



Prevalença i correlats clínics de la conducta suïcida i la seva relació amb la dimensió afectiva en primers episodis psicòtics d'inici precoç

Vanessa Sanchez-Gistau

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) i a través del Dipòsit Digital de la UB (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) y a través del Repositorio Digital de la UB (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) service and by the UB Digital Repository (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.



Programa de Doctorat Medicina

**Línia de Recerca :
Neurociències Clíniques i Experimentals**

**Prevalença i correlats clínics de la conducta suïcida i la seva relació amb
la dimensió afectiva en primers episodis psicòtics d'inici precoç.**

Tesis presentada per:
Vanessa Sanchez-Gistau

Per optar al grau de Doctora per la Universitat de Barcelona

Directora de Tesis: Dra. Josefina Castro Fornieles

Barcelona , novembre 2014

AGRAÏMENTS

AGRAIMENTS:

M'agradaria donar les gràcies a tantes persones pel seu temps , recolzament i ajuda que no voldria deixar-me a ningú. Especialment agrair a la meva directora de tesi , Fina amb la que sempre he pogut comptar i què tants bons consells m'ha donat , als meus companys des de la residència i als del Servei de Psiquiatria i Psicologia Infanto-Juvenil. Concretament al grup “ superdoctores” (vosaltres ja sabeu qui sou) que heu estat el meu pilar durant els darrers anys i també molt especialment a la Olga, Elena, Inma i Sole sense les quals la recerca i la feina en general seria molt més feixuga i avorrida.

No puc deixar d'agair tot el que sóc a la meva família en especial als meus pares i avis , sense deixar de banda a les meves dues tietes i en especial a la meva tia Conxita que és un exemple a seguir. Gràcies per confiar sempre en mi i per corregir els meus errors.

Als meus amics, als que malauradament no veig tant com voldria però que sempre estan allà quan em fan falta per treure el millor de mi.

Al Kiku, pel seu recolzament incondicional , per la seva paciència , pels seus ànims, per fer-me la vida més senzilla i per fer-me molt feliç. També agrair a la família d'en Kiku, que ara també és la meva , el seu carinyo i confiança.

Sense tots vosaltres jo no estaria escrivint aquestes línies ara mateix, gràcies a tots sobretot per fer-me millor persona . Sóc molt afortunada per tenir-vos .

INDEX

INDEX	Pàg
PLANTEJAMENT DEL TREBALL	17
PREFACI	19
1. INTRODUCCIO	21
1.1. Terminologia	23
1.1.1 <i>Concepte Primer Episodi Psicòtic</i>	23
1.1.2 <i>Concepte psicosi d'inici-precoç</i>	25
1.1.3 <i>Concepte de suïcidi</i>	25
1.2. Epidemiologia suïcidi	28
1.2.1 <i>Mortalitat per suïcidi a Espanya</i>	29
1.3. Suïcidi en trastorns psicòtics	30
1.3.1 <i>Suïcidi en PEP d'inici edat adulta</i>	30
1.3.1.1 <i>Prevalença de intents de suïcidi</i>	30
1.3.1.2 <i>Factors de risc per intents de suïcidi</i>	31
1.3.2 <i>Suïcidi en PEP d'inici precoç</i>	32
1.4 Simptomatologia afectiva en psicosis	33
1.4.1 <i>Dicotomia Kraepeliniana</i>	33
1.4.2 <i>Simptomatologia afectiva en fases primerenques de psicosis en adults</i>	34
1.4.2.1 <i>Síntomes depressius</i>	34
1.4.2.2 <i>Síntomes maníacs i mixtes</i>	35
1.4.3 <i>Simptomatologia afectiva en fases primerenques de psicosi inici-precoç</i>	36
1.4.4 <i>Dimensió afectiva en Esquizofrènia i trastorns relacionats en DSM-5</i>	37
2. OBJETIUS E HIPOTESIS	39
2.1 Estudio I: “Predictors d'intents de suïcidi en primers episodis psicòtics d'inici precoç : estudi longitudinal de 24 mesos de seguiment”	41
2.1.1 <i>Objectius</i>	41
2.1.2 <i>Hipòtesis</i>	41
2.2 Estudio II: “La dimensió afectiva de la psicosi d'inici precoç i la seva relació amb el suïcidi”	42
2.2.1 <i>Objectius</i>	42
2.2.2 <i>Hipòtesis</i>	42

3. METODES	43
3.1 Criteris inclusió i exclusió	45
3.2 Participants	46
3.3 Avaluacions	46
3.3.1 <i>variables sociodemogràfiques</i>	46
3.3.2 <i>variables clíniques episodi agut</i>	46
3.3.3 <i>Conducta suïcida</i>	47
3.4 Característiques sociodemogràfiques i clíniques de l'episodi agut	49
3.5 Especificitats estudi I :	50
3.5.1 <i>Mesures</i>	50
3.5.2 <i>Anàlisi estadístic</i>	50
3.6 Especificitats de l'estudi II:	51
3.6.1 <i>Mesures</i>	51
3.6.2 <i>Anàlisi estadístic</i>	51
4. RESULTATS	53
4.1 Article 1: “Predictors d'intents de suïcida en primers episodis psicòtics d'inici precoç: estudi longitudinal de 24 mesos de seguiment”..	55
4.1.1 <i>Evolució de les variables relacionades amb tendència suïcida en el període seguiment de 24 mesos</i>	55
4.1.2 <i>Comparació de les característiques clíniques entre pacients amb alt risc suïcida versus no risc suïcida durant l'episodi agut</i>	56
4.1.3. <i>Comparació de les característiques clíniques de l'episodi agut entre pacients amb i sense intents de suïcida durant el seguiment: predictors d'intents de suïcida</i>	57
4.1.4 <i>PDF de l'article publicat</i>	58
4.2 Article 2: “La dimensió afectiva de la psicosi d'inici precoç i la seva relació amb el suïcida”	67
4.2.1 <i>Antecedents premòrbids i diagnòstic DSM-IV als 12 mesos</i>	67
4.2.2 <i>Prevalença de símptomes afectius durant la fase prodròmica i fase aguda</i>	67
4.2.3 <i>Comparació dels símptomes afectius en fase prodròmica i fase aguda entre pacients amb i sense tendència suïcida</i>	68
4.2.4 <i>Comparació dels símptomes premòrbids , prodròmics i de fase aguda entre pacients amb diagnòstic als 12 mesos de Esquizofrènia o Trastorn Bipolar</i>	70
4.2.5. <i>Comparació de les característiques clíniques entre pacients amb edat d'inici inferior i superior a 13 anys : Inici a l'adolescència vs inici a la infantesa</i>	72
4.2.4 <i>PDF de l'article publicat</i>	73

5. DISCUSSIO	83
5.1 Limitacions	90
6. CONCLUSIONS E IMPLICACIONS CLÍNiques	93
6.1 Conclusions	95
6.1.1 <i>Estudi I: “Predictors d'intents de suïcidi en primers episodis psicòtics d'inici precoç : estudi longitudinal de 24 mesos de seguiment”</i>	95
6.1.2 <i>Estudi II “La dimensió afectiva de la psicosi d'inici precoç i la seva relació amb el suïcidi”</i>	96
6.2 Conclusions generals, implicacions clíniques i direccions futures	97
6.2.1 <i>Conclusions generals e implicacions clíniques</i>	97
6.2.2 <i>Direccions futures</i>	98
7. BIBLIOGRAFIA	99
8. ANEXES	111
8.1 PDF de l'article del treball del Màster “Investigació en Ciències Clíniques”	113
8.2 Criteris DSM-5 per “ <i>suicide behaviour disorder</i> ”	120
8.3 Criteris DSM -5 per “ <i>mixed features specifier</i> ”	122
8.4 Dimensional assessment of psychotic disorders	124
8.5 CGI-SS : Clinical Global Impresion Scale of Suicidality	126
8.6 Children Hamilton depression rating scale	127
8.7 Model d'estadiatge trastorns psicòtics i afectius	129

*“Dedicat als que ja no hi són però
que sempre estan amb nosaltres”*

PLANTEJAMENT DEL TREBALL I PREFACI

PLANTEJAMENT DEL TREBALL

El suïcidi es la principal complicació de la malaltia psiquiàtrica i es situa entre la primera i segona causa de mort entre els joves de 15 a 34 anys en països desenvolupats . Com a tal, la prevenció és un dels principals objectius terapèutics i per tant ha de ser també un objectiu de recerca prioritari.

De la pròpia experiència en la pràctica clínica sorgeix aquesta tesi. Quan una mort per suïcidi succeeix , fa que un es pregunti si era inevitable. Per poder respondre a aquesta pregunta encara no resolta, és important ampliar el coneixement d'aquells factors que permetin identificar aquells pacients amb un risc major i poder-hi intervenir per tal d'aconseguir que la major complicació de la nostra professió esdevingui prevenible i per tant potencialment evitable.

Seguint aquest interès clínic, va sorgir el treball titulat: *"Atypical depression is associated with suicide attempt in bipolar disorder"* publicat en Acta Psychiatrica Scandinavica ; 120:30-36, al 2009 (IF: 4.85) del qual la doctoranda és la primera autora i va ser presentat en el Màster "Investigació en Ciències Clíniques" vinculat al Doctorat de Medicina de la Universitat de Barcelona, per obtenir el Títol de Màster a l'any 2009 (veure annex apartat 8.1)

L'anterior treball es tractava d'un estudi transversal en pacients adults amb malaltia bipolar establerta. Després de que la trajectòria clínica de la doctoranda es vinculés a l'àmbit de la psiquiatria infantil i degut al seu interès en les fases primerenques de la psicosis, van sorgir els treballs que es presentaran en aquesta tesi .

Si el suïcidi es la complicació més gran de la malaltia psiquiàtrica, encara és més dramàtic quan es tracta de nens i adolescents ; per això els estudis de seguiment des de les fases més inicials de la malaltia son molt rellevants a l'hora de poder després , aplicar estratègies preventives.

Tenint en compte a més que la recerca en psiquiatria infanto-juvenil ha estat tradicionalment molt més limitada que en adults , considerem que aquestes troballes poden ser d'interès tan en l'àmbit clínic com en l'àmbit científic, ajudant a ampliar el coneixement i a generar noves hipòtesis per futurs estudis.

PREFACI:

Aquesta tesi es presenta per obtenir el grau de Doctora per la Universitat de Barcelona i és el resultat de dos treballs realitzats en el Servei de Psiquiatria i Psicologia Infanto-juvenil de l'Hospital Clínic, sota la direcció de la Dra. Josefina Castro-Fornieles.

Els articles que es presenten en aquesta tesi formen part de l'estudi espanyol multicèntric *Child and Adolescent First Episode of Psychosis Study* (CAFEPS) finançat per: Ministeri de Salut Espanyol, Instituto de Salud Carlos III; per l'European Regional Development Fund (ERDF); per Cooperative Research Thematic Network (RETICS)-G03/032 i pel govern de Catalunya (2009SGR1119).

Ambdós articles han estat publicats en revistes internacionals del primer quartil de l'especialitat de psiquiatria i en el cas del segon article també en el primer decil de la especialitat de psicologia. El factor d'impacte global es de 10.79 (ISI web of Knowledge, Journal Citation Reports 2013)

ARTICLE I:

“Predictors of suicide attempt in early onset first episode psychoses: a longitudinal 24-month follow-up study” V. Sanchez-Gistau, Baeza I, Arango C, González-Pinto A, de la Serna E, Parellada M, Graell M, Paya B, Llorente C, Castro-Fornieles J. Publicat en : *The Journal of Clinical Psychiatry*. 74(1):59-66; 2013 (IF: 5.13)

ARTICLE II:

“The affective dimension of early-onset psychosis and its relationship with suicide ” V. Sanchez-Gistau, Baeza I, Arango C, González-Pinto A, de la Serna E, Parellada M, Graell M, Paya B, Llorente C, Castro-Fornieles J. Acceptat per publicació al setembre'14 en *Journal of Child Psychology and Psychiatry* (IF: 5.66)

INTRODUCCIO

1. INTRODUCCIO

1.1. Terminologia

Abans d'entrar en profunditat en la matèria més específica de la tesi, considerem important fer una breu introducció sobre la terminologia, tant dels conceptes de "primer episodi psicòtic" com de "suïcidi". El fet que no hagi una homogeneïtzació de la nomenclatura, dificulta la comparació dels resultats entre els estudis, així com la comunicació entre clínics.

1.1.1. Concepte de Primer Episodi Psicòtic

La definició de "primer episodi psicòtic" (PEP) és poc uniforme, ja que inclou un grup heterogeni de pacients en diversos aspectes com la *presentació clínica*: primer episodi de psicosis no afectiva o tot tipus de psicosis; *l'edat inici*: inici precoç (early-onset psychosis) si l'inici és abans dels 18 o inici adult si és després dels 18 anys; *forma d'inici*: aguda o insidiosa o *durada*: és a dir, quan es considera que és l'inici del primer episodi.

No s'ha establert encara un consens operacional en la seva definició i els anteriors sistemes classificatoris (DSM-IV i CIE-10) tampoc han estat de gran ajuda a l'hora de poder concretar el concepte. En el nou DSM-5 "primer episodi psicòtic" apareix com un "especificador" (*specifier*) de curs de malaltia dins les categories d'esquizofrènia (ESQ) i altres trastorns de l'espectre psicòtic. PEP és definit com "*primera manifestació de la malaltia complint els criteris diagnòstics i el criteri temporal*" (APA, 2013). Per tant, segueix essent difícil concretar el moment d'inici de l'episodi, a més de ser una definició bastant restrictiva en la que s'han de complir tots els criteris diagnòstics, incloent el temporal.

Així les coses, hi ha una gran variabilitat en les definicions o criteris operacionals utilitzats pels diferents estudis tan clínics com neurobiològics, així com en els programes de detecció e intervenció primerenca (Breitborde et al., 2009). Fonamentalment s'han utilitzat els següents criteris operacionals per definir l'inici del PEP (*Figura 1*):

Criteri a) Primer contacte per tractament de símptomes psicòtics:

Té la avantatge que és fàcil d'establir i té elevada fiabilitat inter-avaluador. En contra, no té en compte la durada de la simptomatologia psicòtica abans del tractament, és a dir la DUP (durada de la psicosis no tractada). Per tant, utilitzant aquest criteri, en una mateixa mostra de PEP pot haver gran variabilitat en quant a l'inici dels símptomes. De fet, els 2 darrers metanàlisis que estudiaven aquesta dada (Marshall et al., 2005; Lincoln et al., 1998), van informar d'unes mitjanes de DUP que oscil·laven en un rang de 6 setmanes fins 2 anys. Això és rellevant perquè la durada de la DUP influencia en el pronòstic de la malaltia (Marshall

et al., 2014;Perkins et al., 2005) de manera que sota el criteri de “primer tractament” poden ser inclosos pacients amb trajectòries de la malaltia potencialment heterogènies.

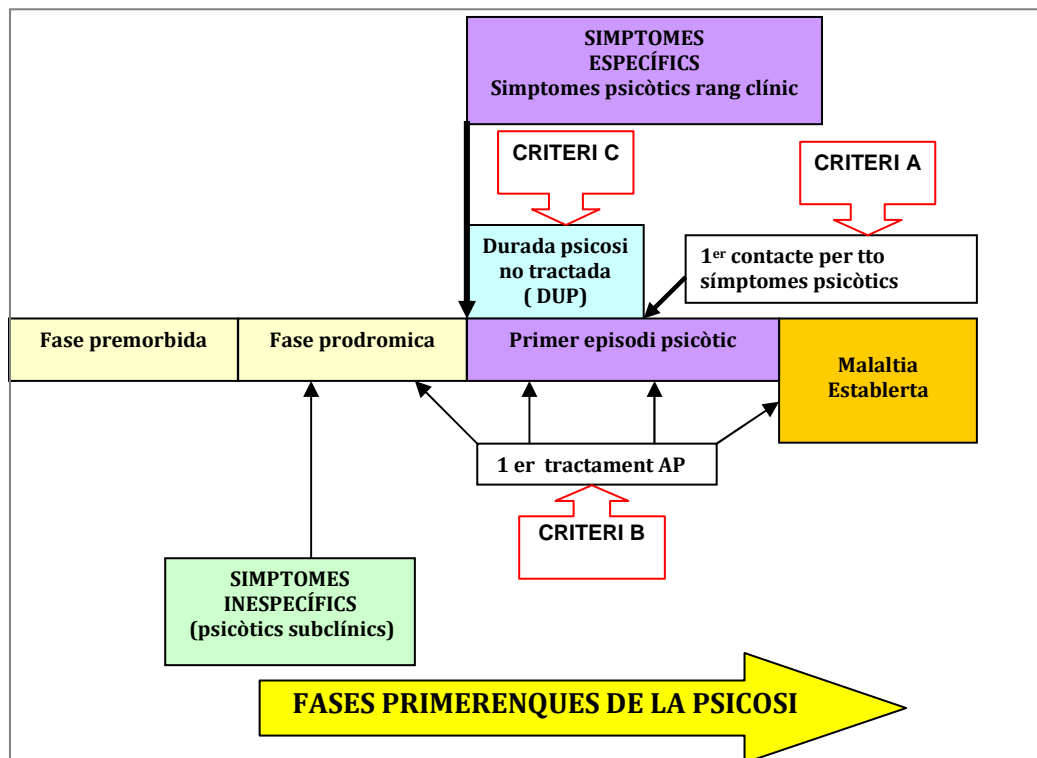
Criteri b) Moment en què s’inicia medicació antipsicòtica (AP):

A l’igual que la opció anterior té la avantatge de que és fàcil d’establir i que té elevada fiabilitat inter-avaluador, però tampoc té en compte la durada de la DUP. A més hi ha també poc consens entre els estudis respecte el temps d’us antipsicòtics permès, que pot oscil·lar des de subjectes sense tractament antipsicòtic (“drug-naïve”) o pocs dies de tractament en alguns estudis(Guo et al., 2014;Emsley, 1999), fins a menys de 6 mesos en altres(Murray et al., 2008).

Criteri c) Inici de la simptomatologia psicòtica inferior a un període de temps:

Aquesta aproximació és la que sembla més dirigida a l’estudi i tractament de la psicosi d’inici recent, intentant minimitzar la inclusió de pacients més crònics. El problema és que el concepte d’inici de psicosis és retrospectiu i és difícil establir de forma precisa. També pot sorgir el dubte, de si es considera com inici de la simptomatologia psicòtica positiva també la fase prodròmica on els símptomes psicòtics son subclínics, o quan la simptomatologia ja ha assolit la qualitat psicòtica. Hi ha instruments com la Interview for the Retrospective Assessment of Schizophrenia (IRAOS)(Hafner et al., 1992) o el Symptom Onset in Schizophrenia Inventory (SOS)(Perkins et al., 2000) que poden ajudar a establir la DUP.

Figura 1 : fases de la malaltia psicòtica i criteris més utilitzats per definir PEP



Tot i les limitacions en quant a la definició de “ primer episodi psicòtic ” , en general el terme es refereix a pacients en una fase inicial de la malaltia . Per aquesta raó hi ha autors que defensen consensuar els criteris operacionals i substituir el terme PEP per “psicosi d’inici recent o incipient ” , per tal d’incidir en la rellevància de la mesura temporal (Breitborde et al., 2009).

Nota: tal com s’explica més extensament en la secció de mètodes, el criteri d’inici de primer episodi psicòtic aplicat en aquesta tesi, és el criteri de DUP < 6 mesos, pel què es podria considerar “ *psicosis d’inici recent o incipient*”

L’ estudi de la malaltia psicòtica en una fase incipient te una sèrie d’avantatges tant en la recerca clínica com en la recerca biològica, ja que es poden minimitzar els efectes confusors del tractament antipsicòtic de llarga durada, la cronicitat de la malaltia i el deteriorament cognitiu i funcional.

Els coneixements que s’esdevenen de la investigació en fases primerenques de la psicosis (que inclou els estudis de fase prodròmica i de la psicosis d’inici recent) són molt rellevants per la seva potencial aplicació clínica amb l’objectiu ,en el millor dels casos, de poder evitar o retardar la seva aparició i si no és possible, millorar la seva detecció i així poder minimitzar l’impacte de l’aparició de la psicosis (psicosis d’inici recent o PEP) , iniciant el tractament més adequat el més aviat possible per tal de millorar el pronòstic (McGorry et al., 2009)

1.1.2 Concepte de psicosis d’inici –precoç (*early-onset psychosis*)

El terme psicosis, ha estat un terme molt estès en la psiquiatria de la infantesa i l’adolescència , el qual, també s’havia utilitzat per referir-se a nens amb alteracions conductuals greus i d’espectre autista. La distinció clínica entre autisme i altres trastorns psicòtics va ser establerta per primer cop per Kolvin al 1971 però encara perdura la confusió i els errors diagnòstics entre els dos trastorns, sobretot quan l’inici és a la infantesa(Sporn et al., 2004) .

- Psicosis d’inici precoç (“*Early –onset psychosis*” (EOP)) : l’eclosió dels símptomes psicòtics es produeix abans dels 18 anys d’edat. Inclou l’inici a l’adolescència (“*adolescent- onset psychosis (AOP)*” i l’inici a la infantesa (“*childhood- onset psychosis (COP) o “ very early- onset psychoses “ (VEOP)*”(Clemmensen et al., 2012)
- Psicosis d’inici molt precoç (“*very early-onset psychosis o childhood- onset psychosis*”) : és una forma poc freqüent de psicosis en el que l’eclosió dels símptomes psicòtics es produeix abans dels 13 anys d’edat . Es tracta d’una forma de psicosis especialment greu en què hi ha

més alteracions en el neurodesenvolupament i major disfunció social premòrbida en comparació tan amb la forma d'inici a l'adolescència com en la edat adulta (Hollis, 2000).

Nota: Al llarg d'aquesta tesi ens referirem a “*psicosis d'inici precoç*” al conjunt de les dues formes, és a dir, inici abans dels 18 anys, excepte quan ens referim específicament a la forma d'inici a la infantesa

1.1.3 Concepte de suïcidi

El terme suïcidi prové del llatí (etimologia *sui: si mateix i caedere: matar*). Malgrat no hi ha hagut un consens universal sobre la seva definició exacta, en general es refereix a la “*mort autoinflingida amb alguna intenció d'aconseguir aquest final*”.

Hi ha altres termes com “*suicidality*” o “*suicide behaviour*” que apareixen sovint en la literatura, en els què tampoc hi ha un consens clar entre els estudis respecte què s'inclou sota aquesta terminologia. Per una banda, “*suicidality*” (tendència suïcida en la traducció al català) es refereix a un espectre o continu de gravetat que s'estén des de “desitjos de mort”, “pensaments o idees de mort”, “idees de suïcidi”, “plans de suïcidi”, “intents suïcides” i finalment “suïcidi” (suïcidi consumat). Per altra banda el terme conducta suïcida (“*suicidal behaviour*”), engloba els termes ideació suïcida, plans suïcides i intents suïcides, encara que en molts estudis s'ha utilitzat com a sinònim de “*suicidality*”. A més “*suicidality*” s'ha traduït al català/castellà com “conducta suïcida” el què ha generat més confusió.

Tampoc hi ha hagut una definició clara i homogeneïtzada del terme “*intent de suïcidi (IS)*”. El problema de la inconsistència amb la nomenclatura, és que ha complicat l'intercanvi d'informació entre clínics, així com la comparació entre estudis tan epidemiològics com clínics, el què ha dificultat en darrera instància, la instauració i avaluació d'estratègies preventives (Silverman, 2006). S'han anat fent esforços al llarg del temps per arribar a una nomenclatura universalment acceptada; al 1996, O'Carroll i col·laboradors impulsats per l'NIH (“*National Institute of Health*”) i la ASS “*American Association of Suicidology*” van consensuar una nomenclatura per homogeneïtzar les definicions de suïcidi (O'Carroll et al., 1996) i aquesta va ser adoptada per la APA “*American Psychiatric Association*” en 2003, per realitzar la Guia de Suïcidi. En els següents anys s'ha intentat millorar la nomenclatura anterior, la qual no convenia a tots els investigadors i no havia estat universalment acceptada (Nock et al., 2008; De et al., 2006). Inclús la FDA, ha mostrat interès en una homogeneïtzació de la definició, a través de la “*Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA)*” (Posner et al., 2007),

que es va començar a utilitzar inicialment en assajos clínics d'antidepressius en adolescents i que cada cop és utilitzada de forma més extensa (Meyer et al., 2010).

Globalment, el que sí s'ha consensuat en el darrer temps, és una diferenciació entre conductes relacionades amb suïcidi (amb la intenció de causar la mort) i conductes de dany – autoinflingit (sense intenció de causar la mort). Essent considerades conductes de suïcidi (“ *suicide behaviour*”):els pensaments suïcides (ideació suïcida), la comunicació suïcida (amenaces i plans suïcides) i l'acte suïcida (intent de suïcidi).

Nota: En aquesta tesi, s'ha adoptat la següent definició d'intent de suïcidi: “*un acte autodestructiu amb algun grau d'intenció d'acabar amb la vida d'un mateix i que requereix atenció mèdica*” (Posner et al., 2007). Per tant, es tracta d'una definició exigent, que inclou intencionalitat de mort i gravetat , per poder-ho diferenciar millor d'altres conductes autolesives.

Aquest darrer punt, també ha estat objecte de debat durant la preparació del DSM-5 (de Leo, 2011), ja que fins a ara no s'havia arribat a considerar ni la conducta autolesiva ni la conducta suïcida com categories independents dins els sistemes classificatoris de les malalties mentals. Finalment tan el “trastorn per conducta suïcida” (“ *suicidal behaviour disorder* “) com el “trastorn per conducta autolesiva no suïcida” (“ *Non-suicidal self-injury disorder*”) no s'han inclòs com a categories diagnòstiques i apareixen en la secció III del DSM-5 en l'apartat de “ condicions per futur estudi”.

En la taula que es mostra a continuació (taula 1) , es descriuen els criteris per aquests trastorns que han estat proposats durant la preparació del DSM-5:

Taula 1 : Criteris proposats que es troben en la Secció III del DSM-5

“Suicide behaviour disorder “	“Nonsuicidal self-injury disorder “
<p>A. En els darrers 24 mesos l'individu ha realitzat un intent de suïcidi (IS) <i>Nota: IS es una seqüència de conductes que quan un les inicia espera que li porten a la mort .</i></p> <p>B. L'acte no compleix criteris d' autolesions no suïcides. Es a dir no inclou autolesions a la pell per pal·liar els sentiments negatius o millorar l'estat ànim</p> <p>C. Aquest diagnòstic no s'aplica a la ideació suïcida ni als plans suïcides.</p> <p>D. L'acte no s'inicia durant un estat confussional o delirium.</p> <p>E. L'acte no es realitza sol per objectius religiosos o politics</p>	<p>A. En el darrer any , l'individu s'ha realitzat de forma intencionada en 5 o més ocasions dany a la superfície corporal (talls, cremades, cops...) sense intencionalitat suïcida.</p> <p>B. La conducta autolesiva té alguna de les següents expectatives: 1-Calmar una emoció o pensament negatiu 2-Resoldre un conflicte interpersonal 3-Induir una emoció positiva</p> <p>C. La conducta autolesiva s'associa a alguna de les següents: 1-dificultats interpersonals o pensaments /emocions negatives 2-previ a l'acte , preocupació per la dificultat de controlar conducta 3-freqüents pensaments sobre auto-lesionar-se</p> <p>D. No és una conducta socialment acceptada (pírcings, tatoos, part d'un ritual religiós)</p> <p>E. Causa distrès clínicament significatiu o interferència en el funcionament</p> <p>D- No passa sol durant un episodio psicòtic, confussional o intoxicació/abstinència substàncies</p>

Traducció al català per la doctoranda (veure V.O en annex: apartat 8.2)

1.2. Epidemiologia de suïcidi

La OMS estima que en el món al voltant d'un milió de persones moren per suïcidi cada any , el que suposa una mortalitat global de 16 per 100.000 habitants. En els darrers 45 anys les taxes de suïcidi han augmentat un 60% a nivell mundial i està entre les tres primeres causes de mortalitat entre els joves de 15 a 34 anys en la majoria de països industrialitzats (OMS, 2012) .

A més dels suïcidis consumats , els IS també estan associats a un elevat cost econòmic, elevada morbiditat i elevada “càrrega de discapacitat “ mesurada en DALY's (*disability adjusted life years*). El DALY es una mesura que engloba la pèrdua d'anys de vida i la pèrdua de salut donada per la malaltia (Murray and Lopez, 1997). Un DALY representa la pèrdua equivalent a un any de salut plena. La conducta suïcida , no sol te seqüeles negatives pel propi individu, si no també per les seves famílies, persones properes i amics i pels seus terapeutes(Feigelman et al., 2009;Feigelman and Gorman, 2008;Corso et al., 2007;Fothergill et al., 2004).

La OMS també informa que més del 90% dels suïcidis s'associen als trastorns mentals, essent la depressió, els trastorns psicòtics i l'alcoholisme les més freqüentment associades (Chesney et al., 2014). Per tant la detecció i tractament de les malalties mentals s'ha convertit en una prioritat de primer ordre a nivell mundial tal i com es va consensuar en el "66th World Health Assembly" en maig del 2013, que va reunir als ministres de salut dels 194 estats membres i va adoptar el "WHO's Comprehensive Mental Health Action Plan" del 2013 al 2020, on es proposava reduir un 10% per al 2020 la taxa de suïcidi en els països membres (OMS, 2013)

1.2.1 Mortalitat per suïcidi a Espanya

A nivell nacional, l'INE (Institut Nacional d'Estadística), informa que des de 2008 el suïcidi es la principal causa de mort en Espanya per causa externa (per sobre dels accidents de trànsit) en el grup d'edat de 25 a 34 anys i la segona causa en el grup de 15 a 24 anys, essent en aquest darrer grup la primera causa en el sexe masculí.

El darrer informe del què es disposa, explica que en l'any 2012 van morir per suïcidi 3.539 persones (2.724 homes i 815 dones), el que representa un 11,3% més que l'any anterior. La taxa de suïcidis es va situar en 7.6 per cada 100.000 persones (11.8 en homes i 3.4 en dones) i és la taxa més alta des de 2005.

Les gràfiques que es mostren a continuació són representatives dels percentatges de mort a Espanya per causes externes segons grup d'edat (dades del INE 2012):

Figura 2 : Principals causes de mort segons edat :

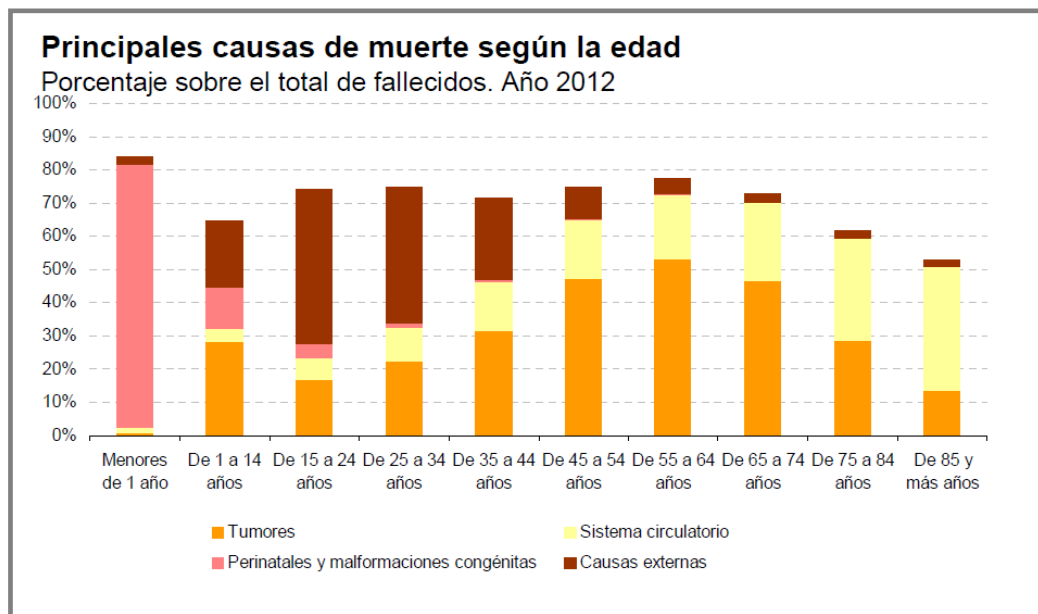
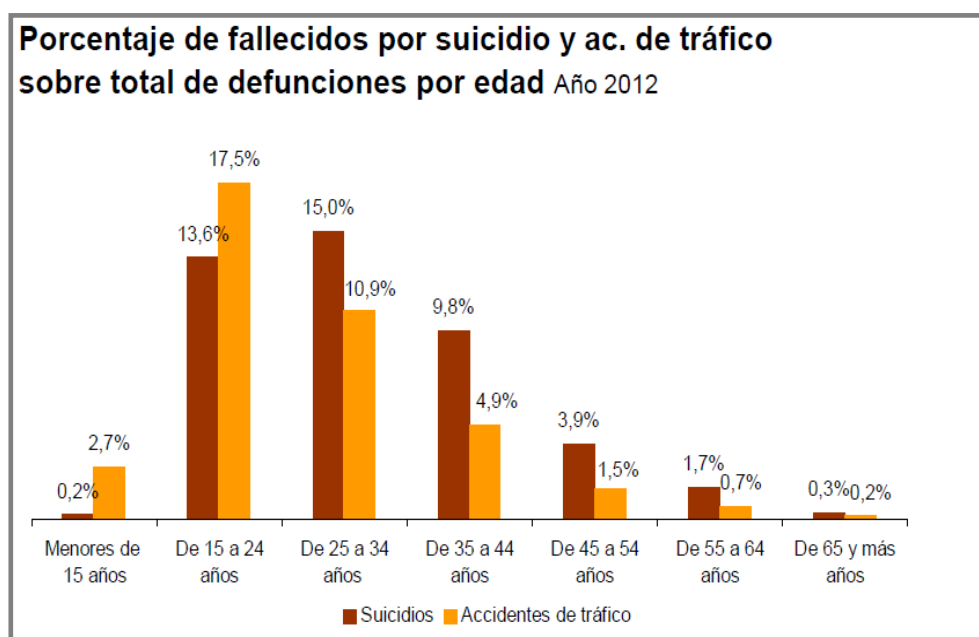


Figura 3 : Percentatge de morts per causes externes segons edat



1.3 Suïcidi en trastorns psicòtics

El suïcidi és la principal causa de mort prematura entre les persones amb trastorns psicòtics. Entre el 20% i el 40% dels pacients psicòtics intenten suïcidar-se al llarg de la seva vida, i entre el 5 i 10% moriran per suïcidi, un risc que és 12 cops més gran que en la població general (Dutta et al., 2010; Palmer et al., 2005; Bostwick and Pankratz, 2000). Aquests estudis de revisió i metanàlisi conclouen també que el risc de suïcidi és més alt en les fases primerenques de la malaltia, poc abans o poc després del primer contacte per tractament. Per tant els pacients amb psicosi d'inici recent és un grup de risc per suïcidi (Saha et al., 2007).

1.3.1 Suïcidi en PEP de mostres adultes

1.3.1.1. Prevalença d'intents de suïcidi

Estudis en mostres PEP adults, incloent els intents de suïcidi (IS) com a variable principal, han reportat taxes de IS que oscil·len entre el 10% i el 26% abans del tractament sobretot entre l'inici dels símptomes psicòtics i el començament del tractament, és a dir durant la DUP, on ocorrerien entre un 6 i un 14% dels IS (Flanagan and Compton, 2012; Andriopoulos et al., 2011; Levine et al., 2010; Barrett et al., 2010b; Foley et al., 2008; Clarke et al., 2006).

En relació al risc de suïcidi després de la fase aguda, els estudis longitudinals han informat d'unes taxes de IS fins a 11% durant els dos primers anys de seguiment (Melle et al., 2010; Fedyszyn et al., 2010; Bertelsen et al., 2007; Verdoux et al., 2001) i fins a un 18% en estudis amb quatre i cinc anys de seguiment (Bakst et al., 2010a; Gonzalez-Pinto et al., 2007; Clarke et al.,

2006). L' estudi australià EEPIC (*Early Psychosis Prevention and Intervention Centre*) incloent una gran cohort de PEP seguits durant 7.4 anys, ha reportat una taxa global de IS del voltant del 20% (Robinson et al., 2010).

En la taula (taula 2) que es mostra a continuació, hi ha una descripció més detallada de les característiques dels estudis de PEP esmentats anteriorment on es pot observar la heterogeneïtat en els criteris d'inclusió per PEP i les mesures de conducta suïcida:

Taula 2 : Estudis en PEP adults on la variable a estudi principal es el suïcidi

	Disseny estudi	Criteris inclusió			Mesura conducta suïcida	Prevalença IS	
		N	edat	criteri FEP		Previ PEP	seguiment
Barret'10 (Noruega) ¹	Transversal	170	18-65	B (AP< 52set)	Ítem de CDSS ^a	9% (5.6% en DUP)	
Foley '08 (Irlanda) ²	Transversal	106	18-40	A	Ítem de CDSS ^a	26% (14% en DUP)	
Nordentoft'02 (Dinamarca) ³		227	18-45	B(AP < 12 set)	Entrevista SCAN		11%
Fedysin'10 (Austràlia) ⁴	12 mesos	94	15 -24	B (no AP previ)	Nivells suïcidi ^b		6.3%
Addington'04 (Canada) ⁵	longitudinal	288		B(no AP previ)	Pregunta única		2.9%
Verdoux, 01 (França)		56	<60a	A	Pregunta única	19%	11.3%
Melle'10¹ (Noruega) ¹	24 mesos	231	18 -65	A	Nivells suïcidi ^d	17%	10%
Bertelsen '07 (Dinamarca) ³	longitudinal	547	18-45	B(AP< 12 sem)	Entrevista SCAN	18 %	12%
Bakst '10 (USA)	4 anys	529	15 -60	A	HAM-De	28%	13.6%
Clarke ' 06, (Irlanda)	longitudinal	166	16-60	A	HAM-De	10% (en DUP)	18%
Gonzalez-Pinto'07, (Espanya)	5 anys longitudinal	83	15-65	A	Pregunta única	8%	14.5%
Robinson '10 (Austràlia) ⁴	7.5anys longitudinal	282	15-30	B(AP< 6mesos)	WHO life chart		21.6%

Nota:

Mesura conducta suïcida: ^a ítem 8 de la CDSS (Calgary Depression Rating Scale) puntuació de 1 a 3 ;Nivells suïcidi ^b :BPRS 5, 6, 7 (alt risc suïcidi) pregunta única ^c : intent suïcidi si/no; Nivells suïcidi ^d :Severe suicidality (plans i attempts) (si/no) HAM-De : ítem de suïcidi de (Hamilton Depression rating scale)

Criteris PEP: A (primer contacte per tractament); B(tractament antipsicòtic); C (DUP)

Programes Early Psychosis: ¹TOP (*Thematically Organized Psychosis*), Noruega; TIPS:(*early Intervention in First episode of psychosis*), Noruega; ²DETECT (*Dublin East Treatment and early Care Team*), Irlanda; ³OPUS: (*intensive early intervention program*, Dinamarca; ⁴ EEPIC(*Early Psychosis Prevention and Intervention Centre*), Australia; ⁵ (C-EPP): (*Calgary Early psychosis Program*), Canada

1.3.1.2 factors risc per IS

En quan als factors de risc per realitzar IS durant el seguiment en aquesta població de PEP adults , aquells en els què hi ha un ampli consens entre els estudis i que es consideren els factors de risc més robustos són: la història prèvia de conducta suïcida(Melle et al., 2010;Robinson et al., 2010;Bakst et al., 2010a;Gonzalez-Pinto et al., 2007;Bertelsen et al., 2007;Clarke et al., 2006;Nordentoft et al., 2002;Verdoux et al., 2001) i la simptomatologia depressiva(Robinson et al., 2010;Upthegrove et al., 2010;Bakst et al., 2010a;Barrett et al.,

2010b;Gonzalez-Pinto et al., 2007;Bertelsen et al., 2007;Clarke et al., 2006;Addington et al., 2004).

També s'han descrit altres factors de risc , encara que amb menor consistència entre els estudis que els esmentats anteriorment. Alguns estudis han trobat associació de IS amb major consciència de malaltia ("*insight*") (Barrett et al., 2010a;Schwartz-Stav et al., 2006;Crumlish et al., 2005), comorbiditat amb trastorn per abús o consum de substàncies(Robinson et al., 2010;Bakst et al., 2010b;Barrett et al., 2010b;Gonzalez-Pinto et al., 2007),major simptomatologia psicòtica (Bertelsen et al., 2007;Nordentoft et al., 2002;Verdoux et al., 2001) i major durada de la psicosi no tractada (Clarke et al., 2006;Verdoux et al., 2001).

1.3.2 Suïcidi en PEP d'inici precoç

Estudis que han comparat característiques clíniques de PEP d'inici precoç i edat adulta (Joa et al., 2009;Ballageer et al., 2005), han indicat que la psicosi d'inici precoç té més severitat clínica , pitjor pronòstic i major risc suïcida que la psicosi d'inici en l'edat adulta . Encara que la majoria dels estudis en PEP adults destaquen que com més aviat és l'edat d'inici de la psicosi, més gran és el risc de suïcidi(Barrett et al., 2010b;Bertelsen et al., 2007;Clarke et al., 2006;Nordentoft et al., 2002), hi ha molt poques dades disponibles sobre conducta suïcida en PEP d'inici precoç.

En aquesta línia, només hi ha dos estudis previs de PEP d'inici precoç on la variable principal objecte d'estudi és la conducta suïcida. En aquests estudis, s'inclouen altres subtipus de diagnòstics, a més de l'espectre de l'ESQ però cap ha utilitzat un disseny longitudinal.

En el primer d'aquests dos estudis (Jarbin and Von Knorring, 2004) es van avaluar 88 pacients aproximadament 10 anys després d'un ingrés a una unitat d'hospitalització de Suècia a l'adolescència (edat mitja 15.7+/- 1.5 anys) per presentar un PEP (*entès com primer contacte per tractament de símptomes*). Les dades socio-demogràfiques i clíniques del PEP es van extreure de les històries clíniques i la conducta suïcida es va mesurar amb l'ítem de suïcidi de la BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*). En la BPRS, cada ítem es puntua segons la seva gravetat de 0 a 7, essent 7 la màxima gravetat . Per tant en l'ítem de "*suicidality*" el 7 equival a intent de suïcidi. En aquest estudi, es va considerar intent de suïcidi com "*acte de dany autoinflingit amb intenció de causar la mort d'un mateix* ", per tant exclouen autolesions no suïcides.

Els autors van informar que un 10% dels pacients havien realitzat algun IS abans o durant el PEP . Després de 10 anys del PEP van trobar una prevalença d'IS al llarg de la vida del 25% i una prevalença del 4,5% de mort per suïcidi. Els IS es van associar amb la intensitat de la

depressió i amb menys símptomes negatius durant l'episodi agut, amb un major nombre d'ingressos durant la evolució i amb dependència de la nicotina.

El segon estudi (Falcone et al., 2010) es tracta d'una revisió retrospectiva d'històries clíniques de tots els pacients que havien ingressat a una unitat d'hospitalització de psiquiatria infanto-juvenil a Cleveland (USA) entre 2003 i 2006. Es van incloure 102 pacients que havien requerit ingrés per un PEP, definit també com el primer contacte per tractament, i es va analitzar la associació de variables socio-demogràfiques i clíniques basals amb la conducta suïcida, la qual també va ser mesurada amb l'ítem de '*suicidality*' de la BPRS. En aquest estudi van restringir més la definició de IS i van incloure també la gravetat de l'acte, de forma que van considerar sol IS els que havien requerit una intervenció mèdica a causa de les lesions causades.

El 32% de la mostra havia intentat realitzar algun IS en el moment del primer ingrés a la unitat. Els pacients amb IS eren més propensos a presentar major DUP, nivells més alts de depressió i més història de conducta suïcida que els que no ho havien intentat.

Per tant, encara que escassa, la literatura informa d'elevades taxes de IS entre els adolescents amb inici recent de psicosis. En base a aquests resultats, el suïcidi en la psicosis d'inici precoç sembla un tema de gran preocupació, però tal i com s'ha comentat en aquest apartat, fins ara no hi ha estudis que hagin investigat de forma prospectiva la conducta suïcida en PEP adolescents.

1.4 Simptomatologia afectiva y psicosis

1.4.1 Dicotomia Kraepeliniana

Encara que la presència de simptomatologia afectiva en el transcurs de la anomenada psicosis no-afectiva ha estat descrita clínicament des de el segle XIX, la recerca en aquest àmbit no s'ha començat a profunditzar fins un segle després. Fins llavors, la dicotomia de Kraepelin, que estableix una divisió categòrica entre les psicosis afectives i no afectives, havia dominat la investigació i la pràctica clínica (Kraepelin, 1919), malgrat el solapament simptomàtic i les dificultats per establir un diagnòstic definitiu i establir a partir del PEP (Salvatore et al., 2011; Castro-Fornieles et al., 2011). El controvertit diagnòstic de Trastorn Esquizoafectiu, des de la seva introducció per Kasanin al 1933, ja ha suposat en si mateix un intent d'acomodar clínicament aquesta restricció nosològica, com una condició intermèdia entre les psicosis afectives i no afectives (Pagel et al., 2014).

Els avenços en genètica molecular en l'última dècada, han mostrat que no sol hi ha

resultats superposats en la clínica sinó també en les bases neurobiològiques de l'esquizofrènia (ESQ), el trastorn bipolar (TB) i Trastorn esquizoafectiu (SAD) (Tamminga et al., 2014; Purcell et al., 2009; Moskvina et al., 2009; Craddock et al., 2005). Aquestes troballes han posat de manifest que els límits entre entitats nosològiques no serien tan categòrics com hauria suggerit originalment Kreaepelin, el què ha generat un gran esforç durant la preparació del DSM-5 cap a un enfocament més dimensional (Reininghaus et al., 2012; Demjaha et al., 2009).

1.4.2. Síntomes afectius en fases primerenques de psicosis en adults

1.4.2.1 Síntomes depressius

La simptomatologia afectiva en la psicosis no-afectiva, per tant, ha estat infra-estudiada (Siris, 2000). En part degut a que s'havia emfatitzat en el tractament de la simptomatologia psicòtica o bé perquè s'havia assumit que la depressió en ESQ i psicosis no afectives serien una conseqüència de la simptomatologia positiva o de la medicació antipsicòtica o bé s'havia relacionat amb la simptomatologia negativa, donada la superposició de símptomes, com anhedònia i trastorns de la volició (Cotton et al., 2012).

Afortunadament, hi ha hagut recentment un creixent interès en l'estudi de la disfunció emocional de la psicosis. Els pocs estudis que hi ha, en comparació amb altres àrees en la psicosis s'han centrat principalment en l'estudi dels símptomes depressius.

En estudis de malalts psicòtics adults, s'ha descrit que els símptomes depressius són especialment prominents en les primeres etapes de la malaltia, és a dir, en el pròdrom (Hafner et al., 2005a; Koreen et al., 1993) i en el PEP (Cotton et al., 2012; Upthegrove et al., 2010; Romm et al., 2010; Tapp et al., 2001; Siris, 2000), amb taxes que oscil·len entre el 17% i el 80% en funció dels criteris utilitzats per definir la depressió. Els estudis de Upthegrove i col·laboradors (Upthegrove et al., 2014; Upthegrove et al., 2010) són els que han reportat les taxes més altes de símptomes depressius moderats o severos en fase aguda (80%). En aquests estudis, la depressió es va mesurar amb la CDSS (*Calgary Depression Rating Scale*), establint un punt de tall de 7 (moderat) per considerar símptomes depressius com clínicament rellevants.

Tot i que encara és un àmbit on manca molta recerca, sobretot a partir de la preparació del nou sistema classificatori, ha anat augmentant el suport a la hipòtesi de què la depressió podria ser una dimensió independent de la malaltia psicòtica (Hafner et al., 2005b), una que no està influenciada pel tractament o pels símptomes psicòtics (Upthegrove et al., 2010; Birchwood et al., 2005).

El reconeixement de la depressió com una característica predominant en les primeres etapes de la psicosis, és important a causa de la seva relació amb el risc de suïcidi, que es

troba , com s'ha explicat anteriorment, en el seu nivell més alt durant aquest període (Challis et al., 2013; Dutta et al., 2010).

1.4.2.2 Síntomes maníacs i mixtes

Els criteris restrictius categorials del DSM-IV han dificultat la investigació sobre la prevalença , rellevància clínica i pronòstic d'altres dimensions afectives a part de la depressió durant les fases inicials d'ESQ (Reininghaus et al., 2012; Demjaha et al., 2009; van Os et al., 2009; Peralta and Cuesta, 2009; Murray et al., 2005) o de psicosis d'espectre/fenotip ampli (Russo et al., 2014; Salvatore et al., 2011; Keshavan et al., 2011; Aspiazu et al., 2010; Salvatore et al., 2007). Com a conseqüència, l'estudi de la mania i en particular dels estats mixtes ha estat confinat pràcticament al TB (Vieta and Morralla, 2010).

En el DSM-IV no es permetia el diagnòstic d'episodi mixte fora del diagnòstic de TB tipus I, ni es podia diagnosticar amb presència de simptomatologia psicòtica. A més es requeria que es complissin de forma simultània els criteris complerts per a tots dos pols afectius. La utilitat clínica i validesa d'aquests criteris tan estrictes ha estat un focus d'interès en la recerca dins el TB (First, 2011). Estudis que incloïen símptomes mixtes sub-llindar , és a dir sense complir tots els criteris diagnòstics dels dos pols , han demostrat que les presentacions sub-sindròmiques son més comuns que les clàssiques , tant en mostres de TB adult (Suppes et al., 2005; Gonzalez-Pinto et al., 2004) com d'inici infantil (Brunelle et al., 2009; Axelson et al., 2006; Dilsaver et al., 2005). Alhora, el seu reconeixement ha demostrat tenir implicacions clíniques en quant al tractament farmacològic i en quant al pronòstic (Pacchiarotti et al., 2011; Valenti et al., 2011), ja que la presència de símptomes mixtes subllindar s'ha associat a major risc suïcida (Tidemalm et al., 2014; Hauser et al., 2013; Swann et al., 2012; Algorta et al., 2011; Goldstein et al., 2005).

Finalment, després d'un llarg debat, en el nou DSM-5 s'han substituït els criteris anteriors per '*mixed features specifier*' (APA, 2013). El "*with mixed features*" es un *especificador* que s'aplica doncs, quan un individu dins un mateix episodi experimenta ambdós tipus de símptomes depressius i maníacs (encara que un dels dos és predominant) . Per tant aquest *especificador* es pot afegir tant al TB tipus I i II com al trastorn depressiu major i permet la concomitància de símptomes mixtes amb símptomes psicòtics (veure criteris annex : apartat 8.3).

1.4.2 Simptomatologia afectiva en fases primerenques psicosi d'inici precoç

La presència dels símptomes afectius durant el pròdrom i primer episodi agut en psicosi d'inici precoç s'ha estudiat encara menys que en adults. La majoria d'evidència científica respecte al curs i pronòstic en psicosi d'inici precoç, prové dels estudis epidemiològics de cohorts seguides des de el naixement i d' estudis restrospectius amb una avaluació longitudinal després d'un numero d'anys d'haver ingressat per un PEP (Jones and Tarrant, 2000).

En la taula que es mostra a continuació (taula 3) es descriuen els estudis retrospectius longitudinals i prospectius més recents en PEP inici precoç i els objectius principals d'aquests.

Taula 3: Estudis d'evolució en primers episodis d'inici precoç

	Disseny estudi	N	evolució/ pronòstic ("outcome variables")
(Lay et al., 2000) (Alemania)	Retrospectiu seguiment 12 anys	65	-57% no assoleixen objectius acadèmics ni ocupacionals -66% amb discapacitat social severa -78% dependents a nivell econòmic
(Hollis, 2000) (Cannon et al., 2002) (Hollis, 2003) (Regne Unit)	Retrospectiu seguiment 11 anys	93 87 110	Comparen ESQ amb psicosis afectives: -Pitjor funcionament premòrbid en ESQ - Freqüents antecedents psicopatològics en els dos tipus. -Més alteracions del desenvolupament premòrbid en ESQ -Pitjor funcionament i més severitat símptomes en ESQ
(Ropcke and Eggers, 2005) (Alemania)	Retrospectiu seguiment 15 anys	39	Pronòstic funcional i simptomatològic: -remissió símptomes 8% -GAS< 51(sever) en el 51%
(Fleischhaker et al., 2005) (Remschmidt et al., 2007) (Alemania)	Avaluació als 10a ingrés per PEP Avaluació als 42 a ingrés per PEP	81 76	- evolució dolenta (38.2%) o molt dolenta: (42%) - símptomes depressius (BPRS): moderats o severs 39% - evolució bona sol en 16% (GAS >71) - símptomes depressius (BPRS): moderats o severs 62.5% -en episodi agut ítems PANSS/BPRS: ESQ> aplanament afectiu que TB TB > elevació humor que ESQ
(Reichert et al., 2008) (Alemania)	Retrospectiu seguiment 13 anys	27	-símptomes depressius (ADS): moderats o severs 30.8% - ideació/conducta suïcida en 37.8% -pronòstic psicosocial i laboral dolent en més del 50%
(Frazier et al., 2007)(USA)	Assaig clínic 52 setm	119	-resposta al tractament farmacològic (estudi TEOSS)
(Vyas et al., 2007) (Regne unit) (Ledda et al., 2009)(Italia)	Longitudinal 4a Longitudinal 5a	23 41	- pobre funcionament psicosocial -Millor funcionament en TB que ESQ i SAD -més alteracions d'estat ànim prodròmiques en TB que ESQ i SAD
(Amminger et al., 2011) (Australia)	Longitudinal 7.4a	41	- amb feina o estudiant: 58.5% - funcionament ocupacional bo : 61%

Tal i com observem en la taula 3 els estudis de PEP a Alemanya de Fleischhaker, Remschmidt i Reichert amb un seguiment als 10, 13 i 42 anys respectivament, informen d'unes taxes de símptomes depressius moderats o severos mesurats amb la BPRS o amb una escala alemanya autoaplicada de depressió (ADS) de entre el 31% i 63% , en el cas del seguiment més llarg.

En canvi, no hi ha estudis previs amb un disseny prospectiu i avaluacions continuades on la variable a estudi sigui la simptomatologia afectiva. Tampoc hi ha estudis en nens i adolescents amb psicosis recent , més enllà del TB, que hagin examinat de forma específica la prevalença d'altres símptomes afectius com els símptomes mixtes i la seva relació amb el suïcidi en la psicosis aguda de fenotip ampli.

Previ a l'episodi agut, els resultats dels pocs estudis que es centren en la fase prodròmica tant de la mania d'inici precoç (psicòtica i no psicòtica) , com d' ESQ d'inici precoç , han mostrat un solapament simptomàtic, el que suggereix que tant la simptomatologia afectiva com la simptomatologia psicòtica subclínica són potencialment identificables en ambdós casos abans de l'eclosió del síndrome complet(Olvet et al., 2010;Correll et al., 2007).

Alhora , fins i tot abans de l'aparició dels símptomes prodròmics subclínics, també s'han descrit una àmplia gamma de símptomes psicopatològics així com anomalies del neurodesenvolupament premòrbides en els dos tipus de psicosis : afectives(Frazier et al., 2014;Homish et al., 2013;Conus et al., 2010) i no afectives (Rapoport et al., 2012;Hollis, 2003;Cannon et al., 2002)

1.4.3 Dimensió afectiva en trastorns d'espectre psicòtic segons DSM-5

Malgrat el debat establert en la preparació del DSM 5 , els símptomes afectius no s'han inclòs en el Criteri A per la categoria d'Esquizofrènia i trastorns psicòtics relacionats i es segueix mantenint el diagnòstic de Trastorn Esquizoafectiu dins el capítol de Esquizofrènia i altres trastorns psicòtics(Tandon, 2014).

El canvi substancial ha estat la inclusió d'un "*especificador*" de severitat de 8 dominis psicopatològics, 5 dels quals formen part del criteri A: Al·lucinacions, Deliris, Discurs desorganitzat, Alteracions psicomotores i Síntomes negatius. Els 3 dominis restants son: alteració cognitiva, depressió i mania . La severitat dels 8 dominis psicopatològics pot ser puntuada en una escala de linkert que va de 0: no present fins a 4 : present i sever (Barch et al., 2013).

En la següent taula (taula 4) es mostra l'avaluació dimensional dels símptomes afectius segons el DSM-5. Com es pot observar, els símptomes mixtes per tant, no estan inclosos dins la avaluació dimensional de la ESQ i trastorns psicòtics relacionats .

Taula 4: Avaluació dimensional símptomes afectius en secció III del DSM-5

	Depressió	Mania
0 No present	No present	No present
1 Equivoc	sentiments tristesa o desànim desesperança ocasionals; sentiments d'haver fallat a algú però no preocupació.	elevació d'ànim o expansivitat o irritabilitat o inquietud ocasional
2 Present lleu	períodes freqüents de sentir-se trist, o moderadament deprimat o desesperançat ; sentiments d'haver fallat algú amb alguna preocupació.	Períodes freqüents d' elevació d'ànim o expansivitat o irritabilitat o inquietud
3 Present moderat	períodes freqüents de depressió i desesperança profunda; preocupació amb sentiments de culpa d'haver fet alguna cosa malament	Períodes freqüents d'intensa elevació d'ànim o expansivitat o irritabilitat o inquietud
4 Present greu	depressió i desesperança profunda diària ; deliris de culpa o sobrevaloració no raonable d'haver fet alguna cosa malament	intensa elevació d'ànim o expansivitat o irritabilitat o inquietud de freqüència diària

Traducció al català per la doctoranda (veure V.O en annex, apartat 8.4)

Durant la preparació del DSM-5 “*the Psychosis Work Group*” va recomanar que l'avaluació dimensional estigués en el text principal del manual (Secció II: Criteris diagnòstics i codificació) però finalment sol apareix en la Secció III. L'inconvenient però, és que al no ser d'obligat compliment i el fet d'estar en una altra secció, l'ús per part dels clínics es pot veure limitat (Barch et al., 2013).

En la Secció III (“*emerging measures and models*”), és on s'inclouen aquelles condicions clíniques que requereixen més investigació, ja que l'evidència científica disponible en l'actualitat no és suficient per recolzar el seu ús generalitzat. Per tant, l'estudi de la interacció entre les dimensions afectiva i psicòtica, independentment del diagnòstic categorial DSM, és actualment una area de gran interès en la investigació tan clínica com neurobiològica(Tamminga et al., 2014;Keshavan et al., 2011)

OBJECTIUS I HIPÒTESIS

2. OBJETIUS E HIPÒTESIS:

Tal i com s'ha descrit en la introducció hi ha pocs estudis en PEP d'inici precoç i concretament no hi ha cap estudi previ amb un disseny prospectiu que hagi investigat els objectius d'aquesta tesi .

Per tant els objectius generals son : per una part ampliar el coneixement sobre els factors de risc de suïcidi i sobre la dimensió afectiva en PEP d'inici precoç, així com la relació entre ambdós . Donat la manca d'evidència prèvia al respecte i d'estudis amb els que comparar els nostres resultats , les hipòtesi a priori són en part basades en la recerca prèvia en PEP adults. Per tant , també és pretén obrir un camí en la recerca en aquest àmbit en psiquiatria infanto-juvenil.

2.1 ESTUDI I: *“Predictors d'intents de suïcidi en primers episodis psicòtics d'inici precoç : estudi longitudinal de 24 mesos de seguiment”*

2.1.1 Objectius

- 1- Evaluar el risc suïcida i la prevalença d'intents de suïcidi durant els primers 24 mesos de seguiment , en una cohort de PEP d'inici precoç.
- 2- Examinar factors clínics associats a tenir major risc suïcida durant episodi agut .
- 3- Identificar predictors en fase aguda de psicosi de futurs intents de suïcidi durant els primers 24 mesos de seguiment

2.1.2 Hipòtesis

- 1- Els pacients amb PEP d'inici precoç presentaran taxes elevades de conducta suïcida.
- 2- El risc de suïcidi serà major en el període de temps proper al primer episodi.
- 3- Els factors de risc per realitzar intents autolítics durant el seguiment seran semblants que els reportats en estudis de PEP adults.

2.2 ESTUDI II: “La dimensió afectiva de la psicosis d’inici precoç i la seva relació amb el suïcidi”

2.2.1 Objectius:

En base als resultats de l'estudi I es va escollir el període de 12 mesos de seguiment amb els següents objectius:

- 1- Determinar la prevalença i els tipus de símptomes afectius en la fase prodròmica i en la fase aguda del PEP d’inici precoç
- 2- Examinar la relació entre el tipus de simptomatologia afectiva i la tendència suïcida
- 3- Determinar si el tipus d’antecedents premòrbids o tipus de símptomes afectius durant la fase prodròmica i fase aguda podrien predir un diagnòstic posterior de TB o ESQ

Com a objectiu secundari ens vàrem plantejar:

- 4- Examinar si hi ha diferències en les principals variables estudiades entre els pacients amb psicosis d’inici a la infantesa i els pacients amb inici a la adolescència

2.2.2. Hipòtesis

- 1- La prevalença de simptomatologia afectiva en les fases primerenques de la psicosis d’inici precoç serà elevada i predominarà la simptomatologia depressiva.
- 2- La conducta suïcida s’associarà a simptomatologia depressiva o mixta.
- 3- En base a la literatura prèvia, ambdós diagnòstics de ESQ i TB presentaran alteracions del neurodesenvolupament premòrbides i simptomatologia prodròmica afectiva, essent més freqüent les alteracions del desenvolupament en ESQ i la simptomatologia afectiva prodròmica en el TB.
- 4- Els pacients amb psicosis d’inici a la infantesa tindran més alteracions del neurodesenvolupament i seran més freqüentment diagnosticats d’ESQ que de TB que els d’inici a l’adolescència

METODES

3. MÈTODES

Aquesta tesis esta formada per dos estudis dins el projecte CAFEPS (*Child and Adolescent First -Episode Psychosis Study*) que han donat lloc a dos articles originals relacionats.

Article I: *"Predictors of suicide attempt in early onset first episode psychoses: a longitudinal 24-month follow-up study"* V. Sanchez-Gistau, Baeza I, Arango C, González-Pinto A, de la Serna E, Parellada M, Graell M, Paya B, Llorente C, Castro-Fornieles J. Publicat en : *The Journal of Clinical Psychiatry*. 74(1):59-66; 2013 (IF: 5.13)

Article II: *"The affective dimension of early-onset psychosis and its relationship with suicide "* V. Sanchez-Gistau, Baeza I, Arango C, González-Pinto A, de la Serna E, Parellada M, Graell M, Paya B, Llorente C, Castro-Fornieles J. Acceptat per publicació al *Journal of Child Psychology and Psychiatry* (IF: 5.66)

El projecte CAFEPS és un estudi multicèntric on van participar 6 centres de l'estat espanyol (Hospital Universitari Gregorio Marañón de Madrid, Hospital Santiago Apóstol de Vitoria, Hospital Niño Jesus de Madrid, Hospital Universitari Marqués de Valdecilla de Santander, Clínica Universitària de Navarra i Hospital Clínic de Barcelona.) Es tracta d'un estudi amb un disseny naturalístic i longitudinal amb seguiment de 24 mesos de PEP d'inici a la infància o adolescència (Castro-Fornieles et al., 2007).

3.1 Criteris d'inclusió i exclusió de l'estudi:

Criteris inclusió:

- Edat entre 9 i 17 anys
- Pacients en primer episodi psicòtic (PEP) definit com *"presència de símptomes psicòtics positius, com deliris o al·lucinacions (puntuació superior a 4 (moderat) en els elements P1 o P3 de la PANSS) de menys de sis mesos de durada en el moment d'inclusió en l'estudi"*

Criteris exclusió :

- Comorbiditat amb altre trastorn psiquiàtric de l'Eix I que pugui explicar la simptomatologia psicòtica tal com: Trastorn de l'espectre autista , trastorn per estrès posttraumàtic, trastorn per estrès agut i abús/dependència de substàncies.
- Retard mental (QI menys de 70)
- Trastorns neurològics rellevants e història de trauma cranial amb pèrdua de consciència

3.2 Participants:

Cent deu nens i adolescents es van incloure en l'estudi entre març del 2003 i novembre de 2005. L'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de cada hospital participant i el 83,6% (N = 92) va requerir hospitalització durant el PEP. Després d'obtenir el consentiment informat per escrit dels pacients i dels seus pares o tutors legals, es va dur a terme una avaluació completa en un sol dia, en un termini de menys de tres dies després de la inclusió de l'estudi (T₀). Els pacients van ser reavaluats durant el seguiment als 12 mesos (T₁) i als 24 mesos (T₂). Les avaluacions van ser realitzades per psiquiatres i psicòlegs infanto-juvenils clínicament experimentats

3.3. Avaluacions

En el següent apartat es descriuran breument les avaluacions incloses en l'estudi CAFEPS i posteriorment de forma més detallada les avaluacions d'interès de cadascú dels articles que componen la tesi :

3.3.1 Variables socio-demogràfiques:

L'estatus socioeconòmic (SES) es va calcular mitjançant l'índex de Hollingshead-Redlich (Hollingshead and Redlich, 2007). La informació sobre els antecedents de trastorns psiquiàtrics entre els familiars de primer i segon grau es va obtenir mitjançant anamnesis amb els pares.

3.3.2 Variables episodi psicòtic

L'ajustament premòrbid es va avaluar amb l'Escala d'Ajustament premòrbid (PAS)(Cannon-Spoor et al., 1982) i la durada de la psicosi no tractada (DUP) es va definir com *"d'interval en dies entre el primer símptoma psicòtic i l'inici del tractament en el servei de salut mental "*

La severitat de la simptomatologia psicòtica, maníaca i depressiva es va avaluar mitjançant la versió espanyola validada de la escala del Síndrome Positiu i Negatiu (PANSS)(Peralta and Cuesta, 1994), la escala Young de Mania (YMRS)(Young et al., 1978), i la escala Hamilton de depressió (HDRS₂₁)(Hamilton, 1967), respectivament . La consciència de malaltia es va mesurar mitjançant l'ítem G12 de la PANSS (puntuacions de 4 o més es van considerar com baixa consciència de malaltia) i el deteriorament funcional amb l'Avaluació Global de Funcionament per nens (C-GAF)(Schaffer et al., 2014).

La Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime version (K-SADS-PL)(Kaufman et al., 1997), administrada per separat als pares i

als nens, es va utilitzar per confirmar el diagnòstic de trastorn psicòtic en el moment basal i durant el seguiment, així com la presència de trastorns premòrbids i comòrbids segons criteris DSM-IV.

3.3.3 Conducta suïcida

Va ser avaluada per dues mesures, la Impressió Clínica Global de Gravetat de Suïcidi (CGI-SS) i la escala Hamilton de depressió (HDRS₂₁) (veure annex apartats 8.5 i 8.6)

a) La CGI-SS (Lindenmayer et al., 2003) és una escala derivada de la escala de Impressió Clínica Global (CGI) (Guy W, 1976) que avalua la gravetat global de les conductes suïcides en una escala de cinc punts: 1 - no suïcida, 2 - lleugerament suïcida, 3 - moderadament suïcida, 4 - greument suïcida, i 5 - intent de suïcidi. Es va arribar a un consens entre els avaluadors de manera es va assignar una puntuació de 2 quan el pacient expressa un desig lleu a morir, 3 quan el pacient expressa un desig moderat a morir, 4 en el cas d'ideació o plans de suïcidi, i 5, quan un es confirma l'intent de suïcidi (veure annex apartats 8.5).

Intent de suïcidi (IS) es va definir com *“un acte autodestructiu amb algun grau d'intenció d'acabar amb la vida d'un mateix i que requereix atenció mèdica”* (Posner et al., 2007)

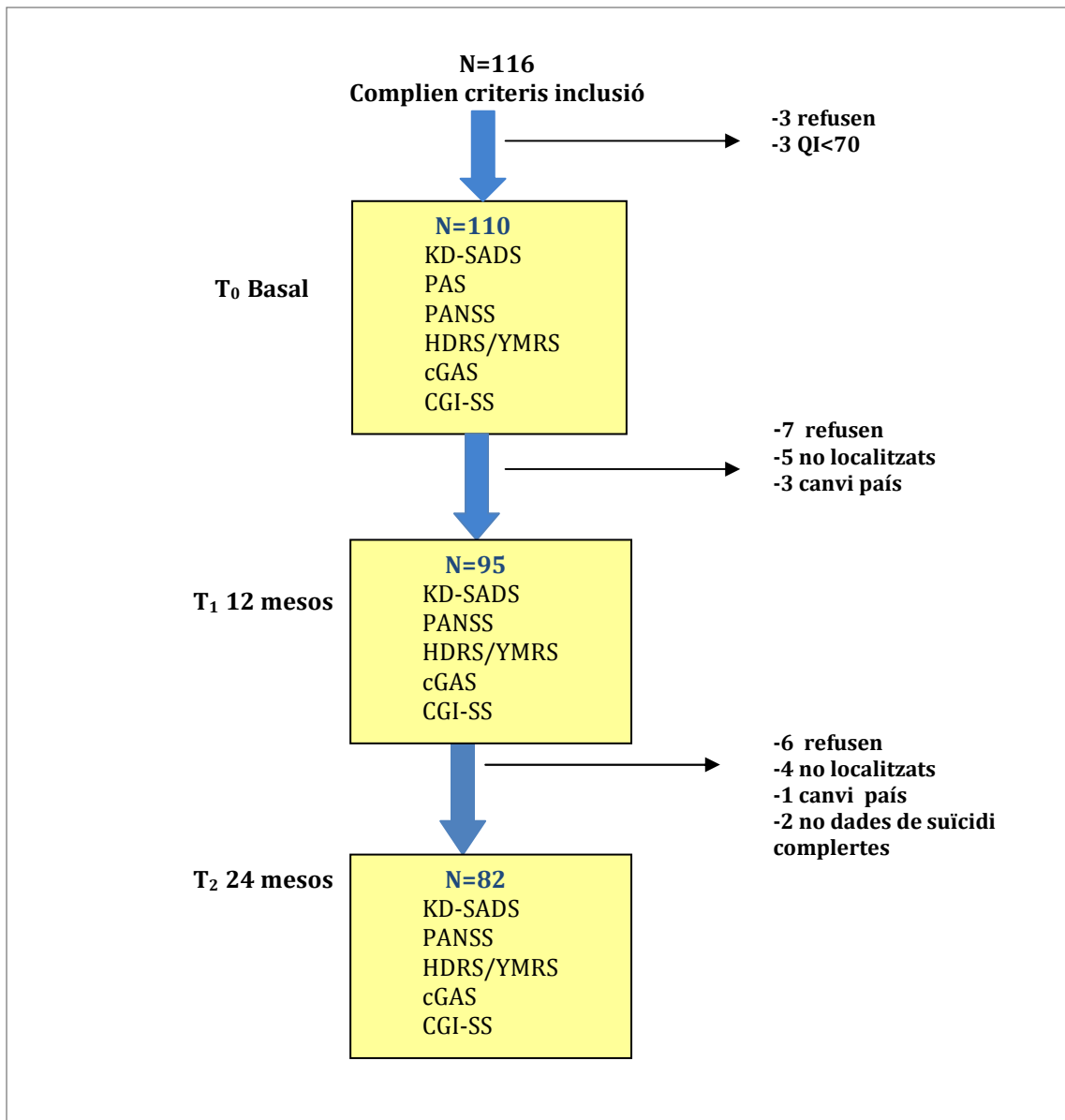
A més la CGI-SS comença amb les següents preguntes per part de l'entrevistador: “Alguna vegada has intentat suïcidar-te?” (avaluació basal) o “Has intentat suïcidar-te des de l'última visita?” (avaluacions de seguiment). Si la resposta és afirmativa s'enregistra el nombre de IS i es pregunta al pacient/família si IS havia requerit atenció mèdica (sí / no). Per tant amb la CGI també es quantifiquen els IS anteriors a l'avaluació actual i la seva gravetat (atenció mèdica).

b) La segona mesura utilitzada va ser l'ítem 3 (suïcidi) de l'escala Hamilton de depressió (HDRS₂₁): 0 - absent, 1 - “sento que la vida no val la pena viure-la”, 2 - “desitja que ell / ella estigués mort/a o qualsevol pensament de la mort de si mateix” 3 - “idees de suïcidi o gestos/plans suïcides” ;4- intents de suïcidi (veure annex apartat 8.6).

Els pacients van ser avaluats en el moment basal i als 12 i 24 mesos de seguiment i la informació sobre el suïcidi aportada pels pacients també va ser contrastada per la família i per el seu terapeuta/història clínica quan era possible.

En la següent figura (Figura 4) es mostra de forma esquemàtica la evolució de la mostra al llarg del seguiment així com les principals avaluacions realitzades:

Figura 4 : Avaluacions i evolució de la mostra durant el seguiment



Note: KD-SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children; PAST= Premorbid Adjustment Scale total ; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; YMRS= Young Mania Rating Scale ; HDRS =Hamilton Depression Rating Scale; cGAS=children's global assessment scale; CGI-SS= Clinical Global Impression Suicidality Severity

No es van trobar diferències significatives en les variables principals del nostre estudi entre els subjectes que van completar tot el seguiment i els subjectes que no el van completar .

3.4. Característiques socio-demogràfiques i clíniques dels PEP (basal i seguiment)

En la taula que es mostra a continuació (taula 5) es descriuen les principals característiques sociodemogràfiques i clíniques de la mostra en cada avaluació.

Taula 5 : Caracterització de la mostra

Variabls basals	Inicial T₀ (n=110)	12 m T₁ (n=95)	24m T₂ (n=82)
Característiques sociodemogràfiques			
<i>Gènere (masculí) , n (%)</i>	73 (66,4)	63(66,3)	55 (67,0)
<i>Edat, anys: m, (s.d)</i>	15,5 (1,8)	15,5(1,7)	15,5 (1,7)
<i>SES: m, (s.d)</i>	2,6 (1,2)	2,6(1,3)	2,6 (1,3)
Història familiar(1^o i 2^o grau), n (%)			
<i>Trastorn psicòtic</i>	32 (29,1)	28(29,5)	25 (30,5)
<i>Trastorn Bipolar</i>	12 (10,9)	10(10,5)	9 (11,0)
<i>Trastorn Depressiu</i>	31 (28,2)	28(29,5)	25 (30,5)
Característiques clíniques PEP : m, (s.d)			
<i>DUP (dies)</i>	67,5 (56,4)	66,9(56,1)	65,8 (56,3)
<i>C-GAS</i>	33,3 (15,2)	33,4(15,1)	33,3 (15,6)
<i>PASt</i>	24,8 (14,1)	24,5(14,5)	24,1 (14,1)
<i>PANSS positiva</i>	23,7 (6,2)	23,6(6,3)	23,8 (6,1)
<i>PANSS negativa</i>	19,6 (9,1)	19,6(8,9)	20,1 (9,2)
<i>PANSS general</i>	44,6 (10,8)	44,7(10,8)	44,7 (11,4)
<i>PANSS total</i>	87,9 (20,2)	87,9(20,1)	88,8 (21,1)
<i>YMRS</i>	17,4 (10,8)	17,3(10,7)	17,6 (11,2)
<i>HDRS</i>	18,4 (8,8)	18,5(8,8)	17,8 (8,7)
<i>Abús/dependència substàncies</i>	14(12,7)	11(11,6)	9(11,0)
<i>- abús , dependència de cànnabis</i>	9(8,2)	6 (6,3)	4(4,9)
<i>- us cànnabis</i>	32(29,1)	29(30,5)	23(28,0)
Tractament a l'episodi índex n (%)			
<i>Antipsicòtics</i>	98 (89,1)	90 (94,7)	81 (98,8)
<i>Antidepressius</i>	18 (16,3)	18(18,8)	14 (17,1)
<i>Estabilitzadors humor</i>	14 (12,7)	12 (12,6)	11 (13,4)

Note: SES= Socio-Economic Status ; DUP: Duration of Untreated Psychosis ; cGAS=children's global assessment scale
 PASt=.Premorbid Adjustment Scale total ; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; YMRS= Young Mania
 Rating Scale ; HDRS =Hamilton Depression Rating Scale; cGAS=children's global assessment scale;

3.5. Especificitats estudi I : “Predictors d'intents de suïcidi en primers episodis psicòtics d'inici precoç : estudi longitudinal de 24 mesos de seguiment”

3.5.1.Mesures:

La tendència suïcida va ser classificada en tres nivells de gravetat en base de la informació obtinguda mitjançant la CGI-SS i la HDRS:

- “no- suïcides” :
puntuacions 0 i 1 a la CGI-SS o 0 a la HDRS
- “baix risc de suïcidi”(desitjos i pensaments de mort) :
puntuacions de 2 i 3 a la CGI-SS o 1 i 2 al HDRS
- “alt risc de suïcidi ‘ (idees, plans e intents suïcidi) :
puntuacions de 4 i 5 a la CGI-SS o 3 i 4 a la HDRS.

En cas de discrepància entre les dues mesures, els pacients van ser classificats en el nivell superior. Ideació i plans d'intent de suïcidi es van incloure en l'alt nivell de risc de suïcidi ja que ideació suïcida estructurada i els plans suïcides han estat estretament associats amb IS(Brent et al., 1993;Shaffer and Fisher, 1981)

Per mesurar la severitat de la simptomatologia depressiva basal , la variable contínua HDRS va ser dicotomitxada a “depressió severa” quan la puntuació total era de 20 o més, o “depressió no greu” si la puntuació era menor que 20 .

3.5.2. Anàlisis estadístic

Per l'anàlisi estadístic es va utilitzar la versió v.17.0. del paquet estadístic SPSS El primer anàlisi estadístic es va centrar en identificar les variables associades amb un ‘ alt risc de suïcidi’ en T₀, pel què es va incloure tota la mostra (n= 110 pacients).

Aquelles variables que van mostrar un valor de p inferior a 0,10 en el nivell univariant es van incloure com a variables independents en un model de regressió logística . La presència per tant “ d’ alt risc suïcida” a l'inici de l'estudi es va considerar la variable dependent.

En segon lloc, per l'avaluació de possibles predictors basals de IS durant els dos anys de seguiment , es van incloure sol els pacients que van completar tot el seguiment (n=82). Es va realitzar també un model de regressió logística on la variable dependent es va dicotomitzar en: “ haver realitzat intent de suïcidi durant el seguiment “ i “ no haver realitzat intent de suïcidi durant el seguiment”. La variable dependent per tant, només va incloure als subjectes que van intentar suïcidar-se després de T₀. Com a variables independents es van incloure aquelles que van mostrar un valor de p <0,10 en l'anàlisi univariant.

La significació es va fixar en p inferior a 0,05. També es van calcular els odds ratios (OR) i els intervals de confiança (IC) a fi de determinar la contribució independent de cada factor.

3.6 . Especificitats article II : “La dimensió afectiva de la psicosi d’inici precoç i la seva relació amb el suïcidi”

3.6.1. Mesures:

a) Avaluació de la dimensió afectiva

Síntomes afectius prodròmics : La presència de símptomes afectius prodròmics proximals, és a dir, durant l’any anterior a l’inici de l’episodi psicòtic (Conus et al., 2008) va ser determinada per la puntuació dels ítems de depressió i de mania de l’apartat de detecció (“*screening items*”) de l’entrevista semi-estructurada K-SADS-PL.

Aquests ítems es puntuen en una escala de 0 a 3 punts (0 “sense informació”, 1 “no presenta símptomes”, 2 “símptomes clínics subllindar”, i 3 “símptomes clínics llindar”). Per tal d’incloure els símptomes subclínic, els pacients havien d’arribar almenys a una puntuació de 2 (“símptomes subllindar”) en un o més dels ítems de depressió o mania. Els símptomes depressius inclouen (estat d’ànim depressiu, anhedònia, apatia i irritabilitat) i els maníacs (eufòria, disminució de la necessitat de dormir, augment de l’activitat intencionada, curs del pensament accelerat i irritabilitat). Atès que el símptoma d’irritabilitat està inclòs tant en l’apartat de depressió com de mania, els pacients que presentaven irritabilitat sense cap altre símptoma depressiu o maníac es van considerar per separat. Això va donar lloc a tres categories de símptomes afectius prodròmics: depressió, irritabilitat, i mania. També es va enregistrar la durada dels símptomes afectius prodròmics fins l’eclosió de la simptomatologia psicòtica franca.

Dimensions afectives episodi agut : Es va avaluar utilitzant la escala Young de mania (YMRS) i la escala Hamilton de depressió (HDRS₂₁). Per tal d’incloure també formes més lleus dels símptomes afectius, es va establir una puntuació de tall de 15 (que representa el judici clínic de “*almenys símptomes moderats*”). Seguint criteris operacionals (Tohen et al., 2009), els pacients amb puntuacions de HDRS superiors a 14 es va considerar que presentaven símptomes depressius purs, si la seva puntuació en la YMRS era menor de 15, i símptomes mixtes quan la puntuació de la YMRS era major que 14. En contra, els pacients amb puntuacions superiors de 14 a la YMRS i menors de 15 en la HDRS es van considerar que presentaven símptomes maníacs purs.

b) Mesures de tendència suïcida ("Suicidality")

Els pacients amb " tendència suïcida" van ser aquells que van presentar puntuacions en la CGI-SS entre 2 i 5 durant els 12 primers mesos de seguiment (un continu que inclou : des de desitjos de mort fins a intents de suïcidi) i/o aquells que van presentar intents de suïcidi durant la fase prodròmica. Per altra banda, es va considerar com a " tendència suïcida severa" si presentaven idees estructurades , plans o intents (puntuacions de 4 i 5 a la CGI-SS).

3.6.2. Anàlisi estadístic:

En el segon estudi es van incloure els pacients amb 12 mesos de seguiment (N= 95) . Pel primer objectiu, la mostra es va dividir en pacients amb i sense tendència suïcida al llarg del primer any de seguiment. L' estadístic Chi-quadrat amb correcció de Yates i l'exacta de Fisher es van utilitzar per comparar els percentatges de les variables discretes, mentre que es va utilitzar la prova t de Student per comparar les variables contínues. Per tal de testar la independència de la relació entre els símptomes afectius i la tendència suïcida les variables clíniques que van mostrar $p < 0,10$ en l'anàlisi univariant es van introduir com covariables en l'anàlisi de regressió logística binària múltiple, amb la tendència suïcida com la variable dependent. El mateix procediment es va dur a terme considerant la tendència suïcida severa (puntuacions de CGI-SS entre 4 i 5) com la variable dependent

Pel que fa al tercer objectiu de l'estudi, només es van incloure els pacients amb un diagnòstic DSM-IV definitiu de TB o ESQ als 12 mesos(n=71) , avaluat mitjançant la entrevista K-SADS-PL . Els dos grups es van comparar seguint el mateix procediment estadístic descrit anteriorment. La significació es va fixar en $p < 0,05$ i també es van calcular els odds ratios (OR) i els intervals de confiança (IC) a fi de determinar la independència de les associacions.

RESULTATS

4. RESULTATS

4.1 Estudi I: "Predictors d'intents de suïcidi en primers episodis psicòtics d'inici precoç: estudi longitudinal de 24 mesos de seguiment"

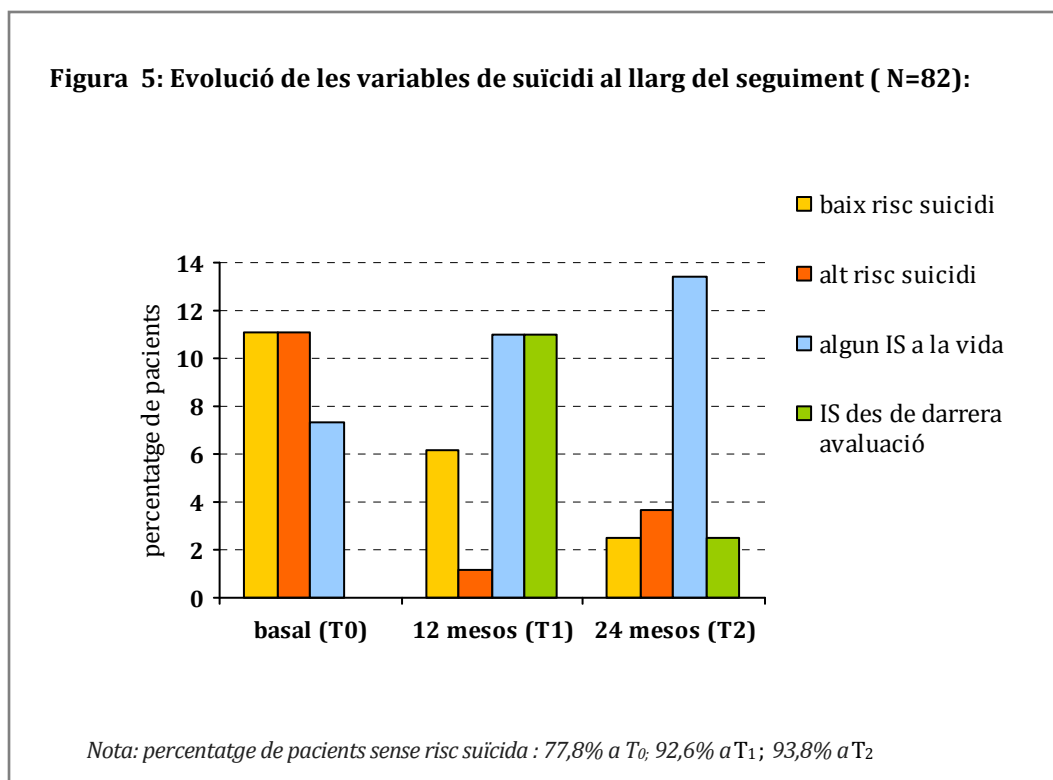
En l'article que s'adjunta seguit d'aquest apartat es troben les taules complertes i la descripció detallada dels resultats de l'estudi I .

A continuació i de forma breu i resumida es descriuran els principals resultats d'aquest estudi :

4.1.1. Evolució de les variables relacionades amb la tendència suïcida en el període de seguiment de 24 mesos

Tal i com es pot observar en la figura 5, la major proporció de pacients classificats com "alt risc de suïcidi" es va trobar durant l'episodi agut (11,0%) i la més baixa als 12 mesos (1,6%), amb una lleugera tendència a l'alça als 24 mesos (3,7%)

Globalment la proporció de pacients que van realitzar IS al llarg dels 24 mesos va ser del 12,2% (10/82), dels quals la meitat també havia realitzat algun IS previ a l'admissió en estudi . Entre l'episodi agut i els 12 mesos (entre T₀ i T₁) van realitzar IS el 10,9%, mentre que entre els 12 i 24 mesos (entre T₁ i T₂) la proporció va disminuir a 2,5 %.



En referència al número IS, es van produir un total de trenta-cinc durant els 24 mesos de seguiment . Quatre pacients van intentar-ho un cop, dos pacients ho van fer en dues ocasions, un pacients en cinc ocasions, dos pacients en set ocasions i un pacient vuit cops. Una adolescent de catorze anys d'edat, va morir per suïcidi entre la avaluació basal i els 12 mesos . Aquesta pacient havia realitzat previ a l'admissió de l'estudi un intent autolític i en el moment de l'episodi agut havia estat classificada en el grup 'd'alt risc de suïcidi'

4.1.2 Comparació de característiques clíniques entre pacients amb alt risc suïcida versus no alt risc suïcida durant l'episodi agut (N=110)

En la següent taula (taula 6) es mostren sol les associacions a nivell univariant que es van incloure en l'anàlisi de regressió així com les associacions que van romandre significatives després d'aquest anàlisi

Taula 6: Variables associades a "alt risc de suïcidi" a nivell basal

Variables basals	Anàlisi univariant OR(95% IC)	p no ajustada	Anàlisi multivariant OR(95% IC)	p ajustada
Socio-demogràfiques				
Edat	-0,7(0,6-1,0)	0,09		
Sexe (femení)	1,3 (0,4-4,2)	0,75		
Antecedents personals				
Trastorns Ansietat	2,3 (0,4-12,7)	0,05		
Característiques PEP				
cGAS	1,03 (0,9-1,1)	0,06		
PANSS positiva	-0,8(0,7-0,9)	0,003		
YMRS total	-0,9(0,8-0,97)	0,01		
Baix <i>insight</i>	-0,2 (0,5-0,8)	0,001		
Comorbiditat:				
-Ansietat	41,8(4,2-414,9)	0,001		
-Depressió severa	10,2(2,2-48,6)	0,001	8,8(1,1-67,1)	0,003
Tto amb antidepressius	22,0 (5,6-85,9)	0,000	15,6(2,7-90,8)	0,002
IS previ PEP	40,7(6,9-240,2)	0,000	20,1(1,8-220,5)	0,01

Note: cGAS=children's global assessment scale ; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; YMRS= Young Mania Rating Scale ; IS= Intent de Suïcidi

Per tant, els pacients classificats com “alt risc suïcida” en el moment agut, van ser significativament més propensos a presentar història de trastorn d’ansietat i haver realitzat algun IS previ. Aquests pacients també manifestaven de forma significativa símptomes depressius més severos i eren més propensos a ser tractats amb antidepressius. Finalment, els símptomes positius i maníacs i poca consciència de malaltia es van associar inversament amb un alt risc suïcida.

No obstant, després de l’anàlisi multivariant, la història prèvia de IS, símptomes depressius severos i rebre tractament antidepressiu són les que van romandre significativament associats a “ alt risc suïcida”

4.1.3.Comparació de característiques clíniques de l’episodi agut entre pacients que han realitzat IS durant el seguiment i que no han realitzat IS :predictors d’ intents de suïcidi

A l’igual que en l’anterior apartat, en la següent taula es mostren únicament les associacions a nivell univariant que es van incloure en l’anàlisi de regressió així com les associacions que van romandre significatives després d’aquest anàlisi

Taula 7: Variables predictores de intents de suïcidi durant el seguiment

Variabls basals	Anàlisi univariant OR(95% IC)	p no ajustada	Anàlisi multivariant OR(95% IC)	P ajustada
Socio-demogràfiques				
Edat	1,03(0,7-1,5)	0,22		
Sexe (femení)	2,3 (0,6-8,6)	0,86		
Antecedents personals				
Trastorn depressiu	4,7(0,9-23,1)	0,06		
Característiques PEP				
PANSS positiva	-1,07(0,8-1,00)	0,07		
Baix insight	-4,8 (1,2-19,2)	0,02		
Comorbiditat:				
-Ansietat	17,7(1,4-218,3)	0,02		
-Depressió severa	4,7(1,1-19,7)	0,03		
Tto amb antidepressius	7,0(1,7-29,1)	0,007		
Conducta suïcida				
IS previs a l’episodi	71,0(6,9-730,3)	0,000		
Alt risc suïcida basal	124,2(15,1-1022,9)	0,000	81,6(11,6-574,3)	0,000

Note: PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; IS: Intents de Suïcidi

Com es pot observar en la taula anterior, només la classificació “alt risc suïcida” a l'inici de l'estudi va predir significativament el realitzar IS durant el seguiment longitudinal. Volem també destacar, que la història de IS previs va sobreviure en el model fins el darrer pas , perdent la seva significació a l'afegir la variable d'alt risc suïcida.

4.1.4 . PDF de l'article I

“Predictors of suicide attempt in early onset first episode psychoses: a longitudinal 24-month follow-up study” V. Sanchez-Gistau, Baeza I, Arango C, González-Pinto A, de la Serna E, Parellada M, Graell M, Paya B, Llorente C, Castro-Fornieles J Publicat en : *The Journal of Clinical Psychiatry*. 74(1):59-66; 2013 (IF: 5.13)

Predictors of Suicide Attempt in Early-Onset, First-Episode Psychoses: A Longitudinal 24-Month Follow-Up Study

Vanessa Sanchez-Gistau, MD; Inmaculada Baeza, MD, PhD; Celso Arango, MD, PhD; Ana González-Pinto, MD, PhD; Elena de la Serna, PhD; Mara Parellada, MD, PhD; Moteserrat Graell, MD; Beatriz Paya, MD; Cloe Llorente, MD; and Josefina Castro-Fornieles, MD, PhD

ABSTRACT

Objective: To study the prevalence of suicide attempts and factors associated with risk for suicide during the first episode of psychosis, and to identify early predictors of suicide attempts over a 24-month follow-up period in an early-onset, first-episode psychosis cohort.

Method: 110 subjects in their first episode of psychosis aged between 9 and 17 years were assessed by using the *DSM-IV* diagnostic interview Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version and a battery of clinical instruments at baseline and at 12 and 24 months. Patients were enrolled in the study from March 2003 through November 2005. Suicide attempts and level of suicidality at each assessment were evaluated by using the Clinical Global Impression for Severity of Suicidality and the Hamilton Depression Rating Scale. Subjects were classified as being at high, low, or no risk of suicide, depending on their scores on certain items of these scales. Clinical associations between the outcome measures high risk for suicide during acute episode and suicide attempts during follow-up were investigated by 2 sets of logistic regression analyses.

Results: The 24-month prevalence of suicide attempters was 12.4%. History of suicide attempts prior to psychotic episode (OR = 20.13; 95% CI, 1.83–220.55; $P = .01$), severe depressive symptoms (OR = 8.78; 95% CI, 1.15–67.11; $P = .003$), and antidepressant treatment (OR = 15.56; 95% CI, 2.66–90.86; $P = .002$) were associated with being classified as high suicide risk at baseline. The categorization of high suicide risk at baseline predicted suicide attempts during follow-up (OR = 81.66; 95% CI, 11.61–574.35; $P = .000$).

Conclusions: Suicide is a major concern in early-onset first-episode psychosis. Suicidal behavior and depressive symptoms at psychosis onset are important signs to be aware of to prevent suicide attempts during the early period after first-episode psychosis.

J Clin Psychiatry 2013;74(1):59–66

© Copyright 2012 Physicians Postgraduate Press, Inc.

Submitted: January 5, 2012; accepted August 1, 2012.

Online ahead of print: November 13, 2012

(doi:10.4088/JCP.12m07632).

Corresponding author: Vanessa Sanchez-Gistau, MD, Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Institut Clinic of Neurosciences, Hospital Clinic Universitari, Barcelona Villarroel, 170, Barcelona 08036, Spain (vgistau@clinic.ub.es).

Suicide is the main cause of premature death among individuals with psychotic disorders.¹ Between 20% and 40% of psychotic patients will attempt suicide during their lifetime,^{2,3} the risk being particularly high during the early stages of the disorder.^{1,4–7}

Given the difficulty of establishing a definitive diagnosis in the early stages,^{8–10} the follow-up of patients with a first episode of psychosis, regardless of the subtype, is important in order to characterize the different illness outcomes.^{11,12} Prospective studies in adult first-episode psychosis samples, including suicide attempts as the main outcome measure, have reported suicide attempt rates ranging between 10% and 26% prior to treatment,^{4,13–15} up to 11.3% during the first 2 years^{16–21} of treatment, and up to 18% in studies involving 4^{14,22} and 5²³ years of follow-up. A more recent study²⁴ followed-up a large first-episode psychosis cohort over 7.4 years and reported an overall suicide attempt rate of around 20%. All these studies concur that the highest rates of suicide attempt occur before or shortly after first admission to treatment and decrease during follow-up, especially when patients are enrolled in an early detection and follow-up program.^{17–19} The most robust risk factors for attempting suicide during follow-up among adult studies are history of previous suicide attempt or suicidal ideation^{14,17,19–24} and the severity of depressive symptoms.^{13,14,16,17,22–25} Other factors not consistently reported by all studies are greater insight,^{15,26,27} substance use disorder,^{13,21–24} positive psychotic symptoms,^{17,20,21} and longer duration of untreated psychosis.^{14,21}

Although the majority of first-episode psychosis adult studies highlight the fact that the younger the age of psychosis onset the greater the risk for suicide,^{13,17,22,23} limited data focusing on suicidal behavior in early-onset psychoses are available. Only 2 early-onset studies that included other first-episode psychosis diagnostic subtypes in addition to the schizophrenia spectrum have specifically addressed this issue to date, but none has used a follow-up design. In the first²⁸ of these 2 studies, 88 first-episode psychosis adolescents were assessed approximately 10 years after admission to a hospital. Sociodemographic, clinical, and suicide-related features at baseline were obtained from clinical records, and suicidality was measured with the Brief Psychiatric Rating Scale. The authors reported a 25% lifetime prevalence of suicide attempt and a 4.5% prevalence of death by suicide. Suicide attempts were associated with the intensity of depression at first episode, a greater number of admissions, fewer negative symptoms, and nicotine dependence. The second study²⁹ was a retrospective chart review involving a cross-sectional analysis of factors related to suicide attempt, as measured by the Brief Psychiatric Rating Scale, in 102 first-episode psychosis patients admitted to an adolescent unit. Thirty-two percent of the sample had attempted suicide at the time of first admission to the unit. Attempters were

- 12.4% of early-onset first-episode psychosis patients attempted suicide in the 2 years following psychosis onset, the risk being highest in the first year.
- High risk of suicide at baseline was the best predictor of suicide attempt at follow-up. High risk of suicide at baseline was associated with severe depressive symptoms and with a history of suicide attempt prior to the first-episode psychosis.
- Neither severity of psychotic symptoms nor affective or nonaffective psychoses diagnostic subtypes were associated with suicidal behavior.

more likely to have longer duration of untreated psychosis, higher levels of depression, and a history of self-harm than were nonattempters.

In view of previous reports of high rates of suicide attempt among adolescents, suicidal behavior in early-onset psychoses is a cause of major concern. To our knowledge, however, no prospective studies of suicidal behavior in first-episode psychosis adolescents have been published to date. The aims of the present study were therefore to determine the prevalence of suicide attempt, to examine factors associated with high risk of suicide at admission, and to identify early predictors of future suicide attempt in a cohort of early-onset first-episode psychosis patients over a 24-month period.

METHOD

Participants

The data were collected as part of the Child and Adolescent First-Episode Psychosis Study (CAFEPS),³⁰ a multicenter, longitudinal, naturalistic study with a follow-up period of 24 months. Details of the study design and inclusion and exclusion criteria can be found elsewhere.³⁰ One hundred ten children and adolescents recruited from 6 different child and adolescent psychiatry departments in Spain were enrolled in the study from March 2003 through November 2005. The study was approved by the ethical review board of each participant hospital. Patients aged between 9 and 17 years were in their first episode of psychosis and 83.6% (n = 92) required hospitalization. *First-episode psychosis* was defined as the presence of positive psychotic symptoms, such as delusions or hallucinations (score above 4 [moderate] on items P1 or P3 of the Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS]) of less than 6 months' duration at the moment of study inclusion. After obtaining written informed consent from patients and their parents or legal guardians, a comprehensive assessment was carried out on the same day, within a period of less than 3 days after study inclusion (T₀). Patients were reassessed at 1-year (T₁) and 2-year (T₂) follow-up. Seventeen participants dropped out during the first year of follow-up and 9 during the second. Of the 26 withdrawals, 13 refused to collaborate in the follow-up assessments, 7 could not be contacted, and 6 changed their country of residence. At 2 years, the sample comprised 84 patients; 2 patients with missing suicide follow-up data were excluded

from the 2-year follow-up analysis. No significant differences were found on any of the variables studied between patients who completed the 2-year assessments and those who did not.

After 2 years, the *DSM-IV* diagnoses of the remaining sample were 41 schizophrenia, 7 schizoaffective disorder, 19 bipolar disorder, 4 depressive disorder, and 5 psychoses not otherwise specified; 6 patients had no present diagnosis of psychosis.

Demographic, clinical, and treatment features at T₀ of initial and follow-up completer samples are described in Table 1.

Assessments

All the assessments were conducted by experienced clinical psychologists and psychiatrists.

Suicidal behavior. One of the 2 measures used to assess suicidal behavior was the Clinical Global Impression for Severity of Suicidality (CGI-SS),³¹ which is derived from the Clinical Global Impressions scale (CGI).³² The CGI-SS assesses the global severity of suicidality on a 5-point scale: 1 (not at all suicidal), 2 (mildly suicidal), 3 (moderately suicidal), 4 (severely suicidal), and 5 (attempted suicide). A consensus was reached among clinicians, who assigned a score of 2 when the patient expressed a mild wish to die, 3 when the patient expressed a moderate wish to die, 4 in the case of ideation or plans to attempt suicide, and 5 when a suicide attempt was confirmed. Every CGI-SS assessment set off with the following questions formulated by the clinician: "Have you ever attempted suicide?" (first visit) and "Have you attempted suicide since the last visit?" (follow-up assessments). If the answer was affirmative, the number of suicide attempts was recorded and the patient was asked whether he or she had required medical attention for the suicide attempt (yes/no). The second measure used was item 3 (suicide) of the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS),³³ which is scored as follows: 0 (absent), 1 (feels life is not worth living), 2 (wishes he/she were dead or any thoughts of possible death to self), 3 (suicide ideas or gestures), and 4 (attempts at suicide).

On the basis of the information obtained by using both instruments, patients were categorized into 3 levels of suicidality—0 (nonsuicidal): score of 1 on the CGI-SS or 0 on HDRS; 1 (low suicide risk): score of 2 or 3 on the CGI-SS or a score of 1 or 2 on the HDRS; and 2 (high suicide risk): score of 4 or 5 on the CGI-SS or a score of 3 or 4 on the HDRS. In the event of discrepancy between the 2 measures, patients were classified in the higher level. Ideation and plans to attempt suicide were included in the high suicide risk level because suicide ideation and plans have been closely associated with later suicide attempt.^{34,35} *Suicide attempt* was defined as "a potentially self-injurious behavior, associated with at least some intent to die, as a result of the act."^{36(p1037)}

Clinical measures. The clinical measures included socioeconomic status, estimated by using the Hollingshead-Redlich Scale,³⁷ and family history of psychiatric disorders and completed suicide of first- and second-degree relatives. This

Table 1. Sociodemographic and Clinical Features of Initial and Completer Follow-Up Samples

Baseline Variable	Initial Sample (n = 110)	Follow-Up Completer Sample (n = 82)
Sociodemographic features		
Female sex, n (%)	37 (33.6)	27 (32.9)
Age, mean (SD), y	15.5 (1.8)	15.5 (1.7)
Hollingshead-Redlich Scale score (socioeconomic status), mean (SD)	2.6 (1.2)	2.6 (1.3)
Family history (first/second degree), n (%)		
Psychoses	32 (29.1)	25 (30.5)
Bipolar disorder	12 (10.9)	9 (11.0)
Depression	31 (28.2)	25 (30.5)
Completed suicide	3 (2.7)	3 (3.6)
Personal past psychiatric history, n (%)		
ADHD/conduct disorder	13 (11.8)	9 (11.0)
Depression	12 (10.9)	9 (11.0)
Anxiety	8 (7.3)	6 (7.3)
Substance misuse	15 (13.6)	10 (12.2)
Clinical features, mean (SD)		
IQ	79.1 (21.1)	79.7 (19.8)
Duration of untreated psychosis, d	67.5 (56.4)	65.8 (56.3)
Children's Global Assessment Scale score	33.3 (15.2)	33.3 (15.6)
Premorbid Adjustment Scale total score	24.8 (14.1)	24.1 (14.1)
PANSS positive score	23.7 (6.2)	23.8 (6.1)
PANSS negative score	19.6 (9.1)	20.1 (9.2)
PANSS general score	44.6 (10.8)	44.7 (11.4)
PANSS total score	87.9 (20.2)	88.8 (21.1)
YMRS score	17.4 (10.8)	17.6 (11.2)
HDRS score	18.4 (8.8)	17.8 (8.7)
Low insight (PANSS item G12 score > 3), n (%)	81 (73.6)	59 (72.0)
Comorbidity, n (%)		
Severe depression (HDRS score > 20)	45 (40.9)	31 (37.8)
Anxiety	5 (4.6)	3 (3.7)
ADHD/conduct disorder	9 (8.2)	7 (8.5)
Substance misuse	14 (12.7)	9 (11.0)
Cannabis use	32 (29.1)	23 (28.0)
Cannabis dependence	9 (8.2)	4 (4.9)
Suicidal behavior, n (%)		
History of suicide attempt prior to psychotic episode	8 (7.3)	5 (6.1)
High risk of suicide	13 (11.8)	9 (11.0)
Index episode treatment, n (%)		
Antipsychotics	98 (89.1)	81 (98.8)
Antidepressants	18 (16.3)	14 (17.1)
Mood stabilizers	14 (12.7)	11 (13.4)

Abbreviations: ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder, HDRS = Hamilton Depression Rating Scale, IQ = intelligence quotient, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, YMRS = Young Mania Rating Scale.

information was obtained through direct interview with the parents. Premorbid adjustment was evaluated with the Premorbid Adjustment Scale³⁸ and functional impairment with the Children's Global Assessment Scale.³⁹ Psychotic, manic, and depressive symptomatology was assessed by using the validated Spanish version of the PANSS,⁴⁰ the Young Mania Rating Scale (YMRS),⁴¹ and the HDRS,³³ respectively. The HDRS continuous variable was dichotomized into "severe depression" when the score was 20 or more or into "nonsevere depression" if the score was lower than 20. *Duration of untreated psychosis* was defined as the interval of days between the first noted psychotic symptom and start of treatment at the mental health service, while insight into illness was measured by PANSS item G12, with scores of 4 or more being defined as *poor insight*. The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version⁴² was used to evaluate past or

current *DSM-IV* Axis I diagnoses, including substance dependence. Not only dependence criteria but also *cannabis use*, defined as any smoking of cannabis in the previous month, was registered. Finally, intelligence quotient (IQ) was also estimated.^{43,44} With the exception of sociodemographic family-related variables, Premorbid Adjustment Scale, duration of untreated psychosis, and IQ scores, all variables were assessed at the 3 follow-up points (T_0 , T_1 , T_2).

Statistical Analyses

Two sets of analyses were conducted by using SPSS v.17.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

The first statistical analysis focused on identifying variables associated with high suicide risk at T_0 . All variables showing a *P* value below .10 at the univariate level were included as independent variables in a stepwise logistic regression based on the Wald test. A high correlation was found between PANSS positive and YMRS baseline scores (Pearson $r=0.74$, $P<0.001$); we therefore decided to include only the PANSS positive scores in the model. Presence of high suicide risk at baseline was the dependent variable.

Second, we evaluated potential baseline predictors of suicide attempt over the 2 years of follow-up. A stepwise logistic regression model based on the Wald test was performed to investigate the magnitude of independent baseline predictive factors for attempting suicide. The dependent variable was dichotomized into suicide attempters over 24 months and nonattempters. The dependent variable included only subjects who attempted suicide after T_0 . The variable history of suicide attempt prior to psychotic episode was included as an independent variable in addition to the variables showing a *P* value below .10 in the previous univariate analyses.

Gender and age at baseline were also included in the model, regardless of the *P* value. Significance was set at $P<.05$. Odds ratios (ORs) and confidence intervals (CIs) were also calculated so as to determine the independent contribution of each factor.

RESULTS

At T_0 (baseline), 7.3% (8/110) of the sample had attempted suicide prior to admission, and 11.9% (13/110) were classified as being at high suicide risk. Between T_0 and T_1 , 11.7% (11/94) of the patients attempted suicide, this being fatal in 1 case. At the T_1 assessment, 3.2% (3/93) of the patients were classified as high suicide risk. Finally, 2.5% (2/81) of the patients made a suicide attempt between T_1 and T_2 .

The evolution of variables related to suicidal behavior over the 24-month follow-up period for the remaining sample is shown in Figure 1. The 24-month prevalence of attempters was 12.4% (10/82), of whom a half had also attempted suicide prior to the first admission. Between T_0 and T_1 , 10.9% (9/82) of the patients attempted suicide, while between T_1 and T_2 the rate of attempters decreased to 2.5% (2/81). Thirty-five suicide attempts occurred during the 24-month follow-up period. Four patients attempted once, 2 patients twice, 1 patient 5 times, 2 patients 7 times, and 1 patient 8 times. One 14-year-old girl died by suicide between T_0 and T_1 , having already made a suicide attempt prior to first admission; she had been classified in the highest suicide level at baseline. With regard to level of suicidality, the highest proportion of patients classified as high suicide risk was found at baseline, and the lowest at T_1 , with the proportion increasing slightly again at T_2 .

Baseline Comparison of High Suicide Risk Versus Nonsuicidal or Low Suicide Risk in the Study Sample

As shown in Table 2, patients classified as high suicide risk were significantly more likely to report a personal history of anxiety disorder and suicide attempt prior to admission. These patients also suffered significantly more severe depressive symptoms and were more likely to be treated with antidepressants. Finally, positive and manic symptoms and poor insight at baseline were inversely associated with high suicide risk.

After logistic regression analysis, prior history of suicide attempt, severe depressive symptoms, and receiving antidepressant treatment remained as significant predictors (predictive value: 92.5%).

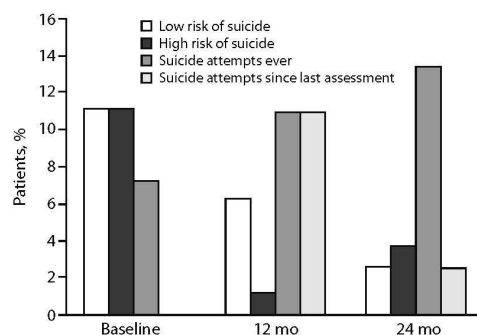
Comparison of the Baseline Characteristics of Suicide Attempters Versus Nonattempters During the 2-Year Follow-Up

As shown in Table 3, being classified as high suicide risk and the presence of comorbid anxiety disorder, in addition to a history of suicide attempt prior to admission, severe depressive symptoms, and antidepressant treatment at baseline, were significantly associated with suicide attempt throughout the follow-up period. Poor insight was again inversely associated with suicide attempt. After multivariate analysis, only categorization of high suicide risk at baseline significantly predicted suicide attempt during the 24-month follow-up (predictive value: 93.8%). Notably, suicide attempt prior to entry survived until the last step of the logistic regression analysis but was removed from the final model in the presence of a categorization as high suicide risk.

DISCUSSION

As this is the first prospective study of first-episode psychosis in early-onset psychotic patients, no truly comparable studies are available. For this reason, the following discussion is largely focused on findings reported by first-episode psychosis adult studies with a follow-up design.

Figure 1. Evolution of Suicide-Related Variables Over the Follow-Up Period: Completers Sample (n = 82)^a



^aPercentage of patients at no risk of suicide at every phase: 77.8% at baseline (T_0), 92.6% at 12 months (T_1), and 93.8% at 24 months (T_2).

The 24-month rate of suicide attempters in our sample was 12.4%, a figure in the highest range of the rates reported in adult first-episode psychosis samples with the same follow-up period.^{17-19,21} Moreover, our first-year prevalence of attempters is nearly 11%, indicating that rates of suicide attempt are especially high in the first year after psychosis onset, including in early-onset first-episode psychosis.

Other major findings are, first, that previous suicide attempt and a severely depressed mood at presentation raise the likelihood of being at high risk of suicide by 20 times and 9 times, respectively, in adolescents presenting with a recent-onset psychotic episode. Second, the prevalence of high suicide risk was greatest at the index episode; it decreased dramatically after 1 year but then appeared to increase slightly at 2 years. Furthermore, longer follow-up studies in adults have reported that the suicide risk remains for at least 7 years following the index episode²⁴ or even longer⁴⁵; therefore, it is likely that suicide risk in early-onset samples will continue to be an important challenge for clinicians after the second year. Finally, being categorized as high suicide risk at baseline was the only remaining significant predictor of future suicide attempt over the following 2 years.

The results are highly consistent with previous prospective studies in adult samples, where the strongest predictors for future suicide attempt were those related to prior suicidal behavior and depressive symptoms. Supporting our findings, a recent study in adult-onset first-episode psychosis¹⁹ also reported that a high level of suicidality at baseline strongly predicted suicide attempt during the 24-month follow-up. With regard to depression, our analysis indicated that severity of depressed mood and antidepressant treatment were independently associated with a high risk of suicide at baseline, but they did not predict follow-up suicide attempt when other confounders were controlled for. In spite of the reported controversial relationship between antidepressant treatment and risk of suicide,⁴⁶ the most plausible explanation is that patients were more likely to be treated with antidepressants because these patients suffered from higher rates of severe depression, which is itself related to suicide attempt.

Table 2. Factors Associated With High Risk of Suicide at Baseline^a

Variable	High Suicide Risk (n = 13)	Non-suicidal or Low Suicide Risk (n = 97)	Unadjusted Univariate Analysis, OR (95% CI)	Odds Ratio P Value ^b	Adjusted Multivariate Analysis, OR (95% CI)	Odds Ratio P Value
Sociodemographic features						
Female sex, n (%)	5 (38.5)	32 (33.0)	1.27 (0.38–4.19)	.75		
Age, mean (SD), y	14.6 (2.4)	15.6 (1.7)	–0.75 (0.57–1.00)	.09		
Hollingshead-Redlich Scale score (socioeconomic status), mean (SD)	3.0 (1.4)	2.5 (1.3)	1.30 (0.85–2.01)	.25		
Family history (first/second degree), n (%)						
Psychotic disorder	3 (23.1)	29 (29.9)	–0.70 (0.18–2.74)	.75		
Affective disorder	7 (53.8)	35 (36.1)	2.06 (0.64–6.63)	.23		
Completed suicide	1 (7.7)	2 (2.1)	3.95 (0.33–47.00)	.27		
Personal past psychiatric history, n (%)						
ADHD/conduct disorder	1 (7.7)	12 (12.4)	–0.59 (0.70–4.95)	.52		
Depression	2 (15.4)	10 (10.3)	1.58 (0.30–8.17)	.63		
Anxiety	3 (23.1)	5 (5.2)	2.33 (0.43–12.68)	.05		
Substance misuse	3 (23.1)	12 (12.4)	2.12 (0.51–8.83)	.54		
Clinical features, mean (SD)						
IQ	86.3 (14.9)	79.2 (19.4)	1.02 (0.98–1.05)	.22		
Duration of untreated psychosis, d	93.5 (58.6)	65.4 (62.1)	1.00 (0.99–1.01)	.14		
Children's Global Assessment Scale score	40.0 (13.0)	32.6 (14.9)	1.03 (0.99–1.07)	.06		
Premorbid Adjustment Scale total score	23.7 (21.6)	25.1 (13.4)	–0.99 (0.95–1.03)	.29		
PANSS positive score	18.9 (5.1)	24.4 (6.4)	–0.86 (0.77–0.95)	.003		
PANSS negative score	18.8 (8.6)	20.2 (9.1)	–0.98 (0.91–1.05)	.61		
PANSS general score	45.3 (9.3)	44.9 (10.8)	1.00 (0.95–1.06)	.89		
PANSS total score	83.1 (16.8)	89.4 (20.1)	–0.98 (0.95–1.01)	.28		
YMRS score	10.4 (6.5)	18.3 (10.6)	–0.90 (0.83–0.97)	.01		
Low insight (PANSS item G12 score > 3), n (%)	4 (30.8)	77 (79.4)	–0.22 (0.57–0.86)	.001		
Comorbidity, n (%)						
Severe depression (HDRS score > 20)	11 (84.6)	34 (35.1)	10.19 (2.13–48.65)	.001	8.78 (1.15–67.11)	.003
Anxiety	4 (30.8)	1 (1.1)	41.77 (4.20–414.84)	.001		
ADHD/conduct	1 (7.7)	8 (8.2)	–0.92 (0.10–8.07)	.71		
Substance misuse	1 (7.7)	13 (13.4)	–0.53 (0.06–4.49)	.62		
Cannabis use	3 (23.1)	29 (29.9)	–0.70 (0.18–2.74)	.34		
Cannabis dependence	1 (7.7)	8 (8.2)	–0.92 (0.10–8.07)	.55		
Suicidal behavior, n (%)						
History of suicide attempt prior to psychoses episode	6 (46.2)	2 (2.1)	40.71 (6.90–240.19)	.000	20.13 (1.83–220.55)	.01
Index episode treatment, n (%)						
Antipsychotics	12 (92.3)	96 (99.0)	–0.12 (0.007–2.31)	.27		
Antidepressants	9 (69.2)	9 (9.3)	22.00 (5.63–85.97)	.000	15.56 (2.66–90.86)	.002
Mood stabilizers	2 (15.4)	12 (12.3)	1.42 (0.27–7.27)	.47		

^aUnivariate and multivariate backward stepwise regression models.

^bP values in bold ($P < .10$) represent values of dependent variables included in the regression analysis model.

Abbreviations: ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder, HDRS = Hamilton Depression Rating Scale, IQ = intelligence quotient, OR = odds ratio, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, YMRS = Young Mania Rating Scale.

Family history of suicide has been reported as a risk factor for suicide attempts in both adult^{47,48} and early-onset^{29,49} psychiatric disorders. In addition, family studies of suicide in different psychiatric illnesses have shown transmission of suicidal behavior, even when transmission of psychiatric disorders was controlled.⁵⁰

In the present study, attempters were more likely to have a family history of completed suicide, but this association did not reach statistical significance. Standardized interviews were not used to assess family history of suicide and psychiatric illness; therefore, caution is suggested when interpreting results, as collection bias regarding family data cannot be ruled out.

Regarding other potential predictors of suicide attempts less consistently reported by all the studies, we did not find an association with substance disorder or cannabis use at admission. Adolescent patients tend to minimize substance use when they are directly interviewed, and parents are not always aware of their children's habits. In addition, longer duration of untreated psychosis did not predict suicide

attempt, but it must be noted that a duration of untreated psychosis of more than 6 months was considered an exclusion criterion in our study. In line with 1 of the previous studies in adults,²² we found only an unadjusted association between greater insight and both high suicide risk at baseline and suicide attempt during follow-up. Furthermore, attempters did not differ from nonattempters in their rates of diagnostic subtype (affective or nonaffective psychosis) or in positive and negative PANNS scores. While the association of suicide attempt with positive or negative symptoms in first-episode psychosis adult samples has been inconsistently reported,^{17,20,21,24} most studies agree that suicide risk does not vary according to whether an individual has a diagnosis of schizophrenia or affective spectrum psychosis.^{14,15,22,23,45} This leads to the conclusion that baseline psychotic positive and negative symptoms and a psychotic spectrum diagnosis are likely to have limited predictive value in relation to suicide attempt in both early- and adult-onset first-episode psychosis populations.

Table 3. Predictors of Suicide Attempts During 2 Years of Follow-Up^a

Baseline Variable	Follow-Up Attempters (n = 10)	Follow-Up Nonattempters (n = 72)	Unadjusted OR (95% CI) (univariate)	Odds P Value ^b	Adjusted OR (95% CI) (multivariate)	Odds P Value
Sociodemographic features						
Female sex, n (%)	5 (50.0)	22 (30.6)	2.27 (0.59–8.65)	.22		
Age, mean (SD), y	15.6 (1.9)	15.5 (1.7)	1.03 (0.69–1.54)	.86		
Hollingshead-Redlich Scale score (socioeconomic status), mean (SD)	2.5 (1.3)	2.6 (1.2)	–0.90 (0.52–1.58)	.71		
Family history (first/second degree), n (%)						
Psychoses	5 (50.0)	20 (27.8)	2.66 (0.67–9.95)	.16		
Bipolar disorder	2 (20.0)	7 (9.7)	2.32 (0.41–13.15)	.34		
Depression	4 (40.0)	21 (29.2)	1.61 (0.41–6.33)	.48		
Completed suicide	1 (10)	2 (2.8)	3.88 (0.32–47.31)	.28		
Personal past psychiatric history, n (%)						
ADHD/conduct disorder	1 (10)	8 (11.1)	–0.88 (0.99–7.96)	.91		
Depression	3 (30.0)	6 (8.3)	4.71 (0.96–23.11)	.06		
Anxiety	1 (10.0)	4 (5.6)	4.25 (0.66–26.99)	.12		
Substance misuse	2 (20.0)	8 (11.1)	2.28 (0.40–12.95)	.35		
Clinical features, mean (SD)						
IQ	84.4 (16.9)	80.8 (18.1)	1.01 (0.97–1.05)	.54		
Duration of untreated psychosis, d	78.1 (49.8)	63.4 (57.1)	1.00 (0.99–1.01)	.43		
Children's Global Assessment Scale score	40.1 (12.7)	32.3 (15.8)	1.03 (0.98–1.07)	.17		
Premorbid Adjustment Scale total score	21.0 (19.2)	24.5 (19.2)	–0.99 (0.94–1.04)	.77		
PANSS positive score	20.3 (4.5)	24.3 (6.2)	–1.07 (0.80–1.00)	.07		
PANSS negative score	19.6 (7.8)	20.2 (9.4)	–0.99 (0.92–1.06)	.84		
PANSS general score	45.9 (9.8)	44.8 (11.7)	1.01 (0.95–1.07)	.76		
PANSS total score	85.8 (15.5)	89.2 (21.5)	–0.99 (0.96–1.02)	.62		
YMRS score	13.0 (5.2)	18.2 (11.5)	–0.95 (0.86–1.02)	.16		
Low insight (PANSS item G12 score > 3), n (%)	4 (40.0)	55 (76.4)	–4.85 (1.22–19.23)	.02		
Comorbidity, n (%)						
Severe depression (HDRS score > 20)	7 (70.0)	24 (33.3)	4.66 (1.10–19.66)	.03		
Anxiety	2 (20.0)	1 (1.4)	17.75 (1.44–218.33)	.02		
ADHD/conduct disorder	1 (10.0)	6 (8.3)	1.22 (0.13–11.35)	.86		
Substance misuse	1 (10.0)	8 (11.1)	–0.11 (0.09–7.96)	.91		
Cannabis use	4 (40.0)	19 (26.4)	1.86 (0.47–7.31)	.37		
Cannabis abuse	1 (10.0)	3 (4.2)	2.55 (0.24–27.6)	.47		
Suicidal behavior, n (%)						
History of suicide attempt prior to psychoses episode	5 (50.0)	1 (1.4)	71.00 (6.90–730.24)	.000		
Baseline high suicide risk	7 (70)	2 (2.8)	81.67 (11.61–574.35)	.000	81.66 (11.61–574.35)	.000
DSM-IV diagnoses at follow-up, n (%)						
Schizophrenia spectrum psychoses	5 (50.0)	47 (65.3)	–0.50 (0.13–1.89)	.50		
Affective spectrum psychoses	4 (40.0)	19 (26.3)	1.86 (0.47–7.31)	.37		
Index episode treatment, n (%)						
Antipsychotics	10 (100.0)	71 (98.6)		.88		
Antidepressants	5 (50.0)	9 (12.5)	7.00 (1.68–29.07)	.007		
Mood stabilizers	1 (10.0)	10 (13.9)	–0.77 (0.08–6.88)	.64		

^aUnivariate and multivariate backward stepwise regression model.

^bP values in bold ($P < .10$) represent values of dependent variables included in the model.

Abbreviations: ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder, HDRS = Hamilton Depression Rating Scale, IQ = intelligence quotient, OR = odds ratio, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, YMRS = Young Mania Rating Scale.

There are several methodological caveats that need to be borne in mind when interpreting our data. The primary limitation is the relatively modest sample size, especially when the sample is divided into attempters and nonattempters. The study may thus be potentially underpowered in terms of detecting associations and large effects. Moreover, the CGI-SS has not been validated in children and adolescents.

Despite these limitations, the study provides data on a child and adolescent sample assessed very soon after psychosis onset with a battery of standardized instruments and over a well-structured period of time. Furthermore, the fact that patients were recruited from different centers from around Spain, from both inpatient and outpatient units, and with a mixture of psychotic diagnoses and naturalistic treatment, heightens the potential generalizability of the findings. Given

the lack of longitudinal studies of early-onset first-episode psychosis, our findings should be taken into consideration when an adolescent with recently onset psychosis is admitted for treatment.

Our results have several clinical implications. First, the rates of suicide attempt and the proportion of patients categorized as being at high risk of suicide were at their peak shortly after presentation, while the risk of suicide seemed to increase again slightly after the second year. Second, being classified as high suicide risk by means of an adequate assessment at the time of the acute episode was the most important predictor of subsequent suicide attempt, although in the absence of a current evaluation of suicidality, the presence of suicide attempt prior to the episode may also be an important warning sign. Finally, the high prevalence

of depressive symptoms during the first-episode psychosis and their relationship with suicide risk highlights the importance of accurately assessing these symptoms in adolescent samples. In conclusion, these findings should encourage clinicians to systematically check for the above-mentioned factors associated with suicide attempt in order to detect and treat individuals at high risk of suicide as early as possible and to monitor them closely during follow-up.

Author affiliations: Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Hospital Clinic of Barcelona; Institut Clinic of Neurosciences, IDIBAPS, SGR-1119 and Department of Psychiatry and Psychobiology, University of Barcelona (Drs Sanchez-Gistau, Castro-Fornieles, and Baeza); Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental CIBERSAM, Madrid (Drs Sanchez-Gistau, Baeza, Arango, González-Pinto, de la Serna, Parellada, Paya, Llorente, and Castro-Fornieles); Department of Psychiatry of Hospital Santiago Apóstol, University of the Basque Country, Vitoria (Dr González-Pinto); Adolescent Unit, Department of Psychiatry of Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Drs Arango, Parellada, and Llorente); Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, (Dr Graell); and Child and Adolescent Mental Health Unit, Department of Psychiatry and Psychology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Dr Paya), Spain.

Potential conflicts of interest: The authors report no financial or other relationship relevant to the subject of this article.

Funding/support: This study was supported by a grant from the Carlos III Institute of Health, Spanish Department of Health, Cooperative Research Thematic Network (RETICS)-G03/032 and the Spanish Ministry of Science and Innovation, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM; by the Generalitat de Catalunya to the Child Psychiatry and Psychology Group (2009 SGR 1119); and by the Alicia Koplowitz Foundation.

Acknowledgments: The authors thank study participants and their families.

REFERENCES

- Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(3):247–253.
- Radomsky ED, Haas GL, Mann JJ, et al. Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Am J Psychiatry*. 1999;156(10):1590–1595.
- Fenton WS, McGlashan TH, Victor BJ, et al. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 1997;154(2):199–204.
- Flanagan P, Compton MT. A comparison of correlates of suicidal ideation prior to initial hospitalization for first-episode psychosis with prior research on correlates of suicide attempts prior to initial treatment seeking. *Early Interv Psychiatry*. 2012;6(2):138–144.
- Harvey SB, Dean K, Morgan C, et al. Self-harm in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2008;192(3):178–184.
- Pompili M, Serafini G, Innamorati M, et al. Suicide risk in first episode psychosis: a selective review of the current literature. *Schizophr Res*. 2011;129(1):1–11.
- Dutta R, Murray RM, Allardyce J, et al. Early risk factors for suicide in an epidemiological first episode psychosis cohort. *Schizophr Res*. 2011;126(1–3):11–19.
- Castro-Fornieles J, Baeza I, de la Serna E, et al. Two-year diagnostic stability in early-onset first-episode psychosis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52(10):1089–1098.
- Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, et al. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of ICD-10 diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(2):183–193.
- Veen ND, Selten JP, Schols D, et al. Diagnostic stability in a Dutch psychosis incidence cohort. *Br J Psychiatry*. 2004;185(6):460–464.
- Henry LP, Amminger GP, Harris MG, et al. The EPPIC follow-up study of first-episode psychosis: longer-term clinical and functional outcome 7 years after index admission. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(6):716–728.
- Tohen M, Khalsa HM, Salvatore P, et al. Two-year outcomes in first-episode psychotic depression: the McLean-Harvard First-Episode Project. *J Affect Disord*. 2012;136(1–2):1–8.
- Barrett EA, Sundet K, Faerden A, et al. Suicidality before and in the early phases of first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2010;119(1–3):11–17.
- Clarke M, Whitty P, Browne S, et al. Suicidality in first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2006;86(1–3):221–225.
- Robinson J, Cotton S, Conus P, et al. Prevalence and predictors of suicide attempt in an incidence cohort of 661 young people with first-episode psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009;43(2):149–157.
- Addington J, Williams J, Young J, et al. Suicidal behaviour in early psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109(2):116–120.
- Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, et al. Suicidal behaviour and mortality in first-episode psychosis: the OPUS trial. *Br J Psychiatry suppl*. 2007;191(51):s140–s146.
- Fedyszyn IE, Robinson J, Matyas T, et al. Temporal pattern of suicide risk in young individuals with early psychosis. *Psychiatry Res*. 2010;175(1–2):98–103.
- Melle I, Johannessen JO, Friis S, et al. Course and predictors of suicidality over the first two years of treatment in first-episode schizophrenia spectrum psychosis. *Arch Suicide Res*. 2010;14(2):158–170.
- Nordentoft M, Jeppesen P, Abel M, et al. OPUS study: suicidal behaviour, suicidal ideation and hopelessness among patients with first-episode psychosis: one-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry suppl*. 2002;181:s98–s106.
- Verdoux H, Liraud F, Gonzales B, et al. Predictors and outcome characteristics associated with suicidal behaviour in early psychosis: a two-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;103(5):347–354.
- Bakst S, Rabinowitz J, Bromet EJ. Antecedents and patterns of suicide behavior in first-admission psychosis. *Schizophr Bull*. 2010;36(4):880–889.
- González-Pinto A, Aldama A, González C, et al. Predictors of suicide in first-episode affective and nonaffective psychotic inpatients: five-year follow-up of patients from a catchment area in Vitoria, Spain. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(2):242–247.
- Robinson J, Harris MG, Harrigan SM, et al. Suicide attempt in first-episode psychosis: a 7.4 year follow-up study. *Schizophr Res*. 2010;116(1):1–8.
- Uphthegrove R, Birchwood M, Ross K, et al. The evolution of depression and suicidality in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(3):211–218.
- Barrett EA, Sundet K, Faerden A, et al. Suicidality in first episode psychosis is associated with insight and negative beliefs about psychosis. *Schizophr Res*. 2010;123(2–3):257–262.
- Crumlish N, Whitty P, Kamali M, et al. Early insight predicts depression and attempted suicide after 4 years in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;112(6):449–455.
- Jarbin H, Von Knorring AL. Suicide and suicide attempts in adolescent-onset psychotic disorders. *Nord J Psychiatry*. 2004;58(2):115–123.
- Falcone T, Mishra L, Carlton E, et al. Suicidal behavior in adolescents with first-episode psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010;4(1):34–40.
- Castro-Fornieles J, Parellada M, González-Pinto A, et al. CAFEPS group. The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results. *Schizophr Res*. 2007;91(1–3):226–237.
- Lindenmayer JP, Czobor P, Alphas L, et al. InterSePT Study Group. The InterSePT scale for suicidal thinking reliability and validity. *Schizophr Res*. 2003;63(1–2):161–170.
- Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. US Department of Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976:218–222.
- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6(4):278–296.
- Brent DA, Perper JA, Moritz G, et al. Psychiatric risk factors for adolescent suicide: a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(3):521–529.
- Shaffer D, Fisher P. The epidemiology of suicide in children and young adolescents. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1981;20(3):545–565.
- Posner K, Oquendo MA, Gould M, et al. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2007;164(7):1035–1043.
- Hollingshead AB, Redlich FC. Social class and mental illness: a community study. 1958. *Am J Public Health*. 2007;97(10):1756–1757.
- Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1982;8(3):470–484.

39. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, et al. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(11):1228–1231.
40. Peralta V, Cuesta MJ. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr*. 1994;22:171–177.
41. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133(5):429–435.
42. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children–Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(7):980–988.
43. Wechsler D. *Manual of the Wechsler Intelligence Scale for Children, revised (WISC-IVr)*. New York, NY: Psychological Corporation; 1974. Madrid, Spain: Spanish adaptation TEA Ediciones; 2001.
44. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd edition (WAIS-III). Administration and Scoring Manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1997. Madrid, Spain: Spanish adaptation TEA Ediciones; 2003.
45. Dutta R, Murray RM, Hotopf M, et al. Reassessing the long-term risk of suicide after a first episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(12):1230–1237.
46. Hetrick S, Merry S, McKenzie J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD004851.
47. Sánchez-Gistau V, Colom F, Mané A, et al. Atypical depression is associated with suicide attempt in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120(1):30–36.
48. Carballo JJ, Harkavy-Friedman J, Burke AK, et al. Family history of suicidal behavior and early traumatic experiences: additive effect on suicidality and course of bipolar illness? *J Affect Disord*. 2008;109(1–2):57–63.
49. Johnson BA, Brent DA, Bridge J, et al. The familial aggregation of adolescent suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;97(1):18–24.
50. Brent DA, Melhem N. Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*. 2008;31(2):157–177.

Editor's Note: We encourage authors to submit papers for consideration as a part of our Focus on Childhood and Adolescent Mental Health section. Please contact Karen D. Wagner, MD, PhD, at kwagner@psychiatrist.com.

4.2. Estudi II “La dimensió afectiva de la psicosi d’inici precoç i la seva relació amb el suïcidi”

A l’igual que en l’estudi anterior, s’adjuntarà seguit d’aquest apartat 4.2 , l’article on es troba la descripció detallada dels resultats de l’estudi.

A continuació i de forma breu i resumida es descriuran els principals resultats d’aquest estudi :

4.2.1 Antecedents premòrbids i diagnòstic DSM-IV als 12 mesos.

Més de 60% de la mostra complia criteris per un trastorn premòrbid (22,1% trastorns de l’espectre ansiós, 6,3% trastorns depressius i 38,9% trastorns relacionats amb el neurodesenvolupament). Com a "trastorns relacionats amb neurodesenvolupament " es van incloure una sèrie d’alteracions en el desenvolupament premòrbides com : trastorns del llenguatge, trastorns motors, trastorns d’aprenentatge, TDAH i trastorns de l’eliminació. La prevalença dels trastorns del neurodesenvolupament en la mostra va ser la següent: 16,8% trastorns del llenguatge, 8,4% trastorns motors, 11,6% problemes d’aprenentatge, el 12,7% TDAH i 12,7% enuresi primària .

Donada la dificultat d’establir un diagnòstic definitiu durant l’episodi agut, es va considerar el diagnòstic dels 12 mesos: 24 trastorn bipolar, 47 esquizofrènia, 7 trastorn esquizoafectiu, 11 psicosi no especificada i 6 trastorn depressiu amb característiques psicòtiques.

4.2.2. Prevalença de símptomes afectius durant la fase prodròmica i la fase aguda

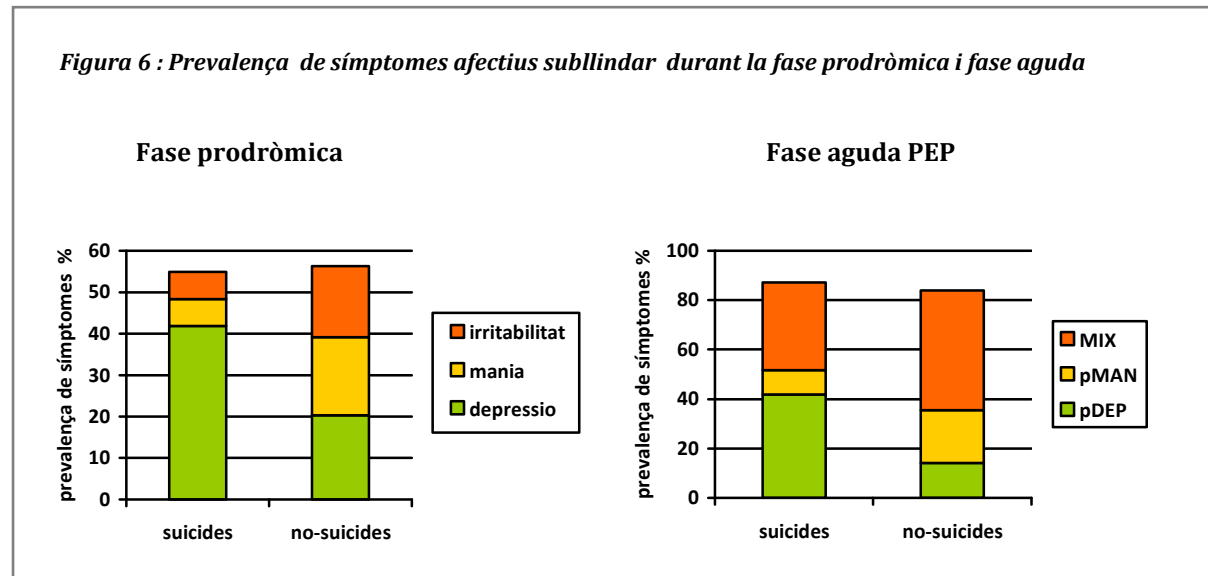
Cinquanta-tres pacients (55,8%) van presentar símptomes afectius clínicament rellevants durant la fase prodròmica. D’aquests, gairebé el 50% van ser depressius, el 26,4% maníacs, i 24,5% irritabilitat. Vuit d’aquests subjectes també complien tots els criteris del DSM-IV per un trastorn depressiu major sense símptomes psicòtics, un per un trastorn d’adaptació amb estat d’ànim depressiu i altres dos per episodi de hipomania. La durada mitjana dels símptomes afectius prodròmics va ser 90,23 dies (SD 132,00).

Durant l’episodi psicòtic agut, 22 pacients (23,2%) van presentar símptomes depressius purs, 39 (41,1%) símptomes mixtos, i 18 (18,9%) símptomes maníacs.

4.2.3. Comparació dels símptomes afectius en fase prodròmica i fase aguda entre pacients amb i sense tendència suïcida

Vuit subjectes van intentar suïcidar-se durant la fase prodròmica. Trenta-un pacients (32,6%) van presentar algun tipus de tendència suïcida durant els primers 12 mesos després de l'episodi agut, dels quals el 64,5% van presentar tendència suïcida greu.

La prevalença del tipus de símptomes afectius en fase prodròmica i en fase aguda entre pacients amb i sense tendència suïcida està descrita en la següent figura (figura 6):



Nota: MIX: símptomes mixtes (HDRS i YMRS > 14) ; pDEP: símptomes depressius purs (HDRS > 14 i YMRS < 15); pMAN : símptomes maníacs purs (YMRS > 14 i HDRS < 15); Suïcides : inclou puntuacions de la CGI-SS de 2 a 5 (desitjos, idees, plans e intents)

Tal i com també es descriu en la taula que es mostra a continuació, els pacients amb tendència suïcida durant el període d'estudi comparats amb els que no presentaven tendència suïcida, presentaven més simptomatologia depressiva tant en la fase prodròmica com en la fase aguda (41,9% vs 20,3%; $X^2 = 4,91$; $p = 0,04$ i 41,9% vs 14,1%; $X^2 = 9,11$; $p = 0,004$, respectivament)

La comparació de les variables sociodemogràfiques i clíniques entre pacients amb i sense tendència suïcida es mostra en la següent taula (taula 8)

Taula 8 : Comparació pacients amb i sense tendència suïcida durant el seguiment

	pacients suïcides (N=31)	pacients no-suïcides (N=64)	X ² t	P
Socio-demogràfiques: Gènere(masculí) (N,%)	17(54,8)	46(71,9)	2,71	0,11
Edat, anys (m, SD)	15,00(2,04)	15,69(1,57)	1,80	0,08
SES (m, SD)	2,58(1,23)	2,63(1,29)	0,15	0,87
Història familiar (n, %) Trastorn afectiu	15(48,4)	22(34,4)	1,72	0,26
Trastorn psicòtic	10(32,3)	18(28,1)	0,17	0,81
Antecedents que precedeixen PEP:				
Edat primer contacte salut mental (m, SD)	12,24(3,91)	11,46(4,20)	0,47	0,75
Trastorns premòrbids (n, %)				
- Tr. Relacionats amb el neurodesenvolupament	13(41,9)	20(31,3)	0,82	0,67
- Trastorns ansietat	6(19,4)	14(21,9)	0,08	0,77
- Trastorns depressius	5 (16,1)	4(6,3)	0,97	0,64
Síntomes afectius prodròmics (n, %)	17(54,8)	36 (56,3)	0,17	0,88
-Depressius	13(41,9)	13(20,3)	4,91	0,04
-Maníacs	2(6,5)	12(18,8)	2,51	0,13
-Irritabilitat	2(6,5)	11(17,2)	2,01	0,21
Durada símptomes afectius prodròmics (dies) (m,SD)	96,17(88,96)	72,52(79,48)	-1,29 ^b	0,22
Variables clíniques de l'episodi agut				
DUP (dies) (m, SD)	79,10(53,38)	61,16(56,74)	-2,08 ^c	0,02
Funcionament global (m, SD) cGAS	37,06(11,48)	31,63(16,42)	-1,65	0,10
Prevalença de símptomes afectius (n/%)	27(84,4)	54(84,4)	1,12	0,76
- depressius purs	13 (41,9)	9(14,1)	9,11	0,004
- Mixtes	11(35,5)	31(48,4)	1,42	0,27
-maníacs purs	3(9,7)	14(21,4)	2,11	0,16
Severitat símptomes psicòtics (m, SD)				
- PANSS positiva	21,39(5,26)	24,65(6,53)	2,40	0,02
- PANSS negativa	19,06(7,45)	19,89(9,66)	0,39	0,79
Severitat símptomes afectius (m, SD)				
- HDRS ₂₁	21,81(9,63)	12,24(3,91)	-2,62	0,01
- YOUNG	12,52(7,21)	19,67(11,40)	3,19	0,002

Nota: ^a trastorns relacionats amb el neurodesenvolupament (TDAH, trastorns de la eliminació, trastorns motors i del llenguatge i aprenentatge ^b log- transformation (m/SD) 1,79 (0,45) vs 1,60(0,50) ^c log- transformation (m/SD) 1,76 (0,39) vs 1,54(0,51)

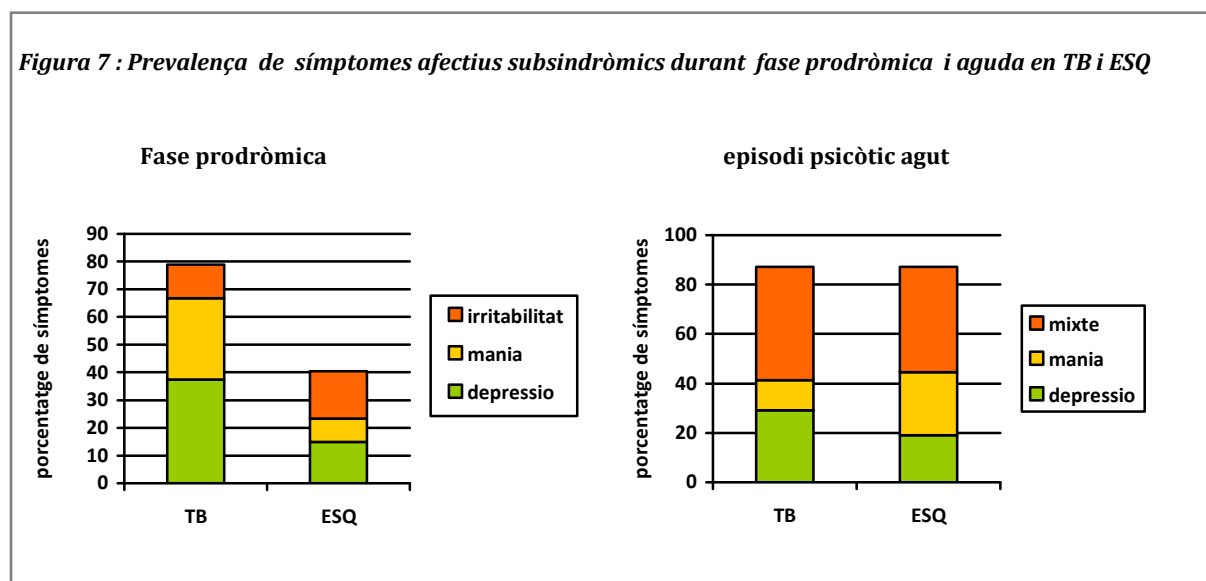
En l'anàlisi de regressió no es van incloure com a covariables les puntuacions de HDRS i YMRS per problemes d'inter-relació amb la variable categòrica que mesurava els símptomes afectius. Alhora, la PANSS positiva es va correlacionar fortament i de manera significativa amb la YMRS (Pearson $r = 0,59$, $p < 0,000$); en canvi, només va mostrar una correlació baixa i no significativa amb la HDRS (Pearson $r = 0,10$, $p = 0,33$). També es va trobar una correlació baixa però significativa entre la HDRS i la PANSS negativa (Pearson $r = 0,22$, $p = 0,02$).

Per avaluar la independència de la associació dels símptomes afectius en fase prodròmica i en fase aguda amb suïcidi, en el model de regressió es van incloure com a covariables: DUP, PANSS positiva i cGAS a més de la edat i sexe. Després de l'anàlisi, sol els símptomes depressius en fase aguda van romandre associats a suïcidi (OR= 4,75; 95% CI, 1,59-15,13, $p=0,005$). No obstant això, els símptomes prodròmics depressius van mostrar una associació pròxima a la significació estadística (OR=2,55; 95% CI, 1,01-7,19, $p=0,07$).

La repetició de l'anàlisi però amb tendència suïcida severa com a variable depenent va reproduir les mateixa associació amb símptomes depressius en fase aguda (OR=3,71; 95% CI, 1,23-11,22, $p=0,02$).

4.3.3. Comparació dels símptomes premòrbids, prodròmics i de fase aguda entre pacients amb diagnòstic de ESQ i TB

La prevalença dels tipus de símptomes afectius en fase prodròmica i en fase aguda està descrita en la següent figura



Nota: MIX: símptomes mixtes (HDRS i YMRS > 14); pDEP: símptomes depressius purs (HDRS > 14 i YMRS < 15); pMAN: símptomes maníacs purs (YMRS > 14 i HDRS < 15);

Tal i com també es pot observar en la taula que es mostra a continuació, els TB presentaven més símptomes afectius prodròmics que els ESQ (83,3 % vs 42% ; X^2 10,74; $p < 0,000$) . Concretament , més símptomes maníacs (29,2 % vs 8,5% ; X^2 5,17; $p = 0,04$) i depressius (41,7 % vs 17,7% ; X^2 5,09; $p = 0,04$) En canvi, durant l'episodi agut ,els dos diagnòstics no van diferir pel que fa a la prevalença o el tipus de símptomes afectius

Taula 9 : Comparació de les variables clíniques entre pacients amb diagnòstic d'ESQ i TB

	TB (N=24)	ESQ (N=47)	X^2/t	<i>p</i>
Socio-demogràfiques: Gènere(masculí) (N,%)	16(66,7)	34(72,3)	0,24	0,78
Edat, anys (m, SD)	15,67(1,57)	15,28(2,02)	0,49	0,39
SES (m, SD)	2,46(1,02)	2,79(1,39)	-1,02	0,31
Història familiar (n, %) Trastorns afectius	12 (50)	14(29,8)	2,79	0,08
Trastorns psicòtics	7(29,2)	14(29,8)	0,003	0,95
Antecedents que precedeixen PEP:				
Edat primer contacte salut mental (m, SD)	11,75(4,42)	11,12(4,38)	0,49	0,64
Trastorns premòrbids (n, %)				
- Tr. relacionats amb el neurodesenvolupament	8(33,3)	20(42,6)	0,58	0,60
- Trastorns ansietat	4(16,7)	10(21,3)	0,21	0,75
- Trastorns depressius	3(12,5)	2(4,0)	1,86	0,31
Símptomes afectius prodròmics (n, %)	20(83,3)	20(42,2)	10,74	0,001
-Depressius	10(41,7)	8(17,7)	5,09	0,04
-Maníacs	7(29,2)	4(8,5)	5,17	0,04
-Irritabilitat	3(12,5)	8(17,0)	0,24	0,73
Durada símptomes afectius prodròmics (dies) (m,SD)	74,00(89,57)	90,20(89,26)	-0,73	0,57
Variables clíniques de l'episodi agut :				
DUP(m, SD)	61,71(58,72)	73,57(56,72)	-0,63 ^c	0,41
cGAS (m, SD)	32,33(15,87)	33,32(16,26)	-0,24	0,80
prevalença símptomes afectius (n, %)	21(87,5)	40(85,1)	0,78	0,54
-depressius purs	7(29,2)	9(19,1)	0,91	0,37
-Mixtes	11(45,8)	19(40,4)	0,19	0,80
-maníacs purs	3(12,5)	12(25,5)	1,61	0,24
Severitat símptomes psicòtics (m, SD) - PANSS positiva	24,33(7,13)	23,04(5,57)	0,83	0,40
- PANSS negativa	17,46(9,81)	21,57(8,49)	-1,83	0,08
Severitat símptomes afectius (m, SD) - HDRS	20,00(11,17)	16,98(7,07)	1,39	0,23
- YOUNG	20,67(16,36)	15,93(7,93)	1,64	0,19

Nota: ^a trastorns relacionats amb el neurodesenvolupament (TDAH, trastorns de la eliminació, motors, llenguatge i aprenentatge ^b log- transformation (m/SD) 1,59 (0,52) vs 1,71(0,51) ^c log- transformation (m/SD) 1,58(0,47) vs 1,65(0,50)

Es van incloure en el model de regressió com a variables independents : les variables demogràfiques (edat i sexe) , els símptomes afectius en fase prodròmica , els símptomes negatius (PANSS-) i la història familiar de trastorn afectiu. Després de l'anàlisi multivariant només els símptomes afectius prodròmics van resultar de forma significativa més freqüents en TB que en ESQ (OR = 7,56, IC 95%, 2,06-27,47, p = 0,002).

4.3.4. Comparació de les característiques clíniques entre pacients amb edat d'inici a la infantesa i a la adolescència

En la següent taula es poden observar les característiques clíniques segons l'edat d'inici del PEP: menor de 13 o inici a la infantesa (COP) i major de 12 o inici a l'adolescència (AOP).

Taula 10 : Diferència entre antecedents premòrbids, símptomes afectius i psicòtics, tendència suïcida i diagnòstics segons edat d'inici

	Pacients <13 anys (N=8)	Pacients >12 anys (N=87)	X ²	p
Gènere(masculí) (N,%)	5(62,5)	58(66,7)	0,81	1
Antecedents que precedeixen PEP:				
Trastorns premòrbids(n, %)				
- Trastorns relacionats amb el neurodesenvolupament	5(62,5)	32(36,8)	0,16	0,25
- Trastorns d'ansietat	6(19,4)	14(21,9)	0,26	0,35
- Trastorns depressius	0	6(6,9)	0,99	0,1
Símtomes afectius prodròmics (n, %)				
-Depressius	1(12,5)	25(28,7)	0,29	0,43
-Maníacs	1(12,5)	13(14,9)	0,84	1
-Irritabilitat	2(25)	11(12,6)	0,66	0,30
Variables clíniques de l'episodi agut:				
Prevalença de símptomes afectius (n/%)				
- depressius purs	0	22(25,3)	0,23	0,19
- Mixtes	3(37,5)	39(44,8)	0,97	1
-maníacs purs	3(37,5)	14(16,1)	0,30	0,15
Severitat símptomes psicòtics (m, SD)				
- PANSS positiva	20,25(5,06)	23,87(6,34)	1,56	0,12
- PANSS negativa	20,13(9,86)	19,54(8,94)	-0,17	0,86
DSM-IV diagnòstic als 12 mesos(n/%)				
- Esquizofrènia	6(75)	41(65,1)	0,57	0,70
- Trastorn Bipolar	2(25)	22(34,9)		
Tendència suïcida ^b				
Tendència suïcida severa ^c	3(37,5)	28(32,2)	0,76	0,51
	3(37,5)	17(19,5)	0,26	0,35

^bTendència Suïcida : Puntuació CGI-SS de 2 a 5 ^c tendència suïcida severa : Puntuació de CGI-SS entre 4 i 5 (idees/plans e intents

4.3.5 .PDF de l'article II

"The affective dimension of early-onset psychosis and its relationship with suicide" V. Sanchez-Gistau, Baeza I, Arango C, González-Pinto A, de la Serna E, Parellada M, Graell M, Paya B, Llorente C, Castro-Fornieles J. Publicat on line en *Journal of Child Psychology and Psychiatry* (IF: 5.66)

The affective dimension of early-onset psychosis and its relationship with suicide

Vanessa Sanchez-Gistau,^{1,2,3} Inmaculada Baeza,^{1,2,3} Celso Arango,^{2,4}
Ana González-Pinto,^{2,5} Elena de la Serna,² Mara Parellada,^{2,4} Montserrat Graell,⁶
Beatriz Paya,^{2,7} Cloe Llorente,^{2,4} and Josefina Castro-Fornieles^{1,2,3}

¹Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Hospital Clinic of Barcelona, Institute Clinic of Neurosciences, University of Barcelona, Barcelona and 2009-SGR-1119, Generalitat de Catalunya, Barcelona; ²Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental (CIBERSAM), Madrid; ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona; ⁴Adolescent Unit, Department of Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ⁵Department of Psychiatry, Hospital Santiago Apóstol, EHU/University of the Basque Country, Vitoria; ⁶Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid; ⁷Child and Adolescent Mental Health Unit, Department of Psychiatry and Psychology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

Background: The affective dimension has scarcely been studied in early-onset psychosis. Our aims were to investigate the prevalence and type of affective symptoms in the prodromal and acute phases of early-onset psychosis and to examine their relationship with suicide. We also sought to establish whether the presence of premorbid antecedents or the presence of affective symptoms during the prodromal and acute phase might predict a later diagnosis of bipolar disorder (BP) or schizophrenia (SZ). **Method:** Participants were 95 youths, aged 9–17 years, experiencing a first episode of a psychotic disorder (FEP) according to DSM-IV criteria. Prodromal affective symptoms in the year prior to the onset of full-blown psychosis were assessed by means of the K-SADS. Affective symptoms during the acute episode were evaluated using the Hamilton Depression Rating Scale and the Young Mania Rating Scale. Suicidality was assessed during the acute episode and at 6 and 12 months. **Results:** Half of the patients experienced affective symptoms during the prodrome, with depressive symptoms being the most frequently reported. During the acute episode, 23.2% presented depressive, 41.4% mixed and 18.9% manic symptoms. After logistic regression analysis, only the presence of depressive symptoms was significantly associated with suicidality during the 12 months following the FEP. Neither early premorbid antecedents nor the prevalence or type of affective symptoms during the FEP predicted a diagnosis of BP or SZ at 12 months. However, both depressive and manic prodromal symptoms were associated with a later diagnosis of BP. **Conclusions:** The FEP of both SZ and BP is preceded by an identifiable prodromal phase. Early detection programs should target young people at clinical risk for the extended psychosis phenotype. The high prevalence of affective symptoms during the early phases of psychosis may encourage clinicians to identify and treat them in order to prevent suicide behaviour. **Keywords:** Psychosis, suicidality, depression.

Introduction

The Kraepelinian dichotomy, which establishes a categorical division between affective and nonaffective psychoses, has dominated research and clinical practice for many years. However, advances in molecular genetics over the last decade have shown overlapping findings in the neurobiological basis of schizophrenia (SZ) and bipolar disorder (BP) (Moskvina et al., 2009; Purcell et al., 2009). These findings have challenged the categorical division of psychoses, leading to calls for a dimensional approach to the classification of disorders (Demjaha et al., 2009). In the new DSM-5, SZ and BP spectrum disorders continue to appear in separate categories (American Psychiatric Association, 2013). However, the inclusion of a dimensional assessment of psychotic disorders has represented a great step forward (Tandon et al., 2013). Although affective symptoms have not been included in Criterion A for schizophrenia spectrum category, the depression and mania dimensions can now be scored in terms of severity following the

definitions of the Clinician-Rated dimensions of Psychosis Symptom Severity in Section III of DSM 5. Section III includes conditions for further study, as the scientific evidence currently available is not enough to support widespread use. Therefore, studying the interaction between affective and psychotic dimensions, regardless of DSM diagnosis, is now a thriving area of research (Keshavan et al., 2011; Tamminga et al., 2014).

The study of emotional dysfunction in psychosis has mainly focused on depressive symptoms. In fact, it has been suggested that depression may be an independent dimension of psychotic illness (Hafner et al., 2005), one that is not influenced by treatment or psychotic symptoms. In studies with adult psychotic samples, depressive symptoms have been reported to be especially prominent in the early stages of the illness, that is, in the prodrome (Fusar-Poli et al., 2013) and in the first episode of psychosis (FEP) (Romm et al., 2010; Uptegrove et al., 2010), with rates ranging between 17% and 80% depending on the criteria used to define depression. The recognition of depression as a predominant feature in the early stages of psychosis is important

Conflict of interest statement: No conflicts declared.

© 2014 Association for Child and Adolescent Mental Health.

Published by John Wiley & Sons Ltd, 9600 Garsington Road, Oxford OX4 2DQ, UK and 350 Main St, Malden, MA 02148, USA

because of its relationship with suicide risk (Pompili et al., 2011), which is at its highest during this period (Dutta et al., 2010). Mixed symptoms have also been associated with suicidal behaviour (Goldstein et al., 2012; Gonzalez-Pinto et al., 2004). However, the dichotomized categorization of affective and nonaffective psychosis and the previous narrow DSM-IV criteria for a mixed episode, which did not contemplate concurrence with psychotic symptoms, have confined the study of mixed symptoms to BP. Subsequently, aside from the research on depressive symptoms, very few FEP studies (Aspiazu et al., 2010; Peralta & Cuesta, 2009; Salvatore et al., 2007) have investigated whether other affective dimensions such as mania or mixed states are prominent in the acute phase or are associated with suicidality.

The presence of affective symptoms during the prodrome and the first acute episode of the extended psychosis continuum has been even less studied in the context of early-onset psychosis. Findings from the very few studies focusing on the prodromal phase of both early-onset mania (psychotic and nonpsychotic) and SZ have reported a symptomatic overlap, suggesting that both subthreshold affective and psychotic symptoms are potentially identifiable prior to the full-blown syndrome (Correll et al., 2007). In addition, even before the appearance of subthreshold prodromal symptoms, premorbid neurodevelopmental abnormalities and a broad range of psychopathological symptoms have been described in early-onset psychosis of both affective and nonaffective types (Cannon et al., 2001; Conus et al., 2010; Hollis, 2003). With regard to the acute phase, some early-onset psychosis studies have reported high rates of depressive symptoms (Remschmidt & Theisen, 2012). However, the prevalence of other affective symptoms such as mixed symptoms, and their relationship with suicide, has not been examined.

A previous study by our group (Sanchez-Gistau et al., 2013) found that 12.4% of early-onset FEP patients attempted suicide during the first two years following the FEP, with the majority of attempts (10.9% of the total sample) occurring during the first 12 months. Based on these findings, we chose the same period for the present study. Our primary aim was to investigate the prevalence and type of affective symptoms in the prodromal and acute phases of early-onset FEP, and to examine their relationship with suicide. In addition, we sought to determine whether premorbid antecedents or type of affective symptoms during the prodromal and acute phases might predict a later diagnosis of BP or SZ.

Method

Participants

The data were collected as part of the CAFEPS (Child and Adolescent First Episode Psychosis Study), a multicentre, longitudinal, and naturalistic study

(Castro-Fornieles et al., 2007) which was approved by the Ethical Review Boards at each participating hospital. One hundred and ten patients aged between 9 and 17 years were recruited from six different child and adolescent psychiatry departments in Spain between March 2003 and November 2005. All patients were in their FEP, defined as the presence of positive psychotic symptoms such as delusions or hallucinations (scores above 4 on items P1 or P3 of the PANSS) for fewer than six months at baseline assessment. Exclusion criteria were: presence of a concomitant Axis I disorder at the time of evaluation that might account for the psychotic symptoms (such as substance-induced psychoses, autistic spectrum disorders, post-traumatic stress disorder, or acute stress disorder), mental retardation, neurological disorders, history of head trauma with loss of consciousness, and pregnancy.

Assessments

After obtaining written informed consent from patients and their parents or legal guardians, a comprehensive assessment was conducted by clinically experienced psychologists or psychiatrists. Each clinical assessment of parents and children was administered on the same day by a single clinician. The rater was the same for each patient at baseline and follow-up. The complete clinical assessment included:

Socio-demographic features and early antecedents

Socioeconomic status (SES) was estimated using the Hollingshead-Redlich index (Hollingshead & Redlich, 2007). Information on history of psychiatric disorders among first- and second-degree relatives was obtained through direct interview with the parents.

The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime version (K-SADS-PL; Kaufman et al., 1997), administered separately to parents and youth, was used to confirm the current diagnosis of a psychotic disorder at admission and the presence of premorbid disorders according to DSM-IV criteria. Therefore, current and past disorders were based on summary ratings which include all sources of information (parents, children, school and clinical charts).

Prodromal affective symptoms

The presence of proximal prodromal affective symptoms, that is, during the year prior to the onset of full-blown psychosis (Conus et al., 2008), was determined by scoring the depressive and mania items in the Diagnostic Screening Interview of the K-SADS-PL on a 0–3 point scale (0 ‘no information’, 1 ‘symptom not present’, 2 ‘subthreshold levels of symptoms, and 3 ‘threshold criteria’). In order to incorporate subsyndromal symptoms, patients had to reach at

least a 'subthreshold' level of symptoms on one or more of the depression or mania items. Symptoms were grouped as either depressive (depressive mood, anhedonia, and apathy) or manic (elation, decreased need to sleep, increased goal activity and racing thoughts). As the symptom of irritability is included in both depressive and manic screening diagnoses, patients presenting irritability without any other depressive or manic symptom were considered separately. This resulted in three categories of prodromal affective symptoms: depression, irritability and mania. Symptom duration till the onset of full-blown psychosis was also recorded.

Clinical characteristics of the acute psychotic episode

Duration of untreated psychosis (DUP) was defined as the interval in days between the first noted psychotic symptom and the start of treatment at the mental health service.

Severity of psychotic symptoms was assessed using the validated Spanish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS; Peralta & Cuesta, 1994), while functional impairment was assessed by means of the Children's Global Assessment Scale (CGAS; Shaffer et al., 1983).

Affective symptoms were assessed using the Young Mania Rating Scale (YMRS; Young, Biggs, Ziegler, & Meyer, 1978) and the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS₂₁; Hamilton, 1967). To include milder forms of affective symptoms, a cut-off score of 15, representing clinical judgment of 'at least moderate symptoms', was established. Following standard operational criteria (Tohen et al., 2009), patients presenting HDRS scores above 14 were considered to manifest pure depressive symptoms if their YMRS score was less than 15, and to manifest mixed symptoms when their YMRS score was greater than 14. Conversely, patients scoring more than 14 on the YMRS and less than 15 on the HDRS were regarded as presenting pure manic symptoms.

Suicidality

Suicidality was assessed using the Clinical Global Impression for Severity of Suicidality (CGI-SS; Lindenmayer et al., 2003). The CGI-SS assesses the global severity of suicidality on a five-point scale: 1- not at all suicidal, 2- mildly suicidal, 3- moderately suicidal, 4- severely suicidal, and 5- attempted suicide. A consensus was reached among clinicians, who assigned a score of 2 when the patient expressed a mild wish to die, 3 when the patient expressed a moderate wish to die, 4 in the case of ideation or plans to attempt suicide, and 5 when a suicide attempt was confirmed. Suicide attempt was defined as 'a self-destructive act with some degree of intent to end one's life requiring medical attention' (Posner, Oquendo, Gould, Stanley, & Davies, 2007).

Patients were assessed at intake and at 6 and 12 months of follow-up. Patients reporting suicide attempts during the prodromal phase or scoring between 2 and 5 on the CGI-SS at intake or during follow-up were considered to be suicidal. We defined severe suicidality as presenting suicidal ideas, plans or attempts (scores of 4 and 5 on the CGI-SS).

Statistical analyses

For the first study objective, the sample was divided into suicidal and nonsuicidal patients, examining differences in clinical data across the two groups. Chi-square statistics with Yates' correction and Fisher's exact test were used to compare percentages of discrete variables, while the Student's *t* test was used to compare continuous variables. Because of the skewed nature of DUP and the duration of prodromal affective symptoms these variables were logarithmically transformed to normalize them for the analysis. To test the independence of the relationship between affective symptoms and suicidality, clinical variables that were significant at $p < .10$ in the univariate analysis were entered as covariates in a multiple binary logistic regression analysis, with suicidal status as the dependent variable. The same procedure was performed considering severe suicidality (CGI-SS scores between 4 and 5) as the dependent variable.

With regard to the second study objective, we only included patients with a definite diagnosis of BP or SZ at 12 months. The two diagnostic groups were compared following the same statistical approach described above. Significance was set at $p < .05$. All *p* values were two-tailed. Odds ratios (OR) and confidence intervals (CI) were also calculated so as to determine the independent contribution of the study outcome variables.

Results

Characterization of the sample

More than half of patients were male (66.3%), 30% had a family history of psychosis and 50% were among the lowest SES levels (I and II). The mean age of the sample was 15.5 ± 1.8 years; and only eight patients were under 13 years (childhood-onset schizophrenia). Characteristics of childhood and adolescent-onset psychosis patients are shown in online supplementary Table S1.

Of the 95 patients included, 76 (80%) required hospitalization during their FEP. Given the difficulty of establishing a definitive diagnosis in the acute episode (Castro-Fornieles et al., 2011), the most accurate DSM-IV diagnosis at 12 months was taken. This yielded the following distribution for the sample: 24 bipolar disorder, 47 schizophrenia, 7 schizoaffective disorder, 11 psychosis not otherwise specified and 6 depressive disorder with psychotic features.

With regard to early antecedents, more than 60% of the sample fulfilled criteria for a premorbid disorder (22.1% anxiety spectrum disorders, 6.3% depressive disorders and 38.9% neurodevelopmental related disorders). Under 'neurodevelopmental related disorders', we included a number of premorbid developmental abnormalities such as language disorders, motor disorders, learning disabilities, ADHD and elimination disorders.

Prevalence of early neurodevelopmental disorders in the sample was as follows: 16.8% language disorders, 8.4% motor disorders, 11.6% learning disabilities, 12.7% ADHD and 12.7% primary enuresis during toddlerhood. Nearly 60% of subjects had had contact with mental health services prior to the first full-blown psychotic episode: 61.4% during the premorbid stage and 38.4% during the prodromal phase.

Prevalence of affective symptoms during the prodromal and acute phases

Fifty-three subjects (55.8%) reported clinically significant affective symptoms during the prodromal phase. Among subjects reporting prodromal affective symptoms, nearly 50% presented depressive symptoms, 26.4% manic symptoms, and 24.5% irritability. Eight of these subjects also fulfilled all DSM-IV criteria for a major depressive disorder without psychotic features, while two met the criteria for an adjustment disorder with depressive mood and a further two the criteria for a hypomanic episode. The mean duration of prodromal affective symptoms was 90.23 days (*SD* 132.00). During the acute psychotic episode, 22 subjects (23.2%) presented pure depressive symptoms, 39 (41.1%) mixed symptoms and 18 (18.9%) manic symptoms. Only 17.8% of the whole sample did not suffer clinically relevant affective symptoms during the prodromal or acute phase.

Comparison of affective symptoms during the prodromal and acute phases between suicidal and nonsuicidal patients

Eight subjects attempted suicide during the prodromal phase. Thirty-one patients (32.6%) presented suicidality during the first 12 months after psychosis onset, of whom 64.5% presented severe suicidality. Among subjects presenting severe suicidality, 60% attempted suicide during the follow-up period.

When suicidal and nonsuicidal patients were compared at the univariate level (Table 1), they did not differ in prevalence or duration of affective prodromal symptoms. However, these groups did differ in the type of prodromal affective symptoms, with depression being significantly more prevalent in the suicidal group. With regard to the acute episode, suicidal subjects were more likely to present longer DUP, more pure depressive symptoms, and lower scores on the PANNS positive subscale than were

nonsuicidal patients. Suicidal subjects also scored higher on both the HDRS and YMRS.

To evaluate the independency of the association between suicidality and depressive symptoms in both prodromal and acute phase, variables showing a p value $<.10$ in univariate analysis were included as covariates in the regression model: PANNS positive, DUP and GAF in addition to age and gender. Due to inter-correlation with the categorical variables measuring affective symptoms, HDRS and YMRS scores were not included in the logistic regression analysis. PANSS positive scores were strongly and significantly correlated with YMRS scores (Pearson $r = .59$, $p < .000$), but showed only a low and nonsignificant correlation with HDRS scores (Pearson $r = .10$, $p = .33$). A low, yet significant correlation was found between the PANSS negative and HDRS scores (Pearson $r = .22$, $p = .02$).

After multivariate analysis only depression during the acute episode was significantly associated with suicidal behaviour (OR = 4.75; 95% CI, 1.59–15.13, $p = .005$). However, prodromal depressive symptoms showed an association that approached significance (OR = 2.55; 95% CI, 1.01–7.19, $p = .07$).

Repeating the analysis with severe suicidality as the dependent variable reproduced the association with depressive symptoms during the acute phase (OR = 3.71; 95% CI, 1.23–11.22, $p = .02$).

Comparison of clinical characteristics during prodromal, prodromal and acute phases between bipolar disorder and schizophrenia

As can be seen in Table 2, the univariate analysis did not show differences in the prevalence of antecedents preceding the acute phase of SZ or BP. However, while prodromal affective symptoms were reported significantly more often by patients with BP than by those with a diagnosis of SZ, the groups did not differ in terms of the prevalence or type of affective symptoms during the acute episode. In addition, there was a trend towards a significant difference between groups with regard to the prevalence of a family history of affective disorders and the severity of negative symptoms during the acute phase.

To test the independence of the relationship between prodromal affective symptoms and BD, family history of affective disorder and PANSS negative score were included as covariates in the logistic regression model. After the multivariate analysis only prodromal affective symptoms were significantly more frequent in BP as opposed to SZ (OR = 7.56; 95% CI, 2.06–27.47, $p = .002$).

Discussion

While acknowledging the methodological disparity between studies that have measured prodromal affective symptoms, the high prevalence of such symptoms among our sample is consistent with

Table 1 Comparison of socio-demographic and clinical variables between suicidal and nonsuicidal groups

	Suicidal Subjects (<i>N</i> = 31)	Nonsuicidal subjects (<i>N</i> = 64)	χ^2 t	<i>p</i>
Socio-demographic				
Gender (male; <i>N</i> , %)	17 (54.8)	46 (71.9)	2.71	.11
Age (<i>M</i> , <i>SD</i>)	15.00 (2.04)	15.69 (1.57)	1.80	.08
SES (<i>M</i> , <i>SD</i>)	2.58 (1.23)	2.63 (1.29)	0.15	.87
Family history (<i>n</i> , %)				
Affective disorder	15 (48.4)	22 (34.4)	1.72	.26
Psychotic disorder	10 (32.3)	18 (28.1)	0.17	.81
Antecedents preceding FEP				
Age at first contact (<i>M</i> , <i>SD</i>)	12.24 (3.91)	11.46 (4.20)	0.47	.75
Premorbid disorders (<i>n</i> , %)				
Neurodevelopmental related disorders ^a	13 (41.9)	20 (31.3)	0.82	.67
Anxiety spectrum disorders	6 (19.4)	14 (21.9)	0.08	.77
Depressive disorders	5 (16.1)	4 (6.3)	0.97	.64
Prodromal affective symptoms (<i>n</i> , %)				
Depressive	13 (41.9)	13 (20.3)	4.91	.04
Manic	2 (6.5)	12 (18.8)	2.51	.13
Irritability	2 (6.5)	11 (17.2)	2.01	.21
Duration of prodromal affective symptoms (days; <i>M</i> , <i>SD</i>)	96.17 (88.96)	72.52 (79.48)	-1.29 ^b	.22
Clinical FEP variables				
DUP (days; <i>M</i> , <i>SD</i>)	79.10 (53.38)	61.16 (56.74)	-2.08 ^c	.02
Global functioning (<i>M</i> , <i>SD</i>) cGAS	37.06 (11.48)	31.63 (16.42)	-1.65	.10
Prevalence of affective symptoms (<i>n</i> /%)				
pure depressive	13 (41.9)	9 (14.1)	9.11	.004
Mixed	11 (35.5)	31 (48.4)	1.42	.27
Pure manic	3 (9.7)	14 (21.4)	2.11	.16
Psychotic symptoms severity (<i>M</i> , <i>SD</i>)				
PANSS positive	21.39 (5.26)	24.65 (6.53)	2.40	.02
PANSS negative	19.06 (7.45)	19.89 (9.66)	0.39	.79
Affective symptoms severity (<i>M</i> , <i>SD</i>)				
HDRS ₂₁	21.81 (9.63)	12.24 (3.91)	-2.62	.01
YOUNG	12.52 (7.21)	19.67 (11.40)	3.19	.002

Suicidal subjects, Subjects scoring higher than 2 in Clinical Impression Global Scale of Suicidality (CGI-SS); SES, socioeconomic status; DUP, duration of Untreated Psychoses; c-GAS, Children Global Assessment Scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; HDRS₂₁, Hamilton Depression Rating Scale.

^aNeurodevelopmental related disorders: (Attention Deficit hyperactivity Disorder, elimination disorders, motor, language and learning disabilities).

^blog-transformation (mean/*SD*) 1.79 (0.45) versus 1.60 (0.50).

^clog-transformation (mean/*SD*) 1.76 (0.39) versus 1.54 (0.51).

rates reported in both early- and adult-onset studies (Andriopoulos, Ellul, Skokou, & Beratis, 2011; Correll et al., 2007; Upthegrove et al., 2010). More than half of our patients experienced subsyndromal or syndromal affective symptoms in the proximal prodrome to full-blown psychosis, with depressive symptoms being the most commonly reported. The fact that DUP was shorter than the duration of prodromal affective symptoms supports the notion that disturbances in emotional regulation appear before psychotic symptoms (Birchwood, 2003; Hafner & an der Heiden, 1999). However, this finding should be interpreted with caution, as only patients with a DUP of less than six months were included. Indeed, we focused only on the proximal prodrome near full psychosis onset, and only the screening symptoms for mania and depression on the K-SADS were included as prodromal affective symptoms. The focus on the proximal prodrome, however, improves the reliability of the

retrospective information provided by both parents and youth.

Our finding that 64.3% of subjects had clinically significant depressive symptoms (23.2% pure and 41.1% mixed) in the acute phase is concordant with the notion that depressive symptoms are a salient characteristic of acute psychosis (Romm et al., 2010). It should also be noted that neither PANSS positive nor PANSS negative scores were strongly correlated with HDRS scores. This low correlation suggests that the severity of depressive symptoms is not directly related to the severity of either negative or positive psychotic symptoms (Birchwood, 2003; Upthegrove et al., 2010), thus supporting the hypothesis of an affective dimension in psychosis, at least in the acute phase.

In line with the review by Pompili et al., (2011) we found that depressive symptoms during the prodromal and, especially, the acute phase increase the risk of presenting suicidal behaviour during the first

Table 2 Comparison of socio-demographic and clinical variables between BP and SZ

	Bipolar (<i>N</i> = 24)	Schizophrenia (<i>N</i> = 47)	χ^2/t	<i>p</i>
Socio-demographic				
Gender (male; <i>N</i> , %)	16 (66.7)	34 (72.3)	.24	.78
Age (<i>M</i> , <i>SD</i>)	15.67 (1.57)	15.28 (2.02)	.49	.39
SES (<i>M</i> , <i>SD</i>)	2.46 (1.02)	2.79 (1.39)	-1.02	.31
Family history (<i>n</i> , %)				
Affective disorder	12 (50)	14 (29.8)	2.79	.08
Psychotic disorder	7 (29.2)	14 (29.8)	.003	.95
Antecedents preceding FEP				
Age at first contact (<i>M</i> , <i>SD</i>)	11.75 (4.42)	11.12 (4.38)	.49	.64
DSM-IV Premorbid disorders (<i>n</i> , %)				
Neurodevelopmental related disorders ^a	8 (33.3)	20 (42.6)	58	.60
Anxiety spectrum disorders	4 (16.7)	10 (21.3)	21	.75
Depressive disorders	3 (12.5)	2 (4.0)	1.86	.31
Prodromal affective symptoms (<i>n</i> , %)				
Depressive	20 (83.3)	20 (42.2)	10.74	.001
Manic	10 (41.7)	8 (17.7)	5.09	.04
Irritability	7 (29.2)	4 (8.5)	5.17	.04
Duration of prodromal affective symptoms (<i>m</i> , <i>SD</i>) ^b	3 (12.5)	8 (17.0)	.24	.73
	74.00 (89.57)	90.20 (89.26)	-.73 ^b	.57
Clinical FEP variables				
DUP (<i>M</i> , <i>SD</i>)	61.71 (58.72)	73.57 (56.72)	-.63 ^c	.41
cGAS (<i>M</i> , <i>SD</i>)	32.33 (15.87)	33.32 (16.26)	-24	.80
Affective symptoms				
Pure depressive	21 (87.5)	40 (85.1)	.78	.54
Mixed	7 (29.2)	9 (19.1)	.91	.37
Pure manic	11 (45.8)	19 (40.4)	.19	.80
Psychotic symptoms severity (<i>M</i> , <i>SD</i>)	3 (12.5)	12 (25.5)	1.61	.24
PANSS positive	24.33 (7.13)	23.04 (5.57)	.83	.40
PANSS negative	17.46 (9.81)	21.57 (8.49)	-1.83	.08
Affective symptoms severity (<i>M</i> , <i>SD</i>)				
HDRS	20.00 (11.17)	16.98 (7.07)	1.39	.23
YOUNG	20.67 (16.36)	15.93 (7.93)	1.64	.19

SES, socio economic status; DUP, duration of untreated psychoses; c-GAS, Children Global Assessment Scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; YMRS, Young Mania Rating Scale; HDRS₂₁, Hamilton Depression Rating Scale.

^aNeurodevelopmental related disorders: (Attention Deficit hyperactivity Disorder, elimination disorders, motor language and learning disabilities).

^bLog-transformation (mean/*SD*) 1.59 (0.52) versus 1.71 (0.51).

^cLog-transformation (mean/*SD*) 1.58 (0.47) versus 1.65 (0.50).

year after psychosis onset. By contrast, we found no association between suicidality and mixed symptoms. The finding that mixed symptoms were the most common affective symptoms accompanying early-onset FEP (41% of the whole sample) is novel. Although there are no other early-onset psychosis studies with which to compare our findings, our results suggest that 'psychosis with mixed symptoms' constitutes a frequent clinical picture in childhood and adolescence that is not only confined to the BP. However, while the new DSM-5 criteria do allow for a diagnosis of mixed episode with psychotic features, the 'mixed features specifier' is still restricted to the BP category. Similarly, although the depression and mania dimensions can now be rated within SZ spectrum disorders it could be argued that the mixed dimension might also be considered when encoding early-onset psychotic presentations of both SZ and BP.

Furthermore, the fact that, in the present study, neither the type nor severity of affective and positive psychotic symptoms differed between the diagnostic groups suggests that the presence of affective or

positive symptoms per se is not a good predictor of a later diagnosis of BP or SZ. Regarding negative symptoms, patients with SZ scored higher than those with BP on the PANSS negative subscale. Although the difference did not reach statistical significance, this tendency is in accordance with studies reporting a higher level of negative symptoms in patients with SZ as compared with other types of psychoses (Lyne et al., 2012). Our findings therefore support that a dimensional diagnostic and treatment approach might be more appropriate for addressing the heterogeneity of symptoms in a FEP (Barch et al., 2013).

With regard to the antecedents preceding the FEP, only a higher prevalence of prodromal affective symptoms was able to distinguish between BP and SZ. Notably, nearly 43% of SZ presented affective symptoms in the year preceding the full-blown psychosis, with depressive symptoms being the most common. While this is quite a high prevalence it nonetheless contrasts with the findings for BP. The vast majority of BP reported prodromal affective symptoms for the same period, with a high

proportion of both subthreshold depressive and manic symptoms. Subthreshold prodromal manic symptoms therefore seem to be more specific to a BP pathway than to a SZ pathway (Bechdolf et al., 2012).

As noted in a recent review by Arango and colleagues (Arango, Fraguas, & Parellada, 2014), previous findings from the CAFEPS study showed that early-onset SZ and BP both present more developmental impairments such as premorbid cognitive impairment, poor premorbid functioning, more obstetric complications and more neurological soft signs than do controls. Here, in addition, we report that early premorbid psychopathological antecedents did not differentiate between diagnostic subtypes. However, when patients are stratified by age, while adolescent-onset subjects showed rates of neurodevelopment-related disorders of 35%, childhood-onset subjects presented rates of more than 60%. Indeed, 75% of childhood-onset subjects were diagnosed with SZ. The low number of childhood-onset patients may mean that the study is underpowered to make further comparisons and conclusions. Nonetheless, the exploratory analysis is concordant with findings from childhood-onset SZ studies which have demonstrated that childhood-onset subjects are more neurodevelopmentally compromised than adolescent-onset subjects (Rapoport & Gogtay, 2011).

Together, these findings suggest that the two disorders seem to share a similar pattern of developmental abnormalities, which are nonetheless more severe when the onset of psychosis occurs in childhood. Furthermore, our results add evidence in support of the existence of developmental precursors and early heterogeneous psychopathology years before the onset of the proximal prodrome to both the first schizophrenia episode (Cornblatt et al., 2003) and the first psychotic mania episode (Conus et al., 2008). The substantial overlap of symptoms in the premorbid and prodromal phases also suggests that early identification programs should seek to detect not only the prepsychotic phase of SZ but also the premanic phase of BP (Correll et al., 2007).

This study has certain methodological limitations that need to be considered when interpreting the results. First, the relatively modest sample size may be underpowered to detect associations and large effects. In addition, some of the observed associations have wide confidence intervals and require replication. Second, prodromal affective symptoms were not assessed using a standardized instrument and the clinicians who conducted the assessments were not blind to study outcomes. Third, mood state was defined by operational criteria using the YMRS and HDRS₂₁ rather than DSM-IV criteria, which are more restrictive, especially for defining mixed episodes. In support of our approach, the inclusion of patients with milder forms of affective symptoms has

been demonstrated to be clinically important (Dodd et al., 2010). Regarding the measurement of suicidality, although the CGI-SS has not been validated in child and adolescent subjects and its reliability was not tested, information about suicide was carefully recorded not only during the interviews by asking patients and parents but also by reviewing medical records when available. Finally, some points should be considered regarding the generalization of the findings. First, our findings may not be generalizable to BP or depressive disorder without psychotic features. Second, given the limited number of childhood-onset subjects, our findings are mainly addressed to adolescent-onset FEP. Furthermore, the fact that 80% of patients were in an in-patient unit when they were recruited may represent a bias towards inclusion of more severe cases, which may impede the generalization of conclusions to less severe cases.

Despite these methodological limitations, which in part are a consequence of the scarcity of early-onset FEP studies, our data nonetheless provide valuable 'real world' clinical information about early-onset FEP, including all types of psychosis, with assessment taking place very soon after psychosis onset and with patients following naturalistic treatment. As already noted, there are no studies of early-onset FEP focusing on the affective dimension of psychoses, aside from depression, with which to compare our findings. The present study therefore aims to generate hypotheses and facilitate future research with larger samples, especially with regard to the role of mixed symptoms in early-onset psychosis.

Our results may have clinical implications. The finding that affective symptoms frequently precede and accompany early-onset FEP highlights the importance of their being accurately assessed, regardless of DSM categories of psychotic disorders. Patients presenting depressive symptoms in the prodromal or acute phase have a worse prognosis in terms of suicidality, with close follow-up being needed in order to prevent the major complication of psychotic illness. Our results, therefore, should encourage clinicians to use the dimensional assessment in Section III of DSM 5 to capture the severity of affective symptoms and their evolution during the follow-up to individualize treatment and minimize negative outcomes in psychotic patients. Finally, if future studies confirm that mixed symptoms are the most salient affective symptoms during FEP in early-onset patients, then this may influence the treatment approach taken by clinicians.

Supporting information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1. Comparison of clinical variables between childhood and adolescent – onset of first episode psychosis.

Acknowledgements

Funding for this study was provided by the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III, European Regional Development Fund (ERDF), Cooperative Research Thematic Network (RETICS)-G03/032, Alicia Koplowitz Foundation, the Government of Catalonia (2009SGR1119) and Madrid Regional Government (S2010/BMD-2422 AGES).

The authors would like to thank the study participants and their families. The authors have declared

that they have no potential or competing conflicts of interest.

Correspondence

Vanessa Sanchez-Gistau, Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Institute Clinic of Neurosciences, Hospital Clínic Universitari, Villarroel, 170, Barcelona 08036, Spain; Email: vgistau@clinic.cat

Key points

- Affective symptoms are frequent in the early stages of early-onset psychoses, with only 17.8% of patients not experiencing affective symptoms during the prodromal or acute phase.
- Mixed symptoms were highly prevalent during FEP, but only depressive symptoms were associated with suicidal behaviour. Early detection and treatment of depressive symptoms in the early stages might improve outcomes in terms of suicidal behaviour.
- The presence or type of affective symptoms during the FEP did not predict a later diagnosis of BP or SZ. However, BP were more likely to manifest depressive and manic symptoms during the prodromal phase.
- A dimensional symptomatic approach in both the prodromal and acute phases of early-onset psychosis might be more appropriate.

References

- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Andriopoulos, I., Ellul, J., Skokou, M., & Beratis, S. (2011). Suicidality in the "prodromal" phase of schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, *52*, 479–485.
- Arango, C., Fraguas, D., & Parellada, M. (2014). Differential Neurodevelopmental Trajectories in Patients With Early-onset Bipolar and Schizophrenia Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, *40*, 138–46.
- Aspiazu, S., Mosquera, F., Ibanez, B., Vega, P., Barbeito, S., Lopez, P., ... & Gonzalez-Pinto, A. (2010). Manic and depressive symptoms and insight in first episode psychosis. *Psychiatry Research*, *178*, 480–486.
- Barch, D.M., Bustillo, J., Gaebel, W., Gur, R., Heckers, S., Malaspina, D., ... & Carpenter, W. (2013). Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: Relevance to DSM-5. *Schizophrenia Research*, *150*, 15–10.
- Bechdolf, A., Ratheesh, A., Wood, S.J., Tecic, T., Conus, P., Nelson, B., ... & McGorry, P.D. (2012). Rationale and first results of developing at-risk (prodromal) criteria for bipolar disorder. *Current Pharmaceutical Design*, *18*, 358–375.
- Birchwood, M. (2003). Pathways to emotional dysfunction in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *182*, 373–375.
- Cannon, M., Walsh, E., Hollis, C., Kargin, M., Taylor, E., Murray, R.M., & Jones, P.B. (2001). Predictors of later schizophrenia and affective psychosis among attendees at a child psychiatry department. *British Journal of Psychiatry*, *178*, 420–426.
- Castro-Fornieles, J., Baeza, I., de la Serna, E., Gonzalez-Pinto, A., Parellada, M., Graell, M., ... & Arango, C. (2011). Two-year diagnostic stability in early-onset first-episode psychosis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *52*, 1089–1098.
- Castro-Fornieles, J., Parellada, M., Gonzalez-Pinto, A., Moreno, D., Graell, M., Baeza, I., ... & Arango, C. (2007). The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): Design and baseline results. *Schizophrenia Research*, *91*, 226–237.
- Conus, P., Ward, J., Hallam, K.T., Lucas, N., Macneil, C., McGorry, P.D., & Berk, M. (2008). The proximal prodrome to first episode mania—a new target for early intervention. *Bipolar Disorders*, *10*, 555–565.
- Conus, P., Ward, J., Lucas, N., Cotton, S., Yung, A.R., Berk, M., & McGorry, P.D. (2010). Characterisation of the prodrome to a first episode of psychotic mania: Results of a retrospective study. *Journal of Affective Disorders*, *124*, 341–345.
- Cornblatt, B.A., Lencz, T., Smith, C.W., Correll, C.U., Auther, A.M., & Nakayama, E. (2003). The schizophrenia prodrome revisited: A neurodevelopmental perspective. *Schizophrenia Bulletin*, *29*, 633–651.
- Correll, C.U., Penzner, J.B., Frederickson, A.M., Richter, J.J., Auther, A.M., Smith, C.W., ... & Cornblatt, B.A. (2007). Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: Evidence in support of a bipolar mania prodrome. *Schizophrenia Bulletin*, *33*, 703–714.
- Demjaha, A., Morgan, K., Morgan, C., Landau, S., Dean, K., Reichenberg, A., ... & Dazzan, P. (2009). Combining dimensional and categorical representation of psychosis: The way forward for DSM-V and ICD-11? *Psychological Medicine*, *39*, 1943–1955.
- Dodd, S., Kulkarni, J., Berk, L., Ng, F., Fitzgerald, P.B., de Castella, A.R., ... & Berk, M. (2010). A prospective study of the impact of subthreshold mixed states on the 24-month clinical outcomes of bipolar I disorder or schizoaffective disorder. *Journal of Affective Disorders*, *124*, 22–28.
- Dutta, R., Murray, R.M., Hotopf, M., Allardyce, J., Jones, P.B., & Boydell, J. (2010). Reassessing the long-term risk of suicide after a first episode of psychosis. *Archives of General Psychiatry*, *67*, 1230–1237.
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rossler, A., Schultze-Lutter, F., ... & Yung, A. (2013). The psychosis high-risk state: A comprehensive state-of-the-art review. *Journal of the American Medical Association Psychiatry*, *70*, 107–120.

- Goldstein, T.R., Ha, W., Axelson, D.A., Goldstein, B.I., Liao, F., Gill, M.K., ... & Birmaher, B. (2012). Predictors of Prospectively Examined Suicide Attempts Among Youth With Bipolar Disorder: Predictors of Suicide Attempts. *Archives of General Psychiatry*, *69*, 1–10.
- Gonzalez-Pinto, A., Aldama, A., Pinto, A.G., Mosquera, F., Perez de Heredia, J.L., Ballesteros, J., & Gutierrez, M. (2004). Dimensions of mania: Differences between mixed and pure episodes. *European Psychiatry*, *19*, 307–310.
- Hafner, H., & an der Heiden, W. (1999). The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: The ABC and WHO studies. *European Archives Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *249*, 14–26.
- Hafner, H., Maurer, K., Trendler, G., der an Heiden, W., Schmidt, M., & Konnecke, R. (2005). Schizophrenia and depression: Challenging the paradigm of two separate diseases—a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophrenia Research*, *77*, 11–24.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal Social Clinical Psychology*, *6*, 278–296.
- Hollingshead, A.B., & Redlich, F.C. (2007). Social class and mental illness: A community study. 1958. *American Journal of Public Health*, *97*, 1756–1757.
- Hollis, C. (2003). Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: Diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *British Journal of Psychiatry*, *182*, 37–44.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., ... & Ryan, N. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children—Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *36*, 980–988.
- Keshavan, M.S., Morris, D.W., Sweeney, J.A., Pearlson, G., Thaker, G., Seidman, L.J., ... & Tamminga, C. (2011). A dimensional approach to the psychosis spectrum between bipolar disorder and schizophrenia: The Schizo-Bipolar Scale. *Schizophrenia Research*, *133*, 250–254.
- Lindenmayer, J.P., Czobor, P., Alphas, L., Nathan, A.M., Anand, R., Islam, Z., & Chou, J.C. (2003). The InterSePT scale for suicidal thinking reliability and validity. *Schizophrenia Research*, *63*, 161–170.
- Lyne, J., O'Donoghue, B., Owens, E., Renwick, L., Madigan, K., Kinsella, A., ... & O'Callaghan, E. (2012). Prevalence of item level negative symptoms in first episode psychosis diagnoses. *Schizophrenia Research*, *135*, 128–133.
- Moskvina, V., Craddock, N., Holmans, P., Nikolov, I., Pahwa, J.S., Green, E., ... & O'Donovan, M.C. (2009). Gene-wide analyses of genome-wide association data sets: Evidence for multiple common risk alleles for schizophrenia and bipolar disorder and for overlap in genetic risk. *Molecular Psychiatry*, *14*, 252–260.
- Peralta, V., & Cuesta, M.J. (1994). Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Españolas Neurología y Psiquiatría*, *22*, 171–177.
- Peralta, V., & Cuesta, M.J. (2009). Characterization of affective domains within the nonaffective psychotic disorders. *Schizophrenia Research*, *111*, 61–69.
- Pompili, M., Serafini, G., Innamorati, M., Lester, D., Shrivastava, A., Girardi, P., & Nordentoft, M. (2011). Suicide risk in first episode psychosis: A selective review of the current literature. *Schizophrenia Research*, *129*, 1–11.
- Posner, K., Oquendo, M.A., Gould, M., Stanley, B., & Davies, M. (2007). Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): Classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *American Journal of Psychiatry*, *164*, 1035–1043.
- Purcell, S.M., Wray, N.R., Stone, J.L., Visscher, P.M., O'Donovan, M.C., Sullivan, P.F., & Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, *460*, 748–752.
- Rapoport, J.L., & Gogtay, N. (2011). Childhood-onset schizophrenia: Support for a progressive neurodevelopmental disorder. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *29*, 251–258.
- Remschmidt, H., & Theisen, F. (2012). Early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology*, *66*, 63–69.
- Romm, K.L., Rossberg, J.I., Berg, A.O., Barrett, E.A., Faerden, A., Agartz, I., ... & Melle, I. (2010). Depression and depressive symptoms in first episode psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *198*, 67–71.
- Salvatore, P., Khalsa, H.M., Hennen, J., Tohen, M., Yurgelun-Todd, D., Casolari, F., ... & Baldessarini, R.J. (2007). Psychopathology factors in first-episode affective and non-affective psychotic disorders. *Psychiatry Research*, *41*, 724–736.
- Sanchez-Gistau, V., Baeza, I., Arango, C., Gonzalez-Pinto, A., de la, S.E., Parellada, M., ... & Castro-Fornieles, J. (2013). Predictors of suicide attempt in early-onset, first-episode psychoses: A longitudinal 24-month follow-up study. *Journal of Clinical Psychiatry*, *74*, 59–66.
- Shaffer, D., Gould, M.S., Brasic, J., Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H., & Aluwahlia, S. (1983). A children's global assessment scale (CGAS). *Archives of General Psychiatry*, *40*, 1228–1231.
- Tamminga, C.A., Ivleva, E.I., Keshavan, M.S., Pearlson, G.D., Clementz, B.A., Witte, B., ... & Sweeney, J.A. (2014). Clinical Phenotypes of Psychosis in the Bipolar and Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *American Journal of Psychiatry*, *40*, 131–137.
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D., Bustillo, J., Gur, R., Heckers, S., ... & Carpenter, W.T., Jr (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*, *150*, 3–10.
- Tohen, M., Frank, E., Bowden, C.L., Colom, F., Ghaemi, S.N., Yatham, L.N., ... & Berk, M. (2009). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disorder*, *11*, 453–473.
- Uptegrove, R., Birchwood, M., Ross, K., Brunett, K., McCollum, R., & Jones, L. (2010). The evolution of depression and suicidality in first episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *122*, 211–218.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., & Meyer, D.A. (1978). A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *British Journal Psychiatry*, *133*, 429–435.

Accepted for publication: 1 September 2014

DISCUSSIO

5. DISCUSIO

Tal i com àmpliament s'ha comentat en la introducció, hi ha una manca d'estudis en PEP d'inici precoç comparat amb estudis en PEP adults . La incidència de la psicosi d'inici precoç es menor (Remschmidt and Theisen, 2012), hi ha escassos estudis longitudinals i els que hi ha disponibles, son majoritàriament de mostres reduïdes (Clemmensen et al., 2012; Vyas et al., 2011). Per tant volem destacar en primer lloc, la rellevància de l'estudi CAFEPS , que es tracta de l'estudi amb un mostra de psicosi d'inici recent (DUP <6 mesos) més gran, incloent tot tipus de psicosi , amb un tractament naturalístic i un disseny prospectiu que inclou avaluacions periòdiques estructurades realitzades per psiquiatres o psicòlegs amb experiència en l'avaluació i tractament de pacients en edats infanto-juvenils mitjançant una bateria complerta d'instruments estandaritzats .

El fet que no hi hagi estudis previs amb els què comparar de forma específica els nostres resultats , fa que la discussió es centri en gran part en les troballes dels estudis longitudinals de PEP adults.

En resposta a la nostra primera hipòtesi en l'estudi I , vàrem trobar que un 12,4% dels pacients van realitzar algun IS durant els dos primers anys de seguiment. Aquesta taxa , per tant, està en el rang alt de les taxes reportades per estudis d'adults amb el mateix període de seguiment (Melle et al., 2010; Bertelsen et al., 2007; Verdoux et al., 2001). D'altra banda, el fet que la majoria dels IS es produïssin durant el primer any amb una prevalença de gairebé un 11%, també és consistent amb la literatura prèvia d'adults on s'informa que les taxes de IS són especialment altes en el primer any després de l'inici de la psicosi (Pompili et al., 2011; Dutta et al., 2010).

A l'igual que altres estudis com el TIPS (*Early Intervention in First Episode*) en PEP d'edats entre 18 a 65 anys a Noruega (Melle et al., 2010) i el EEPIC (*Early Psychosis Prevention and Intervention Centre*) en adults joves de 15 a 24 a Austràlia (Fedyszyn et al., 2010) , vàrem classificar els pacients segons nivells de risc suïcida en el moment de cada avaluació. En concordança amb els esmentats estudis, la prevalença de pacients amb un nivell més alt de risc suïcida va ser major durant l'episodi agut, disminuint dràsticament al cap d'un any i augmentant lleugerament de nou als dos anys de seguiment. A més, estudis en PEP adults amb seguiment més llargs, també han informat que el risc de suïcidi es manté més enllà dels 7 anys després de l'episodi agut (Robinson et al., 2010). Per tant, els nostres resultats també suggereixen que el risc de suïcidi en psicosi d'inici precoç, segueix essent un repte important pels clínics més enllà del segon any de seguiment (Dutta et al., 2010) .

En quant als factors de risc per IS, les nostres troballes són altament consistents amb estudis prospectius previs en adults, en els quals els predictors més potents per a futurs IS van ser els relacionats amb la conducta suïcida prèvia (Verdoux et al., 2001; Nordentoft et al., 2002; Clarke et al.,

2006;Gonzalez-Pinto et al., 2007;Bertelsen et al., 2007;Melle et al., 2010;Robinson et al., 2010;Bakst et al., 2010b(Falcone et al., 2010;Jarbin and Von Knorring, 2004) i els símptomes depressius (Falcone et al., 2010;Robinson et al., 2010;Upthegrove et al., 2010;Bakst et al., 2010a;Barrett et al., 2010b;Gonzalez-Pinto et al., 2007;Bertelsen et al., 2007;Clarke et al., 2006;Jarbin and Von Knorring, 2004;Addington et al., 2004).

En concordança també amb l'estudi TIPS , de disseny similar al nostre, haver estat classificat com a alt risc suïcida en el moment agut (és a dir pacients que manifestaven idees, plans o presentaven un intent de suïcidi en el moment de l'avaluació basal) va predir realitzar IS durant el seguiment(Melle et al., 2010). En quant a la depressió, la gravetat dels símptomes i el tractament amb antidepressius es van associar amb un alt risc de suïcidi a l'inici de l'estudi. Tot i la controvèrsia generada respecte a la relació entre el tractament antidepressiu i el risc de suïcidi en adolescents(Hetrick et al., 2007;Brent and Birmaher, 2004), la explicació més plausible a la nostra troballa seria que els pacients més propensos a ser tractats amb antidepressius eren els que tenien simptomatologia depressiva més severa, la qual cosa, com hem comentat està associada a alt risc suïcida. No podem per tant concloure cap causalitat entre antidepressius i suïcidi.

També vàrem explorar altres factors de risc no tan consistents entre els estudis de PEP adults com: major DUP, consum de substàncies, severitat de la simptomatologia psicòtica i major *insight* sense trobar associacions significatives amb la conducta suïcida. En quan a la manca d'associació amb la DUP, s'ha de tenir en compte que una DUP > 6 mesos es va considerar un criteri d'exclusió, pel què la nostra mostra era força homogènia i exclouïa per tant els subjectes més crònics. Tampoc vàrem trobar associació amb el consum de tòxics. La informació era obtinguda per entrevista amb el menor per una banda i els pares per l'altra. Al no realitzar anàlisi d'orina per la recerca de tòxics de forma sistematitzada, no es pot excloure que els pacients hagin minimitzat el seu consum o bé que els pares no siguin conscients dels hàbits dels seus fills. Respecte la severitat de la simptomatologia psicòtica, l'associació de IS amb els símptomes positius o negatius en mostres de PEP adultes ha mostrat resultats inconsistents entre els estudis(Robinson et al., 2010;Bertelsen et al., 2007;Verdoux et al., 2001). Per altra banda , la majoria coincideixen que el risc de suïcidi no varia en funció de si un individu té un diagnòstic d'ESQ o psicosis espectre afectiu. En la nostra mostra, ni la gravetat de la simptomatologia psicòtica positiva o negativa ni el subtipus diagnòstic van ser predictors de IS , el que porta a la conclusió que tant els símptomes positius i negatius com el diagnòstic categorial tenen un valor predictiu molt limitat en relació als IS, tant en mostres d'inici a edat adulta com d'inici precoç(Gonzalez-Pinto et al., 2011;Robinson et al., 2010;Dutta et al., 2010;Bakst et al., 2010b;Clarke et al., 2006;Jarbin and Von Knorring, 2004). Finalment, malgrat la relació descrita entre depressió, insight i suïcidi en alguns estudis(Schwartz-Stav et al., 2006;Crumlish et al., 2005), nosaltres, a l'igual

que altres(Flanagan and Compton, 2012;Bakst et al., 2010b), sol vàrem trobar una associació no ajustada de major *insight* amb més alt risc suïcida a l'episodi agut i durant el seguiment.

Tal com s'ha comentat fins ara, el risc suïcida és més prevalent durant el període que envolta el primer episodi fins al primer any de seguiment.(Pompili et al., 2011). Alhora, a part de la conducta suïcida prèvia, la simptomatologia depressiva està fortament vinculada al risc de suïcidi. En base a que la majoria dels IS en el nostre estudi es van realitzar durant el primer any, en el segon estudi vàrem escollir el període comprés entre la fase prodròmica proximal i els 12 primers mesos de seguiment per estudiar aquesta associació amb més profunditat.

A pesar de la disparitat metodològica entre els estudis que han mesurat els símptomes afectius prodròmics, l'alta prevalença d'aquests símptomes en la nostra mostra és consistent amb les taxes reportades tant per estudis de psicosis d'inici a edat adulta(Andriopoulos et al., 2011;Upthegrove et al., 2010) com d'inici precoç(Correll et al., 2007). Més de la meitat dels nostres pacients van experimentar símptomes afectius subsindròmics durant la fase prodròmica proximal, essent els símptomes depressius els més freqüents. El fet que la DUP fos més curta que la durada dels símptomes afectius prodròmics, dóna suport a la idea que les alteracions en la regulació emocional apareixen abans dels símptomes psicòtics (Birchwood et al., 2005;Hafner et al., 2005a). No obstant això, de nou aquest resultat s'ha d'interpretar amb cautela, ja que només es van incloure pacients amb una DUP de menys de sis mesos. A més en aquest estudi, ens centrem només en el pròdrom proximal, i només els símptomes *d'screening* per la mania i la depressió de la K-SADS es van incloure com a símptomes afectius prodròmics. L'enfocament en el pròdrom proximal però, té la avantatge que millora la fiabilitat de la informació retrospectiva proporcionada pels pares i els joves.

La nostra troballa de que el 64.3% dels subjectes presentava símptomes depressius clínicament significatius (23,2% purs i el 41,1% mixtes) en la fase aguda és concordant amb la idea que els símptomes depressius són una característica destacada de la psicosis aguda (Romm et al., 2010). També cal assenyalar que ni les puntuacions de la PANSS negativa ni de la PANSS positiva van ser fortament correlacionades amb les puntuacions de la HDRS. Aquesta baixa correlació suggereix que la severitat dels símptomes depressius no està directament relacionada amb la gravetat dels símptomes psicòtics negatius o positius (Upthegrove et al., 2010;Birchwood, 2003), recolzant així la hipòtesi d'una dimensió afectiva en la psicosis, almenys en la fase aguda.

Tal i com havíem hipotetitzat, vàrem trobar que els símptomes depressius durant la fase prodròmica i sobretot en la fase aguda, augmentaven el risc de presentar tendència suïcida durant el primer any després de l'inici de la psicosis. Per contra, no vàrem trobar associació

entre la tendència suïcida i els símptomes mixtos. En canvi el fet que els símptomes mixtos fossin els símptomes afectius més comuns acompanyant el PEP d'inici precoç (41% de la mostra total) va ser inesperada i alhora, és una troballa novedosa que necessita replicació. Per tant, si es confirmés en futurs estudis, els nostres resultats suggeririen que "la psicosis amb símptomes mixtes" constitueix un quadre clínic freqüent en la infància i l'adolescència, que no només es limita al TB. No obstant això, mentre que els nous criteris del DSM-5 si permeten un diagnòstic d'episodi mixt amb símptomes psicòtics, l'especificador "característiques mixtes" encara està restringit a la categoria de TB. De la mateixa manera, encara que les dimensions de depressió i mania ara poden ser codificades dins dels trastorns de l'espectre ESQ, es podria discutir i argumentar també en futurs estudis, si la dimensió mixta també hauria de ser considerada quan es codifica la severitat de les dimensions psicopatològiques en totes les presentacions psicòtiques d'inici precoç i no sol de TB.

A més, en el present estudi, el fet que, ni el tipus ni la gravetat dels símptomes afectius, ni psicòtics positius durant episodi agut diferissin entre els dos diagnòstics, també suggereix que la presència de símptomes afectius o positius per se, no és un bon predictor d'un diagnòstic posterior de TB o ESQ, al menys en early-onset PEP. Pel que fa als símptomes negatius, els pacients amb ESQ puntuaven més alt que aquells amb TB en la subescala negativa de la PANSS. Encara que la diferència no va ser significativa, aquesta tendència concorda amb estudis que han assenyalat un nivell més alt dels símptomes negatius en pacients amb ESQ, en comparació amb altres tipus de psicosis (Lyne et al., 2012). Donat aquest solapament simptomàtic, en general, el nostre treball recolza la idea que un enfocament dimensional en quan al diagnòstic i al tractament, podria ser més apropiat per poder abordar l'heterogeneïtat dels símptomes en un PEP (Barch et al., 2013) que no pas un diagnòstic categorial.

Pel que fa als antecedents que precedeixen el PEP, només una major prevalença de símptomes afectius prodròmics va ser capaç de distingir entre TB i ESQ. Cal destacar que gairebé el 43% de ESQ presentava símptomes afectius en l'any anterior a la eclosió de la psicosis, essent els símptomes depressius els més freqüents. Si bé aquesta prevalença es força alta, contrasta però amb els resultats en els pacients amb TB, on la gran majoria (83%) va reportar símptomes afectius prodròmics amb una alta proporció tan de símptomes subclínic depressius com maníacs. Per tant, els símptomes maníacs prodròmics subclínic, semblen ser més específics de la trajectòria diagnòstica de TB que de ESQ (Bechdolf et al., 2012; Ledda et al., 2009).

Tal i com assenjala en un article recent Arango i col·laboradors (Arango et al., 2013), en l'estudi CAFEPS ja s'havia apuntat que ambdós tipus de psicosis d'inici precoç, ESQ i TB,

presentaven més alteracions primerenques del desenvolupament, com ara pitjor rendiment cognitiu premòrbid, més pobre funcionament premòrbid, més complicacions obstètriques, i més signes neurològics menors que els controls. En el treball actual, afegim que ni els antecedents relacionats amb el neurodesenvolupament, ni els antecedents psicopatològics premòrbids ni l'edat del primer contacte amb salut mental, diferencien entre ambdós diagnòstics.

No obstant, al dividir segons edat d'inici, mentre que els subjectes adolescents van mostrar taxes de trastorns relacionats amb el neurodesenvolupament del 35%, els nens d'edat inferior a 13 anys presentaven taxes superiors al 60%. A més, el 75% dels subjectes d'inici a la infantesa van ser diagnosticats d'ESQ. Les diferències no van ser estadísticament significatives, però l'escàs nombre de pacients amb inici a la infància, fa que no hi hagi suficient poder estadístic per extreure conclusions fermes. No obstant, aquesta anàlisi exploratòria és concordant amb les troballes dels estudis de VEOS, que han demostrat que els subjectes amb psicosis d'inici en la infància estan més compromesos en quan al neurodesenvolupament que els d'inici a l'adolescència (Rapoport et al., 2012; Vourdas et al., 2003; Nicolson et al., 2000).

Totes juntes aquestes troballes suggereixen que tant ESQ com TB compartien un patró similar d'abnormalitats del neurodesenvolupament, que són més greus quan l'inici de la psicosis es produeix en la infància (Arango et al., 2013; McClellan et al., 1993). D'altra banda, els nostres resultats augmenten l'evidència en suport a l'existència de precursors del desenvolupament i d'alteracions psicopatològiques heterogènies anys abans de l'inici de la fase pròdromica proximal tant del primer episodi d'esquizofrènia (Olivet et al., 2010; Correll et al., 2007) com del primer episodi de mania psicòtica (Conus et al., 2010). El substancial solapament simptomàtic en les fases premòrbida i prodròmica també suggereix que els programes de diagnòstic precoç haurien de tractar de detectar no només la fase pre-psicòtica d'ESQ, sinó també la fase de pre-maníaca de TB (Olivet et al., 2010; Correll et al., 2007).

En aquesta línia l'equip de EEPIC liderat per McGorry (Scott et al., 2013; Hickie et al., 2013; McGorry et al., 2010), aboguen per la utilització d'un sistema d'estadiatge, per tal de diagnosticar i tractar els pacients segons el seu estadiatge clínic i no tant el seu diagnòstic categorial. El sistema d'estadiatge és àmpliament utilitzat en medicina en aquelles malalties cròniques potencialment greus com per exemple la artritis reumatoide o la diabetes i implica un continu de progressió del trastorn on l'etapa 0 "és risc de malaltia sense símptomes", etapa 1 "símptomes atenuats"; etapa 2 "primer episodi malaltia/síndrome establert"; etapa 3 "malaltia persistent o recurrent" i etapa 4 "una malaltia debilitant crònica" (veure annex apartat 8.5).

Això pot ser especialment útil sobretot en els pacients més joves que encara no han arribat a la maduresa en el seu desenvolupament , ja que les etapes més inicials on la simptomatologia es molt més inespecífica i amb major superposició simptomàtica no solen encaixar bé amb els diagnòstics categorials. L'estadiatge per tant , podria proporcionar un marc clínic que reflectís millor el desenvolupament longitudinal de la psicopatologia des de fases més subsindròmiques a fases de síndrome establert.

5.1 Limitacions:

Els estudis presentats en aquesta tesi tenen una sèrie de limitacions que es tenen que tenir en compte quan s'interpreten les nostres troballes. Tot i que es tracta d'una de les mostres més grans en PEP d'inici a la infantesa, la limitació metodològica principal és la mida de la mostra especialment quan es divideix entre pacients suïcides i no suïcides. La mida de la mostra per tant, pot limitar el poder estadístic a l'hora de trobar associacions i efectes grans sobretot quan l'event motiu d'estudi és poc freqüent. A més, algunes de les associacions que hem trobat tenen intervals de confiança amplis pel què necessiten replicació. La mida també ens limita alhora de fer subdivisions entre diferents diagnòstics més enllà d'ESQ i TB.

En segon lloc, en referència a la avaluació dels pacients, informar que els avaluadors no eren cecs als objectius de l'estudi CAFEPS però eren avaluadors clínicament experimentats . En quant als instruments d'avaluació, tenir en compte que la CGI-SS no ha estat validada en nens i adolescents i la seva fiabilitat interavaluador no ha estat testada. No obstant la informació sobre el suïcidi va ser recollida de forma meticulosa, no sol preguntant als pacients , sinó també als seus familiars i consultant informació del seu psiquiatra de referència quan era possible. A més la nostra definició de suïcidi, és una definició restrictiva , intentant ser el més estrictes possible per poder diferenciar –ho de la conducta autolesiva no suïcida, la qual és especialment freqüent en la adolescència. Els símptomes afectius prodròmics, no es van avaluar mitjançant una entrevista estructurada i els símptomes afectius durant l'episodi agut es van definir segons uns criteris operacionals establerts mitjançant la HHDR i la YMRS, els quals son menys restrictius que els criteris DSM-IV, especialment per definir els estats mixtes. No obstant el fet d'incloure formes subclíniques de simptomatologia afectiva ha demostrat tenir implicacions clíniques rellevants (Dodd et al., 2010).

Finalment, alguns aspectes s'han de considerar en relació a la generalització de les nostres troballes: En primer lloc, no podem generalitzar els resultats als pacients amb TB o trastorn depressiu sense símptomes psicòtics. Tampoc es poden generalitzar els resultats amb pacients amb simptomatologia psicòtica de més llarga evolució , donada la restricció en el temps de DUP per ser

inclòs en estudi. En segon lloc, donat el limitat nombre de pacients amb psicosis d'inici a la infantesa, les nostres conclusions estan principalment dirigides a pacients amb PEP d'inici a l'adolescència. En darrer lloc, el fet que el 80% dels pacients es trobaven ingressats en una unitat d'hospitalització al ser reclutats, pot representar un biaix de selecció cap a la inclusió de les formes més severes limitant la generalització als casos més lleus

CONCLUSIONS I IMPLICACIONS CLINIQUES

6. CONCLUSIONS I IMPLICACIONS CLINIQUES

6.1 Conclusions

A continuació detallem les conclusions en relació als objectius plantejats a l'inici dels estudis

6.1.1 Estudi I: *“Predictors d'intents de suïcidi en primers episodis psicòtics d'inici precoç estudi longitudinal de 24 mesos de seguiment*

Objectiu 1 : Avaluar el risc suïcida i la prevalença d'intents de suïcidi durant els primers 24 mesos de seguiment , en una cohort de PEP d'inici precoç.

Conclusions:

- El major percentatge de pacients amb “ alt risc suïcida “ (pacients amb idees /plans/ IS) es va produir durant l'episodi agut, disminuint dràsticament en l'avaluació dels 12 mesos i tornant a augmentar lleugerament en l'avaluació dels 24 mesos.
- El 12.4% dels pacients van realitzar algun intent de suïcidi en els primers 24 mesos de seguiment, 11% durant els primers 12 mesos
- El 50% dels pacients que van realitzar IS durant el seguiment havia realitzat algun IS previ a la inclusió de l'estudi

Objectiu 2: Examinar factors clínics associats a tenir major risc suïcida durant episodi agut .

Conclusions:

- “l'alt risc suïcida” durant episodi agut es va associar a haver realitzat intents suïcides previs i a major gravetat de la simptomatologia depressiva i al tractament amb antidepressius durant la psicosi aguda.

Objectiu 3: Identificar predictors en fase aguda de psicosi de futurs IS durant els primers 24 mesos de seguiment

Conclusions:

- “ l'alt risc suïcida “ en el moment agut va ser el millor predictor de IS durant el seguiment.
- major insight, major durada de la DUP, abús de substàncies, major gravetat de simptomatologia psicòtica positiva o negativa , història familiar de suïcidi o subtipus diagnòstic no es van associar de forma independent als intents de suïcidi.

6.1.2 Estudi II *“La dimensió afectiva de la psicosi d’inici precoç i la seva relació amb el suïcidi”*

Objectiu 1: Determinar la prevalença i els tipus de símptomes afectius en la fase prodròmica i en la fase aguda del PEP d’inici precoç

Conclusions:

- El 55,8% dels subjectes van presentar símptomes afectius durant la fase prodròmica. D’aquests, gairebé el 50% van ser depressius, el 26,4% maníacs, i 24,5% irritabilitat. Durant l’episodi psicòtic agut, el 23,2% dels pacients van presentar símptomes depressius purs, 41,1% símptomes mixtos, i 18,9% símptomes maníacs.
- L’elevada prevalença de simptomatologia depressiva en les fases inicials és concordant amb la idea que els símptomes depressius són una característica destacada de la psicosi aguda. La manca de correlació entre la HDRS i la PANSS positiva i negativa suggereix que la severitat de la simptomatologia depressiva no està relacionada amb la severitat de la simptomatologia psicòtica, recolzant la hipòtesis de la existència d’una dimensió afectiva.
- El fet que els símptomes mixtes fossin els més prevalents en fase aguda de PEP, és una troballa nova que s’haurà de replicar en futurs estudis.

Objectiu 2: Examinar la relació del tipus de simptomatologia afectiva amb el suïcidi

Conclusions:

- Després de l’anàlisi multivariant, solament els símptomes depressius en fase aguda van romandre associats a tendència suïcida i els símptomes prodròmics depressius van mostrar una associació pròxima a la significació estadística
- Contrari a la nostra hipòtesi no es va trobar associació de la simptomatologia mixte amb la tendència suïcida.

Objectiu 3: Determinar si els antecedents premòrbids o tipus de símptomes afectius durant la fase prodròmica i fase aguda podrien predir un diagnòstic posterior de TB o ESQ

Conclusions:

- Els pacients amb TB van presentar de forma significativa major prevalença de símptomes prodròmics subclínic tan del pol depressiu com maníac que els pacients amb ESQ. En canvi, ambdós diagnòstics no es van diferenciar en la prevalença d’antecedents premòrbids.

- Els pacients amb TB o ESQ no es van diferenciar ni en la prevalença ni el tipus de símptomes afectius en fase aguda ni en la severitat de la simptomatologia psicòtica.

Objectiu 4 : Examinar si hi ha diferències en les principals variables estudiades entre els pacients amb psicosis d'inici a la infantesa i els pacients amb inici a la adolescència

Conclusions:

- No es van trobar diferències significatives en cap variable estudiada, però el baix nombre de pacients amb inici a la infantesa no permet inferir conclusions.
- Els subjectes amb psicosis inici infantesa presentaven taxes elevades de trastorns relacionats amb el neurodesenvolupament (60%) mentre que els d'inici a l'adolescència sol un 35%
- El 75% dels pacients amb psicosis d'inici a la infantesa van rebre el diagnòstic d'ESQ.

6.2 Conclusió general , implicacions clíniques i direccions futures

6.2.1. Conclusió general i implicacions clíniques

En el seu conjunt els nostres resultats reflecteixen les limitacions de la classificació categorial de les psicosis i de la psicosis d'inici en la infància/adolescència en particular.

Per una banda, tan els pacients ESQ com TB presenten alteracions del desenvolupament i psicopatologia des de fases molt tempranes però de difícil distinció donat l'elevat solapament simptomàtic. Per tant, a nivell clínic, els programes de detecció precoç e intervenció primerenca no haurien de limitar-se sol a la detecció d'ESQ , alhora que haurien d'incloure també pacients d'edat infanto-juvenil què és quan comencen les primeres manifestacions de la psicosis.

Per altra banda, el fet de que ni la severitat dels símptomes psicòtics ni dels símptomes afectius en l'episodi agut distingís entre els dos tipus de diagnòstic recolza que una avaluació dimensional en la pràctica clínica habitual pot ser de més utilitat alhora de planificar el tractament i seguiment per part del clínic, que un diagnòstic categorial. Aquest fet és especialment rellevant en el cas de la psicosis d'inici a la infantesa , on els diagnòstics categorials encaixen pitjor amb la simptomatologia observada, la qual acostuma a ser més heterogènia i menys específica que en els presentacions adultes .

A més, la troballa de què els símptomes afectius són freqüents tant en fase prodròmica com en fase aguda, assenyalava la importància de la seva detecció amb independència de la seva classificació categorial, ja que la presència de símptomes depressius estan associats a la conducta suïcida. Com hem informat, la conducta suïcida és especialment prevalent al voltant

de l'episodi agut , per tant els nostres resultats indiquen que per poder prevenir el suïcidi, seria necessària una monitorització estreta i per part de l'equip terapèutic del pacient, tant del risc suïcida com de la simptomatologia depressiva sobretot durant els primers 12 mesos , sense oblidar que aquest risc continua en els següents anys de seguiment. Es podria estandarditzar i protocol·litzar una avaluació continuada del risc suïcida i simptomatologia afectiva durant el primer any , de forma que en cada visita de seguiment aquesta avaluació estigués inclosa de forma sistemàtica, a part de la resposta al tractament de la simptomatologia psicòtica.

Per tant els nostres resultats encoratgen l'ús per part dels clínics de la avaluació dimensional que està en la secció III del DSM 5 per tal de capturar la severitat dels símptomes , incloent els afectius , tant del moment agut com durant l'evolució i així poder individualitzar el tractament i millorar el pronòstic.

6.2.2. Direccions futures

En primer lloc, creiem que s'hauria de fer un esforç a nivell internacional per homogeneïtzar el concepte de PEP , ja que com hem vist és molt heterogeni i dificulta molt la comparació entre els estudis i per tant la seva aplicabilitat. A l'igual succeeix amb la conducta suïcida. Consensuar una terminologia comú és el primer pas per poder avançar en la investigació. En el cas del suïcidi sembla un tema fonamental donat que és de les principals causes de mort entre els joves i les estadístiques indiquen que lluny de disminuir, augmenta cada any, pel què s'haurà de seguir investigant en la seva detecció i en la avaluació de l'eficàcia de les estratègies preventives.

En segon lloc, amb el DSM-5, es possibilita a nivell global el poder puntuar en una escala de gravetat les diferents dimensions de la psicosi . Per tant es facilita la caracterització de fenotips clínics pel què en futurs estudis es podria determinar si existeixen algunes especificitats clíniques o neurobiològiques segons el fenotip clínic

Respecte als símptomes mixtes, ara que el DSM-5 permet la concurrència de símptomes psicòtics i mixtes, propers estudis en PEP tant d'inici en edat adulta com infanto-juvenil haurien d'incloure la avaluació d'aquesta simptomatologia per tal de replicar la prevalença elevada que nosaltres hem reportat, avaluar la evolució prospectiva dels símptomes i quines implicacions clíniques existeixen.

Finalment s'haurà de continuar investigant sobre la utilitat de l'estadiatge en malaltia psicòtica , conjuntament també amb la avaluació dimensional , per poder trobar quin seria el millor sistema de diagnòstic i per tant de tractament pels nostres pacients.

REFERENCES

7.REFERENCIES

- Addington,J., Williams,J., Young,J. and Addington,D., 2004. Suicidal behaviour in early psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 109, 116-120.
- Algorta,G.P., Youngstrom,E.A., Frazier,T.W., Freeman,A.J., Youngstrom,J.K. and Findling,R.L., 2011. Suicidality in pediatric bipolar disorder: predictor or outcome of family processes and mixed mood presentation? *Bipolar Disord.* 13, 76-86.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC
- Amminger,G.P., Henry,L.P., Harrigan,S.M., Harris,M.G., Alvarez-Jimenez,M., Herrman,H., Jackson,H.J. and McGorry,P.D., 2011. Outcome in early-onset schizophrenia revisited: findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study. *Schizophr Res.* 131, 112-119.
- Andriopoulos,I., Ellul,J., Skokou,M. and Beratis,S., 2011. Suicidality in the "prodromal" phase of schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 52(5), 479-485.
- Arango,C., Fraguas,D. and Parellada,M., 2013. Differential Neurodevelopmental Trajectories in Patients With Early-onset Bipolar and Schizophrenia Disorders. *Schizophr Bull.*
- Aspiazu,S., Mosquera,F., Ibanez,B., Vega,P., Barbeito,S., Lopez,P., Ruiz,d.A., Ugarte,A., Vieta,E. and Gonzalez-Pinto,A., 2010. Manic and depressive symptoms and insight in first episode psychosis. *Psychiatry Res.* 178, 480-486.
- Axelson,D., Birmaher,B., Strober,M., Gill,M.K., Valeri,S., Chiappetta,L., Ryan,N., Leonard,H., Hunt,J., Iyengar,S., Bridge,J. and Keller,M., 2006. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 63, 1139-1148.
- Bakst,S., Rabinowitz,J. and Bromet,E.J., 2010a. Antecedents and patterns of suicide behavior in first-admission psychosis. *Schizophr Bull.* 36(4), 880-889.
- Bakst,S., Rabinowitz,J. and Bromet,E.J., 2010b. Antecedents and patterns of suicide behavior in first-admission psychosis. *Schizophr Bull.* 36, 880-889.
- Ballageer,T., Malla,A., Manchanda,R., Takhar,J. and Haricharan,R., 2005. Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 44, 782-789.
- Barch,D.M., Bustillo,J., Gaebel,W., Gur,R., Heckers,S., Malaspina,D., Owen,M.J., Schultz,S., Tandon,R., Tsuang,M., van,O.J. and Carpenter,W., 2013. Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: relevance to DSM-5. *Schizophr Res.* 150(1), 15-20.
- Barrett,E.A., Sundet,K., Faerden,A., Agartz,I., Bratlien,U., Romm,K.L., Mork,E., Rossberg,J.I., Steen,N.E., Andreassen,O.A. and Melle,I., 2010a. Suicidality in first episode psychosis is associated with insight and negative beliefs about psychosis. *Schizophr Res.* 123, 257-262.
- Barrett,E.A., Sundet,K., Faerden,A., Nesvag,R., Agartz,I., Fosse,R., Mork,E., Steen,N.E., Andreassen,O.A. and Melle,I., 2010b. Suicidality before and in the early phases of first episode psychosis. *Schizophr Res.* 119, 11-17.
- Bechdolf,A., Ratheesh,A., Wood,S.J., Tecic,T., Conus,P., Nelson,B., Cotton,S.M., Chanen,A.M., Amminger,G.P., Ruhrmann,S., Schultze-Lutter,F., Klosterkotter,J., Fusar,P.P., Yung,A.R., Berk,M. and McGorry,P.D.,

2012. Rationale and first results of developing at-risk (prodromal) criteria for bipolar disorder. *Curr Pharm Des.* 18(4), 358-375.
- Bertelsen,M., Jeppesen,P., Petersen,L., Thorup,A., Ohlenschlaeger,J., le,Q.P., Christensen,T.O., Krarup,G., Jorgensen,P. and Nordentoft,M., 2007. Suicidal behaviour and mortality in first-episode psychosis: the OPUS trial. *Br J Psychiatry Suppl.* 51, s140-s146.
- Birchwood,M., 2003. Pathways to emotional dysfunction in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry.* 182, 373-375.
- Birchwood,M., Iqbal,Z. and Upthegrove,R., 2005. Psychological pathways to depression in schizophrenia: studies in acute psychosis, post psychotic depression and auditory hallucinations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 255, 202-212.
- Bostwick,J.M. and Pankratz,V.S., 2000. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry.* 157(12), 1925-1932.
- Breitborde,N.J., Srihari,V.H. and Woods,S.W., 2009. Review of the operational definition for first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry.* 3(4), 259-265.
- Brent,D.A. and Birmaher,B., 2004. British warnings on SSRIs questioned. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 43, 379-380.
- Brent,D.A., Perper,J.A., Moritz,G., Allman,C., Friend,A., Roth,C., Schweers,J., Balach,L. and Baugher,M., 1993. Psychiatric risk factors for adolescent suicide: a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 32, 521-529.
- Brunelle,J., Consoli,A., Tanguy,M.L., Huynh,C., Perisse,D., Deniau,E., Guile,J.M., Gerardin,P. and Cohen,D., 2009. Phenomenology, socio-demographic factors and outcome upon discharge of manic and mixed episodes in hospitalized adolescents: a chart review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 18, 185-193.
- Cannon,M., Caspi,A., Moffitt,T.E., Harrington,H., Taylor,A., Murray,R.M. and Poulton,R., 2002. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry.* 59(5), 449-456.
- Cannon-Spoor,H.E., Potkin,S.G. and Wyatt,R.J., 1982. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull.* 8, 470-484.
- Castro-Fornieles,J., Baeza,I., de la,S.E., Gonzalez-Pinto,A., Parellada,M., Graell,M., Moreno,D., Otero,S. and Arango,C., 2011. Two-year diagnostic stability in early-onset first-episode psychosis. *J Child Psychol Psychiatry.* 52, 1089-1098.
- Castro-Fornieles,J., Parellada,M., Gonzalez-Pinto,A., Moreno,D., Graell,M., Baeza,I., Otero,S., Soutullo,C.A., Crespo-Facorro,B., Ruiz-Sancho,A., Desco,M., Rojas-Corrales,O., Patino,A., Carrasco-Marin,E. and Arango,C., 2007. The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results. *Schizophr Res.* 91, 226-237.
- Challis,S., Nielssen,O., Harris,A. and Large,M., 2013. Systematic meta-analysis of the risk factors for deliberate self-harm before and after treatment for first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 127(6), 442-454.
- Chesney,E., Goodwin,G.M. and Fazel,S., 2014. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry.* 13(2), 153-160.
- Clarke,M., Whitty,P., Browne,S., Mc,T.O., Kinsella,A., Waddington,J.L., Larkin,C. and O'Callaghan,E., 2006. Suicidality in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 86, 221-225.

- Clemmensen,L., Vernal,D.L. and Steinhausen,H.C., 2012. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*. %19;12, 150-12.
- Conus,P., Ward,J., Hallam,K.T., Lucas,N., Macneil,C., McGorry,P.D. and Berk,M., 2008. The proximal prodrome to first episode mania--a new target for early intervention. *Bipolar Disord*. 10, 555-565.
- Conus,P., Ward,J., Lucas,N., Cotton,S., Yung,A.R., Berk,M. and McGorry,P.D., 2010. Characterisation of the prodrome to a first episode of psychotic mania: results of a retrospective study. *J Affect Disord*. 124, 341-345.
- Correll,C.U., Penzner,J.B., Frederickson,A.M., Richter,J.J., Auther,A.M., Smith,C.W., Kane,J.M. and Cornblatt,B.A., 2007. Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: evidence in support of a bipolar mania prodrome. *Schizophr Bull*. 33, 703-714.
- Corso,P.S., Mercy,J.A., Simon,T.R., Finkelstein,E.A. and Miller,T.R., 2007. Medical costs and productivity losses due to interpersonal and self-directed violence in the United States. *Am J Prev Med*. 32(6), 474-482.
- Cotton,S.M., Lambert,M., Schimmelman,B.G., Mackinnon,A., Gleeson,J.F., Berk,M., Hides,L., Chanen,A., McGorry,P.D. and Conus,P., 2012. Depressive symptoms in first episode schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr Res*. 134(1), 20-26.
- Craddock,N., O'Donovan,M.C. and Owen,M.J., 2005. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J Med Genet*. 42, 193-204.
- Crumlish,N., Whitty,P., Kamali,M., Clarke,M., Browne,S., McTigue,O., Lane,A., Kinsella,A., Larkin,C. and O'Callaghan,E., 2005. Early insight predicts depression and attempted suicide after 4 years in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 112, 449-455.
- De,L.D., 2011. DSM-V and the future of suicidology. *Crisis*. 32(5), 233-239.
- De,L.D., Burgis,S., Bertolote,J.M., Kerkhof,A.J. and Bille-Brahe,U., 2006. Definitions of suicidal behavior: lessons learned from the WHO/EURO multicentre Study. *Crisis*. 27(1), 4-15.
- Demjaha,A., Morgan,K., Morgan,C., Landau,S., Dean,K., Reichenberg,A., Sham,P., Fearon,P., Hutchinson,G., Jones,P.B., Murray,R.M. and Dazzan,P., 2009. Combining dimensional and categorical representation of psychosis: the way forward for DSM-V and ICD-11? *Psychol Med*. 39, 1943-1955.
- Dilsaver,S.C., Benazzi,F. and Akiskal,H.S., 2005. Mixed states: the most common outpatient presentation of bipolar depressed adolescents? *Psychopathology*. 38, 268-272.
- Dodd,S., Kulkarni,J., Berk,L., Ng,F., Fitzgerald,P.B., de Castella,A.R., Folia,S., Folia,K., Montgomery,W., Kelin,K., Smith,M., Brnabic,A. and Berk,M., 2010. A prospective study of the impact of subthreshold mixed states on the 24-month clinical outcomes of bipolar I disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord*. 124, 22-28.
- Dutta,R., Murray,R.M., Hotopf,M., Allardyce,J., Jones,P.B. and Boydell,J., 2010. Reassessing the long-term risk of suicide after a first episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 67, 1230-1237.
- Emsley,R.A., 1999. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study. Risperidone Working Group. *Schizophr Bull*. 25(4), 721-729.
- Falcone,T., Mishra,L., Carlton,E., Lee,C., Butler,R.S., Janigro,D., Simon,B. and Franco,K., 2010. Suicidal behavior in adolescents with first-episode psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 4, 34-40.
- Fedyszyn,I.E., Robinson,J., Matyas,T., Harris,M.G. and Paxton,S.J., 2010. Temporal pattern of suicide risk in

- young individuals with early psychosis. *Psychiatry Res.* 175, 98-103.
- Feigelman,W. and Gorman,B.S., 2008. Assessing the effects of peer suicide on youth suicide. *Suicide Life Threat Behav.* 38(2), 181-194.
- Feigelman,W., Jordan,J.R. and Gorman,B.S., 2009. Personal growth after a suicide loss: cross-sectional findings suggest growth after loss may be associated with better mental health among survivors. *Omega (Westport)*. 59(3), 181-202.
- First,M.B., 2011. DSM-5 proposals for mood disorders: a cost-benefit analysis. *Curr Opin Psychiatry.* 24, 1-9.
- Flanagan,P. and Compton,M.T., 2012. A comparison of correlates of suicidal ideation prior to initial hospitalization for first-episode psychosis with prior research on correlates of suicide attempts prior to initial treatment seeking. *Early Interv Psychiatry.* 6(2), 138-144.
- Fleischhaker,C., Schulz,E., Tepper,K., Martin,M., Hennighausen,K. and Remschmidt,H., 2005. Long-term course of adolescent schizophrenia. *Schizophr Bull.* 31, 769-780.
- Foley,S., Jackson,D., McWilliams,S., Renwick,L., Sutton,M., Turner,N., Kinsella,A. and O'Callaghan,E., 2008. Suicidality prior to presentation in first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry.* 2, 242-246.
- Fothergill,A., Edwards,D. and Burnard,P., 2004. Stress, burnout, coping and stress management in psychiatrists: findings from a systematic review. *Int J Soc Psychiatry.* 50(1), 54-65.
- Frazier,J.A., McClellan,J., Findling,R.L., Vitiello,B., Anderson,R., Zablotsky,B., Williams,E., McNamara,N.K., Jackson,J.A., Ritz,L., Hlastala,S.A., Pierson,L., Varley,J.A., Puglia,M., Maloney,A.E., Ambler,D., Hunt-Harrison,T., Hamer,R.M., Noyes,N., Lieberman,J.A. and Sikich,L., 2007. Treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS): demographic and clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 46(8), 979-988.
- Frazier,T.W., Youngstrom,E.A., Fristad,M.A., Demeter,C., Birmaher,B., Kowatch,R.A., Arnold,L.E., Axelson,D., Gill,M.K., Horwitz,S.M. and Findling,R.L., 2014. Improving Clinical Prediction of Bipolar Spectrum Disorders in Youth. *J Clin Med.* 3(1), 218-232.
- Goldstein,T.R., Birmaher,B., Axelson,D., Ryan,N.D., Strober,M.A., Gill,M.K., Valeri,S., Chiappetta,L., Leonard,H., Hunt,J., Bridge,J.A., Brent,D.A. and Keller,M., 2005. History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar Disord.* 7, 525-535.
- Gonzalez-Pinto,A., Aldama,A., Gonzalez,C., Mosquera,F., Arrasate,M. and Vieta,E., 2007. Predictors of suicide in first-episode affective and nonaffective psychotic inpatients: five-year follow-up of patients from a catchment area in Vitoria, Spain. *J Clin Psychiatry.* 68, 242-247.
- Gonzalez-Pinto,A., Aldama,A., Pinto,A.G., Mosquera,F., Perez de Heredia,J.L., Ballesteros,J. and Gutierrez,M., 2004. Dimensions of mania: differences between mixed and pure episodes. *Eur Psychiatry.* 19, 307-310.
- Gonzalez-Pinto,A., Barbeito,S., Alonso,M., Alberich,S., Haidar,M.K., Vieta,E., Tabares-Seisdedos,R., Zorrilla,I., Gonzalez-Pinto,M.A. and Lopez,P., 2011. Poor long-term prognosis in mixed bipolar patients: 10-year outcomes in the Vitoria prospective naturalistic study in Spain. *J Clin Psychiatry.* 72, 671-676.
- Guo,W., Hu,M., Fan,X., Liu,F., Wu,R., Chen,J., Guo,X., Xiao,C., Quan,M., Chen,H., Zhai,J. and Zhao,J., 2014. Decreased gray matter volume in the left middle temporal gyrus as a candidate biomarker for schizophrenia: A study of drug naive, first-episode schizophrenia patients and unaffected siblings. *Schizophr Res.* S0920-S9964.

Education and Welfare, Rockville ,MD.

- Hafner,H., Maurer,K., Trendler,G., an der,H.W. and Schmidt,M., 2005a. The early course of schizophrenia and depression*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 255(3), 167-173.
- Hafner,H., Maurer,K., Trendler,G., an der,H.W., Schmidt,M. and Konnecke,R., 2005b. Schizophrenia and depression: challenging the paradigm of two separate diseases--a controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophr Res.* 77, 11-24.
- Hafner,H., Riecher-Rossler,A., Hambrecht,M., Maurer,K., Meissner,S., Schmidtke,A., Fatkenheuer,B., Loffler,W. and van der,H.W., 1992. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res.* 6(3), 209-223.
- Hamilton,M., 1967. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 6, 278-296.
- Hauser,M., Galling,B. and Correll,C.U., 2013. Suicidal ideation and suicide attempts in children and adolescents with bipolar disorder: a systematic review of prevalence and incidence rates, correlates, and targeted interventions. *Bipolar Disord.* 15(5), 507-523.
- Hetrick,S., Merry,S., McKenzie,J., Sindahl,P. and Proctor,M., 2007. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* CD004851.
- Hickie,I.B., Scott,E.M., Hermens,D.F., Naismith,S.L., Guastella,A.J., Kaur,M., Sidis,A., Whitwell,B., Glozier,N., Davenport,T., Pantelis,C., Wood,S.J. and McGorry,P.D., 2013. Applying clinical staging to young people who present for mental health care. *Early Interv Psychiatry.* 7(1), 31-43.
- Hollingshead,A.B. and Redlich,F.C., 2007. Social class and mental illness: a community study. 1958. *Am J Public Health.* 97, 1756-1757.
- Hollis,C., 2000. Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *Am J Psychiatry.* 157(10), 1652-1659.
- Hollis,C., 2003. Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *Br J Psychiatry.* 182, 37-44.
- Homish,G.G., Marshall,D., Dubovsky,S.L. and Leonard,K., 2013. Predictors of later bipolar disorder in patients with subthreshold symptoms. *J Affect Disord.* 144(1-2), 129-133.
- Jarbin,H. and Von Knorring,A.L., 2004. Suicide and suicide attempts in adolescent-onset psychotic disorders. *Nord J Psychiatry.* 58, 115-123.
- Joa,I., Johannessen,J.O., Langeveld,J., Friis,S., Melle,I., Opjordsmoen,S., Simonsen,E., Vaglum,P., McGlashan,T. and Larsen,T.K., 2009. Baseline profiles of adolescent vs. adult-onset first-episode psychosis in an early detection program. *Acta Psychiatr Scand.* 119, 494-500.
- Jones,P.B. and Tarrant,C.J., 2000. Developmental precursors and biological markers for schizophrenia and affective disorders: specificity and public health implications. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 250(6), 286-291.
- Kaufman,J., Birmaher,B., Brent,D., Rao,U., Flynn,C., Moreci,P., Williamson,D. and Ryan,N., 1997. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 36, 980-988.
- Keshavan,M.S., Morris,D.W., Sweeney,J.A., Pearlson,G., Thaker,G., Seidman,L.J., Eack,S.M. and Tamminga,C.,

2011. A dimensional approach to the psychosis spectrum between bipolar disorder and schizophrenia: the Schizo-Bipolar Scale. *Schizophr Res.* 133, 250-254.
- Koreen,A.R., Siris,S.G., Chakos,M., Alvir,J., Mayerhoff,D. and Lieberman,J., 1993. Depression in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 150, 1643-1648.
- Kraepelin , E., 1919. Manic depressive insanity and paranoia
- Lay,B., Blanz,B., Hartmann,M. and Schmidt,M.H., 2000. The psychosocial outcome of adolescent-onset schizophrenia: a 12-year followup. *Schizophr Bull.* 26(4), 801-816.
- Ledda,M.G., Fratta,A.L., Pintor,M., Zuddas,A. and Cianchetti,C., 2009. Early-onset psychoses: comparison of clinical features and adult outcome in 3 diagnostic groups. *Child Psychiatry Hum Dev.* 40(3), 421-437.
- Levine,S.Z., Bakst,S. and Rabinowitz,J., 2010. Suicide attempts at the time of first admission and during early course schizophrenia: a population based study. *Psychiatry Res.* 177(1-2), 55-59.
- Lincoln,C., Harrigan,S. and McGorry,P.D., 1998. Understanding the topography of the early psychosis pathways. An opportunity to reduce delays in treatment. *Br J Psychiatry Suppl.* 172(33), 21-25.
- Lindenmayer,J.P., Czobor,P., Alphas,L., Nathan,A.M., Anand,R., Islam,Z. and Chou,J.C., 2003. The InterSePT scale for suicidal thinking reliability and validity. *Schizophr Res.* 63, 161-170.
- Lyne,J., O'Donoghue,B., Owens,E., Renwick,L., Madigan,K., Kinsella,A., Clarke,M., Turner,N. and O'Callaghan,E., 2012. Prevalence of item level negative symptoms in first episode psychosis diagnoses. *Schizophr Res.* 135, 128-133.
- Marshall,M., Husain,N., Bork,N., Chaudhry,I.B., Lester,H., Everard,L., Singh,S.P., Freemantle,N., Sharma,V., Jones,P.B., Fowler,D., Amos,T., Tomenson,B. and Birchwood,M., 2014. Impact of early intervention services on duration of untreated psychosis: Data from the National EDEN prospective cohort study. *Schizophr Res.* S0920-S9964.
- Marshall,M., Lewis,S., Lockwood,A., Drake,R., Jones,P. and Croudace,T., 2005. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry.* 62(9), 975-983.
- McClellan,J.M., Werry,J.S. and Ham,M., 1993. A follow-up study of early onset psychosis: comparison between outcome diagnoses of schizophrenia, mood disorders, and personality disorders. *J Autism Dev Disord.* 23, 243-262.
- McGorry,P.D., Nelson,B., Amminger,G.P., Bechdolf,A., Francey,S.M., Berger,G., Riecher-Rossler,A., Klosterkötter,J., Ruhrmann,S., Schultze-Lutter,F., Nordentoft,M., Hickie,I., McGuire,P., Berk,M., Chen,E.Y., Keshavan,M.S. and Yung,A.R., 2009. Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *J Clin Psychiatry.* 70(9), 1206-1212.
- McGorry,P.D., Nelson,B., Goldstone,S. and Yung,A.R., 2010. Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can J Psychiatry.* 55(8), 486-497.
- Melle,I., Johannessen,J.O., Friis,S., Haahr,U., Joa,I., Larsen,T.K., Opjordsmoen,S., Rund,B.R., Simonsen,E., Vaglum,P. and McGlashan,T., 2010. Course and predictors of suicidality over the first two years of treatment in first-episode schizophrenia spectrum psychosis. *Arch Suicide Res.* 14, 158-170.
- Meyer,R.E., Salzman,C., Youngstrom,E.A., Clayton,P.J., Goodwin,F.K., Mann,J.J., Alphas,L.D., Broich,K.,

- Goodman,W.K., Greden,J.F., Meltzer,H.Y., Normand,S.L., Posner,K., Shaffer,D., Oquendo,M.A., Stanley,B., Trivedi,M.H., Turecki,G., Beasley,C.M., Jr., Beautrais,A.L., Bridge,J.A., Brown,G.K., Revicki,D.A., Ryan,N.D. and Sheehan,D.V., 2010. Suicidality and risk of suicide--definition, drug safety concerns, and a necessary target for drug development: a consensus statement. *J Clin Psychiatry*. 71(8), e1-e21.
- Moskvina,V., Craddock,N., Holmans,P., Nikolov,I., Pahwa,J.S., Green,E., Owen,M.J. and O'Donovan,M.C., 2009. Gene-wide analyses of genome-wide association data sets: evidence for multiple common risk alleles for schizophrenia and bipolar disorder and for overlap in genetic risk. *Mol Psychiatry*. 14, 252-260.
- Murray,C.J. and Lopez,A.D., 1997. The utility of DALYs for public health policy and research: a reply. *Bull World Health Organ*. 75(4), 377-381.
- Murray,G.K., Clark,L., Corlett,P.R., Blackwell,A.D., Cools,R., Jones,P.B., Robbins,T.W. and Poustka,L., 2008. Incentive motivation in first-episode psychosis: a behavioural study. *BMC Psychiatry*. 8, 34-38.
- Murray,V., McKee,I., Miller,P.M., Young,D., Muir,W.J., Pelosi,A.J. and Blackwood,D.H., 2005. Dimensions and classes of psychosis in a population cohort: a four-class, four-dimension model of schizophrenia and affective psychoses. *Psychol Med*. 35, 499-510.
- Nicolson,R., Lenane,M., Singaracharlu,S., Malaspina,D., Giedd,J.N., Hamburger,S.D., Gochman,P., Bedwell,J., Thaker,G.K., Fernandez,T., Wudarsky,M., Hommer,D.W. and Rapoport,J.L., 2000. Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: association with risk factors. *Am J Psychiatry*. 157(5), 794-800.
- Nock,M.K., Borges,G., Bromet,E.J., Cha,C.B., Kessler,R.C. and Lee,S., 2008. Suicide and suicidal behavior. *Epidemiol Rev*. 30, 133-154.
- Nordentoft,M., Jeppesen,P., Abel,M., Kasso,P., Petersen,L., Thorup,A., Krarup,G., Hemmingsen,R. and Jorgensen,P., 2002. OPUS study: suicidal behaviour, suicidal ideation and hopelessness among patients with first-episode psychosis. One-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry Suppl*. 43, s98-106.
- O'Carroll,P.W., Berman,A.L., Maris,R.W., Moscicki,E.K., Tanney,B.L. and Silverman,M.M., 1996. Beyond the Tower of Babel: a nomenclature for suicidology. *Suicide Life Threat Behav*. 26(3), 237-252.
- Olvet,D.M., Stearns,W.H., McLaughlin,D., Auther,A.M., Correll,C.U. and Cornblatt,B.A., 2010. Comparing clinical and neurocognitive features of the schizophrenia prodrome to the bipolar prodrome. *Schizophr Res*. 123(1), 59-63.
- Pacchiarotti,I., Mazzarini,L., Kotzalidis,G.D., Valenti,M., Nivoli,A.M., Sani,G., Torrent,C., Murru,A., Sanchez-Moreno,J., Patrizi,B., Girardi,P., Vieta,E. and Colom,F., 2011. Mania and depression. Mixed, not stirred. *J Affect Disord*. 133, 105-113.
- Pagel,T., Franklin,J. and Baethge,C., 2014. Schizoaffective disorder diagnosed according to different diagnostic criteria--systematic literature search and meta-analysis of key clinical characteristics and heterogeneity. *J Affect Disord*. 156, 111-118.
- Palmer,B.A., Pankratz,V.S. and Bostwick,J.M., 2005. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*. 62, 247-253.
- Peralta,V. and Cuesta,M.J., 1994. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr*. 22, 171-177.
- Peralta,V. and Cuesta,M.J., 2009. Characterization of affective domains within the nonaffective psychotic disorders. *Schizophr Res*. 111, 61-69.

- Perkins,D.O., Gu,H., Boteva,K. and Lieberman,J.A., 2005. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 162(10), 1785-1804.
- Perkins,D.O., Leserman,J., Jarskog,L.F., Graham,K., Kazmer,J. and Lieberman,J.A., 2000. Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: the Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. *Schizophr Res*. 44(1), 1-10.
- Pompili,M., Serafini,G., Innamorati,M., Lester,D., Shrivastava,A., Girardi,P. and Nordentoft,M., 2011. Suicide risk in first episode psychosis: a selective review of the current literature. *Schizophr Res*. 129, 1-11.
- Posner,K., Oquendo,M.A., Gould,M., Stanley,B. and Davies,M., 2007. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 164, 1035-1043.
- Purcell,S.M., Wray,N.R., Stone,J.L., Visscher,P.M., O'Donovan,M.C., Sullivan,P.F. and Sklar,P., 2009. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 460, 748-752.
- Rapoport,J.L., Giedd,J.N. and Gogtay,N., 2012. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*.
- Reichert,A., Kreiker,S., Mehler-Wex,C. and Warnke,A., 2008. The psychopathological and psychosocial outcome of early-onset schizophrenia: preliminary data of a 13-year follow-up. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2(1), 6-2.
- Reininghaus,U., Priebe,S. and Bentall,R.P., 2012. Testing the Psychopathology of Psychosis: Evidence for a General Psychosis Dimension. *Schizophr Bull*.
- Remschmidt,H., Martin,M., Fleischhaker,C., Theisen,F.M., Hennighausen,K., Gutenbrunner,C. and Schulz,E., 2007. Forty-two-years later: the outcome of childhood-onset schizophrenia. *J Neural Transm*. 114, 505-512.
- Remschmidt,H. and Theisen,F., 2012. Early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 66(1), 63-69.
- Robinson,J., Harris,M.G., Harrigan,S.M., Henry,L.P., Farrelly,S., Prosser,A., Schwartz,O., Jackson,H. and McGorry,P.D., 2010. Suicide attempt in first-episode psychosis: a 7.4 year follow-up study. *Schizophr Res*. 116, 1-8.
- Romm,K.L., Rossberg,J.I., Berg,A.O., Barrett,E.A., Faerden,A., Agartz,I., Andreassen,O.A. and Melle,I., 2010. Depression and depressive symptoms in first episode psychosis. *J Nerv Ment Dis*. 198, 67-71.
- Ropcke,B. and Eggers,C., 2005. Early-onset schizophrenia: a 15-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 14(6), 341-350.
- Russo,M., Levine,S.Z., Demjaha,A., Di,F.M., Bonaccorso,S., Fearon,P., Dazzan,P., Pariante,C.M., David,A.S., Morgan,C., Murray,R.M. and Reichenberg,A., 2014. Association between symptom dimensions and categorical diagnoses of psychosis: a cross-sectional and longitudinal investigation. *Schizophr Bull*. 40(1), 111-119.
- Saha,S., Chant,D. and McGrath,J., 2007. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 64(10), 1123-1131.
- Salvatore,P., Baldessarini,R.J., Tohen,M., Khalsa,H.M., Sanchez-Toledo,J.P., Zarate,C.A., Jr., Vieta,E. and Maggini,C., 2011. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of ICD-10 diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 72, 183-193.

- Salvatore,P., Khalsa,H.M., Hennen,J., Tohen,M., Yurgelun-Todd,D., Casolari,F., Depanfilis,C., Maggini,C. and Baldessarini,R.J., 2007. Psychopathology factors in first-episode affective and non-affective psychotic disorders. *J Psychiatr Res.* 41, 724-736.
- Schaffer,A., Sinyor,M., Reis,C., Goldstein,B.I. and Levitt,A.J., 2014. Suicide in bipolar disorder: characteristics and subgroups. *Bipolar Disord.* 10.
- Schwartz-Stav,O., Apter,A. and Zalsman,G., 2006. Depression, suicidal behavior and insight in adolescents with schizophrenia. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 15, 352-359.
- Scott,J., Leboyer,M., Hickie,I., Berk,M., Kapczinski,F., Frank,E., Kupfer,D. and McGorry,P., 2013. Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br J Psychiatry.* 202(4), 243-245.
- Shaffer,D. and Fisher,P., 1981. The epidemiology of suicide in children and young adolescents. *J Am Acad Child Psychiatry.* 20, 545-565.
- Silverman,M.M., 2006. The language of suicidology. *Suicide Life Threat Behav.* 36(5), 519-532.
- Siris,S.G., 2000. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry.* 157(9), 1379-1389.
- Sporn,A.L., Addington,A.M., Gogtay,N., Ordonez,A.E., Gornick,M., Clasen,L., Greenstein,D., Tossell,J.W., Gochman,P., Lenane,M., Sharp,W.S., Straub,R.E. and Rapoport,J.L., 2004. Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? *Biol Psychiatry.* 55(10), 989-994.
- Suppes,T., Mintz,J., McElroy,S.L., Altshuler,L.L., Kupka,R.W., Frye,M.A., Keck,P.E., Jr., Nolen,W.A., Leverich,G.S., Grunze,H., Rush,A.J. and Post,R.M., 2005. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry.* 62, 1089-1096.
- Swann,A.C., Suppes,T., Ostacher,M.J., Eudicone,J.M., McQuade,R., Forbes,A. and Carlson,B.X., 2012. Multivariate analysis of bipolar mania: Retrospectively assessed structure of bipolar I manic and mixed episodes in randomized clinical trial participants. *J Affect Disord.*
- Tammaing,C.A., Pearlson,G., Keshavan,M., Sweeney,J., Clementz,B. and Thaker,G., 2014. Bipolar and schizophrenia network for intermediate phenotypes: outcomes across the psychosis continuum. *Schizophr Bull.* 40 Suppl 2, S131-S137.
- Tandon,R., 2014. Schizophrenia and Other Psychotic Disorders in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5: Clinical Implications of Revisions from DSM-IV. *Indian J Psychol Med.* 36(3), 223-225.
- Tapp,A., Kilzieh,N., Wood,A.E., Raskind,M. and Tandon,R., 2001. Depression in patients with schizophrenia during an acute psychotic episode. *Compr Psychiatry.* 42(4), 314-318.
- Tidemalm,D., Haglund,A., Karanti,A., Landen,M. and Runeson,B., 2014. Attempted suicide in bipolar disorder: risk factors in a cohort of 6086 patients. *PLoS One.* 9(4), e94097.
- Tohen,M., Frank,E., Bowden,C.L., Colom,F., Ghaemi,S.N., Yatham,L.N., Malhi,G.S., Calabrese,J.R., Nolen,W.A., Vieta,E., Kapczinski,F., Goodwin,G.M., Suppes,T., Sachs,G.S., Chengappa,K.R., Grunze,H., Mitchell,P.B., Kanba,S. and Berk,M., 2009. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord.* 11(5), 453-473.
- Upthegrove,R., Birchwood,M., Ross,K., Brunett,K., McCollum,R. and Jones,L., 2010. The evolution of depression and suicidality in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 122, 211-218.

- Upthegrove,R, Ross,K, Brunet,K, McCollum,R. and Jones,L., 2014. Depression in first episode psychosis: the role of subordination and shame. *Psychiatry Res.* 217(3), 177-184.
- Valenti,M, Pacchiarotti,I, Rosa,A.R, Bonnin,C.M, Popovic,D, Nivoli,A.M, Murru,A, Grande,I, Colom,F. and Vieta,E., 2011. Bipolar mixed episodes and antidepressants: a cohort study of bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord.* 13, 145-154.
- van Os,J, Linscott,R.J, Myin-Germeys,I, Delespaul,P. and Krabbendam,L., 2009. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med.* 39, 179-195.
- Verdoux,H, Liraud,F, Gonzales,B, Assens,F, Abalan,F. and van,O.J., 2001. Predictors and outcome characteristics associated with suicidal behaviour in early psychosis: a two-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatr Scand.* 103, 347-354.
- Vieta,E. and Morralla,C., 2010. Prevalence of mixed mania using 3 definitions. *J Affect Disord.* 125, 61-73.
- Vourdas,A, Pipe,R, Corrigan,R. and Frangou,S., 2003. Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. *Schizophr Res.* 62(1-2), 13-22.
- Vyas,N.S, Hadjulis,M, Vourdas,A, Byrne,P. and Frangou,S., 2007. The Maudsley early onset schizophrenia study. Predictors of psychosocial outcome at 4-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 16(7), 465-470.
- Vyas,N.S, Patel,N.H. and Puri,B.K., 2011. Neurobiology and phenotypic expression in early onset schizophrenia. *Early Interv Psychiatry.* 5(1), 3-14.
- Young,R.C., Biggs,J.T., Ziegler,V.E. and Meyer,D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 133, 429-435.

ANEXES

8.1 PDF de l'article del treball del Màster "Investigació en Ciències Clíniques"

Acta Psychiatr Scand 2009; 120: 30–36
All rights reserved
DOI: 10.1111/j.1600-0447.2008.01341.x

Copyright © 2009 The Authors
Journal Compilation © 2009 Blackwell Munksgaard
ACTA PSYCHIATRICA
SCANDINAVICA

Atypical depression is associated with suicide attempt in bipolar disorder

Sánchez-Gistau V, Colom F, Mané A, Romero S, Sugranyes G, Vieta E.
Atypical depression is associated with suicide attempt in bipolar disorder.

Objective: There is a dearth of research focusing on factors associated with suicide attempts. High rates of atypical depression have been reported in studies including unipolar and bipolar II patients. In this study, the association between suicide attempt and atypical depression, in addition to other major risk factors, was evaluated in 390 bipolar I and II out-patients.

Method: Variables were defined according to DSM-IV criteria, and assessed with a Structured Interview for DSM-IV (axis I and II). History of suicide attempt was obtained through interviews with patients and relatives. Attempters and non-attempters were compared using univariate and multivariate analysis.

Results: Attempters showed significantly higher rates of atypical depression, family history of completed suicide, depression at index episode and cluster B personality disorder.

Conclusion: Our results highlight the relevance of atypical depression in bipolar disorder. A more accurate identification of potential attempters may contribute to the development of effective preventive treatment strategies.

**V. Sánchez-Gistau¹, F. Colom¹,
A. Mané², S. Romero¹,
G. Sugranyes¹, E. Vieta¹**

¹Bipolar Disorders Program, Institute of Clinical Neuroscience, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBER-SAM, Barcelona, Catalonia and ²Psychiatric Institute, Centre Forum Hospital del Mar, Barcelona, Catalonia, Spain

Key words: atypical depression; suicide attempt; bipolar disorder; bipolar II disorder

Prof. Eduard Vieta, Hospital Clinic, Villarroel 170, Barcelona 08036, Catalonia, Spain.
E-mail: evieta@clinic.ub.es

Accepted for publication November 10, 2008

Significant outcomes

- In line with previous studies, in our sample, family history of completed suicide, depression at index episode and cluster B personality disorder are associated with history of suicide attempt.
- After adjusting for different confounding variables, atypical depression remained significantly associated with history of suicide attempt.
- Atypical depression is frequent not only in bipolar II but also in bipolar I patients. This suggests a continuum within the bipolar spectrum.

Limitations

- The most important limitation of the study is the cross-sectional assessment of atypical depression and the retrospective evaluation of some variables.
- There is a lack of standardized instruments designed to evaluate history and number of suicide attempts.
- The sample may not be representative of bipolar subjects in non-tertiary settings or community samples.

Introduction

Suicidal behaviour is a major complication of bipolar disorder. Between 30% and 50% of bipolar patients may attempt suicide in their lifetime (1, 2). Previous studies have reported a higher odds ratio

for lifetime history of suicide in bipolar patients in comparison with patients with any other psychiatric disorder (2–5). Although recent investigations have described sustained reductions of death by suicide (6), suicide-related morbidity in terms of medical consequences, impairment of quality of life

and impact on families is still a matter of concern. However, in comparison with unipolar depressive disorder (7–11), studies focusing on risk factors for suicide in bipolar disorder are relatively scarce. Previous studies have associated suicide attempts in bipolar disorder with a number of clinical and epidemiological variables (12–16), although there have been some differences between findings. A recent systematic review (17) including all cohort, case-control, and cross-sectional studies of bipolar patients in which attempted suicide was reported as main outcome measure, has helped to improve the identification of bipolar patients at risk of attempting suicide. The most consistent clinical factors associated with attempted suicide in this review included: early onset of bipolar disorder, family history of completed suicide, depression at index episode, substance abuse, comorbidity with axis II disorders, mixed affective states, rapid cycling and anxiety disorders. However, unfortunately only a limited number of the studies included in the review used multivariate analysis to distinguish independent risk factors from confounding factors (13–15, 18, 19).

On the other hand, studies including depressed unipolar and bipolar type II depressed patients found higher odds of suicidality in atypical depressed patients compared with those with non-atypical features (20). Atypical depression has been associated with personality disorders, anxiety disorders, female gender, mixed states and family history of bipolar disorder (21–24). In addition, it has a reportedly higher prevalence in bipolar type II patients in relation to those with unipolar depression (25–28), with rates ranging from 12 to 60% (21, 24, 25, 29–31). Furthermore, studies focusing on this matter have mainly included bipolar II or unipolar depressed patients, and therefore there is a dearth of evidence of the prevalence of atypical depression in bipolar type I disorder.

To our knowledge, this is the first study investigating the association between suicide attempts and depression with atypical features in bipolar disorder type I and II patients. The inclusion of bipolar I patients allows for the evaluation of the prevalence of atypical depression in this group.

Aims of the study

In this study, we aim to: i) replicate previous findings regarding the main factors associated with attempted suicide using logistic regression analysis, with focus on the results stated in the systematic review and ii) include depression with atypical features in the analysis, hypothesizing that this

may be another factor associated with suicide attempts in bipolar illness.

Material and methods

Three hundred and ninety patients with DSM-IV bipolar I or II disorder were selected from the Bipolar Disorders Program of the Hospital Clinic and University of Barcelona (Spain), during a 4-year period (32–34). Our programme provides systematic and monthly prospective evaluation of clinical, sociodemographic and treatment features. Difficult-to treat patients are referred to the programme from all over the country for assessment and treatment. This study was approved by the Ethical and Research Committee of the Hospital Clinic and all patients included provided written informed consent for the collection of the data described below.

Patients were interviewed by junior psychiatrists with specific training in Bipolar Disorder and the following clinical variables were systematically assessed by means of the Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I and axis II (35, 36): Axis I and II comorbidity, number and polarity of previous episodes, seasonality and rapid cycling. Other epidemiological and clinical variables were gathered from interviews with the patients and their relatives: number of hospitalizations, age at onset, age at first hospitalization, number of suicide attempts and psychiatric history of first-degree relatives.

Suicide attempt was defined as 'a self-destructive act with some degree of intent to end one's life' (requiring either medical attention, emergency room assessment, or hospitalization) (37, 38) Major depressive episodes with atypical features, seasonality, rapid cycling, mixed episodes, and mania or hypomania were defined according to DSM-IV criteria. Hence, atypical features during the last the depressive episode were systematically scrutinized.

The sample was divided into two groups according to the presence or absence of lifetime history of attempted suicide. Groups were initially compared using univariate logistic regression analysis for all clinical variables. To correct for multiple comparisons in univariate analysis, significance was set at $P < 0.002$ (Bonferroni correction for 23 tests). A multiple regression analysis was performed so as to investigate the magnitude of the independent relationships with suicide attempts. Lifetime history of suicide attempt was established as the dependent variable. All variables with a P value below 0.25 in univariate analysis were included as independent variables. As atypical depression has

been associated with bipolar type II, Axis II comorbidity, comorbid anxiety disorders, female gender and substance abuse, all interactions between atypical depression and these variables were also included as independent variables. For the multivariate analysis, significance was set at p less than 0.05. Odds ratio (ORs) and confidence intervals (CIs) were also calculated so as to determine the independent contribution of each risk factor.

Results

One hundred and twelve patients (28.7%) reported at least one suicide attempt during their lifetime. Demographic and clinical variables of attempters and non-attempters are shown in Table 1.

In Tables 1 and 2, we present results from univariate analysis. Suicide attempters reported a higher frequency of family history of both affective disorders (OR 2.53, $P < 0.001$) and completed suicide (OR 2.73, $P < 0.001$). Moreover, suicide attempters experienced a greater number of hospital admissions (OR 1.32, $P < 0.001$) and a significantly higher frequency of both comorbid cluster

B personality disorders (OR 3.59, $P < 0.001$) and anxiety disorders (OR 2.70, $P = 0.002$). Using a more conservative significance cut-off ($\alpha = 0.05$), attempters were more likely to present with depression with atypical features than non-attempters (OR 2.17, $P = 0.006$).

Table 3 summarizes the associations found after multiple logistic regression analysis. Only family history of completed suicide (OR 13.53, $P = 0.01$) and Cluster B comorbidity (OR 4.30, $P = 0.047$), remained significant in the model. In addition, depression with atypical features (OR 3.84, $P = 0.008$) and depressive onset (OR 3.73, $P = 0.015$) were also found to be significantly associated with suicide attempt.

When evaluating the whole sample, overall prevalence of atypical depression was found to be of 21.7%. 54.7% of atypical-depressed patients were bipolar type I and 42.6% bipolar type II ($\chi^2 = 3.97$, $P = 0.07$).

Discussion

Our main findings are that family history of completed suicide, cluster B personality disorder,

Variable	Total (n = 390) n (%) / Mean ± SD	Suicide attempters (n = 112) n (%) / Mean ± SD	Non-attempters (n = 278) n (%) / Mean ± SD	P-value
Gender				
Female	213 (54.6)	69 (61.6)	144 (51.8)	0.07
Age, mean	41.8 ± 14.2	41.3 ± 13.6	42.0 ± 14.5	0.33
Age at onset, mean	26.9 ± 11.3	25.7 ± 11.2	27.3 ± 11.3	0.21
Age at first hospitalization	23.6 ± 17.5	25.3 ± 14.8	22.8 ± 18.5	0.65
Diagnosis				
Bipolar disorder type I	234 (60.0)	72 (64.0)	162 (58.0)	0.22
Bipolar disorder type II	156 (40.0)	41 (35.4)	115 (41.3)	
Depression at index episode	234 (60.0)	78 (69.6)	156 (56.1)	0.14
No. episodes	13.4 ± 15.6	13.0 ± 10.9	13.5 ± 17.1	0.75
Manic episodes	2.4 ± 3.9	2.4 ± 3.9	2.4 ± 4.0	0.85
Hypomanic episodes	4.1 ± 8.2	2.5 ± 3.5	4.6 ± 9.4	0.06
Depressive episodes	6.4 ± 8.1	6.7 ± 5.4	6.3 ± 8.8	0.81
Mixed episodes	0.5 ± 1.3	0.7 ± 1.68	0.4 ± 1.1	0.11
No. hospitalizations	1.6 ± 2.2	2.5 ± 2.7	1.2 ± 1.8	<0.001
Lifetime history				
Seasonality	92 (23.5)	27 (25.7)	65 (23.4)	0.63
Rapid cycling	72 (18.4)	26 (23.8)	46 (16.6)	0.11
Substance abuse	182 (46.7)	59 (52.7)	123 (44.4)	0.13
Last depression episode				
Atypical features	84 (21.6)	35 (31.8)	49 (17.7)	0.006
Any axis I comorbidity (current)				
Substance abuse disorder	57 (14.6)	12 (10.9)	45 (16.2)	0.20
Anxiety disorder	42 (10.7)	21 (18.8)	21 (7.7)	0.002
Any axis II comorbidity				
Cluster A	20 (5.1)	6 (5.6)	14 (5.2)	0.87
Cluster B	40 (10.2)	22 (20.4)	18 (6.6)	<0.001
Cluster C	15 (3.8)	5 (4.6)	10 (3.7)	0.36
Family history (first degree)				
Any mood disorder	228 (58.5)	82 (73.8)	146 (52.6)	<0.001
Completed suicide	52 (13.3)	29 (25.9)	23 (8.4)	<0.001
No. previous suicidal attempts	1.9 ± 1.3	1.9 ± 1.3		

Table 1. Comparison of bipolar disorder subjects with vs. without lifetime history of suicide

Atypical depression and attempted suicide

Table 2. Odds ratios of the association between lifetime history of suicide attempt and clinical variables with $P < 0.25$ in the univariate analysis

Variable	<i>P</i> -value	OR (95% CI)
Gender	0.07	1.49 (0.95–2.33)
Age at onset	0.21	0.98 (0.96–1.00)
Diagnosis subtype	0.22	0.73 (0.44–1.21)
Depression at index episode	0.14	1.79 (1.12–2.86)
No. hypomanic episodes	0.06	0.94 (0.87–1.00)
No. mixed episodes	0.11	1.71 (0.95–1.43)
No. hospitalizations	<0.001	1.32 (1.15–1.52)
Lifetime history of rapid cycling	0.11	1.57 (0.90–2.73)
Lifetime history of substance abuse	0.13	1.39 (0.89–2.16)
Atypical features in last depressive episode	0.006	2.17 (1.23–3.81)
Current substance use disorder	0.20	0.63 (0.31–1.28)
Current anxiety disorder	<0.005	2.78 (1.41–5.46)
Cluster B comorbidity	<0.001	3.59 (1.84–7.02)
First degree family history of mood disorder	<0.001	2.53 (1.55–4.16)
First degree family history of completed suicide	<0.001	2.73 (1.55–4.80)

Table 3. Odds ratios of the variables associated with lifetime history of suicide attempt: logistic regression analysis

	OR (95% CI)	<i>P</i> -value
Depression with atypical features	3.84 (1.23–9.86)	0.008
Family history of completed suicide	13.53 (2.16–48.9)	0.011
Depressive phase at index episode	3.73 (1.29–10.63)	0.015
Cluster B comorbidity	4.30 (1.02–18.08)	0.047

depression at index episode and depression with atypical features are associated with history of suicide attempts in bipolar disorder.

In our study, family history of completed suicide has been found to be the most relevant risk factor for suicide attempt. This is consistent with previous data. Family history of affective disorders and suicide attempt, however, did not remain significantly associated in the logistic regression model. These results are concordant with family studies of suicide which have shown that transmission of suicidal behaviour remains even after controlling for the transmission of psychiatric disorders (39–44). A recent study by our group has also drawn attention to the narrow link between family history of completed suicide and suicide attempts in bipolar disorder (33). This suggests there may be an independent genetic predisposition to suicide, different from familial predisposition to bipolar disorder (40, 45, 46).

We have also replicated the association between comorbid cluster B personality disorder and attempted suicide (3, 14, 34, 47–49), which is supported by a large number of previous studies (13, 47–49). Interestingly, our results are consistent with the study with the strongest design (13), which

reports an increased incidence of attempted suicide in bipolar patients with cluster B comorbidity, in comparison with other personality disorders.

As far as first episode polarity is concerned, patients presenting with depression at index episode were more likely to attempt suicide than manic or hypomanic prone patients. This is concordant with a large number of previous reports (13, 50–53), and suggests that the clinical course of bipolar illness is influenced by the polarity of the initial episode.

A supplementary finding is the relationship between depression with atypical features and suicide attempts. Atypical depression remained significant in the model after controlling for all possible interactions, such as axis II comorbidity, diagnosis subtype, anxiety disorders and gender. Moreover, overall prevalence of atypical depression was found to be in the lower range in comparison with previous reports.

Studies using the definition of hypomania suggested by Akiskal [2 days (54–57)] have reported the highest rates of atypical depression. The use of the conservative threshold of 4 days (DSM-IV criteria) and the large number of bipolar I patients included in this study may partly explain these differences. Furthermore, most of these studies excluded patients with substance abuse or severe personality disorders (21, 26), and patients were drawn from non-tertiary care settings (25, 26, 29). Thus, our difficult-to-treat sample displays differential features.

On the other hand, 54.7% of atypical-depressed patients were bipolar type I, and no differences were found as regards to diagnostic subtype. Our results highlight the fact that depression with atypical features is not only frequent in bipolar II, but also in bipolar I patients. Together with evidence from previous studies reporting a higher prevalence of bipolar family history in atypical depressed patients (29, 58), this suggests a connection between atypical depression and the bipolar spectrum.

Other risk factors found to be associated with attempted suicide in the systematic review included early onset of bipolar disorder, substance abuse, mixed states, rapid cycling and anxiety disorders. Contrary to what was reported by Leverich et al. (13), anxiety disorders did not remain associated with suicide attempt after multivariate analysis. However, a 1-year follow-up study (53) published after the review did not find anxiety disorders to be significant predictors of suicide in bipolar disorder.

Contrary to previous research (13, 14, 18, 47, 59), although in accordance with a recent 2-year prospective study (60), we have not found any

association with early onset of bipolar disorder. Patient's difficulties in recognizing onset symptoms are common, thus, collection bias of this specific data may have been frequent.

In contrast with some studies (61–63) but not others (13, 53, 64, 65), substance abuse was not associated with suicide attempts. The lack of standardized instruments designed to assess substance misuse could explain the differences between studies.

In our sample, suicide risk did not seem to vary according to whether an individual had a rapid cycling course or a predominance of mixed states. Some previous studies have reported an association between suicide attempt and rapid-cycling (18, 65–67) and mixed episodes (68–70), but others have not (53, 71). Heterogeneous results could be partly related to the continuous changes in the definition of mixed state and rapid-cycling over time.

There are several methodological caveats in the interpretation of our data. The primary limitation is the cross-sectional assessment for atypical depression. The clinical features of atypical depression may vary over time. Secondly, information regarding suicide was retrospective and obtained without using specific standardized instruments. In addition, the treatment was naturalistic, so the influence of pharmacological treatments and specially lithium prophylaxis has not been explored.

Another shortcoming is the retrospective assessment of some clinical variables such as age of onset and clinical course previous to the admission in our follow-up programme. In order to minimize this potential bias, family members were interviewed in addition to the patients. Finally, subjects were recruited from a tertiary care setting involving difficult-to-treat patients referred to the Bipolar Disorder Program of Barcelona. This may limit the generalizability of the findings.

Despite these limitations, this study provides data from a sample of well-diagnosed difficult-to-treat patients, assessed by trained psychiatrists using standardized instruments. In addition, the high prevalence of depression with atypical features in both types of bipolar disorder and its association with attempted suicide may have important clinical and therapeutic implications. Further, prospective studies including atypical depression as a possible risk factor of both attempted and completed suicide are warranted.

In conclusion, these findings should encourage clinicians to systematically check for the previously mentioned factors, in order to detect and treat individuals at risk of suicide attempt as early as possible. To deal with the main complication of bipolar disorder, high priority must be given not

only to the provision of health support, but also to the development of specific preventative programmes.

Acknowledgements

Supported by grants from the Spanish Ministry of Science and Innovation and The Ministry of Education, Madrid, Spain.

Declaration of interest

None.

References

1. ALLEN MH, CHESICK CA, MIKLOWITZ DJ et al. Contributors to suicidal ideation among bipolar patients with and without a history of suicide attempts. *Suicide Life Threat Behav* 2005;**35**:671–680.
2. GOODWIN FK, JAMISON KR. *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*, 2nd edn. New York, Oxford University Press, 2007.
3. CHEN YW, DILSAVER SC. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other axis I disorders. *Biol Psychiatry* 1996;**39**:896–899.
4. KESSLER RC, BORGES G, WALTERS EE. Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1999;**56**:617–626.
5. TONDO L, LEPRI B, BALDESSARINI RJ. Suicidal risks among 2826 Sardinian major affective disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 2007;**116**:419–428.
6. DUTTA R, BOYDELL J, KENNEDY N, VAN OS J, FEARON P, MURRAY RM. Suicide and other causes of mortality in bipolar disorder: a longitudinal study. *Psychol Med* 2007;**37**:839–847.
7. MALONE KM, HAAS GL, SWEENEY JA, MANN JJ. Major depression and the risk of attempted suicide. *J Affect Disord* 1995;**34**:173–185.
8. MANN JJ, OQUENDO M, UNDERWOOD MD, ARANGO V. The neurobiology of suicide risk: a review for the clinician. *J Clin Psychiatry* 1999; **60**(suppl. 2):7–11; discussion 18–20, 113–6.:7–11.
9. OQUENDO MA, MALONE KM, MANN JJ. Suicide: risk factors and prevention in refractory major depression. *Depress Anxiety* 1997;**5**:202–211.
10. RIMMER Z. Suicide risk in mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2007;**20**:17–22.
11. VIETA E, NIETO E, GASTO C, CIRERA E. Serious suicide attempts in affective patients. *J Affect Disord* 1992;**24**:147–152.
12. FAGIOLINI A, KUPFER DJ, RUCCI P, SCOTT JA, NOVICK DM, FRANK E. Suicide attempts and ideation in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;**65**:509–514.
13. LEVERICH GS, ALTSHULER LL, FRYE MA et al. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry* 2003;**64**:506–515.
14. OQUENDO MA, WATERNAX C, BRODSKY B et al. Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord* 2000; **59**:107–117.
15. SLAMA F, BELLIVIER F, HENRY C et al. Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical subgroup. *J Clin Psychiatry* 2004;**65**:1035–1039.

16. VIETA E, BENABARRE A, COLOM F et al. Suicidal behavior in bipolar I and bipolar II disorder. *J Nerv Ment Dis* 1997; **185**:407–409.
17. HAWTON K, SUTTON L, HAW C, SINCLAIR J, HARRISS L. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:693–704.
18. DALTON EJ, CATE-CARTER TD, MUNDO E, PARIKH SV, KENNEDY JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of comorbid substance use disorders. *Bipolar Disord* 2003; **5**:58–61.
19. POTASH JB, KANE HS, CHIU YF et al. Attempted suicide and alcoholism in bipolar disorder: clinical and familial relationships. *Am J Psychiatry* 2000; **157**:2048–2050.
20. MATZA LS, REVICKI DA, DAVIDSON JR, STEWART JW. Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences. *Arch Gen Psychiatry* 2003; **60**:817–826.
21. PERUGI G, AKISKAL HS, LATTANZI L et al. The high prevalence of “soft” bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry* 1998; **39**:63–71.
22. HENKEL V, MERGL R, COYNE JC et al. Depression with atypical features in a sample of primary care outpatients: prevalence, specific characteristics and consequences. *J Affect Disord* 2004; **83**:237–242.
23. BENAZZI F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; **249**:62–65.
24. AGOSTI V, STEWART JW. Atypical and non-atypical subtypes of depression: comparison of social functioning, symptoms, course of illness, co-morbidity and demographic features. *J Affect Disord* 2001; **65**:75–79.
25. BENAZZI F. Prevalence and clinical features of atypical depression in depressed outpatients: a 467-case study. *Psychiatry Res* 1999; **86**:259–265.
26. BENAZZI F. Atypical depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study. *Compr Psychiatry* 1999; **40**:80–83.
27. BENAZZI F, RIHMER Z. Sensitivity and specificity of DSM-IV atypical features for bipolar II disorder diagnosis. *Psychiatry Res* 2000; **93**:257–262.
28. BENAZZI F. Depression with DSM-IV atypical features: a marker for bipolar II disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; **250**:53–55.
29. AKISKAL HS, BENAZZI F. Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *J Affect Disord* 2005; **84**:209–217.
30. PARKER G, ROY K, MITCHELL P, WILHELM K, MALHI G, HADZIPAVLOVIC D. Atypical depression: a reappraisal. *Am J Psychiatry* 2002; **159**:1470–1479.
31. POSTERNAK MA, ZIMMERMAN M. The prevalence of atypical features across mood, anxiety, and personality disorders. *Compr Psychiatry* 2002; **43**:253–262.
32. COLOM F, VIETA E, DABAN C, PACCHIAROTTI I, SANCHEZ-MORENO J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; **93**:13–17.
33. ROMERO S, COLOM F, IOSIF AM et al. Relevance of family history of suicide in the long-term outcome of bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2007; **68**:1517–1521.
34. VIETA E, COLOM F, CORBELLA B et al. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord* 2001; **3**:253–258.
35. FIRST MB, SPITZER RL, GIBBON M, WILLIAMS JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders (SCID-I) (Spanish version, Masson 1999). Washington, DC: American Psychiatric Press, 1997.
36. FIRST MB, SPITZER RL, GIBBON M, WILLIAMS JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV personality disorders (SCID-II) (Spanish version, Masson 1999). Washington, DC: American Psychiatric Press, 1997.
37. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviours. *Am J Psychiatry* 2003; **160**(suppl. 11):1–60.
38. O’CARROLL PW, BERMAN AL, MARIS RW, MOSCICKI EK, TANEY BL, SILVERMAN MM. Beyond the Tower of Babel: a nomenclature for suicidology. *Suicide Life Threat Behav* 1996; **26**:237–252.
39. BRENT DA, BRIDGE J, JOHNSON BA, CONNOLLY J. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1996; **53**:1145–1152.
40. BRENT DA, OQUENDO M, BIRMAHER B et al. Familial pathways to early-onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters. *Arch Gen Psychiatry* 2002; **59**:801–807.
41. BRENT DA, MANN JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; **133**:13–24.
42. BRIDGE JA, BRENT D, JOHNSON BA, CONNOLLY J. Familial aggregation of psychiatric disorders in a community sample of adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; **36**:628–636.
43. JOHNSON BA, BRENT DA, BRIDGE J, CONNOLLY J. The familial aggregation of adolescent suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand* 1998; **97**:18–24.
44. CORREA H, CAMPI-AZEVEDO AC, DE MARCO L et al. Familial suicide behaviour: association with probands suicide attempt characteristics and 5-HTTLPR polymorphism. *Acta Psychiatr Scand* 2004; **110**:459–464.
45. BRENT DA, OQUENDO M, BIRMAHER B et al. Peripubertal suicide attempts in offspring of suicide attempters with siblings concordant for suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2003; **160**:1486–1493.
46. KIM CD, SEGUIN M, THERRIEN N et al. Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population. *Am J Psychiatry* 2005; **162**:1017–1019.
47. LOPEZ P, MOSQUERA F, DE LJ et al. Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2001; **62**:963–966.
48. VIETA E, COLOM F, MARTINEZ-ARAN A, BENABARRE A, GASTO C. Personality disorders in bipolar II patients. *J Nerv Ment Dis* 1999; **187**:245–248.
49. VIETA E, COLOM F, MARTINEZ-ARAN A, BENABARRE A, REINARES M, GASTO C. Bipolar II disorder and comorbidity. *Compr Psychiatry* 2000; **41**:339–343.
50. CHAUDHURY SR, GRUNEBaum MF, Galfalvy HC et al. Does first episode polarity predict risk for suicide attempt in bipolar disorder? *J Affect Disord* 2007; **104**:245–250.
51. DABAN C, COLOM F, SANCHEZ-MORENO J, GARCIA-AMADOR M, VIETA E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2006; **47**:433–437.
52. PERLIS RH, DELBELLO MP, MIYAHARA S, WISNIEWSKI SR, SACHS GS, NIERENBERG AA. Revisiting depressive-prone bipolar disorder: polarity of initial mood episode and disease course among bipolar I systematic treatment enhancement program for bipolar disorder participants. *Biol Psychiatry* 2005; **58**:549–553.
53. VALTONEN HM, SUOMINEN K, MANTERE O, LEPPAMAKI S, ARVILOMMI P, ISOMETSÄ ET. Prospective study of risk factors for attempted suicide among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; **8**:576–585.
54. AKISKAL HS, DJENDEREDJIAN AM, ROSENTHAL RH, KHANI MK. Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in

- the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977; **134**:1227–1233.
55. MANNING JS, HAYKAL RF, CONNOR PD, AKISKAL HS. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting: the high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally. *Compr Psychiatry* 1997; **38**:102–108.
 56. CASSANO GB, AKISKAL HS, SAVINO M, MUSETTI L, PERUGI G. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: with hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 1992; **26**:127–140.
 57. AKISKAL H. Targeting suicide prevention to modifiable risk factors: has bipolar II been overlooked? *Acta Psychiatr Scand* 2007; **116**:395–402.
 58. AKISKAL HS, BENAZZI F. Continuous distribution of atypical depressive symptoms between major depressive and bipolar II disorders: dose–response relationship with bipolar family history. *Psychopathology* 2008; **41**:39–42.
 59. TSAI SY, LEE JC, CHEN CC. Characteristics and psychosocial problems of patients with bipolar disorder at high risk for suicide attempt. *J Affect Disord* 1999; **52**:145–152.
 60. MARANGELL LB, BAUER MS, DENNEHY EB et al. Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. *Bipolar Disord* 2006; **8**:566–575.
 61. FAWCETT J, SCHEFTNER WA, FOGG L et al. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry* 1990; **147**:1189–1194.
 62. TSAI SY, KUO CJ, CHEN CC, LEE HC. Risk factors for completed suicide in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; **63**:469–476.
 63. OQUENDO MA, CURRIER D, MANN JJ. Prospective studies of suicidal behavior in major depressive and bipolar disorders: what is the evidence for predictive risk factors? *Acta Psychiatr Scand* 2006; **114**:151–158.
 64. OQUENDO MA, GALFALVY H, RUSSO S et al. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; **161**:1433–1441.
 65. VALTONEN H, SUOMINEN K, MANTERE O, LEPPAMAKI S, ARVILOMMI P, ISOMETSA ET. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; **66**:1456–1462.
 66. CORYELL W, SOLOMON D, TURVEY C et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; **60**:914–920.
 67. MACKINNON DF, POTASH JB, MCMAHON FJ, SIMPSON SG, DEPAULO JR JR, ZANDI PP. Rapid mood switching and suicidality in familial bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; **7**:441–448.
 68. BALAZS J, BENAZZI F, RIIHMER Z, RIIHMER A, AKISKAL KK, AKISKAL HS. The close link between suicide attempts and mixed (bipolar) depression: implications for suicide prevention. *J Affect Disord* 2006; **91**:133–138.
 69. STRAKOWSKI SM, MCELROY SL, KECK PE JR, WEST SA. Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1996; **153**:674–676.
 70. TONDO L, ISACSSON G, BALDESSARINI R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs* 2003; **17**:491–511.
 71. KUPKA RW, LUCKENBAUGH DA, POST RM et al. Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. *Am J Psychiatry* 2005; **162**:1273–1280.

8.2 Criteris DSM-5 proposats per “*suicide behaviour disorder*” i “*nonsuicidal self-injury disorder*”

Suicidal Behavior Disorder

Proposed Criteria

- A. Within the last 24 months, the individual has made a suicide attempt.
Note: A suicide attempt is a self-initiated sequence of behaviors by an individual who, at the time of initiation, expected that the set of actions would lead to his or her own death. The “time of initiation” is the time when a behavior took place that involved applying the method.)
- B. The act does not meet criteria for nonsuicidal self-injury—that is, it does not involve self-injury directed to the surface of the body undertaken to induce relief from a negative feeling/cognitive state or to achieve a positive mood state.
- C. The diagnosis is not applied to suicidal ideation or to preparatory acts.
- D. The act was not initiated during a state of delirium or confusion.
- E. The act was not undertaken solely for a political or religious objective.

Specify if:

Current: Not more than 12 months since the last attempt.

In early remission: 12–24 months since the last attempt.

Nonsuicidal Self-Injury

Proposed Criteria

- A. In the last year, the individual has, on 5 or more days, engaged in intentional self-inflicted damage to the surface of his or her body of a sort likely to induce bleeding, bruising, or pain (e.g., cutting, burning, stabbing, hitting, excessive rubbing), with the expectation that the injury will lead to only minor or moderate physical harm (i.e., there is no suicidal intent).
Note: The absence of suicidal intent has either been stated by the individual or can be inferred by the individual's repeated engagement in a behavior that the individual knows, or has learned, is not likely to result in death.
- B. The individual engages in the self-injurious behavior with one or more of the following expectations:
1. To obtain relief from a negative feeling or cognitive state.
 2. To resolve an interpersonal difficulty.
 3. To induce a positive feeling state.
- Note:** The desired relief or response is experienced during or shortly after the self-injury, and the individual may display patterns of behavior suggesting a dependence on repeatedly engaging in it.
- C. The intentional self-injury is associated with at least one of the following:
1. Interpersonal difficulties or negative feelings or thoughts, such as depression, anxiety, tension, anger, generalized distress, or self-criticism, occurring in the period immediately prior to the self-injurious act.
 2. Prior to engaging in the act, a period of preoccupation with the intended behavior that is difficult to control.
 3. Thinking about self-injury that occurs frequently, even when it is not acted upon.
- D. The behavior is not socially sanctioned (e.g., body piercing, tattooing, part of a religious or cultural ritual) and is not restricted to picking a scab or nail biting.
- E. The behavior or its consequences cause clinically significant distress or interference in interpersonal, academic, or other important areas of functioning.
- F. The behavior does not occur exclusively during psychotic episodes, delirium, substance intoxication, or substance withdrawal. In individuals with a neurodevelopmental disorder, the behavior is not part of a pattern of repetitive stereotypies. The behavior is not better explained by another mental disorder or medical condition (e.g., psychotic disorder, autism spectrum disorder, intellectual disability, Lesch-Nyhan syndrome, stereotypic movement disorder with self-injury, trichotillomania [hair-pulling disorder], excoriation [skin-picking] disorder).
-

8.3 Criteris DSM -5 per “mixed features specifier”

Specifiers for Bipolar and Related Disorders

With mixed features: The mixed features specifier can apply to the current manic, hypomanic, or depressive episode in bipolar I or bipolar II disorder:

Manic or hypomanic episode, with mixed features:

- A. Full criteria are met for a manic episode or hypomanic episode, and at least three of the following symptoms are present during the majority of days of the current or most recent episode of mania or hypomania:
 - 1. Prominent dysphoria or depressed mood as indicated by either subjective report (e.g., feels sad or empty) or observation made by others (e.g., appears tearful).
 - 2. Diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities (as indicated by either subjective account or observation made by others).
 - 3. Psychomotor retardation nearly every day (observable by others; not merely subjective feelings of being slowed down).
 - 4. Fatigue or loss of energy.
 - 5. Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt (not merely self-reproach or guilt about being sick).
 - 6. Recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing suicide.
- B. Mixed symptoms are observable by others and represent a change from the person’s usual behavior.
- C. For individuals whose symptoms meet full episode criteria for both mania and depression simultaneously, the diagnosis should be manic episode, with mixed features, due to the marked impairment and clinical severity of full mania.
- D. The mixed symptoms are not attributable to the physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication, other treatment).

Depressive episode, with mixed features:

- A. Full criteria are met for a major depressive episode, and at least three of the following manic/hypomanic symptoms are present during the majority of days of the current or most recent episode of depression:
1. Elevated, expansive mood.
 2. Inflated self-esteem or grandiosity.
 3. More talkative than usual or pressure to keep talking.
 4. Flight of ideas or subjective experience that thoughts are racing.
 5. Increase in energy or goal-directed activity (either socially, at work or school, or sexually).
 6. Increased or excessive involvement in activities that have a high potential for painful consequences (e.g., engaging in unrestrained buying sprees, sexual indiscretions, or foolish business investments).
 7. Decreased need for sleep (feeling rested despite sleeping less than usual; to be contrasted with insomnia).
- B. Mixed symptoms are observable by others and represent a change from the person's usual behavior.
- C. For individuals whose symptoms meet full episode criteria for both mania and depression simultaneously, the diagnosis should be manic episode, with mixed features.
- D. The mixed symptoms are not attributable to the physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication, or other treatment).

Note: Mixed features associated with a major depressive episode have been found to be a significant risk factor for the development of bipolar I or bipolar II disorder. As a result, it is clinically useful to note the presence of this specifier for treatment planning and monitoring of response to treatment.

8.4 Dimensional assessment of psychotic disorders

Assessment Measures

743

Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity

Name: _____ Age: _____ Sex: Male Female Date: _____

Instructions: Based on all the information you have on the individual and using your clinical judgment, please rate (with checkmark) the presence and severity of the following symptoms as experienced by the individual in the past seven (7) days.

Domain	0	1	2	3	4	Score
I. Hallucinations	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal (severity or duration not sufficient to be considered psychosis)	<input type="checkbox"/> Present, but mild (little pressure to act upon voices, not very bothered by voices)	<input type="checkbox"/> Present and moderate (some pressure to respond to voices, or is somewhat bothered by voices)	<input type="checkbox"/> Present and severe (severe pressure to respond to voices, or is very bothered by voices)	
II. Delusions	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal (severity or duration not sufficient to be considered psychosis)	<input type="checkbox"/> Present, but mild (little pressure to act upon delusional beliefs, not very bothered by beliefs)	<input type="checkbox"/> Present and moderate (some pressure to act upon beliefs, or is somewhat bothered by beliefs)	<input type="checkbox"/> Present and severe (severe pressure to act upon beliefs, or is very bothered by beliefs)	
III. Disorganized speech	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal (severity or duration not sufficient to be considered disorganization)	<input type="checkbox"/> Present, but mild (some difficulty following speech)	<input type="checkbox"/> Present and moderate (speech often difficult to follow)	<input type="checkbox"/> Present and severe (speech almost impossible to follow)	
IV. Abnormal psychomotor behavior	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal (severity or duration not sufficient to be considered abnormal psychomotor behavior)	<input type="checkbox"/> Present, but mild (occasional abnormal or bizarre motor behavior or catatonia)	<input type="checkbox"/> Present and moderate (frequent abnormal or bizarre motor behavior or catatonia)	<input type="checkbox"/> Present and severe (abnormal or bizarre motor behavior or catatonia almost constant)	
V. Negative symptoms (restricted emotional expression or avolition)	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal decrease in facial expressivity, prosody, gestures, or self-initiated behavior	<input type="checkbox"/> Present, but mild decrease in facial expressivity, prosody, gestures, or self-initiated behavior	<input type="checkbox"/> Present and moderate decrease in facial expressivity, prosody, gestures, or self-initiated behavior	<input type="checkbox"/> Present and severe decrease in facial expressivity, prosody, gestures, or self-initiated behavior	

Domain	0	1	2	3	4	Score
VI. Impaired cognition	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal (cognitive function not clearly outside the range expected for age or SES; i.e., within 0.5 SD of mean)	<input type="checkbox"/> Present, but mild (some reduction in cognitive function; below expected for age and SES, 0.5–1 SD from mean)	<input type="checkbox"/> Present and moderate (clear reduction in cognitive function; below expected for age and SES, 1–2 SD from mean)	<input type="checkbox"/> Present and severe (severe reduction in cognitive function; below expected for age and SES, >2 SD from mean)	
VII. Depression	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal (occasionally feels sad, down, depressed, or hopeless; concerned about having failed someone or at something but not preoccupied)	<input type="checkbox"/> Present, but mild (frequent periods of feeling very sad, down, moderately depressed, or hopeless; concerned about having failed someone or at something, with some preoccupation)	<input type="checkbox"/> Present and moderate (frequent periods of deep depression or hopelessness; preoccupation with guilt, having done wrong)	<input type="checkbox"/> Present and severe (deeply depressed or hopeless daily; delusional guilt or unreasonable self-reproach grossly out of proportion to circumstances)	
VIII. Mania	<input type="checkbox"/> Not present	<input type="checkbox"/> Equivocal (occasional elevated, expansive, or irritable mood or some restlessness)	<input type="checkbox"/> Present, but mild (frequent periods of somewhat elevated, expansive, or irritable mood or restlessness)	<input type="checkbox"/> Present and moderate (frequent periods of extensively elevated, expansive, or irritable mood or restlessness)	<input type="checkbox"/> Present and severe (daily and extensively elevated, expansive, or irritable mood or restlessness)	

Note. SD = standard deviation; SES = socioeconomic status.

8.5 CGI-SS : Clinical Global Impression Scale of Suicidality

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE LA GRAVEDAD DEL INTENTO DE SUICIDIO (CGI-SUICIDIO)

Considerando toda la información, cual fue el nivel de suicidabilidad experimentada en los últimos 7 días?

- ① No suicida
- ② Medianamente suicida
- ③ Moderadamente suicida
- ④ Intento suicida

Considerando toda la información, como ha cambiado la suicidabilidad del paciente comparándola con su condición basal?

- ① Mucho mejor
- ② Mejor
- ③ Algo mejor
- ④ No cambia
- ⑤ Algo peor
- ⑥ Peor
- ⑦ Mucho peor

Items adicionales:

1. ¿Ha habido intentos de suicidio desde la última visita?
① Si ② No
2. Cuanto intentos de suicidio ha tenido desde la última visita?

3. ¿Ha requerido intervención médica (no psiquiátrica) por intentos de suicidio en el pasado?
① Si ② No

8.6 Children Hamilton depression rating scale

ESCALA DE VALORACIÓN PSIQUIÁTRICA DE HAMILTON PARA LA DEPRESIÓN (HDRS)

Instrucciones: Completar todos los puntos. Marcar el número que mejor caracteriza al paciente

- 1. Humor deprimido**
(tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)
 - ⓪ Ausente
 - ① Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado
 - ② Estas sensaciones se relatan oral o espontáneamente
 - ③ Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia a llanto
 - ④ El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
- 2. Sensación de culpabilidad**
 - ⓪ Ausente
 - ① Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente
 - ② Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones
 - ③ La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad
 - ④ Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
- 3. Suicidio**
 - ⓪ Ausente
 - ① Le parece que la vida no vale la pena de ser vivida
 - ② Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse
 - ③ Ideas de suicidio o amenazas
 - ④ Intentos de suicidio (cualquier intento serio se clasifica 4)
- 4. Insomnio precoz**
 - ⓪ No tiene dificultad para dormir
 - ① Se queja de dificultades ocasionales para dormir, por ejemplo más de media hora
 - ② Se queja de dificultades para dormirse cada noche
- 5. Insomnio medio**
 - ⓪ No hay dificultad
 - ① El paciente se queja de estar inquieto durante la noche
 - ② Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica en 2 (excepto por motivos de evacuar)
- 6. Insomnio tardío**
 - ⓪ No hay dificultad
 - ① Se despierta a primeras horas de la madrugada pero se vuelve a dormir
 - ② No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
- 7. Trabajo y actividades**
 - ⓪ No hay dificultad
 - ① Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones.
 - ② Pérdida de interés en su actividad, aficiones o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación (siente que debe esforzarse en su trabajo o actividades)
 - ③ Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso de la productividad. En el hospital, clasificar en 3 si el paciente no dedica por lo menos 3 horas al día a actividades relacionadas exclusivamente con las pequeñas tareas del hospital o aficiones
 - ④ Dejó de trabajar por la presente enfermedad. En el hospital, clasificar en 4 si el paciente no se compromete en otras actividades más que a las pequeñas tareas, o si no puede realizar éstas sin ayuda
- 8. Inhibición**
(lentitud de pensamiento y de palabra; facultad de concentración empeorada; actividad motora disminuida)
 - ⓪ Palabra o pensamientos normales
 - ① Ligero retraso en el diálogo
 - ② Evidente retraso en el diálogo
 - ③ Diálogo difícil
 - ④ Torpeza absoluta
- 9. Agitación**
 - ⓪ Ninguna
 - ① «Juega» con sus manos, cabellos, etc
 - ② Se retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios, etc
- 10. Ansiedad psíquica**
 - ⓪ No hay dificultad
 - ① Tensión subjetiva e irritabilidad
 - ② Preocupación por pequeñas cosas
 - ③ Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla
 - ④ Temores expresados sin preguntarle

11. Ansiedad somática

(Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad, tales como gastrointestinales –boca seca, flatulencia, indigestión, diarrea, retortijones, eructos-; cardiovasculares –palpitaciones, cefalalgias-; respiratorios –hiperventilación, suspiros-; frecuencia urinaria y sudación)

- Ⓐ Ausente
- Ⓑ Ligera
- Ⓒ Moderada
- Ⓓ Severa
- Ⓔ Incapacitante

12. Síntomas somáticos gastrointestinales

- Ⓐ Ninguno
- Ⓑ Pérdida del apetito pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen
- Ⓒ Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales

13. Síntomas somáticos generales

- Ⓐ Ninguno
- Ⓑ Pesadez en extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgia, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad
- Ⓒ Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2

14. Síntomas genitales

- Ⓐ Ausente
- Ⓑ Débil
- Ⓒ Grave
- Ⓓ Incapacitante

15. Hipocondría

- Ⓐ No la hay
- Ⓑ Preocupado por sí mismo (corporalmente)
- Ⓒ Preocupado por su salud
- Ⓓ Se lamenta constantemente. Solicita ayudas, etc.
- Ⓔ Ideas delirantes hipocondríacas

16. Pérdida de peso (completar A o B)

(A) Según manifestaciones del paciente (primera valoración)

- Ⓐ No hay pérdida de peso
- Ⓑ Probablemente pérdida de peso asociada con la enfermedad actual
- Ⓒ Pérdida de peso definida (según el enfermo)

(B) Según pesaje hecho por el psiquiatra (valoraciones siguientes) (por término medio)

- Ⓐ Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana
- Ⓑ Pérdida de más de 500 g en una semana
- Ⓒ Pérdida de más de 1 Kg en una semana

17. Insight

(conciencia de sí mismo)

- Ⓐ Se da cuenta de que está deprimido y enfermo
- Ⓑ Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.

18. Variación diurna

(Indicar si los síntomas son más intensos por la mañana o por la tarde)

- Ⓐ Ausente
- Ⓑ Ligera Mañana Tarde
- Ⓒ Grave Mañana Tarde

19. Despersonalización y falta de realidad

- Ⓐ Ausente
- Ⓑ Ligera. Como: sensación de irrealidad
- Ⓒ Moderada. Ideas nihilistas
- Ⓓ Grave
- Ⓔ Incapacitante

20. Síntomas paranoides

- Ⓐ Ninguno
- Ⓑ Sospechosos
- Ⓒ Leves
- Ⓓ Ideas de referencia
- Ⓔ Delirios de referencia y de persecución

21. Síntomas obsesivos y compulsivos

- Ⓐ Ausentes
- Ⓑ Ligeros
- Ⓒ Graves

22. Otros síntomas (especificar):

- Ⓐ Ausentes
- Ⓑ Ligeros
- Ⓒ Graves

PUNTUACIÓN TOTAL

8.7 Model d'estadiatge trastorns psicòtics i afectius

Table 1 Proposed staging model for psychotic and severe mood disorders	
Stage	Definition of stage (psychosis or severe mood disorder)
0	Increased risk of psychotic or severe mood disorder. No symptoms currently.
Ia	Mild or non-specific symptoms (including subtle neurocognitive deficits) of psychosis or severe mood disorder. Mild functional change or decline.
Ib	Ultra-high risk: moderate but subthreshold symptoms, with neurocognitive changes and functional decline to caseness (GAF < 70)
II	First episode of psychotic or severe mood disorder. Full threshold disorder with moderate to severe symptoms, neurocognitive deficits and functional decline (GAF 30–50).
IIIa	Incomplete remission from first episode of care. (Patient's management could be linked or fast-tracked to Stage IV.)
IIIb	Recurrence or relapse of psychotic or mood disorder which stabilises with treatment at a GAF level ≤ 30 , or with residual symptoms or neurocognition below the best level achieved after remission from the first episode.
IIIc	Multiple relapses with worsening in clinical extent and impact of illness objectively present.
IV	Severe, persistent or unremitting illness as judged by symptoms, neurocognition and disability criteria.
GAF, Global Assessment of Functioning. Adapted from McGorry <i>et al.</i> ¹	

