clinicaltrials.gov identifier:** NCT01634542 (July 6, 2012, retrospectively registered).

**Keywords:** schizophrenia, health-related quality of life, epidemiology, persistent symptoms

## Introduction

Schizophrenia is a severe, disabling, stigmatizing and frequently chronic condition which impacts on the social, occupational and everyday functioning of the individuals who suffer from it. Assessing health-related quality of life (HRQoL) in schizophrenia is necessary to understand which aspects of the disorder are meaningful for the patients themselves.

Instruments that measure HRQoL in mental health have been increasingly introduced to clinical practice as a good method to monitor treatment results, functioning, and quality of life.<sup>1,2</sup> Treatment for schizophrenia should aim at improving patients' health-related quality of life (HRQoL), as this may be associated with increased satisfaction with care and higher adherence.<sup>3</sup> Moreover, identifying the factors that are correlated with reduced quality of life is essential

to optimize the treatment and the management of comorbidities. Accordingly, it is necessary to incorporate self-reported HRQoL measures when assessing treatment outcomes among patients with schizophrenia. These HRQoL instruments ask patients to report their perspective on their health status.

There is currently a debate about which measurements better reflect the HRQoL of patients with schizophrenia.<sup>4</sup> HRQoL can be measured either with generic or with condition specific HRQoL scales. Generic scales have been developed to measure HRQoL across different health conditions while condition-specific scales focus on the symptoms and difficulties experienced by individuals presenting a particular health problem.

The capacity of generic HRQoL scales to reliably assess QoL has been questioned.<sup>5,6</sup> In their review of the validity of generic HRQoL measures in schizophrenia, Papaioannou et al.<sup>5</sup> cast doubts upon the EQ-5D and the SF-36, the most frequently used generic HRQoL scales, being sensitive to symptom severity of the disorder. Specifically, when assessing the relationship between HRQoL and positive and negative symptoms of schizophrenia they found ten studies suggesting uncertain or no evidence of an association, whereas only four revealed moderate, to strong, correlations between these symptoms and generic HRQoL measures. They also reported that the correlation of generic HRQoL scales with depression symptoms seemed to be stronger than the correlation of generic HRQoL scales with positive and negative symptoms of schizophrenia. Additionally, previous studies have also provided inconsistent findings on the relationship between generic HRQoL measures and patient functioning: four studies found a strong relationship between HRQoL and functioning<sup>7-10</sup> and four described uncertain or no evidence of such a relationship.<sup>11-14</sup> However, the relative lack of agreement between HRQoL scales and symptom severity and functioning should be expected given that HRQoL covers many more dimensions than these two concepts.<sup>15</sup> In spite of being an extensive and comprehensive review, Papaioannou et al work has also some shortcomings. For example, the included studies had very heterogeneous patient populations, in the sense that patients were in different stages of illness and treatment settings.

More recently, Mulhern et al used seven existing datasets to analyze the psychometric properties of the EQ-5D and the SF-36 in the assessment of individuals with mental disorders. Two of these studies included about three

hundred individuals with schizophrenia.<sup>16,17</sup> They found unclear evidence that generic HRQoL scales were valid in schizophrenia and concluded that there was some support for the construct validity of generic HRQoL scales in assessing patients with schizophrenia, but that responsiveness was low.<sup>18</sup>

Finally, the utility of HRQoL scales in schizophrenia has also been criticized on other grounds, which are common for generic and disorder-specific scales. In particular, many clinicians think that patients may frequently be too unwell, psychotic, or disturbed to be reliable in the self-assessment of their health status. Additionally, self-reported health measures may be of special concern in individuals with cognitive impairment, as those suffering from schizophrenia. There is limited data on the validity and consistency of HRQoL questionnaires in individuals with cognitive problems.<sup>19</sup> Finally, HRQoL may be influenced by expectations and adaptation to illness mechanisms in individuals with chronic conditions, who may tend to rate HRQoL higher than individuals with the same disability but caused by more acute illness.<sup>20</sup>

In spite of these limitations, the use of generic HRQoL scales in schizophrenia has relevant support. Regulatory bodies in the USA, the UK, and France endorse the inclusion of HRQoL measures in assessing treatment effects in individuals with chronic health conditions.<sup>19</sup> Since health-policy decisions are taken for all health conditions, these agencies rely mostly on the generic HRQoL measures such as the EQ-5D<sup>21</sup> and the SF-36<sup>22</sup> For these reasons, generic HRQoL scales are increasingly being used to test the effectiveness of new treatments.

Given the relevance of assessing QoL in schizophrenia, the fact that generic scales are used to determine if a given treatment impacts on HRQoL in schizophrenia, coupled with the inconsistent literature findings on HRQoL determinants, and the need to better understand the meaning and correlates of generic HRQoL measures in schizophrenia, our study aims to: a) analyze the relationship between generic and schizophrenia-specific HRQoL scales in patients with schizophrenia and b) describe the clinical factors that influence HRQoL in these patients.

## Materials and Methods

### Study Design

The objective of these post-hoc analyses of the Pattern study<sup>23</sup> is to increase the understanding of the usefulness of two generic HRQoL scales (SF-36 and EQ-5D) in

evaluating patients with schizophrenia. We will analyze the socio-demographic and clinical correlates associated with the rating of these two scales, especially how they relate to symptom severity of schizophrenia. We will also compare them to one condition specific HRQoL (Schizophrenia Quality of Life Scale). Data for these analyses were obtained from the Pattern study, a multicentric observational study that assessed the care and clinical outcomes of outpatients with schizophrenia in 8 countries (Argentina, Brazil, Canada, France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom).

Individuals with schizophrenia of at least 18 years old who were receiving care in an outpatient setting were eligible for study entry. Participants had to meet diagnostic criteria for schizophrenia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision or the International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Revision.<sup>24</sup> To confirm the diagnosis, a reduced version of the Mini International Neuropsychiatric Inventory<sup>25</sup> was administered by the participating psychiatrists. Individuals with a recent psychotic exacerbation (three months prior to baseline), those who were enrolled in an interventional study at baseline, and those who were unable or unwilling to comply with the study protocol were not eligible for inclusion. For this study, a recent psychotic exacerbation was defined as hospitalization or increased psychiatric care in order to avoid hospitalization. No other exclusion criteria were applied in order to achieve a high generalizability of the findings.

Recruitment and evaluation were conducted by psychiatrists working in outpatient facilities and the psychiatrist's teams. Patients were recruited using a sequential selection procedure. From the list of patients being treated at each of the participating clinical sites, those individuals who fulfilled the inclusion criteria and did not have any exclusion criteria were invited to participate. Patient care was solely at the discretion of the treating psychiatrist. There were no instructions regarding treatment in the study protocol. The protocol and consent procedures were approved by all local institutional review boards/ethics committees before study initiation. All patients voluntarily participated in the study and provided informed consent.

## Patient Assessment

Participating psychiatrists with, in some cases, the collaboration of adequately trained mental health professionals of their teams, evaluated the patients using an

electronic hand-held tablet. This assessment included socio-demographic and clinical variables, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS),<sup>26</sup> and the Clinical Global Impression-Schizophrenia (CGI-SCH) Scale. Participating psychiatrists and the members of their teams who completed assessments were provided with training in the use of the questionnaires. PANSS dimensions were calculated based on Lindenmayer et al.'s five factors:<sup>27</sup> positive, negative, cognitive/disorganized, affective, and executive.

Patients also used an electronic hand-held tablet to record the patient-reported outcome (PRO) questionnaires data. To assure that both assessments were independent, PRO questionnaires were administered prior to the completion of other study assessments. Patients completed the EuroQol-5 Dimension (EQ-5D)<sup>21</sup> questionnaire, the Short Form-36 (SF-36),<sup>22</sup> and the Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS).<sup>9</sup>

The SF-36 is a generic health status instrument that measures eight dimensions, namely general health, bodily pain, physical functioning, role-physical, mental health, vitality, social functioning, and role-emotional. Out of the items, a physical and a mental health summary score can be calculated (SF-36 physical component score, SF-36 PCS, and SF-36 mental component score, SF-36 MCS). The calculation is such that the population mean of these summary scores is 50, with higher ratings indicating a better HRQoL.

The EQ-5D questionnaire has two parts. The first part consists of five questions on different aspects of HRQoL (mobility, self-care, usual activities, pain, and anxiety/depression). This first part allows the calculation of a health preference measure or tariff with values ranging from 0 (death) to 1 (perfect health). The second part is a visual analog scale (EQ-5D VAS) which invites the responder to mark their current quality of life on a line from 0 mm (worst imaginable health state) to 100 mm (best imaginable health state). The EQ-5D population tariffs and SF-36 mental component score (SF-36 MCS) and physical component score (SF-36 PCS) were calculated using the UK validation studies.<sup>28,29</sup> Both, the SF-36 and the EQ-5D have been found to have good validity and reliability in several populations.<sup>30-34</sup>

The Schizophrenia Quality of Life Scale assesses HRQoL in three areas: a) psychological features, which comprises various emotional problems such as feeling lonely, depressed, or hopeless, and difficulties in social situations or being worried about the future; b) motivation and energy,



which includes problems with motivation and activity such as lacking the drive to do things and engaging in activities that cause positive experiences; and c) symptoms and side effects, such as problems with sleeping, blurred vision, dizziness, muscle twitches, and dry mouth, which can be associated with medication.<sup>9</sup> The rating of each of the three scales is recalculated to have a range from 0 to 100 with higher ratings meaning worse health status. The scale includes 30 items. The internal reliability of the SQLS scale ranges from 0.78 to 0.93 for the three subscales (psychosocial, motivation and energy and symptoms and side-effects).<sup>9</sup>

## Statistical Analysis

The analyses comprised patients who fulfilled all the eligibility criteria for the cross-sectional phase (N=1,379). Descriptive analyses were conducted on socio-demographic, clinical and HRQoL variables. Internal consistency of the scales was estimated using the Cronbach alpha statistic.<sup>35</sup> A Cronbach alpha greater than 0.7 has been considered satisfactory.<sup>36</sup> Scatter plots of the correlations between the HRQoL scales and sub-scales were provided. Pearson correlation coefficients between the pairs of HRQoL scales were calculated. The analyses of the baseline factors associated with HRQoL ratings were estimated using linear regression models. Given that many individuals had a rating of 1 in the EQ-5D tariff, Tobit regression was used to adjust for ceiling effects in this analysis.<sup>37</sup> Sex, age, and country were included in all regression models regardless of their statistical significance. The rest of the covariates were chosen based on the relevance and significance in the descriptive analyses. The following variables were tested: age at onset, time since onset, PANSS (overall and positive, negative, cognitive/disorganized, affective and excitement), number of co-morbidities, type of co-morbidity (cardiovascular, endocrine/metabolic, musculoskeletal, gastrointestinal, obesity, genitourinary, respiratory, neurological in extremities, cancer, hematopoietic, dermatological, and others), extrapyramidal symptoms, tardive dyskinesia and akathisia, and substance use (including past or current use of alcohol, recreational drugs, and other substances). All statistical analyses were done with SAS version 9.

## Results

### Patient Characteristics

A total of 1,433 patients were included in the study. They came from 40 study sites in eight countries (Argentina N=110, Brazil N=100, Canada N=117, France N=237,

Germany N=250, Italy N=219, Spain N=207, and the United Kingdom N=139). More than two third of the patients (71%) were male and the mean age was about forty years old (Table 1). Four out of ten patients had one or more co-morbid physical disorders and about five percent had a current substance use problem. The mean PANSS overall score was 78 points. The SF-36

**Table 1** Sociodemographic and Clinical Data

	<b>Number (%) N=1379</b>
Male	973 (70.56)
Number of comorbidities	
0	820 (59.46)
1	280 (20.30)
2	135 (9.79)
3+	144 (10.44)
Comorbidities	
Cardiovascular	160 (11.60)
Gastrointestinal	106 (7.69)
Genitourinary	33 (2.39)
Musculoskeletal and extremities	59 (4.28)
Neurological	57 (4.13)
Respiratory	53 (3.84)
Any substance abuse	
Never	879 (63.7)
Past	430 (31.2)
Current	70 (5.1)
Extrapyramidal symptoms, dyskinesia, or akathisia	157 (11.39)
Obesity	383 (27.77)
	<b>Mean (SD)</b>
Age	42.06 (11.50)
Years since onset	15.07 (10.39)
PANSS Total score	77.98 (22.97)
PANSS Positive score	15.82 (6.44)
PANSS Negative score	22.52 (7.42)
PANSS Cognitive/disorganized score	17.89 (6.02)
PANSS Depression score	12.21 (4.61)
PANSS Excitement score	9.54 (4.22)
SQLS Total score	37.55 (15.55)
SF36 Mental component	40.68 (11.16)
SF36 Physical component	49.88 (8.40)
EQ-5D Tariff score	0.72 (0.21)
EQ-5D VAS score	65.28 (19.61)

physical component score was 50, similar to the population mean, whereas the SF-36 mental component was 41.

### Internal Consistency

Cronbach's alphas were estimated for the scales. The value for the SQLS was 0.92. The value for the EQ-5D was 0.65. For the SF-36 subscales, values were 0.90 for Physical functioning, 0.91 for Role physical, 0.83 for Bodily pain, 0.77 for General health, 0.76 for Vitality, 0.77 for Social functioning, 0.88 for Role emotional, and 0.82 for Mental health.

### Factors Associated with Health-Related Quality of Life

Females consistently reported worse quality of life except for the EQ-5D tariff, which did not show gender differences (Table 2). Higher PANSS positive dimension ratings were associated with worse HRQoL for the SQLS, EQ-5D VAS, SF-36 MCS, and SF-36 PCS. Higher PANSS negative dimension ratings were associated with worse HRQoL for the EQ-5D VAS, SF-36 MCS, and SF-36 PCS, but not for the SQLS or the EQ-5D tariff. PANSS depression ratings were associated with lower HRQoL ratings in all the scales. The other factors presented a less consistent pattern across the different HRQoL scales. Current substance use was associated to lower EQ5D tariff, obesity with lower SF-36 MCS ratings but higher SF-36 PCS, the number of physical comorbidities with both lower EQ5D tariff and SF-36 PCS, the number of hospitalizations only with lower EQ5D VAS.

### Relationships Among Health-Related Quality of Life Scales

There was a high correlation between the different HRQoL scales (Figure 1). The highest correlation (Table 3) was between the SQLS total score and the SF-36 MCS (Pearson Correlation Coefficient, PCC 0.746), and the lowest between the EQ5D-VAS and the SF-36 PCS (PCC 0.355). Not included in the figure are the correlations between EQ-5D VAS and EQ-5D tariff (0.516,  $p < 0.001$ ) and between SF-36 MCS and SF-36 PCS (0.076,  $p < 0.01$ ).

### Discussion

This study has shown substantial agreement between three health-related quality of life scales, two generic, EQ-5D and SF-36, and one condition-specific, SQLS, in a large cross-national sample of patients with schizophrenia. We have shown that the three scales also tend to show analogous gender differences and vary similarly with the

intensity of the different symptom dimensions in schizophrenia. This provides some support for the use of generic HRQoL measures in schizophrenia.

Our finding of depressive symptoms as a key determinant of HRQoL in people with schizophrenia is consistent with many other QoL studies<sup>38–41</sup> and confirm they are negative predictors of HRQoL, with respect to both mental health and physical components. Previous results have showed that the effect of depressive symptoms is mostly present on the mental health component,<sup>42</sup> but our findings are still consistent with the literature as Meijer et al showed that the mental health component may have an impact on the physical component.<sup>43</sup> The longitudinal study of QoL in older adults ( $\geq 55$  years old) from Cohen et al<sup>44</sup> has suggested that the relationship between QoL and depressive symptoms is bidirectional, conversely to other clinical symptoms, as the increased social isolation because of the decrease in interactions with friends and peers, reduces self-reported life satisfaction, and the lower quality of life impacts on the feelings of the individual. Further studies on the relationship between depressive symptoms and QoL are warranted.

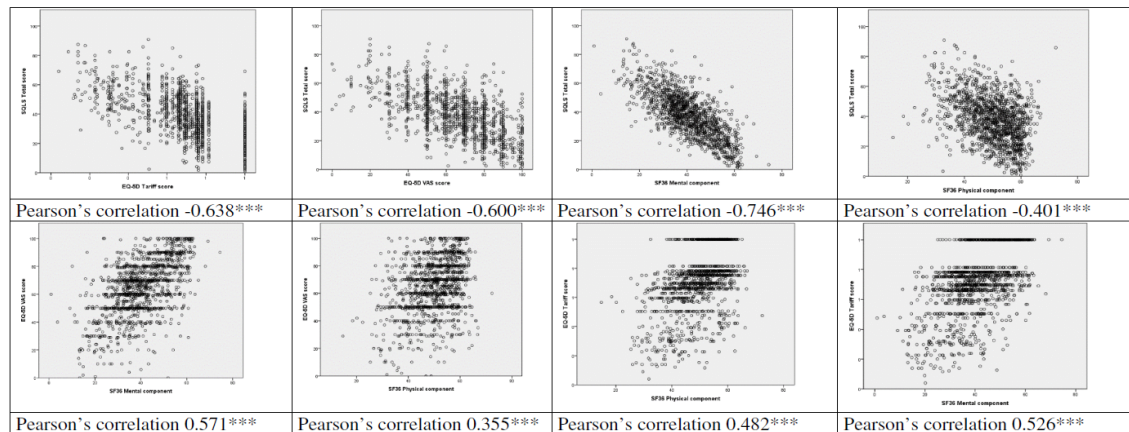
Findings on the association of positive symptoms on QoL have been varied and contradictory, while some have found associations,<sup>41,43–48</sup> many have not.<sup>38,49,50</sup> Our results show that positive symptoms are a negative predictor of both mental and physical components of quality of life. One of the reasons most studies have not found significant results for positive symptoms might be due to the different QoL measures used: Eack and Newhill's meta-analysis suggested that disparate findings might be due to positive symptoms having strongest relationship with HRQoL, smaller associations with subjective QoL and general well-being, and no relationship with objective QoL.<sup>51</sup>

The association between negative symptoms and QoL has been found varying and contrasting too, probably due to the way negative symptoms have been assessed. The assessment of QoL may also be relevant in explaining these diverse results. Subjective and objective HRQoL measures may have different relationships with negative symptoms.<sup>52</sup> Also, it has been found that apart from the low correlation between subjective QoL and objective QoL, their relationships with patient characteristics varies, which suggests that they may be separate and possibly complementary constructs.<sup>53</sup> Hence, both types of QoL data are essential. The present study shows that negative symptoms are significant predictor of lower HRQoL.

**Table 2** Multiple Regression Models on Factors Associated with Each of the QoL Scales. Figures are Coefficients (95% CI)

	<b>SQLS</b>	<b>EQ5D VAS</b>	<b>EQ5D TARIFF</b>	<b>SF-36 MCS</b>	<b>SF-36 PCS</b>
Intercept	21.87 (17.54, 26.20)	89.14 (83.20, 95.08)	1.02 (0.94, 1.10)	49.90 (46.47, 53.34)	60.11 (57.29, 62.93)
Female	<b>1.778 (0.077, 3.478)</b>	<b>-2.267 (-4.471, -0.064)</b>		<b>-1.441 (-2.647, -0.234)</b>	<b>-1.042 (-1.981, -0.103)</b>
Age	-0.002 (-0.069, 0.066)	<b>-0.140 (-0.228, -0.053)</b>	-0.001 (-0.002, 0.001)	<b>0.063 (0.013, 0.111)</b>	-0.611 (-2.048, 0.825)
PANSS Positive	0.342 (0.176, 0.509)	<b>-0.343 (-0.559, -0.126)</b>		<b>-0.216 (-0.334, -0.098)</b>	<b>-0.117 (-0.208, -0.027)</b>
PANSS Negative		<b>-0.377 (-0.566, -0.188)</b>		<b>-0.161 (-0.264, -0.057)</b>	<b>-0.104 (-0.174, -0.033)</b>
PANSS Cognitive/disorganized	-0.160 (-0.331, 0.011)	<b>0.381 (0.125, 0.637)</b>		<b>0.318 (0.178, 0.458)</b>	
PANSS Excitement					<b>0.200 (0.065, 0.335)</b>
PANSS Depression	<b>1.088 (0.880, 1.296)</b>	<b>-0.940 (-1.212, -0.668)</b>	<b>-0.019 (-0.023, -0.016)</b>	<b>-0.856 (-1.004, -0.707)</b>	<b>-0.273 (-0.397, -0.148)</b>
Past substance use			-0.018 (-0.070, 0.035)		
Current substance use			<b>-0.183 (-0.330, -0.036)</b>		
Obesity (No)				<b>-1.522 (-2.746, -0.298)</b>	<b>2.432 (1.441, 3.422)</b>
Number of comorbidities			<b>-0.036 (-0.063, -0.010)</b>		<b>-0.922 (-1.300, -0.545)</b>
Age of onset					0.539 (-0.896, 1.975)
Time since onset					0.462 (-0.972, 1.896)
Hospitalizations		<b>-1.691 (-3.298, -0.085)</b>			

**Notes:** Values in bold are statistically significant ( $p < 0.05$ ). \*Linear regression models also adjusted for country. For the EQ-5D tariff, a tobit regression was used. QoL scales were not re-scaled for these analyses.



**Figure 1** Scatter plot figures of the relationship among the quality of life scales. \*\*\* $p < 0.001$ .

Negative symptomatology represents a highly personal and social burden for a large number of individuals with schizophrenia, since they are unable to live independently and manage everyday social situations. This is more relevant if we consider that negative symptoms are associated with a limited response to pharmacotherapies, thus, remain an area of unmet therapeutic need.<sup>54</sup>

A higher cognitive symptom severity score in the PANSS scale was associated with a higher EQ-5D rating and with a higher SF-36 rating. Thus, in our study, patients with more cognitive problems reported a higher quality of life on the EQ-5D and the SF-36 scales. This is not consistent with previous studies. For example, population studies have found that mild cognitive impairment is associated with lower health-related quality of life.<sup>55,56</sup> The results of studies with patients with schizophrenia are comparable. Apteinin et al<sup>57</sup> in a sample of 38 patients with schizophrenia, found that cognitive deficits, specifically in executive function and working memory, were associated with lower self-reported quality of life, in particular in the social sphere. Analogous results were reported by Savilla et al in a sample of 57 individuals with schizophrenia.<sup>58</sup> However, several of these studies did not adjust for the severity of other psychiatric symptoms. Our results do take into account the severity of other symptoms of schizophrenia. Some might be skeptical about the reliability and validity of self-rated instruments in people with schizophrenia due to cognitive deficits. A meta-analysis revealed that neurocognitive deficits have an insignificant relationship with subjective QoL (client satisfaction)<sup>59</sup> whereas three recent studies suggest that cognitive deficits, when assessed

from the patients' point of view, show a significant relationship with QoL.<sup>60</sup> This warrants the need to further investigate the role cognition plays in QoL of patients with schizophrenia.<sup>40</sup> Another possible explanation for our findings is that patients with cognitive problems are less aware of their problems. To elucidate the influence of cognitive dysfunction on QoL, further studies using neuropsychological tests are necessary.<sup>61</sup>

It is worth noting that approximately forty percent of the participants in this study reported one or more co-morbid physical disorders. This is in line with past literature, where chronic medical conditions, especially cardiovascular diseases and diabetes, often co-occur with schizophrenia or severe mental illnesses.<sup>62–64</sup> Furthermore, somatic comorbidity resulted to be associated with poorer HRQoL on EQ5D TARIFF and SF-36 PCS scales. The study from Sexton et al. has shown that chronic medical conditions affect QoL via physical impairment (increased deficits in physical body function and activity), which is directly and indirectly associated with reduced positive affect.<sup>65</sup> Recently, the prevalence of a comorbid condition (at least one condition) in patients with Schizophrenia has been estimated to be approximately 80%. Furthermore, while an increase in the prevalence of comorbid conditions was generally observed across all age categories, an age-specific increase was found in the schizophrenia group as compared to controls with regard to suicide attempts, diabetes, and epilepsy. These differences were highly pronounced at younger ages and decreased with increasing age.<sup>66</sup> The magnitude of the problem underlines the need for regular screening, comprehensive assessment, preventive pharmacotherapy, and targeted somatic comorbidity management.



**Table 3** Association Between QoL Measures

Pearson Correlation Coefficients Prob >  r  under H0: Rho=0								
Number Of Observations								
	sqlstot	sqlsPS	sqlsME	sqlsSSE	SF36_MCS	SF36_PCS	eq5d_tarif	EQ5D0106
<b>sqlstot</b> SQLS Total score	1.00000 1374	0.94575 <0.0001 1374	0.74311 <0.0001 1374	0.76999 <0.0001 1374	-0.74564 <0.0001 1374	-0.40144 <0.0001 1374	-0.63776 <0.0001 1374	-0.60020 <0.0001 1373
<b>sqlsPS</b> SQLS Psychosocial score	0.94575 <0.0001 1374	1.00000 1374	0.60262 <0.0001 1374	0.60189 <0.0001 1374	-0.75487 <0.0001 1374	-0.28542 <0.0001 1374	-0.58845 <0.0001 1374	-0.55743 <0.0001 1373
<b>sqlsME</b> SQLS Motivation and Energy score	0.74311 <0.0001 1374	0.60262 <0.0001 1374	1.00000 1374	0.39160 <0.0001 1374	-0.61931 <0.0001 1374	-0.29987 <0.0001 1374	-0.44852 <0.0001 1374	-0.53478 <0.0001 1373
<b>sqlsSSE</b> SQLS Symptoms and side-effects score	0.76999 <0.0001 1374	0.60189 <0.0001 1374	0.39160 <0.0001 1374	1.00000 1374	-0.41896 <0.0001 1374	-0.49673 <0.0001 1374	-0.54222 <0.0001 1374	-0.40673 <0.0001 1373
<b>SF36_MCS</b> SF36 Mental component	-0.74564 <0.0001 1374	-0.75487 <0.0001 1374	-0.61931 <0.0001 1374	-0.41896 <0.0001 1374	1.00000 1375	0.07598 0.0048 1375	0.52562 <0.0001 1375	0.57073 <0.0001 1373
<b>SF36_PCS</b> SF36 Physical component	-0.40144 <0.0001 1374	-0.28542 <0.0001 1374	-0.29987 <0.0001 1374	-0.49673 <0.0001 1374	0.07598 0.0048 1375	1.00000 1375	0.48186 <0.0001 1375	0.35456 <0.0001 1373
<b>eq5d_tarif</b> EQ-5D Tariff score	-0.63776 <0.0001 1374	-0.58845 <0.0001 1374	-0.44852 <0.0001 1374	-0.54222 <0.0001 1374	0.52562 <0.0001 1375	0.48186 <0.0001 1375	1.00000 1379	0.51631 <0.0001 1373
<b>EQ5D0106</b> EQ-5D VAS score	-0.60020 <0.0001 1373	-0.55743 <0.0001 1373	-0.53478 <0.0001 1373	-0.40673 <0.0001 1373	0.57073 <0.0001 1373	0.35456 <0.0001 1373	0.51631 <0.0001 1373	1.00000 1373

Other results in the present study are in line with previous literature, as current substance use and a higher number of hospitalization have been associated with lower HRQoL.<sup>67,68</sup> Regarding obesity, the present study found an association with absence of obesity and a lower score on SF-36 MCS, contrary to a higher score on SF-36 PCS: while the association between obesity and a lower physical component HRQoL has been widely documented,<sup>69</sup> the association between obesity and a higher mental component HRQoL is uncommon. However, obesity can cause developmental problems, such as poor cognitive function,<sup>70</sup> which, in turn, is associated with higher HRQoL in our study. In conclusion, the presence of different clinical factors that affect the health-related quality of life in people with schizophrenia encourages the adoption of an integrated recovery-oriented model that considers wider outcomes than schizophrenia core symptoms as the main goal of treatment.

The analysis of the internal consistency of the scales also deserves some comment. The internal consistency of the SQLS and the scales of the SF-36 were good. However, the Cronbach alpha of the EQ-5D was below the value of 0.7, which is considered acceptable in group comparisons. This may be explained by the EQ-5D being mostly an inventory of symptoms assessing different dimensions of HRQoL. Although previous studies have found good reliability measures for the EQ5D,<sup>71</sup> other studies have found lower values than 0.7.<sup>72</sup>

In evaluating these findings, we need to take into account a number of limitations. First, this analysis may be criticized on the bases that we are comparing two generic HRQoL scales whose theoretical construct is not exactly the same as the condition-specific scale. While the first two include both mental and physical health problems, the SQLS specifically assesses HRQoL associated with the

symptoms of schizophrenia and its treatment and how they impair HRQoL. However, since there is still a debate about using generic or condition specific HRQoL scales when assessing treatment effects, we think our results are informative. Second, as mentioned above, we present a cross-sectional analysis, and sensitivity to change of the scales was not assessed. Third, we only evaluated three scales, two generic and one condition-specific, among the many that are available. Results with other scales could have been different. Since these scales and other HRQoL scales may also lack a common conceptual base agreement may vary depending on the specific comparison. Fourth, we included in the study a community sample of patients with stable symptoms, and the results may be different in patients presenting a psychotic exacerbation. Fifth, there may be many other aspects beyond those analyzed in this study when choosing a preference-based measure.<sup>73</sup> Sixth, the calculation of the PANSS factors was based on the work by Lindenmayer et al<sup>27</sup> but other models could also have been used.<sup>74</sup> Seventh, we have not adjusted for multiple testing. Eighth, we had limited information on contextual factors that may influence the quality of life, such as psychological aspects and living conditions.<sup>75,76</sup> Finally, we have accepted two types of diagnostic criteria (ICD and DSM) in the inclusion of patients with schizophrenia. These diagnostic criteria differ in significant aspects such as the minimum duration of the disorder to fulfill the diagnostic criteria.

These results may be contingent on the HRQoL scales which were chosen in the evaluation. Previous research has found that the correlations of HRQoL may differ depending on the dimensions and particular questions each of the scales include. When choosing the generic HRQoL scales, we decided to employ the most widely used scales in Europe and the USA. To decide which condition-specific HRQoL scale to employ, we looked for a scale that covered the areas described by Awad and Voruganti.<sup>3</sup> According to Awad and Voruganti, for HRQoL scales to be relevant in the assessment of patients with schizophrenia, the outcome should cover the interaction among three major determinants: psychotic symptoms and their severity, medication side effects, and psychosocial performance. We have chosen the SQLS scale as the disorder-specific scale as it includes those three dimensions.<sup>9</sup> In conclusion, these findings provide some support for the use of generic HRQoL scales in schizophrenia and underline the clinical factors that affect the health-related quality of life in people with schizophrenia: depressive symptoms, positive and negative symptoms, cognitive

impairment, current substance use and somatic comorbidities. Although there is much debate on whether these scales capture the health status of individuals with schizophrenia, this study has shown that, in clinically stable patients, their ratings correlate at least as much as a condition-specific scale with the main symptom dimensions of the disorder. Our results are limited since only cross-sectional relationships were analyzed.

## Conclusion

In conclusion, our study shows that generic and condition-specific quality of life scales have similar correlates in patients with schizophrenia, which supports the use of generic HRQoL scales in schizophrenia.

## Abbreviations

CGI-SCH, Clinical Global Impression-Schizophrenia; EQ-5D, EuroQol-5 Dimension; EQ-5D VAS, EQ-5D visual analogue scale; HRQoL, Health-related quality of life; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; PCC, Pearson Correlation Coefficient; PRO, Patient-reported outcome; SF-36, Short Form-36; SF-36 MCS, SF-36 mental component score; SF-36 PCS, SF-36 physical component score; SQLS, Schizophrenia Quality of Life Scale.

## Ethics Approval

The protocol and consent procedures of the original study were approved by all local Institute Review Boards/Ethics Committees before study initiation. All patients and caregivers provided written informed consent. This project was approved by the Fundació Sant Joan de Déu Ethics Committee.

## Data Sharing Statement

Roche provides qualified researchers access to individual patient level data. Details for Roche's Data Sharing Policy are available from the corresponding author on reasonable request.

## Acknowledgements

We want to thank all participating patients, families, and clinicians. We thank Jaume Aguado for his help with the statistical analysis and Ellen Vorstenbosch for her critical review of the manuscript.

## Author Contributions

CD designed the study, Conducted the statistical analysis and produced the first version of the manuscript. ACA,

CB, RC, HE, JE, AM, MOK, ALN, MZ, and JMH participated in the study design, data collection and critically revised the manuscript for important intellectual content. AP and FM participated in data analysis and interpretation and revised the manuscript for important intellectual content. All authors approved the final version of the manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of the work are appropriately investigated and resolved.

## Disclosure

Carlo Altamura has served as a consultant or advisory board member for F. Hoffmann- La Roche, Ltd., Lundbeck, Merck, Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Janssen-Cilag, Sanofi, Eli Lilly, Pfizer and Otsuka. Corrado Bernasconi is a contractor of F. Hoffmann- La Roche, Ltd. Helio Elkis has received research grants from the São Paulo Research Foundation (FAPESP), Janssen-Cilag and Roche, participated on advisory boards for Janssen-Cilag and Roche, and received honoraria and travel support from Janssen-Cilag and Roche. Ashok Malla has received honoraria or participated in advisory boards or educational conferences or received research funding for investigator-initiated projects from Janssen Canada, Pfizer Canada, Bristol-Myers-Squibb, F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Otsuka, Lundbeck and Astra-Zeneca. Francesco Margari has no conflict of interest. Anna-Lena Nordstroem is an employees of F. Hoffmann- La Roche, Ltd. Mathias Zink has received unrestricted scientific grants from the European Research Advisory Board, German Research Foundation, Servier, Pfizer Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & CoKGaA, further speaker and travel support from Pfizer Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Astra Zeneca, Eli-Lilly, Janssen Cilag, Servier, Trommsdorff and F. Hoffmann- La Roche Ltd. Marie-Odile Krebs has received honoraria and participated in advisory boards F. Hoffmann- La Roche, Ltd. Josep Maria Haro has acted as a consultant, participated in advisory boards or given educational presentations for Eli Lilly and Co., Lundbeck, Otsuka, F. Hoffmann- La Roche Ltd. and Takeda. The authors report no other conflicts of interest in this work.

## References

1. Millier A, Clay E, Charaf I, et al. Patient reported outcomes instruments in schizophrenia : a review of psychometric properties. *Open J Med Psychol*. 2014;2014(1):141–156. doi:10.4236/ojmp.2014.32017
2. Awada G, Voruganti LN, Heslegrave RJ. A conceptual model of quality of life in schizophrenia: description and preliminary clinical validation. *Qual Life Res*. 1997;6(1):21–26. doi:10.1023/a:1026409326690
3. Awad AG, Voruganti LNP. Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an update. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(3):183–195. doi:10.2165/11594470
4. Seow LSE, Tan THG, Abdin E, Chong SA, Subramaniam M. Comparing disease-specific and generic quality of life measures in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2019;273(January):387–393. doi:10.1016/j.psychres.2019.01.034
5. Papaioannou D, Brazier J, Parry G. How valid and responsive are generic health status measures, such as EQ-5D and SF-36, in Schizophrenia? A systematic review. *Value Heal*. 2011;14(6):907–920. doi:10.1016/j.jval.2011.04.006
6. Brazier J, Connell J, Papaioannou D, et al. A systematic review, psychometric analysis and qualitative assessment of generic preference-based measures of health in mental health populations and the estimation of mapping functions from widely used specific measures. *Health Technol Assess (Rocky)*. 2014;18(34):1–188. doi:10.3310/hta18340
7. Auquier P, Simeoni MC, Sapin C, et al. Development and validation of a patient-based health-related quality of life questionnaire in schizophrenia: the S-QoL. *Schizophr Res*. 2003;63:137–149. doi:10.1016/S0920-9964(02)00355-9
8. Prieto L, Sacristán JA, Hormaechea JA, Casado A, Badia X, Gómez JC. Psychometric validation of a generic health-related quality of life measure (EQ-5D) in a sample of schizophrenic patients. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:827–835. doi:10.1185/030079904125003674
9. Wilkinson G, Hesdon B, Wild D, et al. Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. *Br J Psychiatry*. 2000;177(JUL.):42–46. doi:10.1192/bjp.177.1.42
10. Whitehorn D, Milliken H, Ronson K, Rui Q. 0230 THE SF-36 AS A COMPONENT OF A CLINICAL ASSESSMENT BATTERY IN EARLY PSYCHOSIS. *Schizophr Res*. 2006;86:S105. doi:10.1016/s0920-9964(06)70313-9
11. Revicki DA, Genduso LA, Hamilton SH, Ganoczy D, Beasley CM. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Qual Life Res*. 1999;8:417–426. doi:10.1023/A:1008958925848
12. Reine G, Simeoni M-C, Auquier P, Loundou A, Aghababian V, Lancon C. Assessing health-related quality of life in patients suffering from schizophrenia: a comparison of instruments. *Eur Psychiatry*. 2005;20:510–519. doi:10.1016/j.eurpsy.2005.05.009
13. Meijer CJ, Schene AH, Koeter MWJ. Quality of life in schizophrenia measured by the MOS SF-36 and the lancashire quality of life profile: a comparison. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105:293–300. doi:10.1034/j.1600-0447.2002.1198.x
14. Barton GR, Hodgekins J, Mugford M, Jones PB, Croudace T, Fowler D. Measuring the benefits of treatment for psychosis: validity and responsiveness of the EQ-5D. *Br J Psychiatry*. 2009;195:170–177. doi:10.1192/bjp.bp.108.057380
15. Katschnig H. Schizophrenia and quality of life. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;102:33–37. doi:10.1034/j.1600-0447.2000.00006.x
16. Gray R, Leese M, Bindman J, et al. Adherence therapy for people with schizophrenia: European multicentre randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2006;189:508–514. doi:10.1192/bjp.bp.105.019489
17. Crawford MJ, Killaspy H, Barnes TRE, et al. Group art therapy as an adjunctive treatment for people with schizophrenia: multicentre pragmatic randomised trial. *BMJ*. 2012;344:e846–e846. doi:10.1136/bmj.e846
18. Mulhern B, Mukuria C, Barkham M, et al. Using generic preference-based measures in mental health: psychometric validity of the EQ-5D and SF-6D. *Br J Psychiatry*. 2014;205:236–243. doi:10.1192/bjp.bp.112.122283
19. Boyer L, Baumstarck K, Boucekine M, Blanc J, Lançon C, Auquier P. Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an overview. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013;13(3):343–349. doi:10.1586/erp.13.15



20. Livneh H, Lott SM, Antonak RF. Patterns of psychosocial adaptation to chronic illness and disability: a cluster analytic approach. *Psychol Health Med.* 2004;9(4):411–430. doi:10.1080/1354850042000267030
21. Rabin R, de Charro F. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337–343. doi:10.3109/07853890109002087
22. Ware J, Sherbourne C. The MOS 36-Item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473–483. doi:10.1097/00005650-199206000-00002
23. Haro JM, Altamura C, Corral R, et al. Understanding the impact of persistent symptoms in schizophrenia: cross-sectional findings from the pattern study. *Schizophr Res.* 2015;169:1–3. doi:10.1016/j.schres.2015.09.001
24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; Elsevier Inc. 2000. doi:10.1016/B978-1-4377-2242-0.00016-X
25. Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry.* 1997;12(5):224–231. doi:10.1016/S0924-9338(97)83296-8
26. Kay SR, Fiszbein A, Positive T. Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–276. doi:10.1093/schbul/13.2.261
27. Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB. Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophr Res.* 1995;14(3):229–234. doi:10.1016/0920-9964(94)00041-6
28. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF 36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ.* 1993;306(SF36):1437–1440. doi:10.1136/bmj.306.6890.1437
29. Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. A social tariff for EuroQol: results from a UK general population survey. *Work Pap.* 1995.
30. Linde L, Sørensen J, Ostergaard M, Hørslev-Petersen K, Hetland ML. Health-related quality of life: validity, reliability, and responsiveness of SF-36, 15D, EQ-5D [corrected] RAQoL, and HAQ in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(8):1528–1537.
31. Fransen M, Edmonds J. Reliability and validity of the EuroQol in patients with osteoarthritis of the knee. *Rheumatol.* 1999;38:807–813. doi:10.1093/rheumatology/38.9.807
32. Jenkinson C, Wright L, Coulter a. Criterion validity and reliability of the SF-36 in a population sample. *Qual Life Res.* 1994;3(1):7–12. doi:10.1007/BF00647843
33. Pitkanen A, Valimaki M, Endicott J, et al. Assessing quality of life in patients with schizophrenia in an acute psychiatric setting: reliability, validity and feasibility of the EQ-5D and the Q-LES-Q. *Nord J Psychiatry.* 2012;66(1):19–25. doi:10.3109/08039488.2011.593099
34. Tunis SL, Croghan TW, Heilman DK, Johnstone BM, Obenchain RL. Reliability, validity, and application of the medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF-36) in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. *Med Care.* 1999;37(7):678–691. doi:10.1097/00005650-199907000-00008
35. Cronbach LJ, Meehl PE. Construct validity in psychological tests. *Psychol Bull.* 1955;52:281–302. doi:10.1037/h0040957
36. Bland JM, Altman DG. Statistics notes: cronbach's alpha. *BMJ.* 1997;314:572. doi:10.1136/bmj.314.7080.572
37. McDonald JF, Moffitt RA. The Uses of Tobit Analysis. *Rev Econ Stat.* 1980;62:318. doi:10.2307/1924766
38. Chou CY, Ma MC, Yang TT. Determinants of subjective health-related quality of life (HRQoL) for patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014;154:83–88. doi:10.1016/j.schres.2014.02.011
39. Arraras JI, Ibañez B, Pereda N, Iribarren S, Basterra I. The association of clinical insight and depression with quality of life in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2019;(February):0–1. doi:10.1016/j.psychres.2019.02.069
40. Vrbova K, Prasko J, Ociskova M, et al. Quality of life, self-stigma, and hope in schizophrenia spectrum disorders: a cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017. doi:10.2147/NDT.S122483
41. Hasan AAH. The correlation between the quality of life and clinical variables among outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2019;271(September2018):39–45. doi:10.1016/j.psychres.2018.09.062
42. Huppert JD, Weiss KA, Lim R, Pratt S, Smith TE. Quality of life in schizophrenia: contributions of anxiety and depression. *Schizophr Res.* 2001;51:171–180. doi:10.1016/S0920-9964(99)00151-6
43. Meijer CJ, Koeter MWJ, Sprangers MAG, Schene AH. Predictors of general quality of life and the mediating role of health related quality of life in patients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2009;44:361–368. doi:10.1007/s00127-008-0448-4
44. Cohen CI, Vengassery A, Garcia Aracena EF. A longitudinal analysis of quality of life and associated factors in older adults with schizophrenia spectrum disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017;25:755–765. doi:10.1016/j.jagp.2017.01.013
45. Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Remington G. Clinical determinants of life satisfaction in chronic schizophrenia: data from the CATIE study. *Schizophr Res.* 2013;151:203–208. doi:10.1016/j.schres.2013.10.021
46. Wartelsteiner F, Mizuno Y, Frajo-Apor B, et al. Quality of life in stabilized patients with schizophrenia is mainly associated with resilience and self-esteem. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;134:360–367. doi:10.1111/acps.12628
47. Nakagawa S, Hayashi N. Clinical correlates of objective and subjective quality of life among middle-aged and elderly female inpatients with chronic schizophrenia. *Asian J Psychiatry.* 2013;6:389–393. doi:10.1016/j.ajp.2013.03.015
48. Xiang YT, Hou YZ, Yan F, et al. Quality of life in community-dwelling patients with schizophrenia in China. *J Nerv Ment Dis.* 2012;200:584–587. doi:10.1097/NMD.0b013e31825bfc71
49. Karow A, Moritz S, Lambert M, Schoder S, Krausz M. PANSS syndromes and quality of life in schizophrenia. *Psychopathology.* 2005;38:320–326. doi:10.1159/000088921
50. Alessandrini Lançon C, Fond G, Faget-Agius C, et al. A structural equation modelling approach to explore the determinants of quality of life in schizophrenia. *A Struct Equ Model Approach Explor Determ Qual Life Schizophr.* 2016;171(1–3):SP–27–34.
51. Eack SM, Newhill CE. Psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2007;33(5):1225–1237. doi:10.1093/schbul/sbl071
52. Savill M, Orfanos S, Reininghaus U, Wykes T, Bentall R, Priebe S. The relationship between experiential deficits of negative symptoms and subjective quality of life in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016;176:387–391. doi:10.1016/j.schres.2016.06.017
53. Narvaez JM, Twamley EW, McKibbin CL, Heaton RK, Patterson TL. Subjective and objective quality of life in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;98(1–3):201–208. doi:10.1016/j.schres.2007.09.001
54. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull.* 2006;32(2):214–219. doi:10.1093/schbul/sbj053
55. Teng E, Tassniyom K, Lu P. Reduced quality of life ratings in mild cognitive impairment: analyses of subject and informant responses (P04.208). *Neurology.* 2012;78(MeetingAbstracts 1):P04.208-P04.208. doi:10.1212/WNL.78.1\_MeetingAbstracts.P04.208
56. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med.* 2002;64(3):510–519. doi:10.1097/00006842-200205000-00016
57. Alptekin K, Akvardar Y, Kivircik Akdede BB, et al. Is quality of life associated with cognitive impairment in schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(2):239–244. doi:10.1016/j.pnpbp.2004.11.006
58. Savilla K, Kettler L, Galletly C. Relationships between cognitive deficits, symptoms and quality of life in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008;42(6):496–504. doi:10.1080/00048670802050512

59. Tolman AW, Kurtz MM. Neurocognitive predictors of objective and subjective quality of life in individuals with schizophrenia: a meta-analytic investigation. *Schizophr Bull.* 2012;38:304–315. doi:10.1093/schbul/sbq077
60. Caqueo-Urizar A, Boyer L, Baumstarck K, Gilman SE. Subjective perceptions of cognitive deficits and their influences on quality of life among patients with schizophrenia. *Qual Life Res.* 2015;24:2753–2760. doi:10.1007/s11136-015-1019-2
61. Takeda T, Nakataki M, Ohta M, et al. Negative and positive self-thoughts predict subjective quality of life in people with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;Volume 15:293–301. doi:10.2147/NDT.S190381
62. Casey DA, Vickar G, Shihabuddin L, Northcott C, Rodriguez M. Schizophrenia: medical illness, mortality, and aging. *Int J Psychiatry Med.* 2011;41:245–251. doi:10.2190/pm.41.3.c
63. Lee J, Nurjono M, Wong A, Salim A. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2012;41(10):457–462.
64. Fagiolini A, Goracci A. The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:22–29. doi:10.4088/JCP.7075su1c.04
65. Sexton E, King-Kallimanis BL, Layte R, Hickey A. How does chronic disease status affect CASP quality of life at older ages? Examining the WHO ICF disability domains as mediators of this relationship. *Aging Ment Heal.* 2015;19:622–633. doi:10.1080/13607863.2014.955457
66. Bitter I, Czobor P, Dossenbach M, Volavka J. Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO). *Eur Psychiatry.* 2005;20(5–6):403–408. doi:10.1016/j.eurpsy.2005.01.009
67. Lozano ÓM, Rojas AJ, Fernández Calderón F. Psychiatric comorbidity and severity of dependence on substance users: how it impacts on their health-related quality of life? *J Ment Heal.* 2017;26:119–126. doi:10.1080/09638237.2016.1177771
68. Alshowkan A, Curtis J, White Y. Quality of life for people with schizophrenia : a literature review. *Arab J Psychiatry.* 2012;23(2):122–131.
69. Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Body mass index and quality of life in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003;62:73–76. doi:10.1016/S0920-9964(02)00441-3
70. Yu ZB, Han SP, Cao XG, Guo XR. Intelligence in relation to obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2010. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00656.x
71. Kontodimopoulos N, Pappa E, Niakas D, Yfantopoulos J, Dimitrakaki C, Tountas Y. Validity of the EuroQoL (EQ-5D) instrument in a Greek general population. *Value Heal.* 2008;11:1162–1169. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00356.x
72. Khanna R, Jariwala K, Bentley JP. Psychometric properties of the EuroQol Five Dimensional Questionnaire (EQ-5D-3L) in caregivers of autistic children. *Qual Life Res.* 2013;22:2909–2920. doi:10.1007/s11136-013-0423-8
73. Brazier J, Deverill M. A checklist for judging preference-based measures of health related quality of life: learning from psychometrics. *Health Econ.* 1999;8(1):41–51.
74. Perez J, Russo DA, Stochl J, et al. Comparison of high and low intensity contact between secondary and primary care to detect people at ultra-high risk for psychosis: study protocol for a theory-based, cluster randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14(1):222. doi:10.1186/1745-6215-14-222
75. Ruggeri M, Nosè M, Bonetto C, et al. Changes and predictors of change in objective and subjective quality of life: multiwave follow-up study in community psychiatric practice. *Br J Psychiatry.* 2005;187:121–130. doi:10.1192/bjp.187.2.121
76. Zeng Y, Zhou Y, Lin J, Zhou Y, Yu J. Generic and disease-specific quality of life and its predictors among Chinese inpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2015;228(3):724–728. doi:10.1016/j.psychres.2015.05.033

## Neuropsychiatric Disease and Treatment

Dovepress

### Publish your work in this journal

Neuropsychiatric Disease and Treatment is an international, peer-reviewed journal of clinical therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical or pre-clinical studies on a range of neuropsychiatric and neurological disorders. This journal is indexed on PubMed Central, the "PsycINFO" database and CAS, and

is the official journal of The International Neuropsychiatric Association (INA). The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.


Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/neuropsychiatric-disease-and-treatment-journal>

Article 2: Health-related quality of life associated with different symptoms in women and in men who suffer from schizophrenia





## Health-related quality of life associated with different symptoms in women and in men who suffer from schizophrenia

Cristina Domenech<sup>1,2</sup> · Corrado Bernasconi<sup>3</sup> · Maria Victoria Moneta<sup>2,4</sup> · Anna-Lena Nordstroem<sup>3</sup> · Paula Cristobal-Narvaez<sup>2,4</sup> · Ellen Vorstenbosch<sup>2</sup> · Jesus Cobo<sup>5</sup> · Susana Ochoa<sup>2,4</sup> · Josep Maria Haro<sup>1,2,4</sup> 

Received: 30 April 2018 / Accepted: 24 July 2018 / Published online: 7 August 2018  
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2018

### Abstract

Health-related quality of life (HRQoL) in patients with schizophrenia is related to the severity of psychiatric symptoms. The objective of this study is to analyze whether the symptoms that influence HRQoL are similar in women and men. Data were part of the Pattern study, an international observational investigation which collected data from 1379 outpatients with schizophrenia. Patients were evaluated with the Mini International Neuropsychiatric Inventory, the Clinical Global Impression-Schizophrenia, and the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), and reported their quality of life using the Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS), the Short Form-36 (SF-36), and the EuroQol-5 Dimension (EQ-5D). Men reported higher HRQoL on all scales. PANSS total score was 80.6 (SD 23.6) for women and 77.9 (SD 22.1) for men. In women, a higher PANSS negative score and a higher PANSS affective score were associated with a lower SQLS score. In men, a higher PANSS positive score and a higher PANSS affective score were associated with a lower SQLS score. The same pattern appeared with EQ-VAS and EQ-5D tariff. In women, greater age and higher PANSS affective score were associated with a lower SF-36 mental component score. In men, higher PANSS affective, positive, and cognitive scores were associated with a lower SF-36 mental component score. This study shows that HRQoL is influenced by different psychiatric symptoms in women and men. This may have significant implications when deciding the main treatment target in patients with schizophrenia.

ClinicalTrials.gov Identifier: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01634542>

**Keywords** Gender · Schizophrenia · Health-related quality of life · Positive symptoms · Negative symptoms

✉ Josep Maria Haro  
jmharo@pssjd.org

Cristina Domenech  
cdomenech@pssjd.org

Corrado Bernasconi  
corrado.bernasconi@roche.com

Maria Victoria Moneta  
mvictoria.moneta@pssjd.org

Anna-Lena Nordstroem  
anna-lena.nordstroem@roche.com

Paula Cristobal-Narvaez  
peristobal@pssjd.org

Ellen Vorstenbosch  
e.vorstenbosch@pssjd.org

Jesus Cobo  
jcobo@tauli.cat

Susana Ochoa  
sochoa@pssjd.org

<sup>1</sup> Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>3</sup> F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland

<sup>4</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red, CIBERSAM, Madrid, Spain

<sup>5</sup> Corporació Sanitària Parc Taulí, Hospital Universitari - UAB Sabadell, Barcelona, Catalonia, Spain



## Background

The move to a more patient-centered approach in mental health requires assessment of the patient's perspective of his or her health status. Accordingly, self-reported health-related quality of life (HRQoL) measurements are increasingly seen as an important way of evaluating the treatment and care offered to patients with schizophrenia. The use of HRQoL measures as treatment outcomes, as they represent the patient's perspective, may contribute to increased satisfaction with care, enhanced adherence to therapeutic interventions, and improved health outcomes (Awad and Voruganti 2012).

HRQoL is a complex concept which depends on many aspects of a patient's life, from sociodemographic characteristics to living conditions, but is especially influenced by symptoms the patient experiences (Katschnig 2000). Several reviews have analyzed how psychiatric symptoms influence quality of life in patients with schizophrenia (Eack and Newhill 2007; Papaioannou et al. 2011). Many studies found that overall level of symptoms is related to HRQoL (Eack and Newhill 2007; Galuppi et al. 2010). Most found that the presence of depressive symptoms is associated with lower HRQoL. However, the studies that analyzed the relationship between positive and negative symptoms and HRQoL showed discordant results (Papaioannou et al. 2011), with some finding a relationship and others not. Eack and Newhill (2007) in their review on the relationship between symptoms and HRQoL in schizophrenia concluded that positive and negative symptoms seem to be more strongly related to poor HRQoL in studies with outpatients, whereas general psychopathology shows a consistent negative relationship with HRQoL across all study samples and treatment settings.

A number of studies have examined gender differences in HRQoL in patients with schizophrenia. Some of them found differences in HRQoL between men and women, but some did not. For instance, Jarema and Koniecznyńska (2001) evaluated 100 patients with schizophrenia treated with classic or atypical neuroleptics in a day hospital. They found that the HRQoL of women and men did not differ at baseline, but the improvement after treatment was greater in women. Conversely, another study, which included patients from five European countries, did not find differences in self-reported quality of life (Thornicroft et al. 2002). Interestingly, Galuppi et al. (2010) found that the differences in HRQoL between men and women depended on the age of the individual. In people younger than 45 years of age, women tended to have better HRQoL than men, but after that age, the relationship appeared to be the opposite. Only a scarce number of studies have investigated gender differences in the association of symptoms with HRQoL. Röder-Wanner and Priebe (1998) analyzed the HRQoL of men and women at first admission for schizophrenia. They conducted stratified analyses by gender and reported that psychopathology, measured with the BPRS scale, was not

related to subjective HRQoL in either gender. Jarema and Koniecznyńska (2001) reported that the severity of depressive symptoms correlated inversely with HRQoL in all patients and that, in women, the improvement in HRQoL correlated positively with the improvement in Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) general symptoms.

The aim of this study is to examine whether there are gender differences in HRQoL in schizophrenia and investigate the relationship between the symptoms of schizophrenia and HRQoL by gender. If these differences exist, they should be taken into account when tailoring schizophrenia treatments for women and men.

## Methods

### Study design

Data used in this paper are derived from the Pattern study, an international, multicentric, observational study designed to collect data from outpatients with schizophrenia who were attending psychiatric centers (Haro et al. 2015).

Adult patients with schizophrenia who were treated at psychiatric outpatient clinics were eligible for study entry. To maximize the generalizability of study findings, minimal entry criteria were applied. Participants had to be at least 18 years old and meet criteria for schizophrenia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision, or the International Classification of Diseases, 10th revision (American Psychiatric Association 2000). Diagnosis was confirmed with an abridged version of the Mini International Neuropsychiatric Inventory (Lecrubier et al. 1997). Exclusion criteria were an acute psychotic exacerbation in the 3 months prior to baseline (e.g., hospitalization or increased psychiatric care in order to avoid hospitalization), enrollment in an interventional study at baseline, and an inability or unwillingness to comply with the study protocol.

The study was conducted by psychiatrists working in outpatient facilities who recruited the patients using sequential selection. From a list of current clinic patients generated for each site, those patients who fulfilled the inclusion criteria and did not meet any exclusion criteria were invited to participate in the study.

Patient care and treatment followed the routine local clinical practice and proceeded at the discretion of the treating clinician. The study was conducted in eight countries, namely Argentina (4 sites), Brazil (4 sites), Canada (9 sites), France (25 sites), Germany (33 sites), Italy (25 sites), Spain (25 sites), and the UK (15 sites). Patient recruitment took place from September 2012 until December 2013. The target sample size was 1500 patients. The protocol and consent procedures were approved by all local institutional review boards/ethics

committees before study initiation. All patients voluntarily participated in the study and provided informed consent.

### Patient assessment

Psychiatrists and patients utilized an electronic hand-held tablet to capture all clinical assessments and HRQoL. Patients recorded their HRQoL prior to completion of other study assessments. The assessment by the participating psychiatrists included sociodemographic and clinical variables, the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay and Fiszbein 1987), and the Clinical Global Impression-Schizophrenia (CGI-SCH) Scale (Haro et al. 2003). Participating psychiatrists were provided with training in the use of the questionnaires, and ratings were not blinded since no defined intervention was evaluated. PANSS dimensions were calculated based on Lindenmayer et al.'s five factors (Lindenmayer et al. 1995): positive, negative, cognitive/disorganized, affective, and excitement.

HRQoL data were assessed by patients using two generic scales and one disorder-specific scale. Generic scales were developed to measure HRQoL across different health conditions, while condition-specific scales focus on the symptoms and difficulties experienced by individuals presenting a particular health problem (Papaioannou et al. 2011; Brazier et al. 2014). The two generic scales were the Short Form-36 (SF-36) (Ware and Sherbourne 1992), the EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) (Rabin and de Charro 2001) questionnaire, and the disorder-specific Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS) (Wilkinson et al. 2000).

The SF-36 is a generic health status profile measure consisting of eight dimensions of general health, bodily pain, physical functioning, role-physical, mental health, vitality, social functioning, and role-emotional. The eight dimensions can be used to generate physical and mental health summary scores (SF-36-physical component score, SF-36 PCS and SF-36 mental component score, SF-36 MCS). The population mean of these summary scores has been established at 50, with higher ratings indicating a better health-related quality of life.

The EQ-5D questionnaire includes five questions assessing different dimensions of HRQoL (mobility, self-care, usual activities, pain, and anxiety/depression) and a visual analogue scale (EQ-5D VAS) which indicates the responder's self-rated evaluation of his/her current quality of life from 0 (worst imaginable health state) to 100 (best imaginable health state). The five questions allow the calculation of a health preference measure or tariff. This tariff ranges from 0 (death) to 1 (perfect health).

The EuroQol 5-D population tariffs, SF-36 mental component score (SF-36 MCS), and physical component score (SF-36 PCS) were calculated using UK validation studies (Jenkinson et al. 1993; Dolan et al. 1995). Both scales have

shown good validity and reliability in different populations (Jenkinson et al. 1994; Fransen and Edmonds 1999; Linde et al. 2008).

The Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS) includes 30 items divided over three subscales. The three subscales correspond to (a) psychological aspects, including various emotional problems such as feeling lonely, depressed or hopeless, as well as feelings of difficulty in social situations and feeling worried about the future; (b) motivation and energy, which addresses various problems of motivation and activity, such as lacking the will to do things and engage in positive aspects of life; and (c) symptoms and side-effects such as sleep disturbance, blurred vision, dizziness, muscle twitches, and dry mouth, which can be caused by medication (Wilkinson et al. 2000). In this scale, higher ratings represent lower HRQoL. Given that in the other HRQoL scales used in this study higher ratings mean better HRQoL, the rating of this scale was reversed to facilitate comparability. The internal reliability of the SQLS ranges from 0.78 to 0.93 for the three subscales (psychosocial, motivation and energy, and symptoms and side-effects) (Wilkinson et al. 2000).

### Statistical analysis

The analyses included all patients who fulfilled all the eligibility criteria. Descriptive statistics are provided for all variables of interest by gender. Statistical significance was calculated using the *t* test or chi-square test. Pearson correlation coefficients between symptom dimensions and HRQoL were calculated. Differences between coefficients between women and men were calculated using the Fisher *r*-to-*z* transformation.

Linear regression models stratified by gender were fitted to study the baseline factors associated with HRQoL ratings (in case of the EQ-5D tariff, Tobit regression was used to take into account ceiling effects). Age and country were included in all regression models regardless of statistical significance. The rest of the covariates were chosen based on a stepwise selection model. The initially tested variables were PANSS (positive, negative, cognitive/disorganized, affective, and excitement), age at onset, time since onset, number of comorbidities, type of comorbidity (respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, genitourinary, musculoskeletal, neurological in extremities, endocrine/metabolic, hematopoietic, dermatological, cancer, and others), extrapyramidal symptoms, tardive dyskinesia and akathisia, obesity, and substance use (including prior or current use of alcohol, recreational drugs, and other substances). All the entered variables had their association with the outcome variable tested in bivariate analyses. Additionally, a linear regression model including all patients was fitted to test for gender differences in overall HRQoL when adjusting for covariates. Finally, the analyses we



repeated stratify the sample in two age groups, people younger and older of 45 years of age, for each gender.

All statistical analyses were conducted with SAS version 9.

## Results

The sample included 391 women and 954 men. Mean age was 45.7 (SD 12.3) years for women and 40.5 (SD 10.7) years for men ( $P < 0.0001$ ) (Table 1). Duration of illness was 16.2 (SD 11.1) and 14.6 (SD 10.0) for women and men, respectively ( $P < 0.05$ ). PANSS total score was 80.6 (SD 23.6) for women and 77.9 (SD 22.1) for men. PANSS positive and negative symptom scores for women were 16.0 (SD 6.7) and 23.4 (SD 7.4), respectively. The figures for men were 16.0 (SD 6.3) and 22.2 (SD 7.2).

Men reported higher HRQoL as assessed by all scales. For example, the EQ-5D VAS score was 66 for men and 62 for women ( $P < 0.001$ ). However, the magnitude of the difference was not large. The linear regression model that tested whether these differences were maintained when adjusting for the influence of covariates also found significant gender differences, with men reporting higher HRQoL than women.

Table 2 presents the Pearson correlation coefficients for the relationship between each of the HRQoL scales and the PANSS symptoms for women and men. In all but five of the 25 estimates, the correlation between symptom dimensions and HRQoL was numerically higher for women than for men. However, only in the case of the relationship between EQ-VAS and EQ-5D and PANSS negative score, the difference reached statistical significance. The magnitude of the correlation was moderate, except for the SF-36 PC score, which had a lower correlation with symptoms. The correlations between symptom dimensions and HRQoL were higher for the affective dimension, followed by the positive and negative dimensions.

Table 3 presents the results of the ten linear regression models on the factors associated with the scores of each of the HRQoL scales for each gender. Each row shows a regression model. In women, a higher PANSS negative symptom score and a higher PANSS affective symptom score were associated with a lower SQLS score. In men, a higher PANSS positive symptom score and a higher PANSS affective symptom score were associated with a lower SQLS score.

The same pattern by gender also appeared in the EQ-VAS and EQ-5D tariff. In women, a higher PANSS negative symptom score and a higher PANSS affective symptom score were associated with a lower EQ-VAS and EQ-5D tariff. Moreover, obesity was included in the EQ-5D tariff model. However, in men, a higher PANSS positive symptom score and a higher PANSS affective symptom score were associated with lower EQ-VAS and EQ-5D tariff scores. In women, the SF-36 mental component score was lower with increasing age and

increasing severity of the PANSS affective score. In men, the SF-36 mental component score was lower with increasing severity of the PANSS affective, positive, and cognitive scores. In both men and women, the SF-36 physical component score was lower with increasing age, increasing PANSS affective score, and in those individuals who were obese. Additionally, a higher PANSS positive score was associated with a lower SF-36 PC score.

The stratified analysis by age group (younger and older than 45 years of age) showed very similar results than the total sample (data not shown).

## Discussion

The three main conclusions of the present study are that men with schizophrenia tend to report a higher health-related quality of life (HRQoL) than women in spite of overall similar severity of schizophrenia symptoms; that the presence of psychiatric symptoms seems to have a larger impact on HRQoL for women than for men; and that HRQoL is associated with the severity of affective and negative symptoms in women and with the severity of affective and positive symptoms in men.

Our study is in accordance with a vast amount of evidence showing that depressive (affective) symptoms are related to HRQoL (Hansson 2006; Schram et al. 2009; Mauriño et al. 2011; Guajardo et al. 2015; Alessandrini Lançon et al. 2016). Our data show that this relationship is present in both women and men. Of all the types of symptoms associated with HRQoL in patients with schizophrenia, depressive symptoms seem to be the most relevant (Galuppi et al. 2010).

The most remarkable finding of this study is that negative symptoms seem to influence HRQoL only in women, while positive symptoms seem to influence HRQoL in men. In their meta-analysis of psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia, Eack and Newhill (2007) found that both positive and negative symptoms influence HRQoL. However, they do not mention in their report any gender difference in that relationship. They do report that positive symptoms seem to have a larger influence than negative symptoms, but other studies have found that negative symptoms are more relevant (Katschnig 2000, 2006; Zeng et al. 2015). However, neither these studies take gender differences into account.

Compared to men, women with schizophrenia have usually been reported to have a better social functioning (Usall et al. 2002; Ochoa et al. 2012) and lower severity of negative symptoms (Bardenstein and McGlashan 1990; Shtasel et al. 1992). Additionally, a number of studies have associated negative symptoms with psychosocial functioning (Ochoa et al. 2005; Kurtz 2006; Lysaker et al. 2009; Ventura et al. 2013) and psychosocial functioning with HRQoL (Browne et al. 1996). Accordingly, a possible explanation for our findings is that women may be more vulnerable to the presence of negative

**Table 1** Sociodemographic and clinical characteristics of the patients, by gender

	Women <i>N</i> = 391 Mean (sd)	Men <i>N</i> = 954 Mean (sd)	<i>P</i> value
Age	45.74 (12.34)	40.46 (10.69)	< 0.0001
Years since onset	16.16 (11.09)	14.61 (9.97)	0.0426
Age at onset	29.09 (11.31)	25.35 (8.15)	< 0.0001
PANSS total score	80.62 (23.60)	77.94 (22.07)	0.1046
PANSS positive score	16.03 (6.71)	15.95 (6.27)	0.9927
PANSS negative score	23.36 (7.42)	22.52 (7.19)	0.0511
PANSS cognitive/disorganized score	18.37 (6.16)	17.93 (5.86)	0.2902
PANSS affective score	12.90 (4.67)	12.06 (4.53)	0.0046
PANSS excitement score	9.96 (4.38)	9.48 (4.15)	0.0567
SQLS total score	39.73 (16.1)	36.99 (15.13)	0.0053
Inverse SQLS total score	60.27 (16.1)	63.01 (15.13)	0.0053
EQ-5D tariff score	0.69 (0.28)	0.74 (0.25)	0.0023
EQ-5D VAS score	62.34 (20.52)	66.14 (19.12)	0.0010
SF-36 mental component	39.15 (11.58)	41.04 (10.84)	0.0055
SF-36 physical component	48.5 (8.94)	50.37 (8.09)	0.0004
	Number (%)	Number (%)	
Comorbidities			0.0817
None	210 (53.71)	584 (61.22)	
One	90 (23.02)	176 (18.45)	
Two	44 (11.25)	93 (9.75)	
3 or more	47 (12.02)	101 (10.59)	
Any substance abuse			< 0.0001
Never	332 (84.91)	548 (57.44)	
Past	51 (13.04)	349 (36.58)	
Current	8 (2.05)	57 (5.97)	
Extrapyramidal symptoms, dyskinesia, or akathisia	56 (14.32)	100 (10.48)	0.0458
Obesity	131 (33.50)	245 (25.68)	0.0037

PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; SQLS, Schizophrenia Quality of Life Scale; SF-36 PC, Short-Form 36 Physical Component; SF-36 MC, Short-Form 36 Mental Component; EQ-5D, EuroQoL-5 Dimensions; EQ-VAS, Euro-QoL Visual Analogue Scale

symptoms since negative symptoms affect psychosocial functioning. In contrast, men usually have more hostility and behavioral problems. Hostility and behavioral problems are associated with lower quality of life (Galuppi

et al. 2010). Furthermore, behavioral problems have been related to the presence of positive symptoms (Volavka and Citrome 2011). Vila-Rodriguez et al. (2011) found that social functioning in men was better

**Table 2** Pearson correlation between PANSS scales and Outcomes

	Gender	SQLS	SF-36 MC	SF-36 PC	EQ-5D VAS	EQ-5D tariff
PANSS positive score	Women	-0.30	-0.23	-0.15	-0.22	-0.24
	Men	-0.30	-0.26	-0.18	-0.23	-0.24
PANSS negative score	Women	-0.29	-0.25	-0.14	-0.29*	-0.26*
	Men	-0.18	-0.17	-0.13	-0.15	-0.13
PANSS cognitive/disorganized score	Women	-0.24	-0.19	-0.16	-0.22	-0.26
	Men	-0.19	-0.13	-0.17	-0.13	-0.20
PANSS affective score	Women	-0.36	-0.38	-0.21	-0.31	-0.38
	Men	-0.35	-0.32	-0.19	-0.25	-0.30
PANSS excitement score	Women	-0.24	-0.25	-0.09	-0.19	-0.22
	Men	-0.20	-0.16	-0.09	-0.13	-0.18

All correlation coefficients are statistically significant at the  $P < 0.001$  level

\* $P < 0.05$ , women and men correlation coefficients are statistically different from one another

PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; SQLS, Schizophrenia Quality of Life Scale; SF-36 PC, Short-Form 36 Physical Component; SF-36 MC, Short-Form 36 Mental Component; EQ-5D, EuroQoL-5 Dimensions; EQ-VAS, Euro-QoL Visual Analogue Scale

**Table 3** Multiple linear regression models on the factors associated with difference in the ratings of the quality of life scales. Figures are coefficients (95% CI)

	Intercept	Age	PANSS positive	PANSS negative	PANSS cognitive/ disorganized	PANSS affective	Obesity
SQLS	Women 70.1 (60.3, 79.9)	0.02 (-0.10, 0.14)					
	Men 79.8 (74.6, 85.1)	-0.03 (-0.11, 0.06)	-0.31 (-0.48, -0.13)**	-0.31 (-0.54, -0.07)*		-0.99 (-1.34, -0.63)***	
EQ-VAS	Women 86.4 (73.5, 99.3)	-0.15 (-0.31, 0.01)				-0.97 (-1.20, -0.73)***	
	Men 83.9 (77.1, 90.7)	-0.12 (-0.23, -0.02)*	-0.36 (-0.58, -0.13)*	-0.63 (-0.94, -0.32)***		-0.90 (-1.37, -0.43)**	
EQ-5D	Women 0.93 (0.75, 1.10)	-0.001 (-0.003, 0.001)				-0.82 (-1.13, -0.52)***	
TARIFF	Men 1.05 (0.96, 1.14)	-0.002 (-0.004, -0.001)*	-0.004 (-0.007, -0.002)*	-0.01 (-0.01, -0.00)		-0.02 (-0.03, -0.01)***	-0.08 (-0.14, -0.03)*
SF-36 MCS	Women 45.8 (39.0, 52.7)	0.10 (0.01, 0.18)*				-0.01 (-0.02, -0.01)***	
	Men 50.7 (47.0, 54.5)	0.04 (-0.02, 0.10)	-0.32 (-0.45, -0.18)***		0.28 (0.14, 0.42)**	-0.94 (-1.17, -0.70)***	
SF-36 PCS	Women 55.5 (50.1, 60.9)	-0.19 (-0.26, -0.12)***				-0.80 (-0.97, -0.62)***	-4.47 (-6.26, -2.69)***
	Men 59.1 (56.1, 62.1)	-0.13 (-0.18, -0.08)***	-0.14 (-0.24, -0.05)*			-0.42 (-0.60, -0.23)***	-2.79 (-3.95, -1.64)***

\*  $P < 0.05$

\*\*  $P < 0.001$

\*\*\*  $P < 0.0001$

PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; SQLS, Schizophrenia Quality of Life Scale; SF-36 PC, Short-Form 36 Physical Component; SF-36 MC, Short-Form 36 Mental Component; EQ-5D, EuroQol-5 Dimensions; EQ-VAS, Euro-Qol Visual Analogue Scale

explained by positive and disorganized (cognitive) symptoms. The effect of positive symptoms on behavioral problems and psychosocial functioning could be the link between positive symptoms and HRQoL. Our results are also consistent with Siegrist et al.'s findings (Siegrist et al. 2015). In a follow-up study that included more than one thousand patients with schizophrenia, Siegrist et al. reported a link between social contact frequency and negative symptom scores, social functioning, and quality of life at baseline. However, they did not conduct an analysis stratified by gender, and we do not know if these relationships are present for both genders.

In our study, we have also found that women have a lower HRQoL than men. Women tend to report lower levels of HRQoL than men in general population samples (Bisegger et al. 2005) and in many clinical studies in individuals with physical health conditions (Gijsberts et al. 2015; French et al. 2004), coinciding with our results. These differences persist even when adjusting for sociodemographic differences (Cherepanov et al. 2010) or for the prevalence of chronic health conditions (Orfila et al. 2006). However, in individuals with schizophrenia, findings on gender differences in quality of life have been less consistent to date. Some studies, (Xiang et al. 2007; Kumar et al. 2010) including ours, have found that women tend to have lower HRQoL than men. Conversely, other studies have found no differences (Becker et al. 2005) or have reported that women have higher HRQoL than men (Galuppi et al. 2010; Carpiniello et al. 2012; Zhao et al. 2017).

The intensity of the relationship between symptoms and HRQoL was numerically greater in women than in men in most of the correlations between HRQoL and symptom dimensions, but only in two of the cases the crude comparison reached statistical difference. One possible explanation for this finding is that women may be more aware of the impairment of schizophrenia than men given that they seem to have better cognitive functioning (Caqueo-Urizar et al. 2018). Krysta et al. (2013) conducted a review of studies reporting gender differences in neuropsychological functioning. They concluded that most of the studies postulate worse performance on neuropsychological tests by men. However, not all studies provide the same results (Fond et al. 2018).

In our data, there was a partial effect of age in HRQoL. Increasing age was associated with lower quality of life in the SF-36 PCS in both genders and in the EQ-VAS and the EQ-5D in males. These are HRQoL scales that include a physical dimension. However, there was no effect in the other scales. The results did not vary when stratifying the analysis by age groups (younger and older of 45 years of age).

The choice of the specific HRQoL scales we used merits some discussion since there is great diversity in the available instruments. We used the most widely employed generic HRQoL scales in Europe and the USA. Regarding the



disorder-specific HRQoL scales, the diversity is even greater (Bobes and A-Portilla 2005; Cramer et al. 2000). When choosing a condition-specific HRQoL scale, we searched for a scale which covered the areas described by Awad and Voruganti (2012) of being relevant in the assessment of patients with schizophrenia. According to Awad et al., HRQoL is defined as the outcome of the dynamic interaction among three primary determinants: psychotic symptoms and their severity, medication side-effects, and psychosocial performance. The SQLS has three dimensions, namely psychosocial, motivation and energy, and symptoms and side-effects (Wilkinson et al. 2000).

In evaluating these findings, we need to take a number of limitations into account. First, we present a cross-sectional analysis, and the direction of causality cannot be inferred from the data. Second, we included a community sample of patients with stable symptoms in the study, and the results may be different in patients presenting psychotic exacerbation. Third, we employed the most-used five-factor model of the PANSS as described by Lindenmayer et al. (1995), although other models have also been proposed (Perez et al. 2013). Fourth, cognition was not measured. Not only cognition may influence HRQoL but also it may vary by gender. Finally, the factors that we analyzed in relation to HRQoL were mostly sociodemographic and clinical, and we did not include information about other factors associated with quality of life such as marital status, education, psychological aspects, and living conditions (Ruggeri et al. 2005; Zeng et al. 2015).

## Conclusion

In conclusion, these findings show that HRQoL may be influenced by different types of symptoms in women than in men. While positive symptoms seem more important in men, in women negative symptoms play a more relevant role. This may have implications when targeting the treatment of schizophrenia. While all patients should be treated for the affective symptoms, negative symptoms may be the second most important target for women, while in men, positive symptoms should be addressed. These results are novel since previous analysis has not been able to distinguish the different effects of symptom dimensions on HRQoL in each gender. Additional strengths of the study are its large sample size, the inclusion of patients coming from a diversity of centers and countries, and the consistency of findings using different HRQoL scales. However, these results are cross-sectional and need to be confirmed with longitudinal studies.

**Acknowledgements** We want to thank all participating patients, families, and clinicians.

**Authors' contribution** The statistical analysis and manuscript content were directed, conducted, and approved by the authors.

## Compliance with ethical standards

**Ethical approval** The protocol and consent procedures were approved by all local Institutional Review Boards/Ethics Committees before study initiation. All patients and caregivers provided informed consent.

**Conflict of interest** CD, JE, RC, and MVM have no conflict of interest. CB is a contractor of F. Hoffmann- La Roche, Ltd. ALN is an employee of F. Hoffmann- La Roche, Ltd. JM has acted as a consultant, participated in advisory boards or given educational presentations for Eli Lilly and Co., Lundbeck, Otsuka, F. Hoffmann- La Roche Ltd., and Takeda.

## References

- Alessandrini Lançon C, Fond G, Faget-Agius C, Richieri R, Faugere M, Metairie E, Boucekine M, Llorca PM, Auquier P, Boyer LM (2016) A structural equation modelling approach to explore the determinants of quality of life in schizophrenia. *Schizophr Res* 171:SP-27–SP-34
- American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders
- Awad AG, Voruganti LNP (2012) Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an update. *Pharmacoeconomics* 30:183–195. <https://doi.org/10.2165/11594470>
- Bardenstein KK, McGlashan TH (1990) Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. A review. *Schizophr Res* 3:159–172
- Becker T, Leese M, Krumm S, Ruggeri M, Vázquez-Barquero JL, EPSILON Study Group (2005) Needs and quality of life among patients with schizophrenia in five European centres: what is the impact of global functioning scores? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 40:628–634. <https://doi.org/10.1007/s00127-005-0937-7>
- Bisegger C, Cloetta B, von Rueden U et al (2005) Health-related quality of life: gender differences in childhood and adolescence. *Soz Präventivmed* 50:281–291. <https://doi.org/10.1007/s00038-005-4094-2>
- Bobes J, A-Portilla PG (2005) Quality of life measures in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 20(Suppl 3):S313–S317. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(05\)80182-8](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(05)80182-8)
- Brazier J, Connell J, Papaioannou D, Mukuria C, Mulhem B, Peasgood T, Lloyd Jones M, Paisley S, O' Cathain A, Barkham M, Knapp M, Byford S, Gilbody S, Parry G (2014) A systematic review, psychometric analysis and qualitative assessment of generic preference-based measures of health in mental health populations and the estimation of mapping functions from widely used specific measures. *Health Technol Assess (Rockv)* 18:1–188. <https://doi.org/10.3310/hta18340>
- Browne S, Roe M, Lane A et al (1996) Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 94:118–124. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(96\)85728-8](https://doi.org/10.1016/0920-9964(96)85728-8)
- Caqueo-Urizar A, Fond G, Urzúa A, Boyer L (2018) Gender differences in schizophrenia: a multicentric study from three Latin-America countries. *Psychiatry Res* 266:65–71. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.032>
- Carpiniello B, Pinna F, Tusconi M, Zaccheddu E, Fatteri F (2012) Gender differences in remission and recovery of schizophrenic and schizoaffective patients: preliminary results of a prospective cohort study. *Schizophr Res Treatment* 2012:1–8. <https://doi.org/10.1155/2012/576369>

- Cherepanov D, Palta M, Fryback DG, Robert SA (2010) Gender differences in health-related quality-of-life are partly explained by sociodemographic and socioeconomic variation between adult men and women in the US: evidence from four US nationally representative data sets. *Qual Life Res* 19:1115–1124. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9673-x>
- Cramer JA, Rosenheck R, Xu W et al (2000) Quality of life in schizophrenia: a comparison of instruments. *Schizophr Bull* 26:659–666. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033484>
- Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A (1995) A social tariff for EuroQol: results from a UK general population survey. *Work, Pap*
- Eack SM, Newhill CE (2007) Psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 33:1225–1237. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl071>
- Fond G, Boyer L, Leboyer M, Godin O, Llorca PM, Andrianarisoa M, Berna F, Brunel L, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Mallet J, Misdrahi D, Rey R, Lançon C, Passerieux C, Roux P, Vidailhet P, Yazbek H, Schürhoff F, Bulzacka E, Andrianarisoa M, Aouizerate B, Berna F, Blanc O, Brunel L, Bulzacka E, Capdevielle D, Chereau-Boudet I, Chesnoy-Servanin G, Danion J, D'Amato T, Deloge A, Delorme C, Denizot H, Dorey JM, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Fluttaz C, Fond G, Fonteneau S, Gabayet F, Giraud-Baro E, Hardy-Bayle MC, Lacelle D, Lançon C, Laouamri H, Leboyer M, le Gloahec T, le Strat Y, Llorca, Mallet J, Metairie E, Misdrahi D, Offerlin-Meyer I, Passerieux C, Peri P, Pires S, Portulier C, Rey R, Roman C, Sebilleau M, Schandrin A, Schurhoff F, Tessier A, Tronche A, Urbach M, Vaillant F, Vehier A, Vidailhet P, Vilà E, Yazbek H, Zinetti-Bertschy A (2018) Influence of Venus and Mars in the cognitive sky of schizophrenia. Results from the first-step national FACE-SZ cohort. *Schizophr Res* 195:357–365. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.09.027>
- Fransen M, Edmonds J (1999) Reliability and validity of the EuroQol in patients with osteoarthritis of the knee. *Rheumatol* 38:807–813. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.9.807>
- French CT, Fletcher KE, Irwin RS (2004) Gender differences in health-related quality of life in patients complaining of chronic cough. *Chest* 125:482–488. <https://doi.org/10.1378/chest.125.2.482>
- Galuppi A, Turola M, Nanni M, Mazzoni P, Grassi L (2010) Schizophrenia and quality of life: how important are symptoms and functioning? *Int J Ment Health Syst* 4:31. <https://doi.org/10.1186/1752-4458-4-31>
- Gijsberts CM, Agostoni P, Hofer IE, Asselbergs FW, Pasterkamp G, Nathoe H, Appelman YE, de Kleijn DPV, den Ruijter HM (2015) Gender differences in health-related quality of life in patients undergoing coronary angiography. *Open Hear* 2:e000231. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2014-000231>
- Guajardo VD, Terroni L, Sobreiro MDFM et al (2015) The influence of depressive symptoms on quality of life after stroke: a prospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24:201–209. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.08.020>
- Hansson L (2006) Determinants of quality of life in people with severe mental illness. *Acta Psychiatr Scand* 113:46–50. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00717.x>
- Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, Rodriguez MJ, Rele R, Orta J, Kharbeng A, Araya S, Gervin M, Alonso J, Mavreas V, Lavrentzou E, Liontos N, Gregor K, Jones PB, on behalf of the SOHO Study Group\* (2003) The clinical global impression-schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 107:16–23
- Haro JM, Altamura C, Corral R, Elkins H, Evans J, Malla A, Krebs MO, Zink M, Bernasconi C, Lalonde J, Nordstroem AL (2015) Understanding the impact of persistent symptoms in schizophrenia: cross-sectional findings from the pattern study. *Schizophr Res* 169:234–240. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.001>
- Jarema M, Koniczyńska Z (2001) Quality of life in schizophrenia: impact of psychopathology, patients' gender and antipsychotic treatment. *Int J Psychiatry Clin Pract* 5:19–26
- Jenkinson C, Coulter A, Wright L (1993) Short form 36 (SF 36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 306:1437–1440
- Jenkinson C, Wright L, Coulter A (1994) Criterion validity and reliability of the SF-36 in a population sample. *Qual Life Res* 3:7–12. <https://doi.org/10.1007/BF00647843>
- Katschnig H (2000) Schizophrenia and quality of life. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 102:33–37. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.00006.x>
- Katschnig H (2006) Quality of life in mental disorders: challenges for research and clinical practice. *World Psychiatry* 5:139–145
- Kay SR, Fiszbein AOL (1987) The positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Krysta K, Murawiec S, Klasik A et al (2013) Sex-specific differences in cognitive functioning among schizophrenic patients. *Psychiatria Danubina*, In
- Kumar R, Verma A, Kujur N (2010) Differences in levels of disability and quality of life between genders in schizophrenia remission. *Ind Psychiatry J* 19:50–54. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.77638>
- Kurtz MM (2006) Symptoms versus neurocognitive skills as correlates of everyday functioning in severe mental illness. *Expert Rev Neurother* 6:47–56
- Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Harnett Sheehan K, Janavs J, Dunbar GC (1997) The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry* 12:224–231. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)83296-8](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)83296-8)
- Linde L, Sørensen J, Ostergaard M et al (2008) Health-related quality of life: validity, reliability, and responsiveness of SF-36, 15D, EQ-5D [corrected] RAQoL, and HAQ in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 35:1528–1537
- Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB (1995) Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophr Res* 14:229–234. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(94\)00041-6](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)00041-6)
- Lysaker PH, Vohs JL, Tsai J (2009) Negative symptoms and concordant impairments in attention in schizophrenia: associations with social functioning, hope, self-esteem and internalized stigma. *Schizophr Res* 110:165–172. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.01.015>
- Mauriño J, Sanjuán J, Haro JM et al (2011) Impact of depressive symptoms on subjective well-being: the importance of patient-reported outcomes in schizophrenia. *Patient Prefer Adherence*:5. <https://doi.org/10.2147/PPA.S24479>
- Ochoa S, Haro JM, Usall J, Autonell J, Vicens E, Asensio F, NEDES group (2005) Needs and its relation to symptom dimensions in a sample of outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 75:129–134. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.06.002>
- Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J (2012) Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment* 2012:1–9. <https://doi.org/10.1155/2012/916198>
- Orfila F, Ferrer M, Lamarca R, Tebe C, Domingo-Salvany A, Alonso J (2006) Gender differences in health-related quality of life among the elderly: the role of objective functional capacity and chronic conditions. *Soc Sci Med* 63:2367–2380. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2006.06.017>
- Papaoiannou D, Brazier J, Parry G (2011) How valid and responsive are generic health status measures, such as EQ-5D and SF-36, in schizophrenia? A systematic review. *Value Health* 14:907–920. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.04.006>
- Perez J, Russo DA, Stochl J, Byford S, Zimbron J, Gaffey JP, Painter M, Croudace TJ, Jones PB (2013) Comparison of high and low

- intensity contact between secondary and primary care to detect people at ultra-high risk for psychosis: study protocol for a theory-based, cluster randomized controlled trial. *Trials* 14:222. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-222>
- Rabin R, de Charro F (2001) EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol group. *Ann Med* 33:337–343. <https://doi.org/10.3109/07853890109002087>
- Röder-Wanner UU, Priebe S (1998) Objective and subjective quality of life of first-admitted women and men with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248:250–258. <https://doi.org/10.1007/s004060050046>
- Ruggeri M, Nosè M, Bonetto C, Cristofalo D, Lasalvia A, Salvi G, Stefani B, Malchioldi F, Tansella M (2005) Changes and predictors of change in objective and subjective quality of life: multiwave follow-up study in community psychiatric practice. *Br J Psychiatry* 187:121–130. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.2.121>
- Schram MT, Baan CA, Pouwer F (2009) Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Curr Diabetes Rev* 5:112–119. <https://doi.org/10.2174/157339909788166828>
- Shtasel DL, Gur RE, Gallacher F, Heimberg C, Gur RC (1992) Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. *Schizophr Res* 7:225–231
- 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 Res* 230:860–866. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.11.039>
- Thornicroft G, Leese M, Tansella M, Howard L, Toulmin H, Herran A, Schene A (2002) Gender differences in living with schizophrenia. A cross-sectional European multi-site study. *Schizophr Res* 57:191–200. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00318-8](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00318-8)
- Usall J, Haro JM, Ochoa S, Marquez M, Araya S, the NEDES group\* (2002) Influence of gender on social outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 106:337–342. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.01351.x>
- Ventura J, Tom SR, Jetton C, Kern RS (2013) Memory functioning and negative symptoms as differential predictors of social problem solving skills in schizophrenia. *Schizophr Res* 143:307–311. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.043>
- Vila-Rodríguez F1, Ochoa S, Autonell J, Usall J, Haro JM (2011) Complex interaction between symptoms, social factors, and gender in social functioning in a community-dwelling sample of schizophrenia. *Psychiatr Q* 82:261–274. <https://doi.org/10.1007/s11126-011-9168-0>
- Volavka J, Citrome L (2011) Pathways to aggression in schizophrenia affect results of treatment. *Schizophr Bull* 37:921–929
- Ware J, Sherbourne C (1992) The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30:473–483
- Wilkinson G, Hesdon B, Wild D, Cookson R, Farina C, Sharma V, Fitzpatrick R, Jenkinson C (2000) Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. *Br J Psychiatry* 177:42–46. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.1.42>
- Xiang YT, Weng YZ, Leung CM, Tang WK, Ungvari GS (2007) Impact of sociodemographic and clinical factors on subjective quality of life in schizophrenia patients in Beijing, China. *J Nerv Ment Dis* 195:853–856. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181568347>
- Zeng Y, Zhou Y, Lin J, Zhou Y, Yu J (2015) Generic and disease-specific quality of life and its predictors among Chinese inpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 228:724–728. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.033>
- Zhao N, Wang X, Wu W, Hu Y, Niu Y, Wang X, Gao C, Zhang N, Fang Y, Huang J, Liu T, Jia F, Zhu X, Hu J, Wang G (2017) Gender differences in quality of life and functional disability for depression outpatients with or without residual symptoms after acute phase treatment in China. *J Affect Disord* 219:141–148. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.021>






Article 3: Health-related quality of life in outpatients with schizophrenia: factors that determine changes over time.





## Health-related quality of life in outpatients with schizophrenia: factors that determine changes over time

Cristina Domenech<sup>1,2</sup> · Carlo Altamura<sup>3</sup> · Corrado Bernasconi<sup>11</sup> · Ricardo Corral<sup>4</sup> · Helio Elkis<sup>5</sup> · Jonathan Evans<sup>6</sup> · Ashok Malla<sup>7</sup> · Marie-Odile Krebs<sup>8</sup> · Anna-Lena Nordstroem<sup>11</sup> · Mathias Zink<sup>9,10</sup> · Josep Maria Haro<sup>1,2</sup> 

Received: 23 September 2017 / Accepted: 2 January 2018 / Published online: 16 January 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

### Abstract

**Purpose** The objective of this study was to analyze the clinical factors associated with changes in HRQoL in outpatients with schizophrenia using both generic and condition-specific HRQoL scales.

**Methods** Adult outpatients with schizophrenia at least 18 years of age who did not have an acute psychotic exacerbation in the 3 months prior to baseline were recruited. PANSS dimensions were calculated based on Lindenmayer et al.'s five factors. HRQoL data were assessed by patients using the Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS), the Short Form-36 (SF-36), and the EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) questionnaires.

**Results** Out of the 1345 patients included at baseline, 1196 (89%) were evaluated at 12 months. Regression models showed that the factor most consistently associated with HRQoL at endpoint was change in the PANSS negative symptoms score. A decrease in the PANSS negative symptoms score from baseline to 1 year was associated with a decrease in HRQoL during the same period. There were also significant associations of the change in PANSS excitatory factor with all the HRQoL scales except the SF-36 PCS. Female gender was associated with a decrease in all HRQoL ratings. There was also a relationship between years since onset and HRQoL. The longer the time since illness onset, the larger the decrease in HRQoL.

**Conclusions** This study has found that, in outpatients with schizophrenia, changes in negative and excitement symptoms may have a greater association with HRQoL than changes in positive, cognitive and depressive symptoms.

**Keywords** Schizophrenia · Health-related quality of life · Symptoms · Course · Community

✉ Josep Maria Haro  
jmharo@pssjd.org

<sup>1</sup> Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Parc Sanitari Sant Joan de Déu, CIBERSAM, Sant Boi de Llobregat, Antoni Pujadas, 42, Sant Boi de Llobregat, 08830 Barcelona, Spain

<sup>3</sup> University of Milan, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Via F. Sforza 35, 20122 Milano, Italy

<sup>4</sup> Fundación para el Estudio y Tratamiento de las Enfermedades Mentales (FETEM), Cerviño 4634 5th Floor Apt. B C1425AHQ Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup> Departamento e Instituto de Psiquiatria-FMUSP, Sao Paulo, Brazil

<sup>6</sup> Centre for Academic Mental Health, University of Bristol, Bristol BS8 2BN, UK

<sup>7</sup> Douglas Mental Health University Institute, McGill University, Montréal, QC H4H 1R3, Canada

<sup>8</sup> Service Hospitalo Universitaire, Laboratoire de Physiopathologie des Maladies Psychiatriques, Inserm, Université Paris Descartes, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France

<sup>9</sup> Central Institute of Mental Health, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany

<sup>10</sup> Regional Clinical Centre, Ansbach, Germany

<sup>11</sup> F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland

## Introduction

Health-related quality of life (HRQoL) instruments assess patients' perspective on the impact of their medical condition and/or its consequent therapy [1]. Accordingly, treatments that maximize HRQoL are supposed to have the greatest influence on patient self-perception of health, and thus may contribute to better adherence and increased satisfaction with care [2].

Two basic approaches to quality-of-life measurement are available: disorder-specific instruments that focus on the problems associated with single disease states or areas of function, and generic instruments that provide a summary of HRQoL that can be used across many health conditions. Many clinicians and investigators have supported using condition-specific HRQoL instruments in patients with schizophrenia. Given that they usually assess the impact of the specific symptoms of the disorder and the benefits and side effects of treatments, they are assumed to be more valid and sensitive to change than generic HRQoL instruments. However, disorder-specific instruments do not allow for the comparison of HRQoL across health conditions. Generic instruments were designed to evaluate HRQoL in different health problems and are recommended by regulatory agencies in the USA, the UK, and France to assess patients with chronic conditions [3]. The most frequently used generic HRQoL instruments are the EQ-5D [4] and the SF-36 [5]. However, generic HRQoL instruments have not been proven to be equally valid in all medical conditions and they have been particularly questioned in schizophrenia [6, 7].

One of the main aims of treatment is ultimately to improve patient HRQoL. Understanding how HRQoL changes as a consequence of changes in symptoms may be of help in designing new treatments which may have the greatest impact on the HRQoL of patients. However, the majority of studies conducted so far on the factors associated with changes in HRQoL in schizophrenia have included patients in clinical trial designs [6, 7]. Although this is of great relevance, most patients with schizophrenia are receiving outpatient treatment and present a stable clinical condition. These patients are at risk of relapse or may experience changes in their symptoms due to biological effects such as hormonal changes, life events, or changes in treatments. Understanding how these changes in symptoms have an impact on HRQoL requires studies carried out with samples of patients different from those included in clinical trials.

The objective of this study was to analyze the clinical factors associated with changes in HRQoL in outpatients with schizophrenia. We did so by assessing patients using both generic and condition-specific HRQoL scales.

Additionally, we compared the findings from both generic and condition-specific scales to increase understanding of the usefulness of the former in assessing patients with schizophrenia.

## Methods

### Study design

Data in this study were drawn from the Pattern Study, an international, multi-center, observational study designed to collect data from outpatients with schizophrenia attending psychiatric centers, with a special focus on persistent symptoms [8].

Adult patients with schizophrenia who were treated at psychiatric outpatient clinics were eligible to participate in the study. To maximize generalizability of study findings, minimal entry criteria were applied. Participants had to be at least 18 years old and meet the criteria for schizophrenia of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision or International Classification of Diseases, 10th Revision [9]. Diagnosis was confirmed with an abridged version of the Mini International Neuropsychiatric Inventory [10]. Exclusion criteria included an acute psychotic exacerbation in the 3 months prior to baseline (e.g., hospitalization or increased psychiatric care in order to avoid hospitalization), enrolment in an interventional study at baseline, and an inability or unwillingness to comply with the study protocol.

The study was conducted by psychiatrists working in outpatient facilities, who recruited the patients using sequential selection. From a list of current clinic patients generated for each site, those patients who fulfilled the inclusion criteria and did not have any exclusion criteria were invited to participate in the study.

Patient care and treatment followed routine local clinical practice, and proceeded at the discretion of the treating clinician. The study was conducted in eight countries (Argentina, Brazil, Canada, France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom). The protocol and consent procedures were approved by all local institute review boards/ethics committees before study initiation. All patients voluntarily participated in the study and provided informed consent.

### Patient assessment

Patients and psychiatrists, with the assistance in some cases of appropriately trained professionals of their research teams, utilized an electronic hand-held tablet to capture all clinical assessment and patient-reported outcome (PRO) data. Psychiatrists captured data as assessed by clinical rating scales, whilst patients captured PRO questionnaire data

independently at the clinic. To ensure instrument validity, PRO questionnaires were administered prior to the completion of other study assessments. The assessment by the participating psychiatrists included socio-demographic and clinical variables, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [11], and the Clinical Global Impression-Schizophrenia (CGI-SCH) Scale. Participating psychiatrists were provided with training in the use of the questionnaires and rating was not blinded since no defined intervention was evaluated. PANSS dimensions were calculated based on Lindenmayer et al.'s five factors [12]: positive, negative, cognitive/disorganized, affective, and excitatory. Treatment resistance in the year before assessment was identified by the participating investigators using the standard definition of failing to respond to two or more appropriate trials of medication.

PRO data were assessed by patients using the Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS) [13], the Short Form-36 (SF-36) [5], and the EuroQoL-5 Dimension (EQ-5D) [4] questionnaire. The SF-36 is a generic health status profile measure consisting of eight dimensions of general health, bodily pain, physical functioning, role-physical, mental health, vitality, social functioning, and emotional-role. The eight dimensions can be used to generate physical and mental health summary scores (SF-36 PCS and SF-36 MCS). The population mean of these summary scores has been established as 50, with higher ratings meaning better health-related quality of life.

The EQ-5D questionnaire includes five questions assessing different dimensions of the HRQoL (mobility, self-care, usual activities, pain, and anxiety/depression) and a visual analogue scale (EQ-5D VAS) which indicates the responder's self-rated evaluation of his/her current quality of life from 0 (worst imaginable health state) to 100 (best imaginable health state). The five dimensions allow the calculation of a health preference measure or tariff. The tariff has a maximum value of 1. The EuroQoL 5-D population tariff's and SF-36 mental component score (SF-36 MCS) and physical component score (SF-36 PCS) were calculated using the UK validation studies [14, 15]. Both scales have shown good validity and reliability figures in several populations [16–18].

The Schizophrenia Quality of Life Scale includes 30 items grouped into three scales. These correspond to (a) psychological aspects, including various emotional problems such as feeling lonely, depressed, or hopeless, as well as feelings of difficulty mixing in social situations and feeling worried about the future; (b) motivation and energy, which addresses various problems and activities such as lacking the will to do things and engaging in positive aspects of life; and (c) symptoms and side effects such as sleeping disturbance, blurred vision, dizziness, muscle twitches, and dry mouth, which can be caused by medication [13]. Each scale

is converted to a range of from 0 to 100 with higher ratings meaning worse health status. The internal reliability of the SQLS scale ranged from 0.78 to 0.93 for the three subscales (psychosocial, motivation and energy and symptoms and side-effects) [13].

Patients were evaluated at baseline and 3, 6, 9, and 12 months post-baseline. The 3-, 6- and 9-month visits did not include the SF-36 questionnaire in the assessment, and the 3- and 9-month visit did not include the EQ5D. This analysis only includes the baseline and 12-month assessment.

## Statistical analysis

The analyses included all patients who fulfilled all the eligibility criteria for the cross-sectional phase and were evaluated at the 12-month visit. Descriptive statistics are provided for all variables of interest. Descriptive statistics of the change from baseline in each of the HRQoL scales and PANSS total score and sub-scales are also presented. Scatter plots of the relationship between the change from baseline among HRQoL variables and change in HRQoL with change in the PANSS total and sub-scales were produced. Pearson correlation coefficients of the change in HRQoL scales and HRQoL and PANSS total and sub-scales were calculated.

Linear regression models were fitted to analyze the variables associated with changes in HRQoL scales from baseline to endpoint. Given that the HRQoL scales have different ranges and higher values in some cases mean better HRQoL (EQ-5D, SF-36); but in other cases, higher ratings mean worse HRQoL (SQLS), the HRQoL ratings were re-scaled to have scores between 0 and 100 where 100 is the best HRQoL and 0 is the worst HRQoL. Re-scaling was performed to facilitate comparison across the different regression models. The SQLS was already in a 0 to 100 scale but were reversed to have 100 as best QoL and 0 as worst. The EQ-5D VAS was not changed as it was on a 0 to 100 scale. The rest of the HRQoL scales were also re-scaled using the possible minimum and maximum values. None of the other scales was re-scaled. Particularly, PANSS ratings were not modified, with higher ratings meaning higher clinical severity. Sex, age, and country were included in all regression models regardless of statistical significance given their expected relationship with the outcomes. The rest of the variables were chosen based on the descriptive analyses of the variables associated with change in HRQoL scales. In order to facilitate interpretation, the covariates of the six statistical models were the same (any covariate included in one model was also included in the others). The variables tested for inclusion in the regression models were age at onset, time since onset, PANSS (overall and positive, negative, cognitive/disorganized, affective and excitement), number of co-morbidities, extra-pyramidal symptoms, tardive dyskinesia and akathisia,



obesity, and substance use (including onetime or current use of alcohol, recreational drugs, and other substances).

All statistical analyses were made with SAS version 9.

## Results

Out of the 1345 patients included at baseline, 1196 (89%) were evaluated at 12 months. There were no relevant differences in the baseline characteristics of patients evaluated and lost to follow-up. Table 1 shows the characteristics of the patients included in the study. The majority of patients were male and mean age was 42 years. Mean PANSS total score at baseline was 79 points. About one-third of the patients (35%) were abusing at least one drug. One out of five patients had been classified as treatment resistant. Forty percent of the patients had at least one physical co-morbidity, the most frequent being cardiovascular and endocrine/metabolic. Mean SF-36 physical component score was 49.8, around the population mean, and the mean SF-36 physical component score was 40.5, clearly below the population mean.

Table 2 shows descriptive statistics regarding the change from baseline to 1 year in the clinical severity and HRQoL scales. Changes were small in all cases: the mode was 0 except for the total PANSS score. The median change in PANSS rating was  $-1$  for most of the scales. The median rating for the re-scaled HRQoL scales was from 0 to 2. Overall there was high stability in clinical severity and HRQoL scores.

The correlation of the changes in HRQoL showed great variability (Table 3). The lowest correlation was between the SF-36 PCS and the other HRQoL scales: the SF-36 PCS change from baseline to endpoint had a negative correlation with the SF-36 PCS and the correlation with the three other HRQoL scales was lower than 0.20 in all cases. Conversely, the highest correlation was between the SF-36 MCS and the SQLS total score (0.58). The SQLS also had a relatively high correlation with the EQ-5D tariff and the EQ-5D VAS (0.35 and 0.38, respectively). The EQ-5D tariff and the EQ-5D VAS showed a relatively low correlation (0.23).

Table 3 also shows the correlation between changes in the HRQoL scales and the PANSS total and sub-scale ratings. The highest correlations are between the PANSS total score and the SF-36 MCS and SQLS total scores ( $-0.27$  and  $0.26$ , respectively). Correlations were also high between the PANSS negative and PANSS affective sub-scale, and the SF-36 MCS and SQLS total scores (greater than 0.2 in all cases).

Table 4 presents the linear regression models of the factors associated with HRQoL at endpoint. All models include the baseline rating of the HRQoL. Accordingly, the other coefficients indicate the association of those variables with the change in the scale from baseline. The factor

**Table 1** Baseline characteristics of the patients

	Baseline <i>N</i> = 1345
Male, <i>n</i> (%)	954 (70.9)
Age (years), mean (SD)	42.0 (11.4)
Country, <i>n</i> (%)	
Argentina	108 (8.03)
Brazil	99 (7.36)
Canada	116 (8.62)
Germany	244 (18.14)
Spain	201 (14.94)
France	232 (17.25)
United Kingdom	130 (9.67)
Italy	215 (15.99)
Years since diagnosis of schizophrenia, mean (SD)	15.1 (10.3)
PANSS positive symptoms, mean (SD)	16.0 (6.4)
PANSS negative symptoms, mean (SD)	22.8 (7.3)
PANSS cognitive/disorganized symptoms, mean (SD)	18.1 (6.0)
PANSS depressive symptoms, mean (SD)	12.3 (4.6)
PANSS excitement symptoms, mean (SD)	9.6 (4.2)
PANSS total score	78.7 (22.6)
Any substance use (alcohol, drugs, other), <i>n</i> (%)	
None	880 (65.4)
One drug	400 (29.7)
Two or more	65 (4.8)
Treatment resistant	286 (21.3)
Number of physical co-morbidities, <i>n</i> (%)	
0	814 (60.4)
1	260 (19.3)
2	146 (10.9)
3+	127 (9.4)
Most frequent physical comorbidities, <i>n</i> (%)	
Cardiovascular	160 (11.9)
Endocrine/metabolic	157 (11.7)
Gastrointestinal	109 (8.1)
Musculoskeletal and extremities	59 (4.4)
Neurological	59 (4.4)
Respiratory	55 (4.1)
Obesity, <i>n</i> (%)	376 (28.0)
SQLS total score, mean (SD)	37.8 (15.5)
SF36 mental component, mean (SD)	40.5 (11.1)
SF36 physical component, mean (SD)	49.8 (8.4)
EQ5D VAS, mean (SD)	65.0 (19.6)
EQ5D tariff, mean (SD)	0.71 (0.21)
SQLS total score re-scaled, mean (SD)	62.2 (15.5)
SF36 mental component re-scaled, mean (SD)	53.8 (15.1)
SF36 physical component re-scaled, mean (SD)	60.9 (14.6)
EQ5D VAS re-scaled, mean (SD)	65.0 (19.6)
EQ5D tariff re-scaled, mean (SD)	60.9 (14.6)

*SD* standard deviation, *PANSS* positive and negative symptoms of schizophrenia

**Table 2** Change from baseline to endpoint in the PANSS total score and sub-scales, and in the health-related quality of life scales

	Mean	SD	Median	Mode	IQR
PANSS positive symptoms	-1.73	4.16	-1	0	4
PANSS negative symptoms	-1.89	5.52	-2	0	6
PANSS cognitive/disorganized symptoms	-1.38	4.39	-1	0	5
PANSS depressive symptoms	-1.03	3.86	-1	0	4
PANSS excitement symptoms	-1.00	3.28	-1	0	4
PANSS total score	-7.02	15.93	-6	-2	18
SQLS total score <sup>a</sup>	1.87	11.63	1.67	0	13.33
SF36 mental component <sup>a</sup>	1.59	12.74	1.22	0	14.68
SF36 physical component <sup>a</sup>	-0.04	11.5	-0.05	0	13.87
EQ5D VAS <sup>a</sup>	1.52	17.58	1	0	18
EQ5D tariff <sup>a</sup>	2.02	16.97	0	0	13.75

SD standard deviation, IQR interquartile range

<sup>a</sup>The HRQoL have been re-scaled to 0–100 to facilitate comparison

**Table 3** Pearson correlation coefficients of the change from baseline to 1 year among health-related quality of life and PANSS sub-scale scales

	SF-36 MCS	SF-36 PCS	EQ5D tariff	EQ5D VAS	SQLS total
SF-36 MCS	1	-0.10054 <sup>c</sup>	0.29543 <sup>d</sup>	0.33585 <sup>d</sup>	0.57773 <sup>d</sup>
SF-36 PCS		1	0.14665 <sup>d</sup>	0.16680 <sup>d</sup>	0.19932 <sup>d</sup>
EQ5D tariff			1	0.23068 <sup>d</sup>	0.35193 <sup>d</sup>
EQ5D VAS				1	0.38098 <sup>d</sup>
SQLS total					1
PANSS positive	-0.15571 <sup>d</sup>	-0.06952 <sup>a</sup>	-0.10070 <sup>c</sup>	-0.11326 <sup>d</sup>	-0.17330 <sup>d</sup>
PANSS negative	-0.23312 <sup>d</sup>	-0.07736 <sup>b</sup>	-0.09092 <sup>b</sup>	-0.16971 <sup>d</sup>	-0.22139 <sup>d</sup>
PANSS depressive	-0.15242 <sup>d</sup>	-0.04099 <sup>d</sup>	-0.07381 <sup>a</sup>	-0.11049 <sup>c</sup>	-0.15783 <sup>d</sup>
PANSS affective	-0.26510 <sup>d</sup>	-0.03619 <sup>d</sup>	-0.16362 <sup>d</sup>	-0.19725 <sup>d</sup>	-0.23804 <sup>d</sup>
PANSS disorganized	-0.18445 <sup>d</sup>	-0.02004 <sup>d</sup>	-0.11737 <sup>d</sup>	-0.11983 <sup>d</sup>	-0.17965 <sup>d</sup>
PANSS total	-0.26676 <sup>d</sup>	-0.06937 <sup>a</sup>	-0.14230 <sup>d</sup>	-0.19179 <sup>d</sup>	-0.25999 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> $p < 0.05$

<sup>b</sup> $p < 0.01$

<sup>c</sup> $p < 0.001$

<sup>d</sup> $p < 0.0001$

most consistently associated with HRQoL at endpoint was change in the PANSS negative symptoms score. A decrease in the PANSS negative symptoms score (decrease in clinical severity) from baseline to 1 year was associated with an increase in HRQoL during the same period in all scales (better HRQoL). There were also significant associations of the change in PANSS excitatory factor with all the HRQoL scales except the SF-36 PCS. A decrease in the PANSS excitatory factor score (decrease in clinical severity) from baseline to 1 year was associated with an increase in HRQoL. Female gender was associated with lower HRQoL ratings, but it was only in the SF-36 MCS and EQ5D VAS where these effects reached statistical significance. There was also a relationship between years since onset and HRQoL. The longer the time since illness onset, the larger the decrease in HRQoL during the 1-year follow-up (lower HRQoL in patients with longer duration of illness). This

relationship appeared in the SF-36 MCS, the EQ5D tariff, and the EQ5D VAS. In the SQLS total, the relationship was similar, but it did not reach statistical significance. For the SF-36 MCS, age instead of years since onset was the variable that was statistically significant related with the outcome.

## Discussion

This study has found that, in outpatients with schizophrenia, changes in negative and excitement symptoms have a greater impact on HRQoL than changes in positive, cognitive, and depressive symptoms. Those patients who improved in negative and excitement symptoms during the 1-year follow-up experienced significant improvements in HRQoL. Although several studies have found a relationship between negative symptoms and HRQoL [19, 20], we



**Table 4** Linear regression models of the factors associated with health-related quality of life at 1 year

	SF-36 MCS	SF-36 PCS	EQ5D tariff	SQLS total	EQ5D VAS
Intercept	18.98 (15.1, 22.86) <sup>d</sup>	29.91 (25.53, 34.3) <sup>d</sup>	50.01 (43.88, 56.14) <sup>d</sup>	18.25 (14.27, 22.23) <sup>d</sup>	29.84 (24.19, 35.5) <sup>d</sup>
Baseline rating	0.62 (0.57, 0.66) <sup>d</sup>	0.61 (0.57, 0.66) <sup>d</sup>	0.46 (0.41, 0.51) <sup>d</sup>	0.72 (0.68, 0.76) <sup>d</sup>	0.56 (0.52, 0.61) <sup>d</sup>
Age	0.09 (0.02, 0.17) <sup>a</sup>	-0.15 (-0.22, -0.08) <sup>d</sup>	-0.03 (-0.13, 0.07)	0.03 (-0.04, 0.1)	0.02 (-0.08, 0.13)
Female	-1.99 (-3.5, -0.49) <sup>b</sup>	-1.05 (-2.47, 0.37)	-0.97 (-2.95, 1.01)	-0.69 (-2.11, 0.72)	-2.93 (-5.03, -0.82) <sup>b</sup>
Years since onset	-0.14 (-0.22, -0.06) <sup>c</sup>	0.02 (-0.06, 0.09)	-0.11 (-0.22, -0.01) <sup>a</sup>	-0.08 (-0.15, 0)	-0.13 (-0.25, -0.02) <sup>a</sup>
Obese	0.18 (-1.36, 1.71)	-0.84 (-2.3, 0.62)	-0.98 (-2.99, 1.03)	-0.68 (-2.12, 0.76)	-1.14 (-3.27, 1)
Treatment resistant	0.39 (-1.37, 2.15)	1.27 (-0.4, 2.93)	0.48 (-1.83, 2.8)	-0.15 (-1.81, 1.51)	-1.11 (-3.57, 1.36)
Hospitalized previous year	-0.78 (-2.8, 1.24)	0.21 (-1.7, 2.11)	-1.94 (-4.58, 0.7)	-0.81 (-2.69, 1.07)	-0.94 (-3.75, 1.86)
Substance abuse					
None	0	0	0	0	0
One substance	-0.66 (-2.18, 0.86)	0.34 (-1.09, 1.78)	-0.93 (-2.92, 1.07)	-0.93 (-2.36, 0.5)	-1.36 (-3.48, 0.76)
Two or more	-2.54 (-5.7, 0.61)	3.67 (0.69, 6.66) <sup>a</sup>	-2.06 (-6.14, 2.02)	-0.73 (-3.63, 2.16)	-0.52 (-4.86, 3.81)
Physical co-morbidities					
None	0	0	0	0	0
One	1.18 (-0.51, 2.87)	-0.98 (-2.57, 0.62)	-0.82 (-3.04, 1.4)	-0.56 (-2.16, 1.04)	0.83 (-1.53, 3.19)
Two	-0.96 (-3.12, 1.21)	-0.46 (-2.5, 1.59)	-0.84 (-3.68, 2)	-1.39 (-3.41, 0.64)	1.2 (-1.81, 4.21)
Three or more	1.6 (-0.87, 4.07)	-1.2 (-3.54, 1.15)	-2.69 (-5.92, 0.55)	0.98 (-1.35, 3.32)	1.53 (-1.91, 4.97)
PANSS positive change	0 (-0.19, 0.18)	-0.08 (-0.25, 0.1)	0.07 (-0.18, 0.32)	-0.04 (-0.21, 0.14)	0.06 (-0.2, 0.33)
PANSS negative change	-0.33 (-0.48, -0.19) <sup>d</sup>	-0.2 (-0.34, -0.06) <sup>b</sup>	-0.2 (-0.39, -0.01) <sup>a</sup>	-0.31 (-0.44, -0.17) <sup>d</sup>	-0.37 (-0.57, -0.16) <sup>c</sup>
PANSS depressive change	0.13 (-0.07, 0.34)	0.12 (-0.07, 0.31)	0.15 (-0.11, 0.41)	0.07 (-0.12, 0.26)	0.12 (-0.16, 0.4)
PANSS excitatory change	-0.5 (-0.71, -0.3) <sup>d</sup>	-0.07 (-0.26, 0.13)	-0.47 (-0.74, -0.21) <sup>c</sup>	-0.41 (-0.6, -0.22) <sup>d</sup>	-0.58 (-0.86, -0.29) <sup>d</sup>
PANSS cognitive change	-0.19 (-0.44, 0.06)	0.1 (-0.13, 0.34)	-0.09 (-0.41, 0.24)	-0.15 (-0.38, 0.08)	0.02 (-0.33, 0.36)
R <sup>2</sup>	0.4670	0.4850	0.3041	0.5726	0.3864

<sup>a</sup>*p* < 0.05<sup>b</sup>*p* < 0.01<sup>c</sup>*p* < 0.001<sup>d</sup>*p* < 0.0001

found no previous reports on the impact of improvement of excitement symptoms on quality of life. The PANSS negative symptoms dimension includes blunted affect, emotional withdrawal, poor rapport, social withdrawal, lack of spontaneity and flow of conversation, motor retardation, and active social avoidance. The PANSS excitement dimension includes hyperactivity, hostility, tension, uncooperativeness, and poor impulse control symptoms. All of these symptoms may be related to relational or behavioral problems. Overall, these findings imply that the symptoms that affect social relationships, either by leading to social withdrawal as do negative symptoms or behavioral problems as do excitement symptoms, should be relevant targets when trying to improve the quality of life of patients

with schizophrenia. Findings from previous clinical trials [21] or reviews [22] are in agreement with this conclusion.

Two things should be noted when comparing these results to previous studies. First, most previous studies on the impact of symptoms of schizophrenia on HRQoL have included patients presenting a psychotic exacerbation entering in treatment trials. Individuals in these studies usually present prominent positive symptoms. Accordingly, these studies may be less suitable for the analysis of the impact of negative symptoms, which predominate in outpatients with schizophrenia. Our study has included a community sample of patients with schizophrenia who do not present a psychotic exacerbation; this makes it more representative of patients being treated in community

services at a given moment. Second, our focus was not on the cross-sectional relationship between symptoms and quality of life, but rather on the impact of change in symptoms on quality of life. Previous cross-sectional studies have found a relationship between negative symptoms and quality of life [23–25]. Some of these studies, however, used observer-rated instead of self-assessed HRQoL scales, and thus the findings are not comparable [25]. Our results are also consistent with a clinical trial that showed that negative symptoms, through their impact on social performance, affect HRQoL [26].

These findings are in contrast with previous reports that found that depressive symptoms were those most strongly associated with HRQoL in schizophrenia [7, 27, 28]. However, the studies mostly analyzed the cross-sectional relationship between HRQoL and depressive symptoms, while in our study we focused on the impact of change in depressive symptoms on changes in HRQoL over time.

The present analysis supports the use of generic HRQoL instruments in schizophrenia. We compared the factors associated with improvements in two generic HRQoL scales, namely the SF-36 and the EuroQoL 5D, with one disorder-specific scale, the SQLS. The factors associated with changes in HRQoL and the relative relevance of those factors are very similar when using either scale. While disorder-specific HRQoL scales are considered to have good validity and to be sensitive to change in assessing patients with schizophrenia, there has been much criticism concerning the usefulness of generic HRQoL scales [29]. The SQLS was found to be a valid scale and to demonstrate good sensitivity to change [13, 26, 30]. However, both the EQ5D and the SF-36 have been reported to have a low sensitivity to change with the symptoms of schizophrenia [29, 31]. Nevertheless, these two reviews do not include recent studies that have shown that generic scales such as the SF-36 and the EQ5D may in fact be responsive to changes in HRQoL in the same way as disorder-specific scales. In a study with 502 patients, of whom 170 had schizophrenia or related disorders, the responsiveness of the EQ5D was good when compared with a disorder-specific scale [32]. McCrone et al. also found some evidence of responsiveness with the EQ5D and SF36 [33].

Extra-pyramidal symptoms were not found to be related to HRQoL in our study. In the conceptual model of HRQoL in schizophrenia proposed by Awad et al. [34], they define QoL as the outcome of the interaction among symptoms, medication side effects and psychosocial performance. However, this model was developed when the majority of patients with schizophrenia were being treated with first-generation antipsychotics. Given that most patients are now being treated with second-generation antipsychotics, which have a lower frequency of extra-pyramidal side effects, they seem to be less relevant. Obesity, which may be also associated

with treatment with some antipsychotics, did not seem to influence changes in quality of life.

More years since the onset of schizophrenia and increasing age were consistently associated with a decrease in HRQoL during the 1-year follow-up as measured with all the HRQoL scales. This is consistent with evidence on decreases of HRQoL with increasing age [19, 35]. The association of female gender with HRQoL was also monotonic, with females experiencing lower HRQoL than males. However, only in three out of the six measures of HRQoL was this relationship statistically significant. Previous research has reported inconsistent results regarding the relationship of sex with HRQoL [36–38].

The analyses have shown that for each point of change in the PANSS negative factor, the change in the HRQoL scales ranged from 0.2 to 0.37. Similarly, for each point of change in the PANSS excitatory factor, the change in the HRQoL scales ranged from 0.41 to 0.58. Whether these differences have clinical relevance deserves some discussion. Previous studies have considered that the Minimum Clinically Important Difference (MCID) in the PANSS scale is about one-third of the original score [39]. In this study, the baseline rating of the PANSS negative factor was 22.8 and the baseline rating of the PANSS excitement factor was 9.6. Accordingly, MCID would be about 8 and 3 points for the PANSS negative and PANSS excitement factor, respectively. This would correspond to changes in HRQoL ranging from 1.6 to 3.0 for the PANSS negative factor and ranging from 1.2 to 1.8 for the PANSS excitement factor. If we consider that the standard deviation of the HRQoL scales is about 15 points, this would represent at most a small effect in terms of Cohen's *D* [40, 41]. However, this interpretation should take into account the correlation between the improvement in the PANSS negative and excitement factors with the other factors of the PANSS, which may imply that the real impact may be substantially higher.

The choice of the specific HRQoL scales we used merits some discussion since there is great diversity in the available instruments. We used the most widely employed generic HRQoL scales in Europe and the US. Regarding the disorder-specific HRQoL scales, the diversity is even greater [25, 42]. When choosing a condition-specific HRQoL scale, we searched for one which covered the areas described by Awad and Voruganti [2] as being relevant in the assessment of patients with schizophrenia. According to Awad et al., HRQoL in schizophrenia should be measured as the outcome of the dynamic interaction among three major primary determinants: psychotic symptoms and their severity, medication side effects, and psychosocial performance. The SQLS scale has three dimensions, namely psychosocial, motivation and energy, and symptoms and side effects [13].

This is a multi-country study and cultural aspects could have an influence on the meaning and validity of

the questionnaires. In order to minimize this bias we have used questionnaires that had been previously employed in those countries. Studies that have analyzed the cross-cultural validity of HRQoL scales have in general found that they have similar meaning and good validity when used in countries of Western culture. The IQOLA project collected data using the SF-36 from ten European countries, five of which also participated in this study. They concluded that in view of the high degree of equivalence observed among countries they recommend use of standard scoring algorithms for purposes of multinational studies [43, 44]. The SF-36 has also been validated in the other participating countries, such as Brazil [45] and Argentina [46]. The other generic instrument that we have used, the EuroQoL, has also been translated and validated in a large number of countries [47]. However, there is less agreement on the use of common tariffs when calculating utilities, since some studies report that the EuroQoL rates are similar in different countries such as UK and US [48], but others show relevant differences [49]. The SQLS is a relatively new scale and had to be translated and adapted for this study. Finally, the PANSS scale has been used in all participating countries, for example Argentina [50] and Brazil [51].

Several other limitations should be considered when interpreting these results. First, we included a clinically stable sample of patients, with small changes in clinical severity during the course of the study. Second, the two generic HRQoL scales and the condition-specific scale we used do not have the theoretical construct. While the first two include both mental and physical health problems, the SQLS focuses on the symptoms of schizophrenia and how they affect QoL. Although this is a limitation in the direct comparison among the scales, it also reinforces the findings of the relationship of HRQoL with the symptoms of schizophrenia. Finally, the factors that we analyzed in relation to HRQoL were mostly sociodemographic and clinical, and we did not include information about other factors associated with quality of life such as psychological aspects and living conditions and how these living conditions may change during follow-up [23, 52].

In conclusion, our study has shown that negative and excitatory symptoms are perhaps the most important therapeutic targets when trying to improve the quality of life of patients with schizophrenia in the outpatient setting. However, this is based upon a secondary analysis of data, and new prospective studies and clinical trials should be implemented to test this specific hypothesis.

**Funding** The Pattern Study was funded by F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, who freely provided the database to the authors. The statistical analyses and the manuscript were produced independently of Roche.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** Cristina Domenech has no conflict of interest. Carlo Altamura has served as a consultant or advisory board member for F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Lundbeck, Merck, Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Janssen-Cilag, Sanofi, Eli Lilly, Pfizer and Otsuka. Corrado Bernasconi is a contractor of F. Hoffmann-La Roche, Ltd. Helio Elkis has received research grants from the São Paulo Research Foundation (FAPESP), Janssen-Cilag and Roche, participated on advisory boards for Janssen-Cilag and Roche, and received honoraria and travel support from Janssen-Cilag and Roche. Ashok Malla has received honoraria or participated in advisory boards or educational conferences or received research funding for investigator-initiated projects from Janssen Canada, Pfizer Canada, Bristol-Myers-Squibb, F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Otsuka, Lundbeck and Astra-Zeneca. Anna-Lena Nordstroem is an employee of F. Hoffmann-La Roche, Ltd. Mathias Zink has received unrestricted scientific grants from the European Research Advisory Board, German Research Foundation, Servier, Pfizer Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & CoKGaA, and speaker and travel support from Pfizer Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Astra Zeneca, Eli-Lilly, Janssen Cilag, Servier, Trommsdorff and F. Hoffmann-La Roche Ltd. Marie-Odile Krebs has received honoraria from and participated in advisory boards for F. Hoffmann-La Roche, Ltd. Josep Maria Haro has acted as a consultant, participated in advisory boards or given educational presentations for Eli Lilly and Co., Lundbeck, Otsuka, F. Hoffmann-La Roche Ltd. and Takeda. Jonathan Evans and Ricardo Corral have no conflicts of interest.

**Informed consent** The protocol and consent procedures were approved by all local institute review boards/ethics committees before study initiation. All patients and caregivers provided informed consent.

## References

1. Cella DF (1995) Measuring quality of life in palliative care. *Semin Oncol* 22:73–81
2. Awad AG, Voruganti LNP (2012) Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an update. *Pharmacoeconomics* 30:183–195. <https://doi.org/10.2165/11594470>
3. Boyer L, Baumstarck K, Boucekine M et al (2013) Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an overview. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 13:343–349. <https://doi.org/10.1586/erp.13.15>
4. Rabin R, Charro F de (2001) EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 33:337–343. <https://doi.org/10.3109/07853890109002087>
5. Ware J, Sherbourne C (1992) The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30:473–483
6. Brazier J, Connell J, Papaioannou D et al (2014) A systematic review, psychometric analysis and qualitative assessment of generic preference-based measures of health in mental health populations and the estimation of mapping functions from widely used specific measures. *Health Technol Assess (Rockv)* 18:1–188. <https://doi.org/10.3310/hta18340>
7. Papaioannou D, Brazier J, Parry G (2011) How valid and responsive are generic health status measures, such as EQ-5D and SF-36, in Schizophrenia? A systematic review. *Value Heal* 14:907–920. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.04.006>
8. Haro JM, Altamura C, Corral R et al (2015) Understanding the impact of persistent symptoms in schizophrenia: cross-sectional findings from the pattern study. *Schizophr Res* 169:234–240. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.001>



9. American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Diagnostic Stat Man Ment Disord 4th Ed TR. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2242-0.00016-X>
10. Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E et al (1997) The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry* 12:224–231. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)83296-8](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)83296-8)
11. Kay SR, Fiszbein AOL (1987) The positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
12. Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB (1995) Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophr Res* 14:229–234. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(94\)00041-6](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)00041-6)
13. Wilkinson G, Hesdon B, Wild D et al (2000) Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. *Br J Psychiatry* 177:42–46. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.1.42>
14. Jenkinson C, Coulter A, Wright L (1993) Short form 36 (SF 36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* 306:1437–1440
15. Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A (1995) A social tariff for EuroQol: results from a UK general population survey. Work. Paper
16. Jenkinson C, Wright L, Coulter a (1994) Criterion validity and reliability of the SF-36 in a population sample. *Qual Life Res* 3:7–12. <https://doi.org/10.1007/BF00647843>
17. Fransen M, Edmonds J (1999) Reliability and validity of the EuroQol in patients with osteoarthritis of the knee. *Rheumatol* 38:807–813. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.9.807>
18. Linde L, Sørensen J, Ostergaard M et al (2008) Health-related quality of life: validity, reliability, and responsiveness of SF-36, 15D, EQ-5D [corrected] RAQoL, and HAQ in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 35:1528–1537 pii
19. Ojeda N, Sánchez P, Peña J et al (2012) An explanatory model of quality of life in schizophrenia: the role of processing speed and negative symptoms. *Actas Esp Psiquiatr* 40:10–18
20. Galuppi A, Turolo MC, Nanni MG et al (2010) Schizophrenia and quality of life: how important are symptoms and functioning? *Int J Ment Health Syst* 4:31. <https://doi.org/10.1186/1752-4458-4-31>
21. Bystritsky A, Liberman RP, Hwang S et al (2001) Social functioning and quality of life comparisons between obsessive-compulsive and schizophrenic disorders. *Depress Anxiety* 14:214–218. <https://doi.org/10.1002/da.1069>
22. Browne S, Roe M, Lane A et al (1996) Quality of Life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 94:118–124
23. Zeng Y, Zhou Y, Lin J et al (2015) Generic and disease-specific quality of life and its predictors among Chinese inpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 228:724–728. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.033>
24. Katschnig H (2000) Schizophrenia and quality of life. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 102:33–37. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.00006.x>
25. Cramer J, Rosenheck R, Xu W et al (2000) Quality of life in Schizophrenia: a comparison of instruments. *Schizophr Bull* 26:659–666. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033484>
26. Rofail D, Regnault A, le Scouiller S et al (2016) Health-related quality of life in patients with prominent negative symptoms: results from a multicenter randomized Phase II trial on bitopertin. *Qual Life Res* 25:201–211. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-1057-9>
27. Guajardo VD, Terroni L, Sobreiro MDFM. et al (2015) The influence of depressive symptoms on quality of life after stroke: a prospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24:201–209. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.08.020>
28. Schram MT, Baan CA, Pouwer F (2009) Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Curr Diabetes Rev* 5:112–119. <https://doi.org/10.2174/157339909788166828>
29. Mulhern B, Mukuria C, Barkham M et al (2014) Using generic preference-based measures in mental health: psychometric validity of the EQ-5D and SF-6D. *Br J Psychiatry* 205:236–243. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.122283>
30. Rouillon F, Eriksson L, Burba B et al (2013) Functional recovery results from the risperidone long-acting injectable versus quetiapine relapse prevention trial (ConstaTRE). *Acta Neuropsychiatr* 25:297–306. <https://doi.org/10.1017/neu.2013.7>
31. Payakachat N, Ali MM, Tilford JM (2015) Can the EQ-5D detect meaningful change? A systematic review. *Pharmacoeconomics* 33:1137–1154. <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0295-6>
32. Sonntag M, König H-H, Konnopka A (2015) The responsiveness of the EQ-5D and time trade-off scores in schizophrenia, affective disorders, and alcohol addiction. *Health Qual Life Outcomes* 13:114. <https://doi.org/10.1186/s12955-015-0315-4>
33. McCrone P, Patel A, Knapp M et al (2009) A comparison of SF-6D and EQ-5D utility scores in a study of patients with schizophrenia. *J Ment Health Policy Econ* 12:27–31
34. Awad AG, Voruganti LN, Heslegrave RJ (1997) Measuring quality of life in patients with schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 11:32–47. <https://doi.org/10.2165/11594470-000000000-00000>
35. Hsiao C-Y, Hsieh M-H, Tseng C-J et al (2012) Quality of life of individuals with schizophrenia living in the community: relationship to socio-demographic, clinical and psychosocial characteristics. *J Clin Nurs* 21:2367–2376. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2012.04067.x>
36. Xiang Y-T, Weng Y-Z, Leung C-M et al (2010) Gender differences in sociodemographic and clinical characteristic and the quality of life of Chinese schizophrenia patients. *Aust N Z J Psychiatry* 44:450–455. <https://doi.org/10.3109/00048670903489858>
37. Narvaez JM, Twamley EW, McKibbin CL et al (2008) Subjective and objective quality of life in schizophrenia. *Schizophr Res* 98:201–208. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.09.001>
38. Dimitriou P, Anthony D, Dyson S (2009) Quality of life for patients with schizophrenia living in the community in Greece. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 16:546–552. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2009.01413.x>
39. Hermes Ed, Sokoloff D, Stroup S, T., & Rosenheck RA (2012) Minimum clinically important difference in the positive and negative syndrome scale with data from the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE). *J Clin Psychiatry* 73:526–532. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07162.Minimum>
40. Coretti S, Ruggeri M, McNamee P (2014) The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 14:221–233. <https://doi.org/10.1586/14737167.2014.894462>
41. Cohen J (1988) Statistical power analysis for the behavioral sciences. *Stat Power Anal Behav Sci* 2:567. <https://doi.org/10.1234/12345678>
42. Bobes J, A-Portilla PG (2005) Quality of life measures in schizophrenia. *Eur J Clin Invest* 35:313–317. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(05\)80182-8](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(05)80182-8)
43. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK et al (1998) Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 health survey in nine countries: results from the IQOLA project. *J Clin Epidemiol* 51:1171–1178. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00109-7](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00109-7)
44. Ware JE, Gandek B, Kosinski M et al (1998) The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. *J Clin Epidemiol* 51:1167–1170. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00108-5](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00108-5)

45. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W et al (1999) Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 39:143–150
46. Augustovski FA, Lewin G, Elorrio EG, Rubinstein A (2008) The Argentine-Spanish SF-36 Health Survey was successfully validated for local outcome research. *J Clin Epidemiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.05.004>
47. Devlin NJ, Brooks R (2017) EQ-5D and the EuroQol group: past, present and future. *Appl Health Econ Health Policy* 15:127–137. <https://doi.org/10.1007/s40258-017-0310-5>
48. Jenkinson C (1999) Comparison of UK and US methods for weighting and scoring the SF-36 summary measures. *J Public Health Med* 21:372–376. <https://doi.org/10.1093/pubmed/21.4.372>
49. Janssen MF, Pickard AS, Golicki D et al (2013) Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. *Qual Life Res* 22:1717–1727. <https://doi.org/10.1007/s11136-012-0322-4>
50. Cordoba R, Cano JF, Arango-Davila CA et al (2012) Study of flexible doses of paliperidone ER in patients with schizophrenia who have undergone inefficient treatment with other antipsychotics. *Rev Colomb Psiquiatr* 41:340–356. [https://doi.org/10.1016/S0034-7450\(14\)60009-3](https://doi.org/10.1016/S0034-7450(14)60009-3)
51. Stefanovics EA, Elkis H, Zhening L et al (2014) A cross-national factor analytic comparison of three models of PANSS symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res* 219:283–289. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.041>
52. Ruggeri M, Nosè M, Bonetto C et al (2005) Changes and predictors of change in objective and subjective quality of life: multiwave follow-up study in community psychiatric practice. *Br J Psychiatry* 187:121–130. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.2.121>

## 5. RESUM DELS RESULTATS I DISCUSSIÓ

### 5.1. Descripció de la mostra.

Es van incloure en l'estudi 1.433 persones amb esquizofrènia de 40 centres participants (Argentina, n=110; Brasil, n=100; Canadà, n=117; França, n=237; Alemanya, n=250; Itàlia, n=219; Espanya, n=207; i el Regne Unit, n=139). D'aquestes persones, 1.345 (94%) van complir els criteris d'inclusió i exclusió, i foren incloses en les anàlisis. De les 1.345 persones incloses a basal, 1.196 (89%) van ser avaluades a l'any de seguiment. No hi va haver diferències rellevants en les característiques basals dels i les pacients avaluats i perduts de seguiment.<sup>1</sup>

La majoria dels i les pacients (72%) eren homes i l'edat mitjana era de 42 anys (Taula 2). Aquestes xifres són freqüents en estudis de persones amb esquizofrènia en tractament ambulatori (Karagianis *et al.*, 2009). Quatre de cada deu pacients patien almenys un trastorn comòrbid, i un de cada vint tenia un problema de consum de substàncies. La puntuació mitjana de la PANSS va ser de 78 punts. Això indica una gravetat dels símptomes moderada. Hi havia predomini de símptomes negatius. La puntuació del component físic de l'SF-36 va ser d'uns 50 punts, la mitjana de la població general, mentre que el component mental va ser de 41 (per sota de la mitjana poblacional general).

---

<sup>1</sup> En el primer article, el nombre de persones incloses en les anàlisis va ser superior doncs les anàlisis es van fer amb la base de dades de basal, i durant el seguiment algunes persones van voler abandonar l'estudi.

**Taula 2. Característiques sociodemogràfiques i clíniques de les persones incloses en l'estudi, total i per sexe.**

	<b>N=1.345</b>	<b>Dones, n=391</b>	<b>Homes, n=954</b>
<b>Mitjana (ds)</b>			
<b>Edat ****</b>	42,0 (11,4)	45,74 (12,34)	40,46 (10,69)
<b>Anys des de l'inici *</b>	15,1 (10,3)	16,16 (11,09)	14,61 (9,97)
<b>PANSS Total****</b>	78,7 (22,6)	80,62 (23,60)	77,94 (22,07)
<b>PANSS Positiva</b>	16,0 (6,4)	16,03 (6,71)	15,95 (6,27)
<b>PANSS Negativa</b>	22,8 (7,3)	23,36 (7,42)	22,52 (7,19)
<b>PANSS Cognitiva/Desorganitzada</b>	18,1 (6,0)	18,37 (6,16)	17,93 (5,86)
<b>PANSS Depressiva**</b>	12,3 (4,6)	12,90 (4,67)	12,06 (4,53)
<b>PANSS Excitativa</b>	9,6 (4,2)	9,96 (4,38)	9,48 (4,15)
<b>SQLS **</b>	37,8 (15,5)	39,73 (16,1)	36,99 (15,13)
<b>SF36 Component mental**</b>	40,5 (11,1)	39,15 (11,58)	41,04 (10,84)
<b>SF36 Component físic**</b>	49,8 ( 8,4)	48,5 (8,94)	50,37 (8,09)
<b>EQ-5D Tarifa**</b>	0,72 (0,26)	0,69 (0,28)	0,74 (0,25)
<b>EQ-5D EVA puntuació**</b>	65,0 (19,6)	62,34 (20,52)	66,14 (19,12)
<b>Nombre (%)</b>			
<b>Nombre de comorbiditats</b>			
<b>0</b>	814 (60,4)	210 (53,71)	584 (61,22)
<b>1</b>	260 (19,3)	90 (23,02)	176 (18,45)
<b>2</b>	146 (10,9)	44 (11,25)	93 (9,75)
<b>3+</b>	127 (9,4)	47 (12,02)	101 (10,59)
<b>Abús de substàncies****</b>			
<b>Mai</b>	880 (65,4)	332 (84,91)	548 (57,44)
<b>Passat</b>	400 (29,7)	51 (13,04)	349 (36,58)
<b>Actual</b>	65 (4,8)	8 (2,05)	57 (5,97)
<b>Síntomes extrapiramidals *</b>	157 (11,39)	56 (14,32)	100 (10,48)
<b>Obesitat**</b>	383 (27,77)	131 (33,50)	245 (25,68)

Síntomes extrapiramidals inclou discinèsia i acatísia  
Comparació entre dones i homes:

\* p<0.05

\*\* p<0.01

\*\*\* p<0.001

\*\*\*\* p<0.0001

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

SQLS: Schizophrenia Quality of Life Scale

SF-36 PC: Short-Form 36 Physical Component

SF-36 MC: Short-Form 36 Mental Component

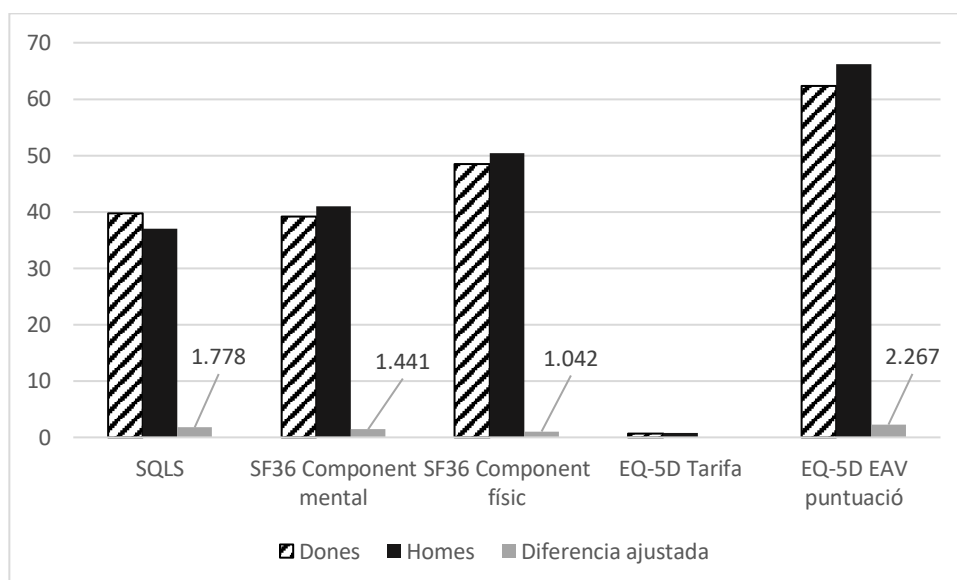
EQ-5D: EuroQV-5 Dimensions

EQ-EVA: Euro-Qol Visual Analogue Scale

## 5.2. Descripció de les diferències de gènere en QVRS (objectiu 1).

La gràfica 2 i la taula 2 presenten les diferències absolutes en les puntuacions de QV per a ambdós gèneres, i les diferències ajustades. Les dones tenen pitjor QV en totes les escales tant en els valors absoluts com ajustats, excepte en la tarifa de l'escala EQ-5D en que les diferències no es mantenen en el model estadístic. Aquestes diferències són més remarcables perquè no es van trobar diferències importants en la gravetat dels símptomes positius i negatius, encara que sí en els depressius.

**Gràfica 2. Diferències de gènere en les puntuacions de les escales de QV.**



Les dones tendeixen a informar nivells més baixos d'QVRS que els homes en mostres de població general (Bisegger *et al.*, 2005), i en molts estudis clínics en individus amb condicions de salut física (French *et al.*, 2004; Gijsberts *et al.*, 2015). Aquestes diferències persisteixen fins i tot quan s'ajusten a les diferències sociodemogràfiques (Cherepanov *et al.*, 2010) o a la prevalença d'afeccions cròniques de salut (Orfila *et al.*, 2006). No obstant això, en individus amb esquizofrènia, les troballes sobre les diferències de gènere en la QV han estat menys consistents fins ara. Alguns estudis (Xiang *et al.*, 2007; Kumar *et al.*, 2010), inclosos els nostres, han trobat



que les dones tenen una QVRS més baixa que els homes. Per contra, altres estudis no han trobat diferències (Becker *et al.*, 2005) o han informat que les dones tenen una QVRS més alta que els homes (Galuppi *et al.*, 2010; Carpinello *et al.*, 2012).

### 5.3. Descripció de la influència dels símptomes en la QVRS, mesurada amb les escales SQLS, EuroQol i SF-36 en global i estratificada per sexe (objectius 2 i 4).

Els símptomes depressius estigueren associats a una pitjor QV en l'escala SQLS, tant en el grup global com en cada gènere. Tanmateix, van existir diferències de gènere en la influència dels símptomes positius i negatius, doncs els primers van ser rellevants en el grup global i els homes, i els segons només en les dones (taula 3).

**Taula 3. Factors associats a la puntuació de l'escala SQLS a basal, per a dones, homes i total. Resultats del model de regressió múltiple.**

	<b>Dones</b>	<b>Homes</b>	<b>Total</b>
<b>PANSS Positiva</b>		-0,31 (-0,48; -0,13)	-0,342 (-0,509; -0,176)
<b>PANSS Negativa</b>	-0,31 (-0,54; -0,07)		
<b>PANSS Depressiva</b>	-0,99 (-1,34; -0,63)	-0,97 (-1,20; -0,73)	-1,088 (-1,296; -0,880)

Respecte els factors associats a la puntuació de l'escala EQ-EVA, la taula 4 mostra com els símptomes depressius són el principal factor clínic que influeix en la QV. Es torna a posar de manifest que els símptomes positius són més importants en els homes i els negatius en les dones.

**Taula 4. Factors associats a la puntuació de l'escala EQ-EVA a basal, a per dones, homes i total. Resultats del model de regressió múltiple.**

	<b>Dones</b>	<b>Homes</b>	<b>Total</b>
<b>Edat</b>	-0,15 (-0,31; 0,01)	-0,12 (-0,23; -0,02)	-0,14 (-0,23; -0,05)
<b>PANSS Positiva</b>		-0,36 (-0,58; -0,13)	-0,34 (-0,56; -0,13)
<b>PANSS Negativa</b>	-0,63 (-0,94; -0,32)		-0,38 (-0,57; -0,19)
<b>PANSS Cognitiva/desorganitzada</b>			0,38 (0,13; 0,64)
<b>PANSS Depressiva</b>	-0,90 (-1,37; -0,43)	-0,82 (-1,13; -0,52)	-0,94 (-1,21; -0,67)

Respecte la tarifa de l'escala EQ-5D, només són rellevants els símptomes depressius en el grup global. De nou apareixen diferències de gènere respecte la rellevància dels símptomes positius i negatius (taula 5).

**Taula 5. Factors associats a la puntuació de la tarifa de l'escala EQ-5D a basal, per a dones, homes i total. Resultats del model de regressió múltiple.**

	<b>Dones</b>	<b>Homes</b>	<b>Total</b>
<b>Edat</b>	-0,001 (-,003; 0,001)	-0,002 (-0,004; -0,001)	
<b>PANSS Positiva</b>		-0,004 (-0,007; -0,002)	
<b>PANSS Negativa</b>	-0,01 (-0,01; -0,00)		
<b>PANSS Depressiva</b>	-0,02 (-0,03; -0,01)	-0,01 (-0,02; -0,01)	-0,019 (-0,023; -0,016)
<b>Nombre comorbiditats</b>			-0,036 (-0,063; -0,010)
<b>Ús de substàncies actual</b>			-0,183 (-0,330; -0,036)
<b>Obesitat</b>	-0,08 (-0,14; -0,03)		

Les taules 6 i 7 mostren els factors associats a les puntuacions de les subescales mental i física del SF-36. De nou, la PANSS depressió és el factor més important. Pel grup global i pels homes

també ho és la PANSS positiva i la PANSS cognitiva/desorganitzada. En canvi, la PANSS negativa tan sols és rellevant en el cas del grup global.

**Taula 6. Factors associats a la puntuació de l'escala SF-36, component mental, a basal, per a dones, homes i total. Resultats del model de regressió múltiple.**

	Dones	Homes	Total
<b>Edat</b>	0,10 (0,01; 0,18)	0,04 (-0,02; 0,10)	0,063 (0,013; 0,111)
<b>PANSS Positiva</b>		-0,32 (-0,45; -0,18)	-0,216 (-0,334; -0,098)
<b>PANSS Negativa</b>			-0,161 (-0,264; -0,057)
<b>PANSS Cognitiva/desorganitzada</b>		0,28 (0,14; 0,42)	0,318 (0,178; 0,458)
<b>PANSS Depressiva</b>	-0,94 (-1,17; -0,70)	-0,80 (-0,97; -0,62)	-0,856 (-1,004; -0,707)
<b>Obesitat</b>			1,522 (2,746; 0,298)

**Taula 7. Factors associats a la puntuació de l'escala SF-36, component físic, a basal, per a dones, homes i total. Resultats del model de regressió múltiple.**

	Dones	Homes	Total
<b>Edat</b>	-0,19 (-0,26; -0,12)	-0,13 (-0,18; -0,08)	
<b>PANSS Positiva</b>		-0,14 (-0,24; -0,05)	-0,12 (-0,21; -0,03)
<b>PANSS Negativa</b>			-0,10 (-0,17; -0,03)
<b>PANSS Depressiva</b>	-0,42 (-0,60; -0,23)	-0,20 (-0,33; -0,07)	-0,27 (-0,40; -0,15)
<b>PANSS Excitativa</b>			0,20 (0,065; 0,36)
<b>Nombre comorbidityats</b>			-0,92 (-1,30; -0,55)
<b>Obesitat</b>	-4,47 (-6,26; -2,69)	-2,79 (-3,95; -1,64)	-2,43 (-3,42; -1,44)

D'aquests resultats, en podem destacar 4 aspectes. En primer lloc, la importància dels símptomes avaluats amb l'escala PANSS sobre la QV és baixa, i variant en funció del gènere. En segon lloc, només en el cas dels símptomes depressius hi ha una influència clara i consistent. En tercer lloc, sembla haver un patró que indica que en el cas de les dones les escales de QV tenen relació preferentment amb els símptomes negatius, i en el cas dels homes, amb els símptomes positius. Finalment, l'escala SQLS, sorprenentment, sembla no tenir mes relació amb els símptomes que les escales genèriques.

La nostra troballa de símptomes depressius com a factor determinant de la QVRS és coherent amb molts altres estudis de QV (Chou *et al.*, 2014; Vrbova *et al.*, 2017; Arraras *et al.*, 2019b; Hasan, 2019; Hoertel *et al.*, 2020). Tot i que la influència dels símptomes depressius és majoritàriament present sobre el component de salut mental de la QVRS (Huppert *et al.*, 2001), hem pogut constatar un efecte sobre el component físic de la QVRS. Un estudi longitudinal sobre QVRS va mostrar que la relació entre la QVRS i els símptomes depressius és bidireccional, ja que els símptomes depressius augmenten l'aïllament social i redueixen la satisfacció amb la vida autoinformada, però alhora la pitjor QV afecta els sentiments de l'individu (Cohen *et al.*, 2017).

Les troballes sobre l'associació de símptomes positius a la QV han estat diverses i a cops contradictòries. Mentre que alguns estudis han trobat associacions (Desalegn *et al.*, 2020)(Meijer *et al.*, 2009; Xiang *et al.*, 2012; Fervaha *et al.*, 2013; Nakagawa and Hayashi, 2013; Wartelsteiner *et al.*, 2016), molts no ho han fet (Karow *et al.*, 2005; Chou *et al.*, 2014; Alessandrini Lançon, C., Fond, G., Faget-Agius, C., Richieri, R., Fugere, M., Metairie, E., Boucekine, M., Llorca, P. M., Auquier, P. and Boyer, L., 2016). Els nostres resultats mostren que els símptomes positius són un predictor negatiu dels components mentals i físics de la QV, però això es dona fonamentalment en homes. Una de les raons per la qual la majoria dels estudis no han trobat resultats significatius per als símptomes positius, pot ser deguda a les diferents mesures de la QV utilitzades: la metaanàlisi d'Eack i Newhill va suggerir que els resultats dispars podrien ser causats per símptomes positius que tenen una relació més forta amb la QVRS, associacions més petites amb QV i benestar general, i cap relació amb la QV objectiva (Eack and Newhill, 2007).

També hem trobat que l'associació entre símptomes negatius i QVRS varia i és sobretot present en dones. En el seu metaanàlisi dels símptomes psiquiàtrics i de la QV en l'esquizofrènia,

Eack i Newhill (Eack and Newhill, 2007) van trobar que tant els símptomes positius com els negatius influeixen en la QVRS. Tot i això, no esmenten en el seu informe cap diferència de gènere en aquesta relació. Reporten que els símptomes positius semblen tenir una influència més gran que els símptomes negatius, però d'altres estudis han trobat que els símptomes negatius són més rellevants (Katschnig, 2000, 2006; Lu *et al.*, 2018). Amb tot, cap d'aquests estudis té en compte les diferències de gènere.

En comparació amb els homes, les dones amb esquizofrènia tenen un millor funcionament social (Usall *et al.*, 2002, 2007; Ochoa *et al.*, 2012) i una gravetat inferior dels símptomes negatius (Bardenstein and McGlashan, 1990; Shtasel *et al.*, 1992). Diversos estudis han associat símptomes negatius al funcionament psicosocial (Ochoa *et al.*, 2005; Kurtz, 2006; Lysaker *et al.*, 2009; Ventura *et al.*, 2013) i el funcionament psicosocial amb QVRS (Browne *et al.*, 1996). En conseqüència, una possible explicació de les nostres troballes és que les dones poden ser més vulnerables a la presència de símptomes negatius, doncs els símptomes negatius afecten el seu funcionament psicosocial. En canvi, els homes solen tenir més hostilitat i problemes de comportament. L'hostilitat i els problemes de comportament s'associen amb una QV pitjor (Galuppi *et al.*, 2010). A més, la presència de símptomes positius s'ha relacionat amb trastorns de conducta (Volavka and Citrome, 2011). Vila-Rodriguez *et al.* (Vila-Rodriguez *et al.*, 2011) van trobar que el funcionament social dels homes s'explicava millor per símptomes positius i desorganitzats (cognitius). Aquest efecte dels símptomes positius sobre els problemes de comportament i el funcionament psicosocial podria ser el vincle entre els símptomes positius i la QVRS. Els nostres resultats també són coherents amb les troballes de Siegrist *et al.* (Siegrist *et al.*, 2015). En un estudi de seguiment que va incloure més de mil persones amb esquizofrènia, Siegrist *et al.* van trobar un vincle entre la freqüència de contacte social i les puntuacions de símptomes negatius, el funcionament social i la QV. Tot i això, no van dur a terme una anàlisi estratificada per gènere i no sabem si aquestes relacions són presents per als dos gèneres.

Una gravetat més alta dels símptomes cognitius a l'escala PANSS es va associar amb una millor QV en les escales EQ-EVA i SF-36, component mental. Això no està en línia amb les hipòtesis de la tesi, però pot estar explicat per la paradoxa de l'insight (García-Mieres *et al.*, 2020). Estudis de població han trobat que un deteriorament cognitiu lleu s'associa amb una QV pitjor (Logsdon *et al.*, 2002; Teng *et al.*, 2012). En el cas de persones amb esquizofrènia, Alptekin *et al.*, en una mostra de 38 pacients, van trobar que els dèficits cognitius, específicament la funció executiva i la memòria de treball, estaven associades a una baixa QV (Alptekin *et al.*,

2005). Savilla i cols. van trobar resultats semblants en una altra mostra de 57 individus amb esquizofrènia (Savilla *et al.*, 2008). No obstant això, les anàlisis d'aquests estudis no es van ajustar per gravetat d'altres símptomes psiquiàtrics. Potser els nostres resultats es poden explicar perquè les persones amb símptomes cognitius prominents poden tenir dificultats per autoavaluar la seva QV. Una metaanàlisi de Tolman i Kurtz (Tolman and Kurtz, 2012) va trobar que els dèficits neurocognitius no tenien relació amb la QVRS o, en els casos que la tenien, estaven associats a una millor QV, com en el nostre treball. Tanmateix, quan és el pacient el que informa de tenir dèficits cognitius, aquests estan associats a pitjor QV, probablement per l'autoconsciència del pacient sobre el problema (Caqueo-Urizar *et al.*, 2015).

La intensitat de la relació entre símptomes i QVRS va ser numèricament major en dones que en homes en la majoria de les correlacions entre QVRS i dimensions dels símptomes, però només en dos dels casos la comparació bruta va assolir diferències estadístiques. Una possible explicació d'aquesta troballa és que les dones poden ser més conscients del deteriorament de l'esquizofrènia que els homes, ja que semblen tenir un millor funcionament cognitiu (Caqueo-Urizar *et al.*, 2018). Krysta *et al.* (Krysta *et al.*, 2013) van realitzar una revisió d'estudis que informaven de diferències de gènere en el funcionament neuropsicològic. Van concloure que la majoria dels estudis postulen un pitjor rendiment en proves neuropsicològiques realitzades per homes. Tot i això, no tots els estudis proporcionen els mateixos resultats (Fond *et al.*, 2018).

#### 5.4. Anàlisi la relació entre les escales genèriques de qualitat de vida SF-36 i EuroQol 5D i l'escala específica Schizophrenia Quality of Life Scale (objectiu 3).

La taula 8 mostra els coeficients de correlació entre les escales de QV. Cal tenir en compte que hi ha coeficients negatius perquè puntuacions altes a l'escala SQLS indiquen pitjor QV, l'invers que a les altres. Veiem correlacions altres entre l'escala SQLS i les altres, sobretot el component mental de l'SF-36. Un fet remarcable és la manca de correlació entre la QV física i mental en el SF-36. Hi ha una correlació relativament alta entre les escales, però, no es pot observar un patró clar en les correlacions entre elles. La correlació més alta fou entre la SQLS total i la SF-36, el que te molt sentit ja que són les úniques dues escales centrades en salut mental. En canvi sorprèn la

baixa correlació relativa entre el EQ-EVA i l'SF-36 físic, el que pot indicar que l'escala EQ-EVA té fonamentalment un component mental.

**Table 8. Coeficients de correlació de Pearson entre les escales de QV.**

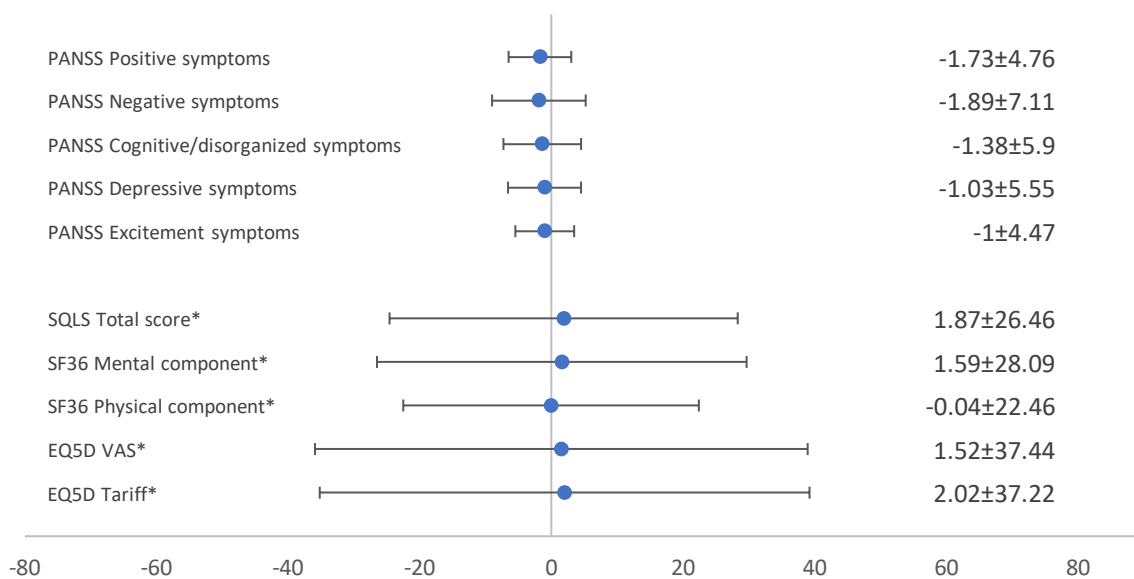
	SF36 Mental	SF36 Físic	EQ-5D Tarifa	EQ-EVA
<b>SQLS Total</b>	-0,74564	-0,40144	-0,63776	-0,60020
<b>SF36 Mental</b>		0,07598	0,52562	0,57073
<b>SF36 Físic</b>			0,48186	0,35456
<b>EQ-5D Tarifa</b>				0,51631

Totes les correlacions són significatives amb  $p < 0.0001$

### 5.5. Descriure els factors clínics associats amb canvis en la QVRS en persones que pateixen esquizofrènia (Objectiu 5).

L'estudi Pattern va incloure persones en estabilitat clínica. Això va implicar que els canvis durant l'any de seguiment van ser pocs i per tant, existeix poca potència per a detectar associacions entre les variables. La figura 3 mostra els canvis en els símptomes i la QV, que van ser petits; fins i tot percentualment superiors en la simptomatologia clínica que en la QV, doncs el rang de puntuacions de les dimensions de la PANSS és inferior del de les escales de QV.

**Figura 3. Canvis en les dimensions de l'escala PANSS i en les escales de QV des de l'entrevista inicial i el primer any.**



La taula 9 presenta el resultat dels models de regressió lineal que analitzen els factors associats amb la QVRS als 12 mesos de seguiment. Tots els models inclouen la valoració de referència del QVRS. En conseqüència, els altres coeficients indiquen l'associació d'aquestes variables amb el canvi en l'escala des de la línia de base. El factor més consistentment associat a QVRS al final va ser el canvi en la puntuació dels símptomes negatius PANSS. Una disminució de la puntuació de símptomes negatius PANSS (disminució de la gravetat clínica) des de la línia de base fins a un any es va associar amb un augment de la QVRS durant el mateix període en totes les escales (millor QVRS). També hi va haver associacions significatives del canvi en el factor excitant PANSS amb totes les escales QVRS, excepte el PCS SF-36. Una disminució de la puntuació del factor excitatiu PANSS (disminució de la gravetat clínica) des de la línia de base fins a un any es va associar amb un augment del QVRS. El gènere femení es va associar amb índexs QVRS més baixos, però només va ser a la SF-36 MCS i EQ-EVA on aquests efectes van assolir una significació estadística. En comparar aquests resultats amb estudis anteriors, cal tenir en compte que la majoria d'estudis previs que han analitzat canvis han inclòs pacients que presenten una exacerbació psicòtica. Les persones d'aquests estudis solen presentar símptomes positius destacats. El nostre estudi ha inclòs una mostra comunitària de persones amb esquizofrènia que no presenten una exacerbació psicòtica; això fa que sigui més representatiu dels i les pacients tractats en serveis comunitaris en un moment determinat, però tinguem menys potència per a detectar l'efecte dels canvis.



Taula 9. Resultats del model de regressió linear que descriu els factors associats a un canvi en la QV durant els 12 mesos de seguiment (resum de variables incloses en el model).

	SF-36 MCS	SF-36 PCS	EQ-5D Tariff	SQLS total	EQ EVA
<b>Edat</b>	<b>0,09 (0,02; 0,17)<sup>a</sup></b>	<b>-0,15 (-0,22; -0,08)<sup>d</sup></b>	-0,03 (-0,13; 0,07)	0,03 (-0,04; 0,1)	0,02 (-0,08; 0,13)
<b>Dona</b>	<b>-1,99 (-3,5; -0,49)<sup>b</sup></b>	-1,05 (-2,47; 0,37)	-0,97 (-2,95; 1,01)	-0,69 (-2,11; 0,72)	<b>-2,93 (-5,03; -0,82)<sup>b</sup></b>
<b>Anys des del debut</b>	<b>-0,14 (-0,22; -0,06)<sup>c</sup></b>	0,02 (-0,06; 0,09)	<b>-0,11 (-0,22; -0,01)<sup>a</sup></b>	-0,08 (-0,15; 0)	<b>-0,13 (-0,25; -0,02)<sup>a</sup></b>
<b>Canvis en PANSS Positiva</b>	0 (-0,19; 0,18)	-0,08 (-0,25; 0,1)	0,07 (-0,18; 0,32)	-0,04 (-0,21; 0,14)	0,06 (-0,2; 0,33)
<b>Canvis en PANSS Negativa</b>	<b>-0,33 (-0,48; -0,19)<sup>d</sup></b>	<b>-0,2 (-0,34; -0,06)<sup>b</sup></b>	<b>-0,2 (-0,39; -0,01)<sup>a</sup></b>	<b>-0,31 (-0,44; -0,17)<sup>d</sup></b>	<b>-0,37 (-0,57; -0,16)<sup>c</sup></b>
<b>Canvis en PANSS Depressiva</b>	0,13 (-0,07; 0,34)	0,12 (-0,07; 0,31)	0,15 (-0,11; 0,41)	0,07 (-0,12; 0,26)	0,12 (-0,16; 0,4)
<b>Canvis en PANSS Excitativa</b>	<b>-0,5 (-0,71; -0,3)<sup>d</sup></b>	-0,07 (-0,26; 0,13)	<b>-0,47 (-0,74; -0,21)<sup>c</sup></b>	<b>-0,41 (-0,6; -0,22)<sup>d</sup></b>	<b>-0,58 (-0,86; -0,29)<sup>d</sup></b>
<b>Canvis en PANSS Cognitiva</b>	-0,19 (-0,44; 0,06)	0,1 (-0,13; 0,34)	-0,09 (-0,41; 0,24)	-0,15 (-0,38; 0,08)	0,02 (-0,33; 0,36)

<sup>a</sup> p<0,05; <sup>b</sup> p<0,01; <sup>c</sup> p<0,001; <sup>d</sup> p<0,0001

Aquests resultats indiquen que, en pacients ambulatoris amb esquizofrènia, els canvis en els símptomes negatius i d'excitació tenen un impacte més gran el canvi de la QVRS que els canvis en els símptomes positius, cognitius i depressius. Aquells pacients que van millorar els símptomes d'excitació i negatius durant el seguiment d'un any van experimentar millores significatives en la QVRS. Tot i que diversos estudis han trobat una relació entre símptomes negatius i QVRS (Galuppi *et al.*, 2010; Ojeda *et al.*, 2012), no hem trobat informes previs sobre l'impacte de la millora dels símptomes d'excitació en la QV. La dimensió dels símptomes negatius i la d'excitació de la PANSS tenen a veure amb problemes relacionals o de comportament. En general, aquestes troballes impliquen que els símptomes que afecten les relacions o comportaments socials, ja sigui símptomes que provoquen un aïllament social, com, per exemple, els símptomes negatius, o d'altres, com els símptomes d'excitació, que poden causar alteracions del comportament, haurien de ser objectius rellevants a l'hora d'intentar millorar la QV de les persones amb esquizofrènia. Resultats d'assajos clínics anteriors o de revisions concorden amb aquestes conclusions (Browne *et al.*, 1996; Bystritsky *et al.*, 2001).

## 5.6. Limitacions

Les troballes d'aquest projecte s'han de valorar tenint en compte les següents limitacions.

En primer lloc, moltes de les troballes es basen en un anàlisi transversal i els resultats de l'anàlisi longitudinal són difícils d'interpretar. En segon lloc, atès que les persones incloses estaven en una situació d'estabilitat clínica, tenim una capacitat limitada d'avaluar la sensibilitat al canvi de les escales. En tercer lloc, només hem avaluat tres escales, dues genèriques i una condició específica, entre les moltes disponibles. Els resultats amb altres escales podrien haver estat diferents. En quart lloc, es pot criticar el nostre disseny perquè estem comparant dues escales genèriques QVRS i una escala específica, que no tenen la mateixa construcció teòrica. Les escales genèriques inclouen problemes de salut mental i física, però la SQLS avalua específicament la QVRS associada als símptomes de l'esquizofrènia i el seu tractament. Tanmateix, atès que no hi ha claredat sobre el constructe de QV, i hi ha un debat sobre quines són les dimensions que caldria incloure al valorar la QV, pensem que el nostre treball és

pertinent. A més necessitem més evidències que ens ajudin a triar entre les diferents escales de QVRS. Cinquè, vam incloure en l'estudi una mostra comunitària de pacients amb símptomes estables, i els resultats poden ser diferents en pacients que presenten una exacerbació psicòtica. Sisè, hi pot haver molts altres aspectes a tenir en compte, més enllà dels analitzats en aquest estudi, a l'hora d'escollir una mesura basada en les preferències. En setè lloc, el càlcul dels factors PANSS es va basar en el treball de Lindenmayer et al., però també es podrien haver utilitzat altres models. Vuitè, no hem ajustat per a proves múltiples. En novè lloc, teníem informació limitada sobre factors contextuals que poden influir en la QV, com ara aspectes psicològics i condicions de vida (Ruggeri et al., 2005; Zeng et al., 2015; Lu et al., 2018). Finalment, hem acceptat dos tipus de criteris diagnòstics (DCI i DSM) en la inclusió de persones amb esquizofrènia. Aquests criteris diagnòstics difereixen en aspectes significatius com la durada mínima del trastorn per a complir els criteris diagnòstics.

Cal esmentar també que el present és un estudi multinacional i els aspectes culturals poden influir en el significat i la validesa dels qüestionaris. Per tal de minimitzar aquest biaix, hem utilitzat qüestionaris que s'havien emprat anteriorment en aquests països. Estudis que han analitzat la validesa intercultural de les escales de QVRS, han trobat que en general tenen un significat i una validesa similars quan s'utilitzen en països de la cultura occidental. El projecte IQOLA va recopilar dades mitjançant l'SF-36 de 10 països europeus, cinc dels quals també van participar en aquest estudi. Van concloure que, atès l'elevat grau d'equivalència observat entre països, recomanen l'ús d'algoritmes de puntuació estàndard a efectes d'estudis multinacionals (Gandek et al., 1998; Ware et al., 1998). La SF-36 també s'ha validat a la resta de països participants, com ara el Brasil i l'Argentina (Ciconelli et al., 1999; Augustovski et al., 2008). L'altre instrument genèric que hem utilitzat, l'EuroQoL, també s'ha traduït i validat en un gran nombre de països (Devlin and Brooks, 2017). No obstant això, hi ha menys acord sobre l'ús de tarifes comunes a l'hora de calcular els serveis públics, ja que alguns estudis informen que les taxes EuroQoL són similars a diferents països com el Regne Unit i els Estats Units (Jenkinson, 1999), però d'altres mostren diferències rellevants (Janssen et al., 2013). La SQLS és una escala relativament nova i s'havia de traduir i adaptar per a aquest estudi. Finalment, l'escala PANSS s'ha utilitzat a tots els països participants, per exemple a l'Argentina (Cordoba et al., 2012; Stefanovics et al., 2014).

L'elecció de les escales QVRS específiques que hem utilitzat mereix una discussió, ja que hi ha una gran diversitat d'instruments disponibles. Hem utilitzat les escales genèriques de QVRS

més àmpliament emprades a Europa i als Estats Units. Pel que fa a les escales QVRS específiques del trastorn, la diversitat és encara més gran (Cramer *et al.*, 2000; Bobes and A-Portilla, 2005). En triar una escala QVRS específica, en vam buscar una que cobrís les àrees descrites per Awad i Voruganti (Awad and Voruganti, 2012) com a rellevants en l'avaluació de persones amb esquizofrènia. Segons Awad et al., la QVRS en l'esquizofrènia s'ha de mesurar com el resultat de la interacció dinàmica entre tres principals determinants principals: els símptomes psicòtics i la seva gravetat, els efectes secundaris de la medicació i el rendiment psicosocial. L'escala SQLS té tres dimensions, psicosocial, motivació i energia, i símptomes i efectes secundaris.

### 5.7. Implicacions clíniques

El present treball il·lustra les dificultats de la mesura de la QVRS en recerca, en conseqüència en l'assistència, atesa la diversitat d'instruments i els resultats variables que presenten. Tanmateix, queda palès que la QVRS és un factor rellevant que cal avaluar en les persones amb esquizofrènia, doncs representa la seva valoració del seu estat de salut i benestar i està condicionat per la simptomatologia de la patologia, el funcionament de la persona o altres aspectes personals o sociodemogràfics. Un aspecte pendent és aconseguir un consens sobre el constructe QV que incorpori la visió de les persones amb problemes de salut mental, que sigui breu, capaç de ser administrat en una varietat de circumstàncies i que permeti valorar l'efectivitat de les intervencions terapèutiques des del punt de vista de les persones que les reben.



## 6. CONCLUSIONS

1. Les dones que pateixen esquizofrènia presenten una pitjor qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS) que els homes.
2. La major gravetat de símptomes negatius està associada a una pitjor QVRS en dones. No existeixen resultats consistents en homes.
3. La major gravetat de símptomes positius està associada a una pitjor QVRS fonamentalment en homes.
4. L'escala específica de qualitat de vida SQLS no és més sensible a l'impacte dels símptomes positius i negatius que les escales de qualitat de vida genèriques SF-36 i EuroQoL.
5. La millora dels símptomes negatius està associada a una millora de la QVRS.
6. La millora dels símptomes positius no està associada a una millora de la QVRS.
7. Existeix una alta correlació entre la mesura de la QVRS en persones amb esquizofrènia mesurada amb les escales genèriques de qualitat de vida SF-36 i EuroQoL i l'escala específica SQLS.



## 7. BIBLIOGRAFIA

**Abdin E, Chong SA, Seow E, Peh CX, Tan JH, Liu J, Hui SFS, Chua BY, Sim K, Verma S, Vaingankar JA, Subramaniam M** (2019a) A comparison of the reliability and validity of SF-6D, EQ-5D and HUI3 utility measures in patients with schizophrenia and patients with depression in Singapore. Elsevier Ireland Ltd *Psychiatry Research* **274**, 400–408.

**Abdin E, Chong SA, Seow E, Verma S, Tan KB, Subramaniam M** (2019b) Mapping the Positive and Negative Syndrome Scale scores to EQ-5D-5L and SF-6D utility scores in patients with schizophrenia. *Quality of Life Research* **28**, 177–186.

**Alessandrini M, Lançon, C., Fond, G., Faget-Agius, C., Richieri, R., Faugere, M., Metairie, E., Boucekine, M., Llorca, P. M., Auquier, P. and Boyer, L. M** (2016) A structural equation modelling approach to explore the determinants of quality of life in schizophrenia. *A structural equation modelling approach to explore the determinants of quality of life in schizophrenia. Schizophrenia Research* **171**, SP-27-34.

**Alptekin K, Akvardar Y, Kivircik Akdede BB, Dumlu K, Isik D, Pirincci F, Yahssin S, Kitis A** (2005) Is quality of life associated with cognitive impairment in schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **29**, 239–244.

**Alshowkan A, Curtis J, White Y** (2012) Quality of life for people with schizophrenia : a literature review. *The Arab Journal of Psychiatry* **23**, 122–131.

**American Psychiatric Association** (2000) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition TR. Washington, DC: Author*

**Arraras JI, Basterra I, Pereda N, Ibañez B, Iribarren S, Cabases J** (2019a) El cuestionario Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4 (SQLS-R ). Estudio de validación con pacientes españoles ambulatorios del espectro de la esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr* **47**, 97–109.

**Arraras JI, Ibañez B, Pereda N, Iribarren S, Basterra I** (2019b) The association of clinical insight and depression with quality of life in schizophrenia. *Psychiatry Research* **279**, 350-352.

**Augustovski FA, Lewin G, Elorrio EG, Rubinstein A** (2008) The Argentine-Spanish SF-36 Health Survey was successfully validated for local outcome research. *Journal of Clinical Epidemiology*



61.

**Awad AG, Voruganti LN, Heslegrave RJ** (1997a) A conceptual model of quality of life in schizophrenia: description and preliminary clinical validation. *Quality of life research* **6**, 21–26.

**Awad AG, Voruganti LN, Heslegrave RJ** (1997b) Measuring quality of life in patients with schizophrenia. *PharmacoEconomics* **11**, 32–47.

**Awad AG, Voruganti LN** (2012) Measuring quality of life in patients with schizophrenia: An update. *PharmacoEconomics* **30**, 183–195.

**Baker F, Intagliata J** (1982) Quality of life in the evaluation of community support systems. *Evaluation and Program Planning* **5**, 69-79.

**Bardenstein KK, McGlashan TH** (1990) Gender differences in affective, schizoaffective, and schizophrenic disorders. A review. *Schizophrenia Research* **3**, 159–172.

**Becker T, Leese M, Krumm S, Ruggeri M, Vázquez-Barquero JL** (2005) Needs and quality of life among patients with schizophrenia in five European centres: What is the impact of global functioning scores? *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* **40**, 628–634.

**Bhalla IP, Stefanovics EA, Rosenheck RA** (2018) Mental health multimorbidity and poor quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* **201**, 39–45.

**Bisegger C, Cloetta B, von Rueden U, Abel T, Ravens-Sieberer U, Duer W, Fuerth K, Czemy L, Auquier P, Robitail S, Simeoni MC, Orbicini D, Gosch A, Erhart M, Tountas Y, Dimitrakaki C, Czimbalmos A, Kilroe J, Bruil J, Detmar S, Verripps E, Mazur J, Mierzejewska E, Rajmil L, Berra S, Tebé C, Hagquist C, Power M, Atherton C** (2005) Health-related quality of life: Gender differences in childhood and adolescence. *Sozial- und Praventivmedizin* **50**, 281–291.

**Bland JM, Altman DG** (1997) Statistics notes: Cronbach's alpha. *BMJ* **314**, 572.

**Bobes J, García-Portilla P, Saiz PA, Bascaran T, Bousoño M.** (2005) Quality of life measures in schizophrenia. *European Psychiatry* **20 Suppl 3**, S313–S317.

**Bonsaksen T** (2012) Exploring gender differences in quality of life. *Mental Health Review Journal* **17**, 39-49

**Boucekine M, Boyer L, Baumstarck K, Millier A, Ghattas B, Auquier P, Toumi M** (2015) Exploring the response shift effect on the quality of life of patients with schizophrenia: An application of the random forest method. *Medical Decision Making* **35**, 388-97.

**Boyer L, Baumstarck K, Boucekine M, Blanc J, Lançon C, Auquier P** (2013) Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an overview. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* **13**, 343–9.

**Brazier J, Connell J, Papaioannou D, Mukuria C, Mulhern B, Peasgood T, Jones ML, Paisley S, O’Cathain A, Barkham M, Knapp M, Byford S, Gilbody S, Parry G** (2014) A systematic review, psychometric analysis and qualitative assessment of generic preference-based measures of health in mental health populations and the estimation of mapping functions from widely used specific measures. *Health Technology Assessment* **18**, 1–188.

**Browne S, Roe M, Lane A, Gervin M, Morris M, Kinsella A, Larkin C, O’Callaghan E** (1996) Quality of Life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **94**, 118–124.

**Buonocore M, Bosia M, Bechi M, Spangaro M, Cavedoni S, Cocchi F, Bianchi L, Guglielmino C, Mastromatteo AR, Cavallaro R** (2017) Targeting anxiety to improve quality of life in patients with schizophrenia. Elsevier Masson SAS *European Psychiatry* **45**, 129–135.

**Bystritsky A, Liberman RP, Hwang S, Wallace CJ, Vapnik T, Maindment K, Saxena S** (2001) Social functioning and quality of life comparisons between obsessive-compulsive and schizophrenic disorders. *Depression and anxiety* **14**, 214–8.

**Calman KC** (1984) Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *Journal of medical ethics* **10**, 124-27.

**Caqueo-Urizar A, Boyer L, Baumstarck K, Gilman SE** (2015) Subjective perceptions of cognitive deficits and their influences on quality of life among patients with schizophrenia. *Quality of Life Research* **24**, 2753-60

**Caqueo-Urizar A, Fond G, Urzúa A, Boyer L** (2018) Gender differences in schizophrenia: A multicentric study from three Latin-America countries. *Psychiatry Research* **266**, 65–71.

**Cardoso CS, Caiaffa WT, Bandeira M, Siqueira AL, Abreu MNS, Fonseca JOP** (2005) Factors associated with low quality of life in schizophrenia. *Cadernos de saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública* **21**, 1338–1340.

**Carlson J, Ochoa S, Haro JM, Escartín G, Ahuir M, Gutierrez-Zotes A, Salamero M, Valero J,**

**Cañizares S, Bernardo M, Cañete J, Gallo P** (2009) Adaptation and validation of the quality-of-life scale: Satisfaction with Life Domains Scale by Baker and Intagliata. *Comprehensive Psychiatry* **50**, 76-80.

**Carpiniello B, Pinna F, Tusconi M, Zaccheddu E, Fatteri F** (2012) Gender Differences in Remission and Recovery of Schizophrenic and Schizoaffective Patients: Preliminary Results of a Prospective Cohort Study. *Schizophrenia Research and Treatment* **2012**, 1–8.

**Cherepanov D, Palta M, Fryback DG, Robert SA** (2010) Gender differences in health-related quality-of-life are partly explained by sociodemographic and socioeconomic variation between adult men and women in the US: Evidence from four US nationally representative data sets. *Quality of Life Research* **19**, 1115–1124.

**Chou CY, Ma MC, Yang TT** (2014) Determinants of subjective health-related quality of life (HRQoL) for patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* **214**, 83-8.

**Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR** (1999) Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Revista Brasileira De Reumatologia* **39**, 143–150.

**Cohen CI, Vengassery A, Garcia Arcena EF** (2017) A Longitudinal Analysis of Quality of Life and Associated Factors in Older Adults with Schizophrenia Spectrum Disorder. *American Journal of Geriatric Psychiatry* **25**, 755-765.

**Colillas-Malet E, Prat G, Espelt A, Juvinyà D** (2020) Gender differences in health-related quality of life in people with severe mental illness. *PLoS ONE* **15**, e0229236.

**Connell J, Brazier J, O’Cathain A, Lloyd-Jones M, Paisley S** (2012) Quality of life of people with mental health problems: A synthesis of qualitative research. *Health and Quality of Life Outcomes* **10**, 138.

**Connell J, O’Cathain A, Brazier J** (2014) Measuring quality of life in mental health: Are we asking the right questions? Elsevier Ltd *Social Science & Medicine* **120**, 12–20.

**Cordoba R, Cano JF, Arango-Davila CA, Miranda C, Holguin J, Fernandez D, Marquez M, Lupo C, Gargoloff P, Petracca G, Lucchetti C** (2012) [Study of Flexible Doses of Paliperidone ER in Patients with Schizophrenia who Have Undergone Inefficient Treatment with other Antipsychotics]. *Revista colombiana de psiquiatria* **41**, 340–356.

- Cramer J a, Rosenheck R, Xu W, Thomas J, Henderson W, Charney DS** (2000) Quality of Life in Schizophrenia: A Comparison of Instruments. *Schizophrenia Bulletin* **26**, 659–666.
- Davis BJ, Lysaker PH, Salyers MP, Minor KS** (2020) The insight paradox in schizophrenia: A meta-analysis of the relationship between clinical insight and quality of life. *Schizophrenia Research* **223**, 9-17.
- Davis SM, Koch GG, Davis CE, LaVange LM** (2003) Statistical approaches to effectiveness measurement and outcome-driven re-randomizations in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) studies. *Schizophrenia Bulletin* **29**, 73–80.
- DeRosse P, Nitzburg GC, Blair M, Malhotra AK** (2018) Dimensional symptom severity and global cognitive function predict subjective quality of life in patients with schizophrenia and healthy adults. Elsevier B.V. *Schizophrenia Research* **195**, 385–390.
- Desalegn D, Girma S, Abdeta T** (2020) Quality of life and its association with psychiatric symptoms and socio-demographic characteristics among people with schizophrenia: A hospital-based cross-sectional study. *PLoS ONE* **15**, e0229514
- Devlin NJ, Brooks R** (2017) EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Applied Health Economics and Health Policy* **15**, 127–137.
- Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A** (1995) A social tariff for EuroQol: results from a UK general population survey. No 138chedp, Working Papers, *Centre for Health Economics, University of York*. <https://EconPapers.repec.org/RePEc:chy:respap:138chedp>.
- Dolan P, Peasgood T, White M** (2008) Do we really know what makes us happy? A review of the economic literature on the factors associated with subjective well-being. *Journal of Economic Psychology* **29**, 94-122.
- Duñó R, Pousa E, Domènech C, Díez A, Ruiz A, Guillamat R** (2001) Subjective quality of life in schizophrenic outpatients in a Catalan urban site. *Journal of Nervous and Mental Disease* **189**, 685-90.
- Dziwota E, Stepulak MZ, Włoszczak-Szubzda A, Olajossy M** (2018) Social functioning and the quality of life of patients diagnosed with schizophrenia. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* **25**, 50–55.

**Eack SM, Newhill CE** (2007) Psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* **33**, 1225–1237.

**Eaton WW, Bilker W, Haro JM, Herrman H, Mortensen PB, Freeman H, Burgess P** (1992) Long-term course of hospitalization for schizophrenia: Part II. Change with passage of time. *Schizophrenia Bulletin* **18**, 229-241.

**Ebrahim S** (1995) Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement. *Social Science and Medicine* **41**, 1383-94.

**Elkinton JR** (1966) Medicine and the quality of life. *Annals of internal medicine* **64**, 711-4.

**Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R** (1993) Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire: A new measure. *Psychopharmacology Bulletin* **29**, 321-6.

**Evans C, Mellor-Clark J, Margison F, Barkham M, Audin K, Connell J, McGrath G** (2000) CORE: Clinical Outcomes in Routine Evaluation. *Journal of Mental Health* **3**, 247-55.

**Fanshel S, Bush JW** (1970) A Health-Status Index and its Application to Health-Services Outcomes. *Operations Research* **18**: 967-1235

**Felce D, Perry J** (1995) Quality of life: Its definition and measurement. *Research in Developmental Disabilities* **16**, 51-74.

**Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Remington G** (2013) Clinical determinants of life satisfaction in chronic schizophrenia: Data from the CATIE study. *Schizophrenia Research* **151**, 203-8.

**Fond G, Boyer L, Leboyer M, Godin O, Llorca PM, Andrianarisoa M, Berna F, Brunel L, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Mallet J, Misdrahi D, Rey R, Lancon C, Passerieux C, Roux P, Vidailhet P, Yazbek H, Schürhoff F, Bulzacka E, Andrianarisoa M, Aouizerate B, Berna F, Blanc O, Brunel L, Bulzacka E, Capdevielle D, Chereau-Boudet I, Chesnoy-Servanin G, Danion J, D'Amato T, Deloge A, Delorme C, Denizot H, Dorey JM, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Fluttaz C, Fond G, Fonteneau S, Gabayet F, Giraud-Baro E, Hardy-Bayle MC, Lacelle D, Lançon C, Laouamri H, Leboyer M, Le Gloahec T, Le Strat Y, Llorca, Mallet J, Metairie E, Misdrahi D, Offerlin-Meyer I, Passerieux C, Peri P, Pires S, Portalier C, Rey R, Roman C, Sebilleau M, Schandrin A, Schurhoff F, Tessier A, Tronche A, Urbach M, Vaillant F, Vehier A, Vidailhet P, Vilà E, Yazbek H, Zinetti-Bertschy A** (2018) Influence of Venus and Mars in the cognitive sky of schizophrenia. Results

from the first-step national FACE-SZ cohort. *Schizophrenia Research* **195**, 357–365.

**Fransen M, Edmonds J** (1999) Reliability and validity of the EuroQol in patients with osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* **38**, 807–813.

**French CT, Fletcher KE, Irwin RS** (2004) Gender Differences in Health-Related Quality of Life in Patients Complaining of Chronic Cough. *Chest* **125**, 482–488.

**Gaite L, Vázquez-Barquero JL, Borra C, Ballesteros J, Schene A, Welcher B, Thornicroft G, Becker T, Ruggeri M, Herrán A** (2002) Quality of life in patients with schizophrenia in five European countries: The EPSILON study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **105**, 283-92.

**Galuppi A, Turola MC, Nanni MG, Mazzoni P, Grassi L** (2010) Schizophrenia and quality of life: how important are symptoms and functioning? *International Journal of Mental Health Systems* **4**, 31.

**Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, Bullinger M, Kaasa S, Lepage A, Prieto L, Sullivan M** (1998) Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: Results from the IQOLA Project. *Journal of Clinical Epidemiology* **51**, 1171–1178.

**García-Mieres H, De Jesús-Romero R, Ochoa S, Feixas G** (2020) Beyond the cognitive insight paradox: Self-reflectivity moderates the relationship between depressive symptoms and general psychological distress in psychosis. *Schizophrenia Research* **222**, 297-303.

**Gardos G, Cole JO** (1976) Maintenance antipsychotic therapy: is the cure worse than the disease? *American Journal of Psychiatry* **133**, 32-6.

**Gigantesco A, Giuliani M** (2011) Quality of life in mental health services with a focus on psychiatric rehabilitation practice. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita* **47**, 363-72.

**Gijsberts CM, Agostoni P, Hoefler IE, Asselbergs FW, Pasterkamp G, Nathoe H, Appelman YE, de Kleijn DP V, den Ruijter HM** (2015) Gender differences in health-related quality of life in patients undergoing coronary angiography. *Open heart* **2**, e000231.

**Gómez YF, Rodríguez MAA, López MIG** (2017) Personal and macro-systemic factors as predictors of quality of life in chronic schizophrenia. *Psicothema* **29**, 160–165.

**Goodman M, Hull JW, Terkelsen KG, Smith TE, Anthony D** (1997) Factor structure of quality of

life: The Lehman interview. *Evaluation and Program Planning* **4**, 477-80.

**Guedes de Pinho LM, Pereira AM de S, Chaves CMCB** (2018) Quality of life in schizophrenic patients: The influence of sociodemographic and clinical characteristics and satisfaction with social support. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* **40**, 202–209.

**Hanson KL, Cummins K, Tapert SF, Brown SA** (2011) Changes in neuropsychological functioning over 10 years following adolescent substance abuse treatment. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors* **25**, 127–142.

**Hansson KL** (2006) Determinants of quality of life in people with severe mental illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **113**, 46–50.

**Haro JM, Altamura C, Corral R, Elkis H, Evans J, Malla A, Krebs MO, Zink M, Bernasconi C, Lalonde J, Nordstroem AL** (2015) Understanding the impact of persistent symptoms in schizophrenia: Cross-sectional findings from the Pattern study. *Schizophrenia Research* **169**, 234-40

**Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, Rodríguez MJ, Rele R, Orta J, Kharbeng A, Araya S, Gervin M, Alonso J, Mavreas V, Lavrentzou E, Lontos N, Gregor K, Jones PB** (2003) The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: A simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplement* **107**: 16-23.

**Harper A, Power M, Orley J, Herrman H, Schofield H, Murphy B, Metelko Z, Szabo S, Pibernik-Okanovic M, Quemada N, Caria A, Rajkumar S, Kumar S, Saxena S, Chandiramani K, Amir M, Bar-On D, Tazaki M, Noji A, Van Heck G, De Vries J, Sucre JA, Picard-Ami L, Kabanov M, Lomachenkov A, Burkovsky G, Carrasco RL, Bodharamik Y, Meesapya K, Skevington S, Patrick D, Martin M, Wild D, Acuda W, Mutambirwa J, Bonicaato S, Yongping G, Fleck M, Angermeyer MC, Kilian R, Kwok-fai L, Billington R, Bullinger M, Kuyken W, Sartorius N** (1998) Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment. *Psychological Medicine* **28**, 551-8.

**Hasan AAH** (2019) The correlation between the quality of life and clinical variables among outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Research* **271**, 39–45.

**Hays RD, Reeve BB** (2016) Measurement and Modeling of Health-Related Quality of Life. In: Kris Heggenhougen and Stella Quah, editors. *International Encyclopedia of Public Health*, Vol 4. San

Diego: Academic Press; 2008. pp. 241-252.

**Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT (1984)** The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophrenia Bulletin* **10**, 388-98.

**Helgeson VS (2003)** Social support and quality of life. In *Quality of Life Research* **12 Suppl 1**, 25-31.

**Hoertel N, Rotenberg L, Blanco C, Camus V, Dubertret C, Charlot V, Schürhoff F, Vandel P, Limosin F, Adès J, Alezrah C, Amado I, Amar G, Andréi O, Arbault D, Archambault G, Aurifeuille G, Barrière S, Béra-Potelle C, Blumenstock Y, Bardou H, Bareil-Guérin M, Barrau P, Barrouillet C, Baup E, Bazin N, Beaufils B, Ben Ayed J, Benoit M, Benyacoub K, Bichet T, Blanadet F, Blanc O, Blanc-Comiti J, Boussiron D, Bouysse AM, Brochard A, Brochart O, Bucheron B, Cabot M, Chabannes JM, Charpeaud T, Clad-Mor C, Combes C, Comisu M, Cordier B, Cormier L, Costi F, Courcelles JP, Creixell M, Cuche H, Cuervo-Lombard C, Dammak A, Da Rin D, Denis JB, Denizot H, Deperthuis A, Diers E, Dirami S, Donneau D, Dreano P, Duprat E, Duthoit D, Fernandez C, Fonfrede P, Freitas N, Gasnier P, Gaillard J, Getten F, Gierski F, Godart F, Gourevitch R, Grassin Delyle A, Gremion J, Griner V, Guerin-Langlois C, Guggiari C, Guillin O, Hadaoui H, Haffen E, Hanon C, Haouzir S, Hazif-Thomas C, Heron A, Hubsch B, Jalenques I, Januel D, Kaladjian A, Karnycheff JF, Kebir O, Krebs MO, Lajugie C, Leboyer M, Legrand P, Lejoyeux M, Lemaire V, Leroy E, Levy-Chavagnat D, Leydier A, Liling C, Llorca PM, Loeffel P, Louville P, Lucas Navarro S, Mages N, Mahi M, Maillet O, Manetti A, Martelli C, Martin P, Masson M, Maurs-Ferrer I, Mauvieux J, Mazmanian S, Mechin E, Mekaoui L, Meniai M, Metton A, Mihoubi A, Miron M, Mora G, Niro Adès V, Nubukpo P, Omnes C, Papin S, Paris P, Passerieux C, Pellerin J, Perlberg J, Perron S, Petit A, Petitjean F, Portefaix C, Pringuey D, Radtchenko A, Rahiou H, Raucher-Chéné D, Rauzy A, Reinheimer L, Renard M, René M, Rengade CE, Reynaud P, Robin D, Rodrigues C, Rollet A, Rondepierre F, Rousselot B, Rubingher S, Saba G, Salvarelli JP, Samuelian JC, Sánchez Rico M, Scemama-Ammar C, Schuster JP, Sechter D, Segalas B, Seguret T, Seigneurie AS, Semmak A, Slama F, Taisne S, Taleb M, Terra JL, Thefenne D, Tran E, Tourtauchaux R, Vacheron MN, Vanhoucke V, Venet E, Verdoux H, Viala A, Vidon G, Vitre M, Vurpas JL, Wagermez C, Walter M, Yon L, Zendjidjian X (2020)** A comprehensive model of predictors of quality of life in older adults with schizophrenia: results from the CSA study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. <https://doi.org/10.1007/s00127-020-01880-2>



- Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G** (2003) The Health Utilities Index (HUI®): Concepts, measurement properties and applications. *Health and Quality of Life Outcomes* **1**, 54.
- Huppert JD, Weiss KA, Lim R, Pratt S, Smith TE** (2001) Quality of life in schizophrenia: Contributions of anxiety and depression. *Schizophrenia Research* **51**, 171-80.
- Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, Gudex C, Niewada M, Scalone L, Swinburn P, Busschbach J** (2013) Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: A multi-country study. *Quality of Life Research* **22**, 1717–1727.
- Jenkinson C** (1999) Comparison of UK and US methods for weighting and scoring the SF-36 summary measures. *Journal of Public Health Medicine* **21**, 372–376.
- Jenkinson C, Wright L, Coulter A** (1994) Criterion validity and reliability of the SF-36 in a population sample. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* **3**, 7–12.
- Kaplan RM, Bush JW** (1982) Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. *Health Psychology* **1**, 61-80.
- Karagianis J, Novick D, Pecenek J, Haro JM, Dossenbach M, Treuer T, Montgomery W, Walton R, Lowry AJ** (2009) Worldwide-Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO): Baseline characteristics of pan-regional observational data from more than 17,000 patients. *International Journal of Clinical Practice* **63**, 1578-88.
- Karimi M, Brazier J** (2016) Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics* **34**, 645–649.
- Karow A, Moritz S, Lambert M, Schoder S, Krausz M** (2005) PANSS syndromes and quality of life in schizophrenia. *Psychopathology* **38**, 320-26.
- Karow A, Wittmann L, Schottle D, Schafer I, Lambert M** (2014) The assessment of quality of life in clinical practice in patients with schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience* **16**, 185–195.
- Katschnig H** (1997) How useful is the concept of quality of life in psychiatry? *Current Opinion in Psychiatry*. **10**, 337-45
- Katschnig H** (2000) Schizophrenia and quality of life. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum* **102**, 33–37.
- Katschnig H** (2006) Quality of life in mental disorders: challenges for research and clinical

practice. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* **5**, 139–45.

**Kay SR, Fiszbein A OL** (1987) The Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Bull.* **13**, 261–276.

**Krysta K, Murawiec S, Klasik A, Wiglusz MS, Krupka-Matuszczyk I** (2013) Sex-specific differences in cognitive functioning among schizophrenic patients. In *Psychiatria Danubina* **25**, suppl. 2 244-46.

**Kumar R, Verma A, Kujur N** (2010) Differences in levels of disability and quality of life between genders in schizophrenia remission. *Industrial Psychiatry Journal* **19**, 50-4.

**Kurtz MM** (2006) Symptoms versus neurocognitive skills as correlates of everyday functioning in severe mental illness. *Expert Review of Neurotherapeutics* **6**, 47–56.

**Laucis NC, Hays RD, Bhattacharyya T** (2014) Scoring the SF-36 in orthopaedics: A brief guide. *Journal of Bone and Joint Surgery* **97**, 1628-34

**Lehman AF** (1983) The Well-being of Chronic Mental Patients. *Archives of General Psychiatry.*

**Lehman AF** (1988) A quality of life interview for the chronically mentally ill. *Evaluation and Program Planning* **11**, 51-62.

**Lehman AF** (1996) Measures of quality of life among persons with severe and persistent mental disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* **31**, 78-88.

**Lehman AF, Postrado LT, Rachuba LT** (1993) Convergent validation of quality of life assessments for persons with severe mental illnesses. *Quality of Life Research* **2**, 327-333.

**Lien YJ, Chang HA, Kao YC, Tzeng NS, Lu CW, Loh CH** (2018) The impact of cognitive insight, self-stigma, and medication compliance on the quality of life in patients with schizophrenia. Springer Berlin Heidelberg *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **268**, 27–38.

**Linde L, Sørensen J, Ostergaard M, Hørslev-Petersen K, Hetland ML** (2008) Health-related quality of life: validity, reliability, and responsiveness of SF-36, 15D, EQ-5D [corrected] RAQoL, and HAQ in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* **35**, 1528–1537.

**Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB** (1995) Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophrenia research* **14**, 229–234.

**Lins L, Carvalho FM** (2016) SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Medicine* **4**, 2050312116671725.

**Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L** (2002) Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosomatic medicine* **64**, 510–9.

**López-Navarro E, del Canto C, Mayol A, Fernández-Alonso O, Munar E** (2018) Psychotic symptoms and quality of life: A mediation analysis of daily-life coping. Elsevier Ireland Ltd *Psychiatry Research* **262**, 505–509.

**Lu L, Zeng LN, Zong QQ, Rao WW, Ng CH, Ungvari GS, Li J, An FR, Xiang YT** (2018) Quality of life in Chinese patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research* **268**, 392–399.

**Lysaker PH, Vohs JL, Tsai J** (2009) Negative symptoms and concordant impairments in attention in schizophrenia: Associations with social functioning, hope, self-esteem and internalized stigma. *Schizophrenia Research* **110**, 165–172.

**McCrone P, Patel A, Knapp M, Schene A, Koeter M, Amaddeo F, Ruggeri M, Giessler A, Puschner B, Thornicroft G** (2009) A comparison of SF-6D and EQ-5D utility scores in a study of patients with schizophrenia. *Journal of Mental Health Policy and Economics* **12**, 27–31.

**McDonald JF, Moffitt RA** (1980) The Uses of Tobit Analysis. *The Review of Economics and Statistics* **62**, 318-321.

**Medeiros-Ferreira L, Navarro-Pastor JB, Zúñiga-Lagares A, Romaní R, Muray E, Obiols JE** (2016) Perceived needs and health-related quality of life in people with schizophrenia and metabolic syndrome: A ‘real-world’ study. *BMC Psychiatry* *BMC Psychiatry* **16**, 1–9.

**Meijer CJ, Koeter MWJ, Sprangers MAG, Schene AH** (2009) Predictors of general quality of life and the mediating role of health related quality of life in patients with schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* **44**, 361.

**Meijer CJ, Schene AH, Koeter MWJ** (2002) Quality of life in schizophrenia measured by the MOS SF-36 and the Lancashire Quality of Life Profile: A comparison. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **105**, 293-300.

**Mueser KT, Kim M, Addington J, McGurk SR, Pratt SI, Addington DE** (2017) Confirmatory factor analysis of the quality of life scale and new proposed factor structure for the quality of life scale-revised. Elsevier B.V. *Schizophrenia Research* **181**, 117–123.

**Mulhern B, Mukuria C, Barkham M, Knapp M, Byford S, Soeteman D, Brazier J** (2014) Using generic preference-based measures in mental health: psychometric validity of the EQ-5D and SF-6D. *The British journal of psychiatry* **205**, 236–243.

**Nakagawa S, Hayashi N** (2013) Clinical correlates of objective and subjective quality of life among middle-aged and elderly female inpatients with chronic schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry* **6**, 389-393.

**Netuveli G, Wiggins RD, Hildon Z, Montgomery SM, Blane D** (2006) Quality of life at older ages: Evidence from the English longitudinal study of aging (wave 1). *Journal of Epidemiology and Community Health* **60**, 357-63.

**Nevarez-Flores AG, Sanderson K, Breslin M, Carr VJ, Morgan VA, Neil AL** (2019) Systematic review of global functioning and quality of life in people with psychotic disorders. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* **28**, 31-44.

**Van Nieuwenhuizen C, Schene AH** (1997) Measuring the quality of life of clients with severe mental illness: A review of instruments. *Psychiatric Rehabilitation Journal* **20**, 33-41.

**van Nieuwenhuizen C, Schene AH, Koeter MWJ, Huxley PJ** (2001) The Lancashire quality of life profile: Modification and psychometric evaluation. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* **36**, 36-44.

**Van Nieuwenhuizen CAH** (2015) Measuring the quality of life of clients with severe mental illness: A review of instruments. . *Psychiatric Rehabilitation Journal. Spring* **20**, 33-41.

**Ochoa S, Haro JM, Autonell J, Pendàs A, Teba F, Màrquez M** (2003) Met and unmet needs of schizophrenia patients in a Spanish sample. *Schizophrenia Bulletin* **29**, 201-210.

**Ochoa S, Haro JM, Usall J, Autonell J, Vicens E, Asensio F** (2005) Needs and its relation to symptom dimensions in a sample of outpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* **75** 129-134.

**Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J** (2012) Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophrenia Research and Treatment* **2012**, 1–9.

**Ojeda N, Sánchez P, Peña J, Elizagárate E, Yoller AB, 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. *Actas Espanolas de Psiquiatria* **40**, 10–18.

**Oliver JPJ, Huxley PJ, Priebe S, Kaiser W** (1997) Measuring the quality of life of severely mentally ill people using the Lancashire Quality of Life Profile. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* **32**, 76-83.

**Orfila F, Ferrer M, Lamarca R, Tebe C, Domingo-Salvany A, Alonso J** (2006) Gender differences in health-related quality of life among the elderly: The role of objective functional capacity and chronic conditions. *Social Science & Medicine* **63**, 2367–2380.

**Organization WH** (1992) The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. *WorldHealthOrganization* 1–267.

**Papaioannou D, Brazier J, Parry G** (2011) How valid and responsive are generic health status measures, such as EQ-5D and SF-36, in Schizophrenia? A systematic review. *Value in Health* **14**, 907–920.

**Patrick D, Erickson P** (1993) Concepts of health-related quality of life. In *Patrick D & Erickson P. Health Status and Health Policy: Quality of Life in Health Care Evaluation and Resource Allocation*. New York: Oxford University Press, 1993. 478 p.

**Pitkanen A, Valimaki M, Endicott J, Katajisto J, Luukkaala T, Koivunen M, Kuosmanen L, Hatonen H** (2012) Assessing quality of life in patients with schizophrenia in an acute psychiatric setting: reliability, validity and feasibility of the EQ-5D and the Q-LES-Q. *Nordic journal of psychiatry* **66**, 19–25.

**Portugal FB, Campos MR, Correia CR, Gonçalves DA, Ballester D, Tófoli LF, Mari J de J, Gask L, Dowrick C, Bower P, Fortes S** (2016) Social support network, mental health and quality of life: a cross-sectional study in primary care. *Cadernos de Saúde Pública* **32**, e00165115.

**President's New Freedom Commission on Mental Health** (2003) *Achieving the Promise: Transforming Mental Health Care in America* **54**, 1467-74.

**Rabin R, Charro F de** (2001a) EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine* **33**, 337–343.

**Rabin R, Charro F De** (2001b) EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine* **33**, 337–343.

- Rapkin BD, Schwartz CE** (2004) Toward a theoretical model of quality-of-life appraisal: Implications of findings from studies of response shift. *Health and Quality of Life Outcomes* **2**, 14.
- Rathee R, Luhrmann TM, Bhatia T, Deshpande SN** (2018) Cognitive insight and objective quality of life in people with schizophrenia and auditory hallucinations. Elsevier Ireland Ltd *Psychiatry Research* **259**, 223–228.
- Riecher-Rössler A, Butler S, Kulkarni J** (2018) Sex and gender differences in schizophrenic psychoses—a critical review. *Archives of Women’s Mental Health* *Archives of Women’s Mental Health* **21**, 627–648.
- Riendeau RP, Sullivan JL, Meterko M, Stolzmann K, Williamson AK, Miller CJ, Kim B, Bauer MS** (2018) Factor structure of the Q-LES-Q short form in an enrolled mental health clinic population. *Quality of Life Research* **27**, 2953–2964
- 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**, 308–315.
- Rotstein A, Roe D, Gelkopf M, Levine SZ** (2018) Age of onset and quality of life among males and females with schizophrenia: A national study. Elsevier Masson SAS *European Psychiatry* **53**, 100–106.
- Ruggeri M, Nosè M, Bonetto C, Cristofalo D, Lasalvia A, Salvi G, Stefani B, Malchiodi F, Tansella M** (2005) Changes and predictors of change in objective and subjective quality of life: multiwave follow-up study in community psychiatric practice. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **187**, 121–130.
- Saarni SI, Viertiö S, Perälä J, Koskinen S, Lönnqvist J, Suvisaari J** (2010) Quality of life of people with schizophrenia, bipolar disorder and other psychotic disorders. *British Journal of Psychiatry* **197**, 386–94.
- Savilla K, Kettler L, Galletly C** (2008) Relationships between cognitive deficits, symptoms and quality of life in schizophrenia. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* **42**, 496–504.
- Seow LSE, Tan THG, Abdin E, Chong SA, Subramaniam M** (2019) Comparing disease-specific and generic quality of life measures in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* **273**, 387–

393.

**Sevilla-Llewellyn-Jones J, Cano-Domínguez P, de-Luis-Matilla A, Espina-Eizaguirre 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* **13**, 525.

**Shtasel DL, Gur RE, Gallacher F, Heimberg C, Gur RC** (1992) Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. *Schizophrenia research* **7**, 225–231.

**Sibitz I, Amering M, Unger A, Seyringer ME, Bachmann A, Schrank B, Benesch T, Schulze B, Woppmann A** (2011) The impact of the social network, stigma and empowerment on the quality of life in patients with schizophrenia. *European Psychiatry* **26**, 28-33.

**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. Elsevier *Psychiatry Research* **230**, 860–866.

**Sonntag M, König H-H, Konnopka A** (2015) The responsiveness of the EQ-5D and time trade-off scores in schizophrenia, affective disorders, and alcohol addiction. *Health and Quality of Life Outcomes Health and Quality of Life Outcomes* **13**, 114.

**Sprangers MAG, Schwartz CE** (1999) Integrating response shift into health-related quality of life research: A theoretical model. In *Social Science and Medicine* **48**, 1507-15.

**Staring ABP, Van der Gaag M, Van den Berge M, Duivenvoorden HJ, Mulder CL** (2009) Stigma moderates the associations of insight with depressed mood, low self-esteem, and low quality of life in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research* **15**, 363-369.

**Stefanovics EA, Elkis H, Zhening L, Zhang XY, Rosenheck RA** (2014) A cross-national factor analytic comparison of three models of PANSS symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Research* **219**, 283–289.

**Sum MY, Tay KH, Sengupta S, Sim K** (2018) Neurocognitive functioning and quality of life in patients with and without deficit syndrome of schizophrenia. Elsevier Ireland Ltd *Psychiatry Research* **263**, 54–60.

**Teng E, Tassniyom K, Lu P** (2012) Reduced Quality of Life Ratings in Mild Cognitive Impairment: Analyses of Subject and Informant Responses. *Neurology* **78**, 1016-25.

- Tolman AW, Kurtz MM** (2012) Neurocognitive predictors of objective and subjective quality of life in individuals with schizophrenia: A meta-analytic investigation. *Schizophrenia Bulletin* **38**, 304-15
- Torrance GW** (1987) Utility approach to measuring health-related quality of life. *Journal of Chronic Diseases* **40**, 593-600
- Trujillo A, Feixas G, Bados A, García-Grau E, Salla M, Carles Medina J, Montesano A, Soriano J, Medeiros-Ferreira L, Cañete J, Corbella S, Grau A, Lana F, Evans C** (2016) Psychometric properties of the spanish version of the clinical outcomes in routine evaluation – Outcome measure. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* **12**, 1457-66.
- Tunis SL, Croghan TW, Heilman DK, Johnstone BM, Obenchain RL** (1999) Reliability, validity, and application of the medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF-36) in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. *Medical Care* **37**, 678–691.
- Usall J, Haro JM, Araya S, Moreno B, Muñoz PE, Martínez A, Salvador L** (2007) Social functioning in schizophrenia: What is the influence of gender? *European Journal of Psychiatry* **21** 199-205.
- Usall J, Haro JM, Ochoa S, Márquez M, Araya S** (2002) Influence of gender on social outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **106**, 337-342.
- Ventura J, Tom SR, Jetton C, Kern RS** (2013) Memory functioning and negative symptoms as differential predictors of social problem solving skills in schizophrenia. *Schizophrenia Research* **143**, 307–311.
- Vila-Rodriguez F, Ochoa S, Autonell J, Usall J, Haro JM** (2011) Complex interaction between symptoms, social factors, and gender in social functioning in a community-dwelling sample of schizophrenia. *Psychiatric Quarterly* **82**, 261-74.
- Volavka J, Citrome L** (2011) Pathways to aggression in schizophrenia affect results of treatment. *Schizophrenia Bulletin* **37**, 921–929.
- Vrbova K, Prasko J, Ociskova M, Kamaradova D, Marackova M, Holubova M, Grambal A, Slepecky M, Latalova K** (2017) Quality of life, self-stigma, and hope in schizophrenia spectrum disorders: A cross-sectional study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* **23**, 567-76.



**Ware J, Sherbourne C** (1992) The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. (C) Lippincott-Raven Publishers.: \*From The Health Institute and International Resource Center for Health Care Assessment, New England Medical Center Hospitals, Boston, Massachusetts *Med Care* **30**, 473–483.

**Ware JE, Gandek B, Kosinski M, Aaronson NK, Apolone G, Brazier J, Bullinger M, Kaasa S, Leplège A, Prieto L, Sullivan M, Thunedborg K** (1998) The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: Results from the IQOLA Project. *Journal of Clinical Epidemiology* **51**, 1167–1170.

**Wartelsteiner F, Mizuno Y, Frajo-Apor B, Kemmler G, Pardeller S, Sondermann C, Welte A, Fleischhacker WW, Uchida H, Hofer A** (2016) Quality of life in stabilized patients with schizophrenia is mainly associated with resilience and self-esteem. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **134**, 360-67.

**Whitehead SJ, Ali S** (2010) Health outcomes in economic evaluation: The QALY and utilities. *British Medical Bulletin* **96**, 5-21.

**Wilkinson G, Hesdon B, Wild D, Cookson R, Farina C, Sharma V, Fitzpatrick R, Jenkinson C** (2000a) Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* **177**, 42–46.

**Wilkinson G, Hesdon B, Wild D, Cookson R, Farina C, Sharma V, Fitzpatrick R, Jenkinson C** (2000b) Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: The SQLS. *British Journal of Psychiatry* **177**, 42–46.

**Wood-Dauphinee S, Williams JI** (1987) Reintegration to normal living as a proxy to quality of life. *Journal of Chronic Diseases* **40**, 491-502.

**World Health Organization [WHO]** (2006) WHO Constitution. *Basic Document Forthty-fifth edition*. [https://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_en.pdf](https://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf). Acces setembre 2020.

**Xiang YT, Hou YZ, Yan F, Dixon LB, Ungvari GS, Dickerson F, Li WY, Li WX, Zhu YL, Chan SSM, Lee EHM, Chiu HFK** (2012) Quality of life in community-dwelling patients with schizophrenia in China. *Journal of Nervous and Mental Disease* **200**, 584-87.

**Xiang YT, Weng YZ, Leung CM, Tang WK, Ungvari GS** (2007) Impact of sociodemographic and clinical factors on subjective quality of life in schizophrenia patients in Beijing, China. *Journal of Nervous and Mental Disease* **195**, 853–856.

**Y.-T. X, Y.-Z. W, C.-M. L, W.-K. T, S.S.M. C, C.-Y. W, B. H, Xiang Y-T, Weng Y-Z, Leung C-M, Tang W-K, Chan SSM, Wang C-Y, Han B, Ungvari GS** (2010) Gender differences in sociodemographic and clinical characteristic and the quality of life of Chinese schizophrenia patients. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* **44**, 450–455.

**Zeng Y, Zhou Y, Lin J, Zhou Y, Yu J** (2015) Generic and disease-specific quality of life and its predictors among Chinese inpatients with schizophrenia. Elsevier *Psychiatry Research* **228**, 724–728.

**Zissi A, Barry MM, Cochrane R** (1998) A mediational model of quality of life for individuals with severe mental health problems. *Psychological Medicine* **28**, 1221-30



## ANNEX I. DISSENY I METODOLOGIA

### A.1. Disseny de l'estudi

El present treball està basat en l'estudi i Pattern, un estudi observacional multicèntric prospectiu amb un any de seguiment que va avaluar l'atenció i els resultats clínics de persones majors de 18 anys, en tractament ambulatori per esquizofrènia a 8 països (Argentina, Brasil, Canadà, França, Alemanya, Itàlia, Espanya i el Regne Unit ).

### A.2. Mostra

Els participants havien de complir criteris diagnòstics d'esquizofrènia d'acord amb el Manual de Diagnòstic i Estadístic de Trastorns Mentals, quarta edició, revisió del text (DSM-IV TR) (American Psychiatric Association, 2000) o la classificació internacional de malalties, 10a revisió (CIM-10)(World Health Organization, 1992). Les persones amb una exacerbació psicòtica recent (tres mesos abans del reclutament), els que estaven participant en un estudi experimental i els que no eren capaços o no volien omplir el protocol de l'estudi, no eren elegibles per a la seva inclusió. Per a aquest estudi, es va definir una exacerbació psicòtica recent com a hospitalització o augment de l'atenció psiquiàtrica per tal d'evitar l'hospitalització. No es va aplicar cap altre criteri d'exclusió per a aconseguir una elevada generalització de les troballes.

El reclutament i l'avaluació van ser realitzats per psiquiatres que treballaven en centres ambulatoris i els seus equips. Els pacients van ser reclutats mitjançant un procediment de selecció seqüencial. De la llista de pacients tractats a cadascun dels centres clínics participants, es va convidar a participar aquells individus que complissin els criteris d'inclusió i no tinguessin cap criteri d'exclusió. L'atenció al pacient va ser exclusivament a criteri del psiquiatre tractant. Al protocol d'estudi no hi havia instruccions relatives al tractament. Els procediments de protocol i consentiment van ser aprovats per tots els Comitès d'Ètica dels centres participants abans de l'inici de l'estudi. Tots els pacients van participar voluntàriament en l'estudi i van proporcionar el consentiment informat.

### A.3. Avaluació

Els psiquiatres participants amb, en alguns casos, la col·laboració de professionals dels seus equips de salut mental formats adequadament, van avaluar els pacients mitjançant una tauleta electrònica de mà. Aquesta avaluació va incloure variables sociodemogràfiques i clíniques, l'Escaleta de la Síndrome Positiva i Negativa (PANSS) (Kay SR, Fiszbein A, 1987), i l'Escaleta d'Impressió Clínica Global -Esquizofrènia (CGI-SCH) (Haro *et al.*, 2003). Els psiquiatres participants i els membres dels seus equips que van completar les avaluacions van rebre formació sobre l'ús dels qüestionaris. Les dimensions de PANSS es van calcular a partir dels cinc factors de Lindenmayer (positius, negatius, cognitius / desorganitzats, afectius i executius) (Lindenmayer *et al.*, 1995) (Taula A1).

**Taula A1. Dimensions de l'escala de símptomes positius i negatius (PANSS) segons Lindenmayer i cols.**(Lindenmayer *et al.*, 1995)

<b>Positiva</b>	Deliris, Comportament al·lucinatori, Grandiositat, Suspició, Continguts del pensament inusuals, Manca de criteri i introspecció (6 ítems)
<b>Negativa</b>	Afecte restringit, Retració emocional, Contacte pobre, Retració social, Manca d'espontaneïtat, Retard motor, Evitació social activa (7 ítems)
<b>Cognitiva / Desorganitzada</b>	Desorganització conceptual, Dificultat en el pensament abstracte, Pensament estereotipat, Manierismes i postures, Desorientació, Atenció deficient, Pertorbació de la volició (7 ítems)
<b>Depressiva</b>	Preocupació somàtica, Ansietat, Sentiments de culpa, Depressió, Preocupació (5 ítems)
<b>Excitativa</b>	Excitació, Hostilitat, Tensió motora, Manca col·laboració, Control d'impulsos deficient (5 ítems)

Els pacients també van utilitzar una tauleta electrònica de mà per enregistrar les dades dels qüestionaris de resultats reportats pel pacient (PRO). Per tal d'assegurar que ambdues avaluacions eren independents, es van administrar qüestionaris PRO abans de la finalització d'altres avaluacions d'estudi. Els pacients van completar el qüestionari EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) (Rabin and Charro, 2001a), el Short Form-36 (SF-36) (Ware and Sherbourne, 1992), i l'Escaleta de qualitat de vida en l'esquizofrènia (SQLS) (Wilkinson *et al.*, 2000b).

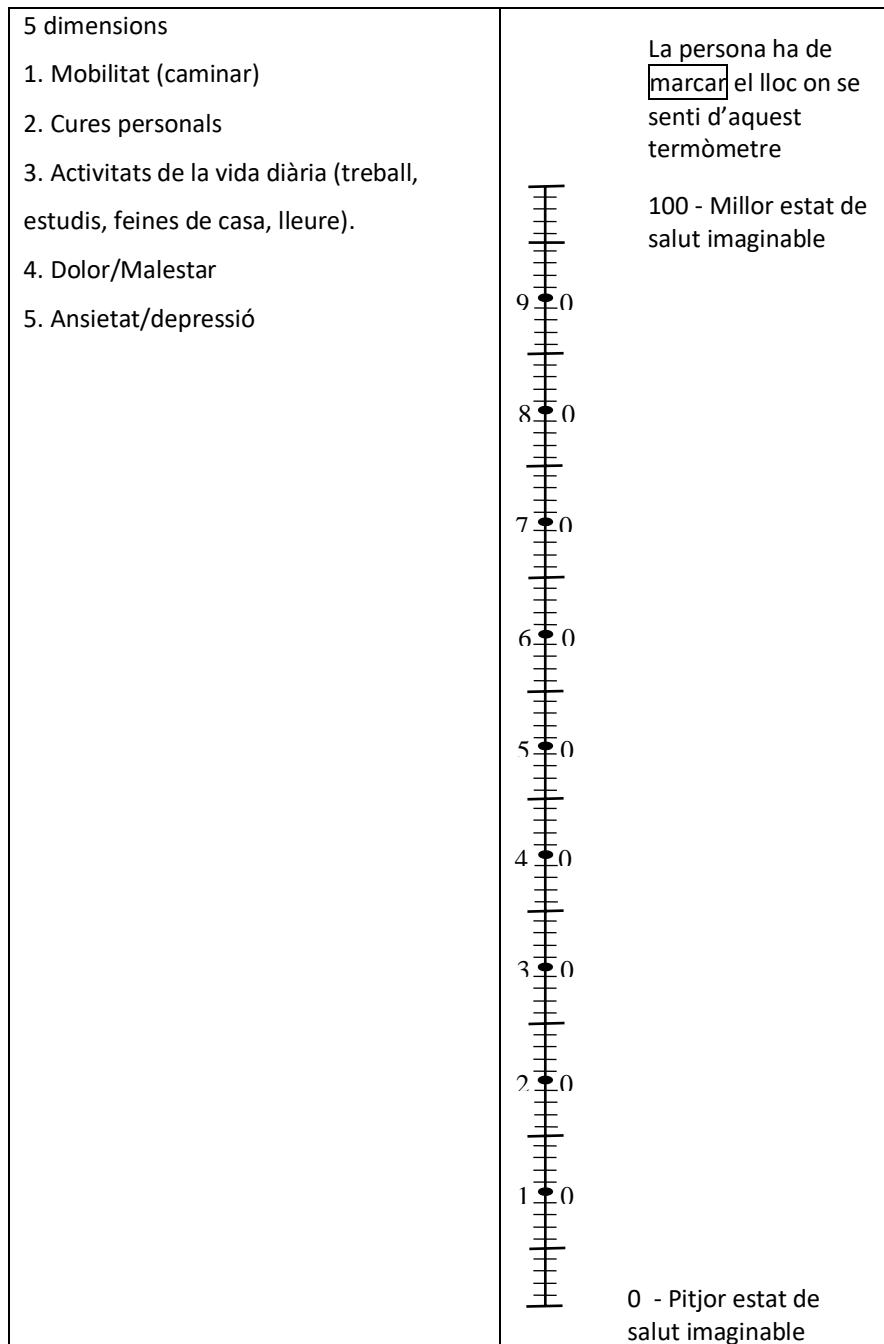
L'SF-36 és un instrument genèric d'estat de salut que mesura vuit dimensions: salut general, dolor corporal, funcionament físic, rol físic, salut mental, vitalitat, funcionament social i rol emocional. Dels ítems, es pot calcular una puntuació resum de salut física i mental (puntuació de component físic SF-36, SF-36 PCS i puntuació de component mental SF-36, SF-36 MCS). Els ítems de l'SF-36 estan presentats en la taula A2.

El qüestionari EQ-5D té dues parts (Figura A1). La primera part consisteix en cinc preguntes sobre diferents aspectes de la QVRS (mobilitat, autocura, activitats habituals, dolor i ansietat / depressió). Aquesta primera part permet de calcular una mesura o tarifa de preferència amb valors que oscil·len entre 0 (mort) i 1 (estat perfecte). La segona part és una escaleta visual analògica (EQ-EVA) que demana a la persona marcar la seva QV actual en una línia de 0 mm (pitjor estat de salut imaginable) a 100 mm (millor estat de salut imaginable). Les taxes de població EQ-5D i la puntuació de component mental SF-36 (SF-36 MCS) (Laucis *et al.*, 2014) i la puntuació de component físic (SF-36 PCS) es van calcular utilitzant els estudis de validació del Regne Unit (Jenkinson *et al.*, 1994; Dolan *et al.*, 1995). Tant l'SF-36 com el l'EQ-5D s'ha comprovat que tenen una bona validesa i fiabilitat en diverses poblacions (Jenkinson *et al.*, 1994; Fransen and Edmonds, 1999; Tunis *et al.*, 1999; Linde *et al.*, 2008; Pitkanen *et al.*, 2012).

**Taula A2. Ítems inclosos en l'SF-36**

1. En general com és la seva salut
2. Com és la seva salut comparada amb fa un any
Dificultats a causa de la salut en: 3. esforços intensos 4. esforços moderats 5. portar la bossa de comprar 6. pujar diversos pisos per l'escala 7. pujar un sol pis per l'escala 8. ajupir-se o agenollar-se 9. caminar un quilòmetre o més 10. caminar diversos centenars de metres 11. caminar uns 100 metres 12. banyar-se o vestir-se per si mateix
Problemes a la feina o a las activitats a causa de la salut física?: 13. Reduir el temps de dedicació 14. Fer menys del que hagués volgut 15. Haver de deixar de fer algunes tasques 16. Dificultat per a rendir
Problemes a la feina o en les seves activitats a causa d'algun problema emocional (com estar trist, deprimit, o nerviós): 17. Reduir el temps de dedicació 18. Fer menys del que hagués volgut 19. Fer la feina pitjor
20. Els problemes emocionals han dificultat les seves activitats socials habituals. 21. Dolor 22. El dolor li dificulta la feina habitual 23. Ple de vitalitat 24. Molt nerviós 25. Tan baix de moral que res podia animar-lo 26. Sentir-se calmat i tranquil 27. Tenir molta energia 28. Sentir-se desanimat i deprimit 29. Sentir-se esgotat 30. Sentir-se feliç 31. Sentir-se cansat
32. La salut física o els problemes emocionals han reduït les seves activitats socials
33. Es posa malalt més fàcilment que altres persones
34. Està tan sa com qualsevol
35. Creu que la seva salut empitjorarà
36. La meva salut és excel·lent

**Figura A1. Ítems inclosos en l'EuroQoL 5D i Escala Visual Analògica de l'EuroQoL (EQ-EVA)**



L'Escala de Qualitat de Vida de l'Esquizofrènia (taula A3), Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS), avalua la QVRS en tres àmbits: a) característiques psicològiques, que comprenen diversos problemes emocionals, com ara sentir-se sol, deprimat o sense esperança, i dificultats



en situacions socials o preocupar-se pel futur; b) motivació i energia, que inclou problemes de motivació i activitat, com ara la manca d'impuls per fer coses i participar en activitats que provoquen experiències positives; c) símptomes i efectes secundaris, com ara problemes de son, visió borrosa, marejos, rigidesa i distonia muscular i sequedat de boca, que es poden associar amb medicaments. Té un rang de 0 a 100 amb puntuacions més altes indicant un pitjor estat de salut. L'escala inclou 30 ítems. La fiabilitat interna de l'escala SQLS va des de 0,78 a 0,93 per a les tres subescales (Wilkinson *et al.*, 2000a).

### **Taula A3. Ítems inclosos en l'SQLS**

- 
1. Em manca energia per a fer les coses
  2. Estic avorrit o molest amb el meu tremolor
  3. Em sento inestable en caminar
  4. Em sento furiós
  5. Tinc problemes de sequedat a la boca
  6. Em molesta que em pressionin per a fer les coses
  7. Estic preocupat pel meu futur
  8. Em sento sol
  9. Em sento sense esperança
  10. Se m'engarroten els músculs
  11. Em sento molt sobresaltat i nerviós
  12. Soc capaç de dur a terme les meves activitats diàries
  13. Participo en activitats agradables
  14. Malinterpreto les coses que la gent diu
  15. M'agrada planejar la bestreta
  16. Em costa de concentrar-me
  17. Prefereixo quedar-me a casa
  18. Em resulta difícil relacionar-me amb la gent
  19. Em sento trist i deprimit
  20. Sento que no soc capaç d'enfrontar les coses
  21. La meva visió és borrosa
  22. Em sento molt confós i insegur de mi mateix
  23. El meu son està alterat
  24. Tinc alts i baixos en les meves emocions
  25. He tingut tics o espasmes musculars
  26. Em preocupa que no vagi a millorar
  27. Em preocupen les coses
  29. Em molesta pensar en el passat
  30. Tinc marejos
-

#### A.4. Anàlisis estadístiques

Les anàlisis van incloure pacients que van complir tots els criteris d'elegibilitat. Es van realitzar anàlisis descriptius sobre variables sociodemogràfiques, clíniques i QVRS. La consistència interna de les escales de QVRS es va estimar mitjançant l'estadística de l'alfa de Cronbach. Un alfa de Cronbach superior a 0,7 s'ha considerat satisfactori (Bland and Altman, 1997). Es van proporcionar gràfics de dispersió de les correlacions entre les escales QVRS i les subescales. Es van calcular els coeficients de correlació de Pearson entre els parells d'escales QVRS. Les anàlisis dels factors basals associats a les qualificacions QVRS es van estimar mitjançant models de regressió lineal. Atès que moltes persones tenien una qualificació d'1 en la tarifa del EQ-5D, es va fer servir la regressió de Tobit per tenir en compte l'efecte sostre en aquestes anàlisis (McDonald and Moffitt, 1980). El sexe, l'edat i el país es van incloure en tots els models de regressió, independentment de la seva significació estadística. La resta de covariables es va triar en funció de la rellevància i la significació en les anàlisis descriptives. Les següents variables es van analitzar: edat d'inici, temps des del debut, PANSS (global i positiu, negatiu, cognitiu / desorganitzat, afectiu i excitatiu), nombre de comorbiditats, tipus de comorbiditat (cardiovascular, endocrina / metabòlica, múscul-esquelètica, gastrointestinal, obesitat, genitourinària, respiratòria, neurològica, càncer, hematopoiètica, dermatològica i altres), símptomes extrapiramidals, discinèsia tardana i acatísia, i consum de substàncies (inclòs l'ús passat o actual d'alcohol, drogues recreatives, i altres substàncies). Es van ajustar models similars per a analitzar els factors que influïen en el canvi de la QV. En aquests models prospectius, i per a aconseguir una comparació millor entre les escales, es van decidir incloure les mateixes covariables en tots els models i reescalar les escales de QV perquè totes variessin de 0 a 100, i puntuacions més altes representessin una millor QV. Les anàlisis es van estratificar per gènere per analitzar les diferències de gènere.

Totes les anàlisis estadístiques es van fer amb SPSS versió 23 i SAS versió 9.

