



Funcionament psicosocial en el trastorn bipolar: Factors implicats i seguiment als 4 anys

Caterina del Mar Bonnín Roig

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) 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. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (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) 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. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (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 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 neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This 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.

FUNCIóNAMENT PSICOSOCIAL
EN EL TRASTORN BIPOLAR:
FACTORS IMPLICATS I SEGUIMENT ALS 4 ANYS



Caterina del Mar Bonnín Roig

Juny de 2011



**FUNCIONAMENT PSICOSOCIAL EN EL TRASTORN BIPOLAR: FACTORS
IMPLICATS I SEGUIMENT ALS 4 ANYS**

Tesi presentada per:

Caterina del Mar Bonnín Roig

Per optar al grau de Doctora en Psicologia

Directors de la tesi:

Dr. Eduard Vieta Pascual i Dra. Anabel Martínez-Arán

Programa de Doctorat en Biomedicina

Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica

Facultat de Medicina

Universitat de Barcelona

Juny de 2011

Aquesta tesi ha estat desenvolupada en el Programa de Trastorns Bipolars de l'Hospital Clínic i Provincial que forma part de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

El present treball d'investigació ha estat realitzat gràcies a una beca de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) i a una beca predoctoral (*Formación de Profesorado Universitario* [FPU]) del Ministeri de Ciència i Innovació (AP2008-01923) a na Caterina del Mar Bonnín Roig a través de la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (FCRB).

*Als meus pares,
Gaspar i Margalida.
Al meu germà, Biel.*



Vincent van Gogh (1853-1890)

Nit Estrellada (*De sterrennacht*)

AGRAÏMENTS

En primer lloc, voldria agrair la col·laboració de tots els pacients que han participat en aquests estudis. Sense ells, ni aquest treball ni l'avanç en el coneixement en el trastorn bipolar seria possible. Gràcies per la vostra infinita amabilitat.

Al Dr. Eduard Vieta, gràcies per confiar en mi des del primer moment i acceptar-me en el grup malgrat no conèixer-me; per totes les injeccions d'optimisme i entusiasme al llarg d'aquest camí. I sobretot, gràcies de tot cor per donar-me l'oportunitat de treballar en el que més m'agrada.

A la Dra. Anabel Martínez-Arán, gràcies pels ànims, pels consells, per les correccions, per l'amabilitat... En fi, gràcies per compartir el teu projecte de neuropsicologia i per transmetre'm tranquil·litat i serenor en els moments més crítics.

Agraeixo a tot l'equip tot el seu recolzament i els moments compartits al llarg d'aquests quatre anys: al Jose, gràcies pels ànims, per ser tan resolutiu i per respondre sempre en els moments de crisi; per fer que tot això funcioni. Al Francesc, em quedo amb les conversacions que pretenen arreglar el futur dels PPCC i una forta abraçada pels *italianinis*: Ale, Isa, Andre i Barbara por darle este toque internacional al equipo.

Als psiquiatres de l'equip: Marc, crec que amb tu sovint em sobren les paraules i que molts cops ens entenem amb mirades: m'encanten aquests moments. Goiko, gracias por cada día y por cada paso en estas carreras de fondo que han revolucionado mi vida; "*run baby, run*" se ha convertido en mi filosofía. I al Toni, gràcies per tots els moments didàctics a la sala, en el CSM.... i a aquells cafès improvisats de divendres al matí!

A les meves noies del CEK: Brisa, companya, col·lega, amiga...: és un plaer treballar, parlar, prendre un cafè amb tu, m'encantes. Esther: agraeixo el teu suport, sobretot en aquest *esprint* final. I també gràcies a la Núria, a la Imma i a la Rosa.

Voldria també reconèixer de forma especial les que heu transcendit més enllà de l'hospital i us heu convertit en persones imprescindibles per a mi: Adriane, gracias por la paciencia que has tenido, me encanta aprender contigo porque haces que todo parezca fácil; gracias por hacerme partícipe de tu proyecto con la FAST y por todo lo que hemos vivido fuera del Clínic. A na Maria Reinares, poques vegades a la vida es té la sort de conèixer algú com tu, gràcies per les teves paraules, sempre balsàmiques, pels teus consells i per tot el teu suport, sempre. Em sento afortunada d'haver-te conegut.

A la Carla, a la Dina i a la Mercè, el meu "*ménage-à-trois*" favorit! Gràcies per les "*tupper-sessions*", que no només restitueixen els nivells de glucosa sinó que també alimenten l'esperit. Carla, ets un sol, la vitalitat personificada; gràcies per les lliçons d'assertivitat i exercicis de flexibilitat cognitiva, per somriure sempre; ets un referent a seguir. Dina, adoro tu forma de viure la vida, gracias por las cervezas, por las fiestas, por ser tan divertida, por ser como eres... I Mercè, gràcies pels "*fornets*", pel teu pragmatisme i per aquest humor tan especial... *Ah! ¡ visca les n=30!!*

També m'agradaria estendre aquest agraïment a la Íria, *gracis nina, per sa complicitat*; a la gent del Benito Menni, molt especialment al Benedikt i a la Sílvia; *remercier aussi mes amis de l'Institut de Français: Luc et Marc*. Y finalmente a "estos dos locos que corren": Nacho y Eva, por endulzar estos últimos kilómetros de este maratón tan especial.

A tota la meva gent mallorquina i amics de *s'ànima*: Pere, Maria Magdalena, Jordi i Rafel: per tots els estius, horabaixes de cafès i platja, moments de deliris, festes, *kayak...*, gràcies per entendre les absències i estar-hi sempre, sempre.

Onna, Toni, Jaume, Miquel Àngel, Nadal, Max i companyia: gràcies per fer-me riure tant i tenir sempre històries i anècdotes a punt. Per tots els partits de pàdel, tennis (i la modalitat super-tennis, clar!), golf en descampats i mini-golf en pistes desnivellades... Sou únics!

A tota la meva família: a na Marga, la meva judoka preferida i al meu "tio Joan", per no rendir-te mai. També als meus padrins, els de s'Horta i els de Portocolom, per la vostra incansable curiositat sobre el desenvolupament d'aquesta tesi. Gràcies pel suport, pels ànims i per cuidar-me tant quan venc per *s'illeta*.

Finalment, als meus pares i al meu germà. Després de tot aquest temps, per fi ha arribat aquest moment, tan desitjat com temut. Crec que mai no tindrè les paraules per agrair-vos tot el vostre suport al llarg d'aquests anys. Gràcies per respectar i recolzar totes les meves decisions, per ser un exemple viu i constant d'esperit de sacrifici, de perseverança, de superació... En definitiva, gràcies per ser com sou.

TAULA DE CONTINGUTS

1. Justificació de la tesi	3
2. Introducció	5
a. Introducció general al trastorn bipolar	7
b. “ <i>State of the art</i> ” del funcionament psicosocial en el trastorn bipolar	11
c. Àrees del funcionament psicosocial afectades en el trastorn bipolar:	17
Funcionament Social	
Funcionament Laboral	
Funcionament Familiar	
d. Per què els pacients continuen presentant deteriorament funcional després de la remissió clínica ?	27
Factors clínics	
El rol de les disfuncions neurocognitives	
El model del “ <i>staging</i> ” i el concepte de càrrega al·lostàtica	
e. Insuficiències del coneixement científic en l’estudi del funcionament psicosocial	49
3. Objectius i hipòtesis	51
a. Objectius	53
b. Hipòtesis	55

4. Mètode	57
5. Resultats	63
a. Resum dels resultats	67
6. Publicacions	73
7. Discussió	75
8. Conclusions	87
9. Referències bibliogràfiques	91
10. Annex	125

1. JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

1. JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

El trastorn bipolar és una malaltia altament discapacitant i que té un gran impacte en la vida dels pacients. L'any 2007, el Programa de Trastorn Bipolar de l'Hospital Clínic juntament amb la col·laboració d'altres centres internacionals, va crear una escala anomenada *Functioning Assessment Short Test* (FAST). Aquest instrument va sorgir com a resposta a la necessitat que existia, tant en la pràctica clínica com en la recerca, d'una escala clínica que avalués el funcionament psicosocial dels pacients amb trastorn bipolar. Existeixen moltes escales per mesurar el funcionament psicosocial en les poblacions psiquiàtriques però cap d'elles és específica pel trastorn bipolar. A més la utilització de diferents instruments de mesura i paràmetres de discapacitat al llarg de la literatura fan difícil la comparació entre estudis.

A més, la FAST com a escala de mesura quantitativa del funcionament psicosocial té moltes avantatges respecte les que s'han utilitzat fins al moment: a) està dissenyada per experts en trastorn bipolar, llavors els ítems que s'exploren reflecteixen realment les àrees on els pacients presenten més dificultats; b) l'avaluació és clínica, per tant no només es basa en les respostes del pacient sinó també es complementa la informació amb altres fonts (curs clínic, avaluació de l'psiquiatre, informació dels familiars...). D'aquesta manera es superen moltes fonts de biaix típiques dels instruments d'autoavaluació, com per exemple l'estat d'ànim concomitant a l'avaluació que pot afectar positiva o negativament les respostes que dona el pacient; c) finalment, una altra avantatge és la facilitat i rapidesa en la seva aplicació que la fa idònia per ser utilitzada tant en context de recerca com en la pràctica clínica diària.

Amb la validació de la FAST, l'any 2007 (1), coincidint amb la meua incorporació a l'equip, es va obrir un nou horitzó per explorar el funcionament en el trastorn bipolar amb aquesta nova escala i respondre preguntes que fins ara no quedaven clares en la literatura.

Així doncs, el primer pas va ser vincular-me en un estudi que ja estava iniciat (2), on s'avaluava el funcionament dels pacients amb trastorn bipolar en els tres estats diferents de la malaltia: eufímia, depressió i (hipo)mania en comparació amb un grup de controls sans. En aquest estudi, es va comprovar que la simptomatologia depressiva era més discapacitant que la maníaca però també es va observar que els pacients eufímics presentaven dificultats en el funcionament psicosocial.

Amb el segon estudi (3) es va comparar una mostra de pacients eufímics dividits en funció de la tipologia diagnòstica (subtipus I vs. subtipus II) ja que revisant la literatura no quedava clar fins a quin punt aquest factor podria influenciar el funcionament psicosocial dels pacients eufímics.

Finalment i aprofitant que l'escala FAST permet avaluar tant el funcionament global com també l'estudi de dominis específics del funcionament psicosocial, es va portar a terme un tercer estudi (4) per tal d'analitzar quines variables clíniques i neurocognitives podrien ser les que impacten en el funcionament psicosocial dels pacients amb trastorn bipolar. Aquest estudi, respecte als dos anteriors introdueix com a novetat les variables neurocognitives així com també un disseny longitudinal amb un seguiment als quatre anys.

2.- INTRODUCCIÓ

2.- INTRODUCCIÓ

a. Aproximació general al trastorn bipolar

Definició

El trastorn bipolar és una malaltia crònica i recurrent caracteritzada per l'aparició d'episodis de (hipo)mania i/o es tats mixtes que alternen amb episodis de depressió.

Implica canvis com portamentals, inestabilitat emocional, així com alteracions en els ritmes biològics de son i de la ingesta.

En l'actualitat el trastorn bipolar ocupa el sisè lloc entre les malalties més discapacitants (5). Les conseqüències impliquen un baix índex de recuperació funcional, malgrat en moltes ocasions es produeixi la remissió clínica (6), un alt risc de mortalitat per temptatives suïcides i altres complicacions com abús comòrbid de substàncies o ciclació ràpida (7). També implica un alt cost pels pacients, les seves famílies i per la societat (8;9).

Epidemiologia

Els estudis sobre la prevalença del trastorn bipolar al llarg de la vida varien en funció dels criteris diagnòstics que s'utilitzin. Pel que fa estrictament al trastorn bipolar tipus I, la prevalença es situa entorn l'1% (variant des del 0.5 a l'1.6%) (10;11). No obstant si es té en compte tot l'espectre bipolar on s'inclouen les formes més lleugeres de la malaltia, la prevalença es situaria entorn al 4% (1% pel trastorn bipolar tipus I; 1.1% pel trastorn bipolar tipus II i 2.4% per les formes atípiques, per sota del dintell) (12).

Etiologia

El trastorn bipolar és una malaltia multifactorial on la conjunció dels factors biològics, psicològics i socials interaccionen entre ells precipitant el debut i les recaigudes al llarg del temps. Assumint el model de la vulnerabilitat genètica, es sap que els esdeveniments vitals estressants, així com els trets de personalitat i el recolzament social/familiar podrien actuar com a moduladors, augmentant o disminuint el llindar per la manifestació de la malaltia (13). Altres autors suggereixen que els primers episodis de la malaltia estarien més vinculats als esdeveniments vitals respecte les recaigudes posteriors. Aquest fenomen, anomenat “*kindling*” i sensibilització, implicaria que el trastorn bipolar es manifestaria en persones genèticament vulnerables com a conseqüència inicial d’un estímul psicosocial estressant però en els episodis posteriors la malaltia aniria adquirint autonomia neurobiològica i les recaigudes no tindrien perquè estar vinculades a cap estressor extern (14).

Diagnòstic i classificació

El diagnòstic del trastorn bipolar es basa en criteris purament clínics. Els dos manuals de diagnòstic existents són la “*International Classification of Disease of the World Health Organization*” (ICD-10) (15) i el “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association 4th Edition, text revisions* (DSM-IV-TR) (16). El DSM-IV-TR, contempla quatre subtipus diagnòstics en funció del tipus d’episodi(s) que ha patit una persona al llarg de la seva vida:

·*Trastorn bipolar tipus I*: com a mínim l’aparició d’un episodi mixte o maníac. La presència d’un episodi depressió no és indispensable.

·*Trastorn bipolar tipus II*: com a mínim, un episodi hipomaniàc i un episodi depressiu.

No es poden presentar ni episodis mixtes ni maníacs.

·*Ciclotímia*: presència, durant com a mínim dos anys, de diversos períodes amb símptomes hipomaniàcs i símptomes depressius però que no compleixen criteris per un episodi depressiu major.

·*Trastorn bipolar no especificat*: presència de símptomes maníacs però no es compleixen criteris pel trastorn bipolar tipus I, tipus II o ciclotímia. Els símptomes depressius no són indispensables.

Tant el ICD-10 com el DSM-IV-TR estan basats en un model categorial el qual pot ser útil pels clínics i investigadors per la fiabilitat i comunicació interavaluadors. Malauradament aquests manuals presenten alguns problemes sobretot pel que fa a la validesa diagnòstica i als límits entre les diferents entitats nosològiques. Per això, de cara a les noves edicions (DSM-V i ICD-11), alguns experts han fet diverses propostes que millorarien la validesa dels diagnòstics psiquiàtrics. Vieta i Phillips (17) suggereixen la combinació d'aspectes tant categorials com dimensionals, a més de la inclusió de proves de laboratori i informació mèdica, psicològica i social. Aquesta nova concepció permetria potenciar i millorar tant la pràctica clínica com la qualitat de la investigació. En la mateixa línia, Colom i Vieta (18) també han revisat quins especificadors de curs podrien tenir més validesa (científica i clínica) i proposen suprimir-ne alguns (com per exemple, l'inic i post-part) per incloure'n d'altres més informatius i rellevants com l'edat d'inici primerenc o la polaritat predominant.

Curs i pronòstic

El trastorn bipolar es caracteritza per les seves recurrències episòdiques. La mitjana d'edat del debut del trastorn bipolar tipus I es situa al voltant dels 18 anys (12) i el risc de patir constants recurrències es manté relativament alt fins com a mínim 40 anys després de l'inici de la malaltia (19). Fins i tot els pacients amb bona adherència terapèutica presenten una elevada probabilitat de patir alguna recurrència (20).

Un estudi (21) assenyala que, al llarg de la vida, un pacient amb trastorn bipolar pot presentar una mitjana de vuit a deu episodis i que a mesura que es succeeixen les recaigudes s'observa una tendència de disminució dels intervals asimptomàtics. Anàlogament, altres autors (22) indiquen que a mesura que augmenta el període de remissió clínica també augmenta la probabilitat de mantenir-se eutímic.

Finalment, la polaritat dels primers episodis podria ser un bon marcador del curs de la malaltia ja que no només pot determinar la polaritat dels posteriors episodis sinó també podria tenir implicacions sobre el pronòstic. Així, els pacients que inicien la malaltia amb un episodi depressiu solen tenir una evolució més desfavorable que aquells que debuten amb un episodi maníac (23); el pronòstic és encara pitjor pels casos d'inici mixte i ciclació ràpida (24). Pel que respecta al patró estacional, Goikolea i col·laboradors (25) van observar que al voltant d'un 25% de pacients, especialment els diagnosticats de trastorn bipolar tipus II, presentaven patró estacional (episodis depressius d'inici tardor/hivern i remissió en primavera) i aquest s'associava a la polaritat predominant depressiva. Els autors també proposen redefinir els criteris d'estacionalitat ja que la definició actual, basada només en els episodis depressius, resulta limitant al no tenir en compte els pacients amb estacionalitat pels episodis maníacs.

b. “State of the art” del funcionament psicosocial en el trastorn bipolar

El funcionament psicosocial dels pacients amb trastorn bipolar s’havia considerat, fins fa poc, relativament favorable. La visió optimista del pronòstic d’aquesta malaltia té la seva base en la separació nosològica que va fer Kraepelin anys enrere on es diferenciava clarament el trastorn bipolar dels trastorns psicòtics crònics (esquizofrènia) (26).

Tal i com ja s’ha comentat, el curs del trastorn bipolar es caracteritza per l’aparició d’episodis intermitents amb l’alternança de períodes d’eutímia on els pacients, suposadament, es recuperen tant a nivell simptomàtic com a nivell de funcionament psicosocial. No obstant, les troballes al llarg d’aquesta darrera dècada apunten cap a un panorama totalment diferent que inclou una remissió lenta i/o incompleta dels episodis aguts, risc mantingut de recaigudes al llarg del temps, elevada morbiditat de simptomatologia i dificultats per assolir els nivells de funcionament premòrbid (27-29).

Recuperació sindròmica, recuperació simptomàtica i recuperació funcional

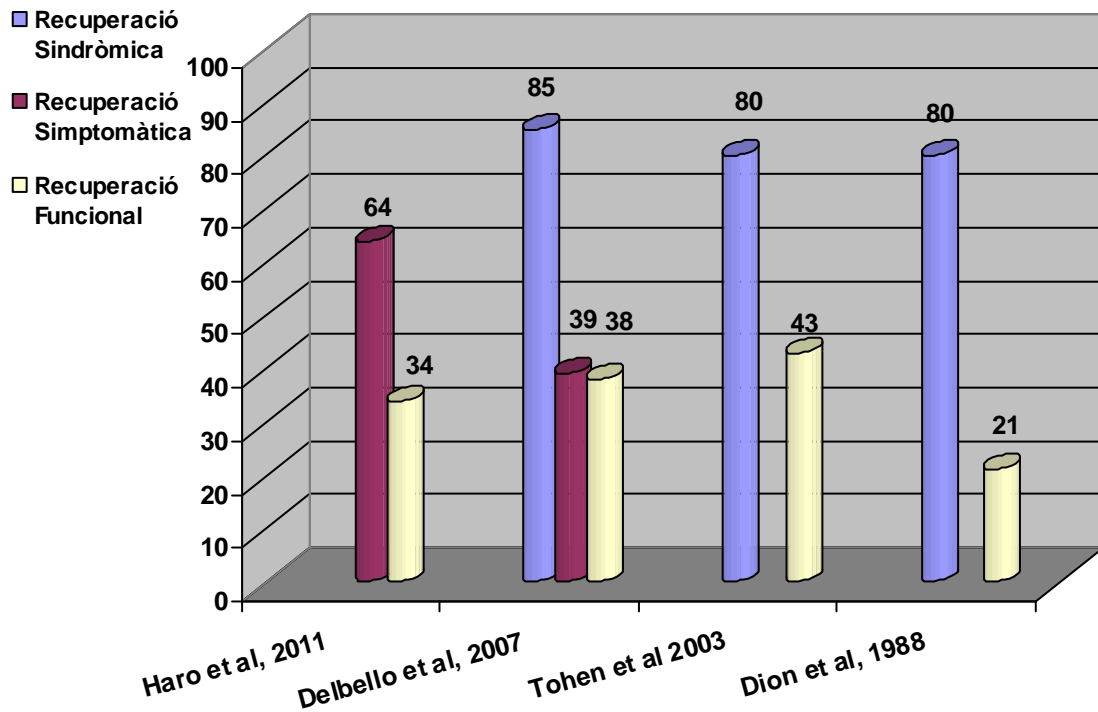
La recuperació és un concepte multidimensional que inclou tant la recuperació sindròmica i simptomàtica com recuperació funcional. El tractament d’un episodi de mania, fins i tot en les fases inicials del debut de la malaltia, pot trigar entre 3 i 6 mesos fins a resoldre’s; és el que s’anomena “remissió sindròmica” i està operativitzada amb els criteris diagnòstics estandaritzats per un episodi agut. Així mateix, si s’estableix com a criteri la “recuperació simptomàtica” (definida com la presència mínima de símptomes), la recuperació de l’episodi encara s’allarga més temps (30).

Mentre que la definició de recuperació sindròmica i simptomàtica està ben establerta i operativitzada gràcies a l'aplicació d'uns criteris diagnòstics (DSM-IV-TR ó ICD-10), la definició de recuperació funcional és més difosa. Alguns estudis fan èmfasi en la capacitat de tornar a un nivell adequat de funcionament que inclou tant l'ocupació laboral com altres situacions vitals (28;31-33). Altres autors remarquen la complexitat del terme i assenyalen que inclou múltiples dominis com: capacitat per treballar, estudiar, viure de forma independent, mantenir relacions interpersonals i gaudir de les activitats lúdiques (34). Per tot això, és difícil trobar en la literatura estudis que diferenciïn i estudiïn els tres conceptes acabats d'esmentar (28).

En la figura 1 apareixen quatre exemples d'estudis realitzats a través de les diferents dècades on es mesuren les diferents dimensions de la recuperació. Es pot observar que en quasi bé tots hi apareix la recuperació sindròmica o simptomàtica però l'únic que integra els tres aspectes (recuperació sindròmica, simptomàtica i funcional) és el de Delbello i el seu equip (28). Així mateix, també es pot observar que malgrat l'ús de diferents metodologies (temps de seguiment, instruments utilitzats ...), la recuperació sindròmica és assolida per aproximadament el 85% dels pacients. Aquesta taxa disminueix entorn al 40-60% de pacients quan es tracta de la recuperació simptomàtica, i encara és menor (entorn el 21-40%) pels pacients que arriben a la recuperació funcional. Tohen i els seus col·laboradors (30) van observar que la majoria de pacients assolien la recuperació simptomàtica als 24 mesos de seguiment després d'un primer episodi maníac o mixte però menys de la meitat assolien la recuperació funcional. En la mateixa línia, un estudi recent de seguiment de dos anys (35), estimava una ràtio

recuperació de 2:1, és a dir, per cada 2 pacients que es recuperen a nivell simptomàtic només 1 assoleix la recuperació funcional.

Figura 1. Gràfic amb les diferents prevalences de recuperació de quatre estudis diferents.



Altres estudis que no estan representats en el gràfic també han constatat aquesta realitat: pacients que fins i tot en remissió clínica presenten dificultats per assolir una completa remissió funcional, en aquests casos definit com la recuperació del nivell premòrbid de funcionament (6;20;27;29;34;36-44).

El buit que existeix entre la recuperació clínica i funcional ha estat objecte de moltes investigacions i entre els factors que podrien influenciar en el funcionament psicosocial dels pacients amb trastorn bipolar s'inclourien les variables clíniques com l'edat d'inici (45), nombre d'hospitalitzacions (46;47), simptomatologia subclínica (especialment la depressiva) (20;47;48); ciclació ràpida, símptomes psicòtics (40), símptomes mixtes (49;50) o episodis mixtes previs (47); comorbilitat psiquiàtrica i mèdica (51-53); adherència terapèutica (54;55) i variables farmacològiques, com els efectes secundaris de la medicació (56;57).

També hi juguen un paper important els factors ambientals com el suport social (37;58-60); els esdeveniments vitals estressants (61) i un baix nivell de funcionament premòrbid (27).

Pel que fa a l'impacte del deteriorament neurocognitiu ha estat relativament poc estudiat i sembla ser un bon predictor del funcionament psicosocial com ja es va apuntar en un estudi transversal quatre anys enrera (62).

Instruments per a la mesura del funcionament

Existeix una àmplia gamma d'instruments que s'han utilitzat per estudiar el funcionament psicosocial i la discapacitat en el trastorn bipolar, com per exemple, la *Global Assessment of Functioning Scale* [GAF, (63;64)]; la *Multidimensional Scale of Independent Functioning* [MSFI, (65)], la *Short Form Health Survey* [SF-12, (71)]; la *36-item Medical Outcomes Short Form* [SF-36, (66;67)], la *Longitudinal Interval Follow-up Evaluation Range of Impaired Functioning-Tool* [LIFE-RIFT, (68) ó LIFE (28)]; la *Schedule for Assessment of Psychiatry Disability* [SAPD, (69)]; la *Sheehan*

Disability Scale [SDS, (70;71)]; la *WHO-Disability Assessment Schedule-2* [WHODAS-2, (72)]; la *Social Functioning Scale* [SFS, (73)], entre molts altres.

Altres estudis utilitzen paràmetres de mesura indicadors de discapacitat com per exemple els dies d'absentisme laboral en els darrers 12 mesos (66;67;74); dies d'estar al·lit a causa de problemes emocionals o somàtics o abús de substàncies en els darrers 12 mesos (74); comportament suïcida (75); l'utilització dels serveis de salut (75;76) etc.

De tots els instruments esmentats anteriorment, possiblement la GAF és la més àmpliament utilitzada (77). El problema d'aquesta escala és que les instruccions originals inclouen l'avaluació de la simptomatologia així com també l'adaptació social (62;63). A més, també es poc específica, en el sentit que només dona una puntuació global, sense diferenciar entre els diversos dominis del funcionament (1).

L'ús de tants instruments i paràmetres diferents al llarg de la literatura fa difícil la comparació de resultats però sobretot complica la tasca de dilucidar el pes de cada una de les variables que podrien influenciar en el deteriorament del funcionament psicosocial observat en els pacients amb trastorn bipolar.

c. Àrees del funcionament psicosocial afectades en el trastorn bipolar

Hi ha diverses àrees del funcionament psicosocial que poden estar alterades en el trastorn bipolar. Normalment les més afectades i les que han estat més estudiades es refereixen al funcionament social, funcionament laboral i funcionament familiar.

Funcionament Social

La discapacitat social dels pacients amb trastorn bipolar és similar a la discapacitat observada en la depressió (22;27;41;78-80). De fet, la majoria d'aquests pacients no assolixen el seu nivell de funcionament social premòrbid després d'un episodi (6;44), així doncs les dificultats en el funcionament social semblen ser concomitants als trastorns afectius (81-84).

Molts autors han descrit l'existència de deteriorament social fins i tot en pacients en remissió total (41;85-87). Respecte els estudis longitudinals, en un estudi de 12 mesos de seguiment després d'un primer episodi (mania psicòtica), s'observà que el 90% dels pacients es recuperaven des del punt de vista sindròmic als 6 i 12 mesos. Per altra part, el 40% dels pacients no s'havien recuperat a nivell simptomàtic als 6 i 12 mesos, mostrant ansietat o depressió, i pel que fa a la recuperació funcional, al voltant de 2/3 parts de la mostra presentaven dificultats per recuperar el nivell de funcionament premòrbid (88). En un altre interessant estudi de seguiment de 10 anys, Goldberg i Harrow (22) van avaluar 34 pacients bipolars i van establir que entre el 30-40% presentaven un declivi significatiu en el funcionament social al llarg del seguiment. Altres estudis apunten que la discapacitat social es manté fins a dos anys després de l'inici de la malaltia (41;82) i és probablement una conseqüència de la simptomatologia

residual (89). No obstant, la direccionalitat de causa-efecte entre la simptomatologia residual i el deteriorament social no queda clara, ja que també sembla que el deteriorament en el funcionament social podria donar lloc a més simptomatologia depressiva (89) i també a escurçar el temps de recaiguda (20).

Rosa i els seus col·laboradors (90) van utilitzar la FAST per estudiar els predictors clínics associats a l'empostrament en les relacions interpersonals dels pacients bipolars eutímics. El domini de "relacions interpersonals" de la FAST és una bona mesura del funcionament social ja que inclou ítems com la capacitat per mantenir les amistats, capacitat per participar en els actes socials, relacions familiars i conjugals, entre altres. Els autors van establir que a major edat, més simptomatologia subdepressiva concomitant en el moment de l'avaluació i els episodis previs de mania eren els únics relacionats amb l'empostrament en les relacions interpersonals. El que també és important d'aquest estudi és l'elevada prevalença (fins al 47.9%) de pacients que van ser catalogats amb disfuncions en les relacions interpersonals, malgrat estar eutímics com a mínim 3 mesos abans de l'inclusió a l'estudi. En aquesta mateixa línia, Wingo i el seu equip (91) també van obtenir resultats similars al estudiar predictors per aquest mateix domini de la FAST. Els autors conclouen que el ser jove, juntament amb nivells de símptomes depressius inexistents o molt lleus, serien les dues variables més importants per a la recuperació funcional de les relacions interpersonals i que tant els subtipus diagnòstics I i II presenten nivells similars de discapacitat, sense evidenciar-se cap patró de funcionament diferencial entre ells.

El rol de les variables clíniques en el funcionament social no queda clar, ja que Blairy i el seu equip (92) no van trobar cap relació entre aquestes i el funcionament social al avaluar aquesta àrea amb la *Social Adjustment Scale* (SAS) (93). La manca de consistència entre els resultats es podria explicar per les diferències metodològiques, segurament atribuïble a l'ús de diferents escales de mesura.

Per altra part, Morgan i col·laboradors (76) també van observar que, malgrat la poca cronicitat de la malaltia, la càrrega de la discapacitat social associada al trastorn bipolar és alta. Les investigacions de Goldstein amb pacients adolescents amb trastorn bipolar (94;95) corroborarien aquesta idea: malgrat la poca cronicitat de la malaltia, els pacients adolescents ja presenten dificultats significatives en el funcionament social durant els episodis aguts i que es mantenen en els períodes de remissió.

Els pacients sovint informen de les dificultats que tenen a nivell social, sobretot de mantenir menys relacions socials amb els seus amics, de dificultats per gaudir del temps d'oci i dificultats per mantenir relacions sexuals respecte les persones que no pateixen el trastorn (1;82;84; 92;96). Totes les troballes són consistents respecte la persistència del deteriorament en el funcionament social, observable des de l'inici de la malaltia i que en alguns casos es mantindria al llarg del temps malgrat assolir la remissió clínica.

Funcionament laboral

El deteriorament laboral fa referència a l'impacte de la malaltia en la capacitat de la persona per treballar, dificultats en el desenvolupament del rol professional i una reducció en la productivitat laboral. Els estudis prospectius que s'han fet en poblacions amb trastorn bipolar indiquen que un percentatge elevat no recuperen nivells premòrbids després del debut de la malaltia (6;27;29;30). En comparació a les persones amb trastorn unipolar s'observa que els bipolars presenten més dificultats, mesurat en dies perduts d'activitat laboral (97).

Els símptomes del trastorn bipolar poden tenir un impacte negatiu en l'individu reduint la qualitat de vida i el funcionament, especialment en relació a la productivitat i l'ocupació laboral (77;92;98).

Novament, el principal problema per comparar les prevalences al llarg dels estudis es deriva de la definició "d'ocupació laboral" que varia en cada estudi i va des de "dies ocasionalment perduts en el treball" a "períodes sostinguts de desocupació" fins a la "discapacitat total". Per exemple, Morgan i seus col·legues (76) observen que la meitat dels pacients estaven "principalment desocupats en els darrers 12 mesos" i al voltant de les 2/3 parts de la mostra estaven desocupats en el moment de l'avaluació. En l'estudi de la *Stanley Center Bipolar Disorder Registry*, la meitat dels pacients tampoc no treballava en el moment de l'entrevista (99). En canvi l'estudi del STEP-BD (*Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*), presenta una prevalença de desocupació laboral més baixa que els anteriors estudis (22 % desocupats). Cal remarcar que la meitat dels pacients ja estaven en remissió en el moment de l'avaluació (100). Un altre estudi va estimar una prevalença de desocupació

al voltant del 39% en el darrer any de seguiment (d'un total de 5 anys de seguiment) (41).

En els països on hi ha estadístics disponibles, el percentatge de persones desocupades en el grup de trastorn bipolar (rang d'edat: 46-58 anys) és notablement superior al nivell mitjà d'atur (101) i està també per sobre la mitjana europea per al percentatge de la població amb el mateix nivell educatiu. Entre aquells que tenen treball a temps complet o parcial, el 13-34% reconeixen presentar freqüentment dificultats a la feina.

Pel que fa a la població espanyola, Sierra i el seu equip (102) van constatar que només el 22% de pacients eren actius a nivell laboral, el 12% tenien una incapacitat temporal per treballar i entorn al 24% ja tenien una incapacitat laboral total. Aquests resultats evidencien la repercussió de la malaltia en la situació laboral dels pacients i els autors també remarquen l'efecte negatiu que això suposa en la seva qualitat de vida.

En la mateixa línia, Martínez-Arán i els seus col·laboradors (62) van informar de nivells similars d'incapacitat laboral ja que al voltant del 44% de la mostra analitzada no treballava.

L'estudi de la *Stanley Foundation Bipolar Network*, revela que el 62% de 261 pacients ambulatoris informaven que la malaltia havia tingut un impacte entre moderat i sever en la seva vida laboral (103). A més, els resultats basals de l'estudi "*European-Mania-in-Bipolar-Longitudinal-Evaluation-of-Medication*" (EMBLEM) sobre l'estat funcional dels pacients amb mania (n=3497), suggereixen que el 68% de pacients presentaven alt grau de deteriorament en el treball, de moderat a sever. Aquesta xifra inclou el 21% de pacients que estaven totalment incapacitats per treballar. El punt interessant d'aquesta investigació és que el deteriorament laboral es mesura pel clínic, concretament es

demanava que puntuessin el deteriorament de ls seus pacients en les seves activitats laborals de l'any previ a l'episodi maníac (104).

De forma similar, Dickerson i col·laboradors (29), en un estudi de seguiment amb pacients de poca evolució de la malaltia, va observar que només el 54% de la mostra treballava a temps complet sis mesos després d'una hospitalització.

Les variables que s'associen al deteriorament laboral inclouen el nombre d'episodis maníacs previs, haver estat hospitalitzat tres o més cops, la simptomatologia depressiva concomitant (105), així com també els episodis previs de depressió i la comorbiditat amb trastorns ansiosos o abús d'alcohol (106). Les disfuncions neurocognitives també podrien estar contribuint a aquesta discapacitat, encara que ha estat un aspecte poc estudiat i els resultats difereixen al llarg de la literatura (107-110).

Malgrat que la metodologia no és la mateixa en tots els estudis, s'observa que entre un 22% i un 68% de pacients presenten algun tipus de dificultat, d'intensitat de moderada a severa, en el funcionament laboral. Les dificultats més freqüentment associades són la falta de continuïtat en la història laboral, pèrdua del lloc de treball, eestratègies pel maneig de la malaltia en el lloc de treball, estigma i problemes interpersonals en el context laboral (98). A més, a causa de la progressió de la malaltia, alguns pacients no poden recuperar els seus llocs de feina i es veuen obligats a adaptar-se a altres llocs menys qualificats i que requereixen menys exigència (per exemple, un economista treballant com a recepcionista) (111).

Funcionament familiar

El terme de càrrega familiar fa referència a l'impacte que té la malaltia sobre els cuidadors que conviuen amb el pacient. Algunes investigacions demostren que les creences dels cuidadors sobre la malaltia poden predir la càrrega familiar i aquesta, al seu torn, podria influenciar el curs clínic de la malaltia. Tanmateix, són pocs els autors que han abordat el tema de la càrrega dels pacients bipolars i els seus familiars i l'escassa evidència que existeix és de caire descriptiu i sense seguiment a llarg termini (112).

En un estudi que es va fer en atenció primària, els pacients que van donar positiu per un *screening* de trastorn bipolar informaven de més dificultats en la vida familiar (71). Chakrabarti i Gill (113) van observar que la càrrega del cuidador entre les famílies dels pacients amb trastorns afectius era important, però que era molt més elevada en els familiars de ls pacients amb trastorn bipolar respecte ls familiars de pacients amb depressió unipolar. Els autors suggereixen que les alteracions socials a causa dels episodis maníacs podrien explicar aquesta diferència observada entre ambdós trastorns. A més, la cronicitat i els alts nivells de discapacitat entre els pacients correlacionaven de forma consistent amb la severitat de la càrrega (114). Un altre estudi amb 266 pacients bipolars o esquizoafectius, va concloure que el 93% dels cuidadors informaven, com a mínim, de dificultat moderada en relació a les conductes dels pacients, disfunció social o efectes adversos de la malaltia sobre el treball del cuidador, l'àmbit social i el temps de lleure (115).

Heru i Ryan (116) van observar que els cuidadors dels pacients amb trastorn bipolar presentaven una reducció significativa en la càrrega un any després de l'alta hospitalària del familiar en comparació als cuidadors de pacients amb trastorn unipolar.

Reinares i col·laboradors (117) van mesurar la càrrega subjectiva dels cuidadors de 86 pacients bipolars eutímics i van constatar que els nivells més alts d'estrès del cuidador s'atribuïen en gran mesura a conductes simptomàtiques del pacient; especialment en la hiperactivitat, la irritabletat, la tristesa i l'aïllament. Altres estudis destaquen que els aspectes més problemàtics que augmenten la càrrega són, segons els informes dels conjuges dels pacients, les dificultats financeres, l'atur, els problemes conjugals, les recaigudes amb hospitalització i l'aïllament social a causa de la malaltia (92;118).

Pel que fa a la identificació de les variables predictoras de la càrrega, en l'estudi de Reinares (117) van establir un model explicatiu on l'emportament en les relacions socials i en l'àmbit laboral juntament amb haver sofert alguna recaiguda en els darrers dos anys, història de ciclació ràpida i que el cuidador sigui el responsable de la presa de la medicació, serien les millors variables predictoras de la càrrega subjectiva percebuda. Aquest model explicaria, aproximadament, un 25% de la variança observada.

Algunes variables sociodemogràfiques que fan referència al cuidador també podrien jugar un paper important en la càrrega percebuda. Per exemple, Reinares i col·laboradors (117) van observar que ésser dona estava associat amb més càrrega subjectiva, tot i que aquest resultat no era estadísticament significatiu. En la mateixa línia, un altre estudi (119) identificà que el gènere del cuidador està relacionat amb estratègies d'afrontament diferents: les dones utilitzarien més estratègies dirigides a la solució de problemes i cerca de suport social, mentre que els homes presentarien més estratègies d'evitació.

Finalment, els anys d'evolució de la malaltia i un nivell empobrit de funcionament dels pacients també podrien ser variables predictores de la càrrega percebuda pels familiars (114). L'estudi de la reducció de la càrrega familiar és important ja que diversos autors (120;121) han demostrat que la disminució d'aquest tipus de càrrega modifica positivament el curs de la malaltia, sobretot retardant les recaigudes i molt especialment reduint la incidència dels episodis hipomaniacs/maníacs (121).

Rosa i col·laboradors (1) també van identificar que els pacients amb trastorn bipolar tenen més conflictes amb els familiars i amics, respecte un grup de controls sans. En la mateixa línia, els pacients en un episodi de mania, hipomania o amb símptomes maníacs subsindròmics tenen més problemes conjugals en comparació amb un grup sense trastorns psiquiàtrics (154). També es sap que les persones amb trastorn bipolar presenten una major probabilitat de ser vídues, separats/des o divorciats/des (97).

Goodwin i Jamison (122) creuen que el trastorn bipolar d'inici primari podria interferir en el desenvolupament que normalment condueix a la independència i emancipació. Fins i tot alguns autors (92) especulen sobre la possibilitat que les dificultats en les relacions familiars i conjugals podrien tenir un impacte negatiu en el funcionament social i per extensió en altres dominis del funcionament.

Tanmateix, cal tenir en compte que per una part, la malaltia representa una càrrega familiar important, però per altra banda, les actituds i el suport immediat dels membres familiars, així com també les actituds socials funcionen també com a facilitadors ambientals o barreres en el funcionament psicosocial dels pacients amb trastorn bipolar (60).

d. Per què els pacients continuen presentant deteriorament funcional després de la remissió clínica?

En aquest apartat s'estudien tres grups de factors que podrien explicar part del deteriorament funcional observat en els pacients en remissió clínica. El primer grup inclou els factors clínics; el segon grup, els factors neuropsicològics i el tercer grup és heterogeni i agrupa altres factors estudiats (variables sociodemogràfiques, variables contextuais/ambientals...).

Factors clínics

Sintomatologia subclínica depressiva

La presència dels símptomes subclínic, especialment els de la polaritat depressiva, ja van ser identificats als inicis de ls anys '90 en els pacients que estaven en tractament amb carbonat liti (123). La simptomatologia subclínica depressiva apareix com la variable més consistent i robusta ja que és l'única que es repeteix com a predictora del funcionament psicosocial al llarg de tots els estudis (26;124).

S'estima que entre el 38% i el 53% de pacients amb trastorn bipolar presenten simptomatologia subclínica depressiva (125-128). A més, no sembla que hi hagi diferències en la prevalença entre els diferents subtipus diagnòstics (75;128;129;129;130).

La presència de símptomes residuals s'ha vinculat amb el curs natural de la malaltia i s'ha observat que té implicacions tant escurçant el temps de recaiguda com en el nombre de recurrències. En l'estudi prospectiu de Keller (123) es va observar que la majoria de les recaigudes (68%) es presenta ven després d'un període subsindròmic. De fet, la presència de símptomes subclínic incrementava per quatre el risc de recaiguda.

Els percentatges de recaiguda dels estudis varien en funció del temps de seguiment; com és previsible, els percentatges observats de recaiguda augmenten a mesura que s'allarga el temps de seguiment. Per exemple, en un estudi de 6 mesos de seguiment només es van identificar un 24% de recurrències en una mostra amb pacients que presentava simptomatologia subclínica (127). No obstant, aquesta xifra es multiplica quasi per tres si el seguiment s'allarga fins als dos anys, així Gitlin i els seus col·legues (20) van observar que fins al 61% dels pacients amb simptomatologia subclínica presentava una recaiguda.

MacQueen i el seu equip (132) també van constatar que els pacients amb simptomatologia subsindròmica presentaven percentatges més elevats de comorbilitat amb trastorns ansiosos i trastorns d'alimentació.

A part del rol predictiu en les recaigudes i de la morbiditat clínica associada, es sap que els símptomes subclínic depressius correlacionen positivament amb la discapacitat i pitjor funcionament psicosocial (38;42;89; 96;124;126;131-134). Segons Altshuler i els seus col·laboradors (126), els pacients amb simptomatologia subclínica depressiva presenten entre 3 i 6 vegades més de deteriorament funcional (en el treball, en les feines de la casa i en les relacions familiars i d'amics) respecte aquells que estan lliures de símptomes subclínic. Marangell i els seus col·legues (135) van observar que el grup de simptomatologia subclínica era indistingible del grup en un episodi depressiu franc respecte el grau de deteriorament funcional. Aquests resultats evidencien que l'impacte dels símptomes subclínic en el funcionament psicosocial és tan discapacitant com el que s'observa en pacients que compleixen criteris per un episodi agut.

De forma similar, un altre estudi també ha posat de manifest que l'impacte negatiu de la simptomatologia depressiva en el funcionament és comparable o pitjor a l'associada

amb 8 malalties mèdiques cròniques on s'inclou la hipertensió, la diabetis mèl·litus i l'artritis (136).

Molts pacients amb trastorn bipolar presenten simptomatologia la major part del temps tot i seguir un tractament adient. Judd i col·laboradors (137) en un estudi de seguiment van observar que els pacients amb trastorn bipolar tipus I presentaven simptomatologia durant el 47.3% de setmanes de seguiment i que la simptomatologia depressiva (31.9% del total de setmanes) predominava sobre els símptomes (hipo)maniacs (5.9% del total de setmanes). Per això alguns autors afirmen que la naturalesa del trastorn bipolar és predominantment depressiva (138).

En el trastorn bipolar els símptomes depressius subclínic són molt habituals i persisteixen fins i tot en pacients ambulatoris, s'associen amb una marcada morbiditat i al deteriorament funcional (132). Sovint, aquest tipus de simptomatologia és infravalorada pel clínic però té un impacte suficient com per interferir en el funcionament, en la qualitat de vida i en augmentar el risc de recaiguda (128).

Episodis depressius vs. episodis maníacs i mixtes

Tant el nombre d'episodis previs (20;139;140) com el tipus d'episodis s'associen al deteriorament en el funcionament psicosocial dels pacients amb trastorn bipolar.

La discapacitat associada a la depressió bipolar afecta als aspectes externs socials i la pròpia vida dels pacients. Concretament, els episodis de depressió estan associats amb més deteriorament en el funcionament laboral, familiar i en la vida social que els episodis maníacs (27;131;141).

Un estudi molt interessant (140) demostra que l'efecte dels episodis previs sobre el funcionament no segueix una relació lineal. És més, el deteriorament funcional es produiria relativament aviat a l'inici de la malaltia, essent els primers episodis de depressió (però no de mania) els responsables de la major part del declivi funcional.

Judd i els seus col·legues (68) van observar que hi havia una correlació positiva entre la severitat de la simptomatologia depressiva i la discapacitat. No obstant això, els canvis en la severitat en mania o hipomania no s'associaven de forma consistent amb la discapacitat. Aquests resultats podrien explicar-se per factors metodològics, com els mateixos autors conclouen, però també per l'estat clínic de la malaltia que podria influenciar en les troballes en el funcionament psicosocial i en les mesures de qualitat de vida. De fet, la qualitat de vida en pacients en episodi maníac no reflectiria objectivament l'estatus del funcionament i això podria estar relacionat amb una manca de consciència de malaltia (124), un símptoma que és molt característic d'aquestes fases.

L'efecte dels episodis maníacs sobre el funcionament psicosocial no queda gaire clar en la literatura ja que els resultats són contradictoris (28;90;131;140). Una possible explicació podria ser que la toxicitat dels episodis maníacs es produís a través de dues vies diferents:

- a) directament sobre el funcionament com assenyalen alguns estudis (28;90;110).
- b) de forma indirecta a través del deteriorament neurocognitiu. Sembla que el nombre d'episodis maníacs prèvies s'associa de forma més consistent amb els dèficits en la memòria verbal i funcions executives, que al seu torn afectarien el funcionament psicosocial dels pacients (142;143). En canvi, l'impacte dels episodis depressius sobre la neurocognició no queda clar però en tot cas semblaria menor que els episodis maníacs (63;143;144;196). En la mateixa línia, alguns estudis transversals de neuroimatge també recolzarien aquesta hipòtesi ja que han observat una associació entre el nombre d'episodis maníacs prèvies i la reducció de la matèria gris en el còrtex prefrontal dorsolateral (145;146) una àrea cerebral crítica per les funcions executives. Per tant, les alteracions en aquesta zona cerebral podrien explicar tant la discapacitat funcional com les alteracions executives dels pacients bipolars.

Finalment, els estats mixtes podrien estar associats amb més deteriorament funcional que la resta d'episodis (47; 147). De fet, González-Pinto i col·laboradors van observar que els pacients que pateixen un episodi mixte triguen més temps a recuperar-se que aquells que han patit un episodi maníac pur. Rosa i el seu equip (47) també van observar que els episodis mixtes prèvies tenien un impacte negatiu en el funcionament psicosocial dels pacients eutímics. Finalment, Rihmer i Pestalicy (148) apunten que els episodis depressius amb característiques mixtes són d'elevat risc suïcida, molt especialment pels

pacients amb trastorn bipolar tipus II. No obstant, en un altre estudi recent de seguiment a dos anys, no s'ha trobat cap associació entre el tipus d'episodi (maniàc o mixte) i els nivells de recuperació funcional (35).

L'impacte de la simptomatologia psicòtica durant els episodis en el funcionament dels pacients tampoc no queda clara. Keck i els seus col·laboradors (149) no van trobar diferències entre els pacients amb i sense història de psicosis en el funcionament social i laboral. De totes maneres, aquests autors apunten que els seus resultats negatius podrien estar parcialment relacionats amb l'alta morbiditat i el baix nivell de funcionament d'una part significativa de la mostra. En canvi un estudi recent (150) posa de manifest que fins i tot els pacients joves (nens i adolescents) amb trastorn bipolar que presenten simptomatologia psicòtica tenen més probabilitat de presentar psicopatologia comòrbida i pitjor funcionament psicosocial respecte als pacients bipolars sense simptomatologia psicòtica.

Trastorn bipolar tipus I vs. tipus II

L'impacte del subtipus diagnòstic en el funcionament psicosocial és contradictòria. Existeix un estudi de cinc anys de seguiment en el que no es van descriure diferències entre els tipus I i tipus II en el deteriorament funcional (151). En un altre estudi de Judd (68), els autors van observar que així com augmentaven les puntuacions en la simptomatologia depressiva els pacients amb trastorn bipolar tipus I i II no es diferenciaven respecte al deteriorament funcional. Per altra banda, la simptomatologia subsindròmica hipomànica semblava afavorir el funcionament dels pacients bipolars tipus II. També existeixen estudis on els pacients amb trastorn bipolar tipus II presenten més deteriorament a nivell funcional que els pacients bipolars tipus I a causa de la morbiditat depressiva, la qual és més prevalent en els tipus II (131;152). Ruggero i els seus col·legues (153). Tampoc no van observar diferències entre els pacients bipolars tipus I i II en episodi depressiu mesurant la discapacitat amb la GAF; encara que els pacients amb trastorn bipolar tipus I presentaven més dies d'absentisme laboral.

Les discrepàncies entre aquests estudis són possiblement atribuïbles a diferències metodològiques com per exemple, l'ús de diferents escales de mesura (154;152), la manca de grup control (68;129) o també a la inclusió de pacients en episodi agut (153).

Comorbilitat

La comorbilitat del trastorn bipolar amb altres malalties psiquiàtriques és una norma més que una excepció (155) ja que afecta aproximadament al 50% (o més) dels pacients (156). Els estudis epidemiològics demostren que els pacients amb trastorn bipolar presenten comorbilitat amb trastorns d'ansietat, trastorns d'abús de substàncies i trastorns de personalitat (157;158).

La comorbilitat amb trastorns de l'ansietat implica pitjor funcionament psicosocial, baixa qualitat de vida, una reducció en els dies de benestar, retràs en assolir la remissió després d'un episodi, recaigudes més freqüents i una baixa probabilitat d'assolir l'eutímia (159;160). Aquest aspecte no és trivial si es té en compte que els estudis estimen que entre un 30% i 50% de pacients amb trastorn bipolar presenten algun tipus de trastorn d'ansietat (158; 160;161). A més, en l'estudi de Cassano (158) es va identificar que fins al 14% de la mostra estudiada de bipolars tipus I presentava més d'un trastorn d'ansietat. Altres estudis també posen de manifest una associació entre els trastorns d'ansietat i episodis mixtes en oposició a la mania eufòrica (162).

Per altra part, la comorbilitat amb abús de substàncies també és molt freqüent ja que les prevalences oscil·len entre el 35% i el 60% (163;164). També s'estima que els pacients amb trastorn bipolar presenten un risc incrementat (fins una Odds Ratio de 3) d'ús o abús de substàncies respecte la població general (165;166). Normalment, els estudis apunten que fins al 48.5% de pacients amb trastorn bipolar han presentat criteris d'abús d'alcohol al llarg de la vida; aproximadament el 43.9% presenta criteris per abús de substàncies i el 59.4% presentari a criteris d'abús d'alcohol o de substàncies al llarg de la seva vida.

Un estudi transversal recent ha descrit que el tipus de comorbiditat varia en funció de franja d'edat estudiada; així els pacients joves (menors de 30 anys) són els que presenten més comorbiditat amb abús de substàncies, especialment de cànnabis i cocaïna, respecte als altres grups d'edat (167).

La importància de la comorbiditat amb abús de substàncies no només pot entorpir el curs clínic de la malaltia (168-170), sinó també té un impacte negatiu en el funcionament. Els pacients amb abús de substàncies, en comparació als que no presenten aquesta comorbiditat, ocupen llocs de treball menys qualificats (169;171), presenten menors nivells de funcionament global (170) i un nivell educatiu més baix (168;169).

Malgrat tot, no queda clar fins a quin punt tots aquests trastorns que solen ser etiquetats com "comorbiditats" són condicions biològicament independents, antecedents biològics de risc, manifestacions prodromiques de la malaltia, artefactes de solapament de trastorns, subtipus bipolars diferents o causats per sistemes de classificacions rudimentaris (172). El que sí està ben establert és que tant la comorbiditat amb trastorns d'ansietat com amb l'abús de substàncies es relaciona amb un pitjor funcionament, altes taxes d'intents de suïcidi, retard en assolir la remissió i elevat risc de recaiguda (158;159).

Altres variables clíniques

L'edat d'inici del trastorn bipolar també pot afectar el funcionament psicosocial (138) ja que aproximadament un terç dels pacients presenten símptomes significatius abans dels 15 anys d'edat; a més, alguns estudis en adolescents demostren l'impacte de la malaltia en el funcionament psicosocial, en el desenvolupament i en el rendiment acadèmic (95;173;174).

Altres autors han descrit que la història familiar de trastorns afectius pot predir el funcionament psicosocial 12 mesos després del primer episodi de mania psicòtica (88). Finalment, altres variables clíniques d'interès i que han demostrat influenciar en el funcionament psicosocial són les associades al mal compliment terapèutic (175;176); la psicosis (40;177); la ciclitació ràpida (178;179); la història de comportaments suïcides; les comorbilitats mèdiques (53;178;179); els trets desadaptatius de personalitat (178) i els ingressos hospitalaris previs (44;45;47).

Les troballes més consistents pel que fa a l'impacte de les variables clíniques sobre el funcionament fan referència a la simptomatologia subdepressiva i la presència de comorbiditat (sobretot l'associada al consum/abús de substàncies i trastorns d'anxietat). La resta de variables clíniques (subtipus diagnòstic, l'efecte dels episodis, així com altres variables associades al curs de la malaltia) necessiten ser més investigades.

El rol de les disfuncions neurocognitives

Els estudis de funcionament no inclouen, per norma general, l'estudi del perfil neurocognitiu dels pacients amb trastorn bipolar. L'explicació radica en què abans es pensava que l'impacte de les variables clíniques sobre el funcionament era molt més accentuat que no pas l'impacte del deteriorament neurocognitiu (180;181). A més, l'estudi del perfil neurocognitiu en el trastorn bipolar ha revelat que qualitativament és similar a l'observat en l'esquizofrènia, si bé el grau de deteriorament és de major magnitud en aquest últim (182-184). Aquestes troballes anirien en la línia que ambdós trastorns comparteixen similituds fenotípiques i que aquests déficits no són específics del diagnòstic (185).

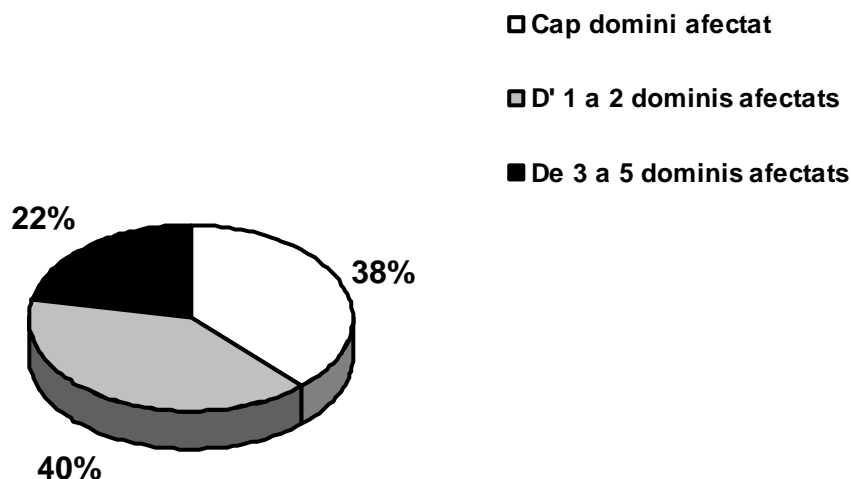
Malgrat tot, alguns autors afirmen que els dos trastorns es diferenciarien respecte l'etiologia del deteriorament neurocognitiu. Mentre que en l'esquizofrènia aquests déficits encaixen millor en la hipòtesi de l'neurodesenvolupament, les evidències que existeixen fins al moment en el trastorn bipolar van en la direcció d'una hipòtesi neuroprogressiva (186). I en efecte, els estudis de cohort amb nens que posteriorment van acabar desenvolupant trastorn bipolar no es van detectar alteracions neurocognitives premòrbides (187;188). Si bé és cert que posteriors estudis han revelat que en les fases primerenques de la malaltia ja es començaria a observar cert deteriorament neurocognitiu incipient en la majoria dels pacients bipolars, especialment en funcions executives (189;190). Aquests déficits s'anirien accentuant i es tenent a altres funcions (com la memòria verbal) a mesura que evoluciona la malaltia (nombre d'episodis, nombre d'hospitalitzacions, cronicitat...) (191;192).

El deteriorament neurocognitiu en el trastorn bipolar no és només un tema candent sinó també un problema d'importància clínica ja que de cada cop més es relaciona amb l'impacte negatiu sobre el funcionament psicosocial (193). Les alteracions neuropsicològiques persisteixen més enllà de ls episodis aguts (143; 194) perdurant en els períodes ben definits d'eutímia (163;64;189;195). Els diferents metaanàlisis assenyalen que la magnitud d'aquest deteriorament és de moderat a sever, especialment per les funcions executives, l'aprenentatge verbal, la memòria verbal (a curt i llarg termini), l'atenció i la velocitat de processament. (196-198). També semblaria que són independents del diagnòstic ja que estan presents en els pacients bipolars tipus I i tipus II (199;200). Si bé els pacients bipolars tipus II presentari en un perfil de deteriorament neurocognitiu més lleu, intermedi entre el rendiment dels pacients bipolars tipus I i dels controls (199).

Els dominis neurocognitius més afectats en el trastorn bipolar són l'atenció (201), la memòria i l'aprenentatge verbal (62;200;202) i les funcions executives (64;202;203).

La prevalença d'aquests dèficits és força heterogènia però s'estima que fins a un 60% de pacients eutímics presenten alteracions en el perfil neuropsicològic que són clínicament rellevants (204) (veure figura 1).

Figura 1. Percentatges de pacients eutímics amb alteracions neurocognitives agrupats en funció del nombre de dominis neurocognitius afectats (adaptat de Martino i col·laboradors [204]).



Martino i els seus col·legues també introdueixen la idea que l'heterogeneïtat i la severitat observada de les alteracions neurocognitives podria explicar la variabilitat que presenten els pacients amb trastorn bipolar en el funcionament psicosocial.

En aquests darrers quatre anys han sorgit alguns estudis longitudinals que es centren en la investigació de les variables neurocognitives com a predictors del funcionament (109;205;206;195;207-209). El temps de seguiment és diferent en cada un d'ells però la majoria abarquen períodes que van dels 6 mesos fins als 3 anys (109;204-206;208), excepte l'estudi de Burdick i col·laboradors (207) que realitzen 15 anys de seguiment; tot i que cal remarcar que els pacients no estaven eutímics en el moment de la inclusió de l'estudi l'avaluació neuropsicològica va ser realitzada al final del seguiment.

D'aquests estudis es desprèn que les variables neurocognitives associades al funcionament psicosocial a llarg termini són: l'atenció (209); la fluència verbal (205); les funcions executives (203;204;206); la memòria verbal (208) i la velocitat de processament (206;207).

Segurament, les alteracions en la memòria verbal i en les funcions executives contribueixen d'alguna manera al deteriorament funcional observat durant els períodes d'eutímia. El funcionament neurocognitiu inclou tant estructures límbiques com de l'hipocamp i de l'amígdala, a més del sistema prefrontal. Alguns estudis de neuroimatge han revelat l'existència d'alteracions anatòmiques en determinades àrees cerebrals com el còrtex prefrontal, gir cingulat anterior, lòbul temporal, hipocamp, amígdala, ganglis basals, tàlem... No obstant, les troballes són contradictòries i alguns treballs observen una reducció en el tamany de les estructures i d'altres un augment (210;211;212-214). Per altra part, els resultats més replicats al llarg de la literatura són l'engrandiment dels ventricles cerebrals (sobretot del tercer i dels laterals) i les hiperintensitats subcorticals en la substància blanca (214;215).

En qualsevol cas, les interconnexions cerebrals de les estructures esmentades són necessàries per establir relacions interpersonals i per assolir el rendiment acadèmic/professional. Així doncs, és possible que les alteracions en aquestes àrees acabin repercutint en les funcions neurocognitives com la memòria, les funcions executives (planificació, la resolució de problemes, processament de la informació...) i en la cognició social. Si bé aquesta posició també és criticable ja que s'introdueix la idea d'un fals dualisme al diferenciar (artificialment) entre els canvis estructurals i els efectes funcionals que puguin causar. De totes maneres, i independentment de les especulacions sobre la dissociació entre anatomia-funcionament, els estudis recents de

neuroimatge funcional evidencien que els pacients amb trastorn bipolar presenten activacions cerebrals anòmales durant tasques executives (216), tasques de processament emocional (217) i dificultats per activar i desactivar el que es coneix com la “*default mode network*” (218). Aquest concepte, relativament novedós, és una xarxa cerebral que s’activa en moments on l’individu està despert però en un estat d’introspecció, centrat en els propis pensaments (divagació, visualització del futur, record del passat...). El correcte funcionament de la “*default mode network*” implica la seva desactivació en el moment que l’activitat cerebral s’ha d’orientar a aconseguir algun objectiu concret extern al subjecte (com per exemple: tasques de calcular, de buscar una solució de buscar una cara...).

Tot plegat indicaria que existeixen al·lèrgies funcionals, ja estiguin o no correlacionades amb canvis estructurals, que formarien part de la fisiopatologia del trastorn bipolar i que per tant serien potencials candidats a ser utilitzats com biomarcadors de la malaltia. Així mateix també queda per dilucidar el rol de les activacions anòmales cerebrals en el funcionament psicosocial dels pacients amb trastorn bipolar.

Altres factors

Les variables sociodemogràfiques com l'edat (47), ésser home (39;177;219), tenir un baix nivell socioeconòmic (39;44;220), haver presentat un nivell baix de funcionament premòrbid (27;44;221), estar solter (222;223), no viure independentment (224) i un nivell educatiu baix (35;44) també podrien estar afectant el funcionament psicosocial dels pacients amb trastorn bipolar. Les variables relatives a factors ambientals com el suport social (58;59), els esdeveniments vitals estressants (61) podrien afectar també el funcionament psicosocial. Un estudi amb pacients eutímics ha de mostrar que la manca de suport percebut pel pacient (per part dels professionals de la salut, els familiars, els amics, els serveis de salut...) i les actituds disfuncionals, són barreres que podrien entorpir el funcionament dels pacients (60). De forma complementària, un altre estudi ha indicat que els pacients que perceben més estigma també presenten pitjor funcionament psicosocial mesurat amb la FAST (225).

Els esdeveniments vitals estressants no només precipiten nous episodis (13) sinó que també retarden la recuperació funcional. Concretament provoquen un retard de 112 dies en la recuperació del funcionament laboral/escolar; 58 dies de retard per les relacions interpersonals i 26 dies pel funcionament familiar, segons apunta un estudi recent (226).

Pel que respecta les variables farmacològiques, la polimediació podria estar associada amb pitjor funcionament, induint ciclació ràpida o provocant més efectes adversos, així com també podria afectar les puntuacions de la GAF (62;178). De totes maneres, la polimediació és freqüent, sobretot en aquells pacients que tenen un curs més greu de la malaltia. Tot i així, es necessiten estudis que explorin les implicacions de la medicació en el funcionament social. Per exemple, els pacients tractats amb carbonat de liti que

assolien nivells terapèutics en sèrum gaudien d'un millor funcionament psicosocial respecte els que tenien nivells més baixos (220). Per tant, l'adherència terapèutica pot estar jugant un paper molt important en el funcionament psicosocial dels pacients amb trastorn bipolar.

Taula 1. Taula-resum de les variables associades al funcionament psicosocial del pacients amb trastorn bipolar [adaptat de Sánchez-Moreno i col·laboradors (111)].

Variables sociodemogràfiques	Edat, gènere masculí, baix funcionament premòrbid
Variables clíniques	Nombre d'episodis, hospitalitzacions, simptomatologia subclínica, ciclació ràpida, comorbiditat psiquiàtrica
Variables neurocognitives	Deteriorament cognitiu persistent (memòria verbal, funcions executives)
Variables ambientals	Actituds i suport social/estigma; actituds i suport familiar polítiques, sistema sanitari, esdeveniments vitals estressants
Variables farmacològiques	Nombre de medicacions, efectes secundaris

El model del “*staging*” i el concepte de càrrega al·lostàtica

Donada la variabilitat en el curs i pronòstic i el caràcter longitudinal del trastorn bipolar, el model del “*staging*” apareix com un marc d'intervenció terapèutica que ajudaria a identificar diferents patrons i cursos de la malaltia. Amb aquest model s'assumeix una progressió des d'un estat latent (de risc) fins a les presentacions més refractàries de la malaltia (227).

Segons la proposta d'estadis de Berk i el seu equip (228), el trastorn bipolar començaria amb un període asimptomàtic (estadi 0) però considerat de risc on una sèrie de factors podrien estar incidint (història familiar, abús de substàncies ...). Els individus podrien començar a presentar símptomes lleus o no específics (estadi 1a) que podria progressar i manifestar-se en pròdroms (estadi 1b). En l'estadi 2 el pacient ja debutaria amb el primer episodi de la malaltia, el qual podria anar seguit d'una recurrència, ja sigui en forma de simptomatologia subclínica (estadi 3a) o la presentació d'un altre episodi franc (estadi 3b). Un cop en l'estadi 3 (a ó b), el pacient seria susceptible de presentar posteriors recurrències (estadi 3c).

Mentre que alguns individus es recuperarien a nivell sindròmic o simptomàtic, altres presentarien una forma refractària sense arribar a assolir la remissió (estadi 4). Veure taula número 2 per un resum del model.

Taula 2. Model del “*staging*” (adaptat de Berk i els seus col·laboradors [228])

Estadi	Clínica
0	Risc ↑ de Tr afectiu greu (ant. familiars, abús substàncies...). No simptomatologia
1a	Síntomes lleus o inespecífics de Tr. Afectiu
1b	Síntomes prodròmics: risc ultraelevat
2	1r episodi afectiu
3a	Recurrència de símptomes subsindròmics
3b	1r episodi recurrent
3c	Recaigudes múltiples
4	Malaltia persistent sense remissió

La validació d'aquest model requereix l'operativització de cada un dels estadis a través de la recerca de biomarcadors. Però fins al moment, tot és molt recent i la recerca científica és bastant limitada. Per tant aquest model encara és molt incipient per incloure'l com a marcador de curs en les noves edicions dels sistemes diagnòstics (229). El concepte de la “càrrega al·lostàtica” (227) també ajudaria a explicar els efectes perjudicials que provoquen les recurrències dels múltiples episodis en el trastorn bipolar. La càrrega al·lostàtica s'aniria incrementant a mesura que augmenten els episodis i implicaria alteracions a nivell molecular i canvis microestructurals (disminució de neurotrofines, disminució de la llargària del telòmer, disminució de la neuroplasticitat...) que al seu torn es traduiria en canvis microestructurals com el deteriorament neurocognitiu, la disminució de les estratègies d'afrontament davant l'estrès, l'augment comorbiditats físiques, l'envelliment precoç...

Per tant seria un concepte aplicable i paral·lel al model del “*staging*” que ajudaria a comprendre els mecanismes subjacents associats al trastorn bipolar.

Per extensió també seria aplicable al funcionament psicosocial ja que els teixits cerebrals, alterats per la càrrega al·lostàtica, podrien afectar negativament les zones cerebrals encarregades de les funcions neurocognitives i de les estratègies d'afrontament donant lloc a un empobriment en el funcionament psicosocial. La figura 2 resumeix de forma esquemàtica l'efecte de les múltiples episodis i les relacions entre les variables comentades.

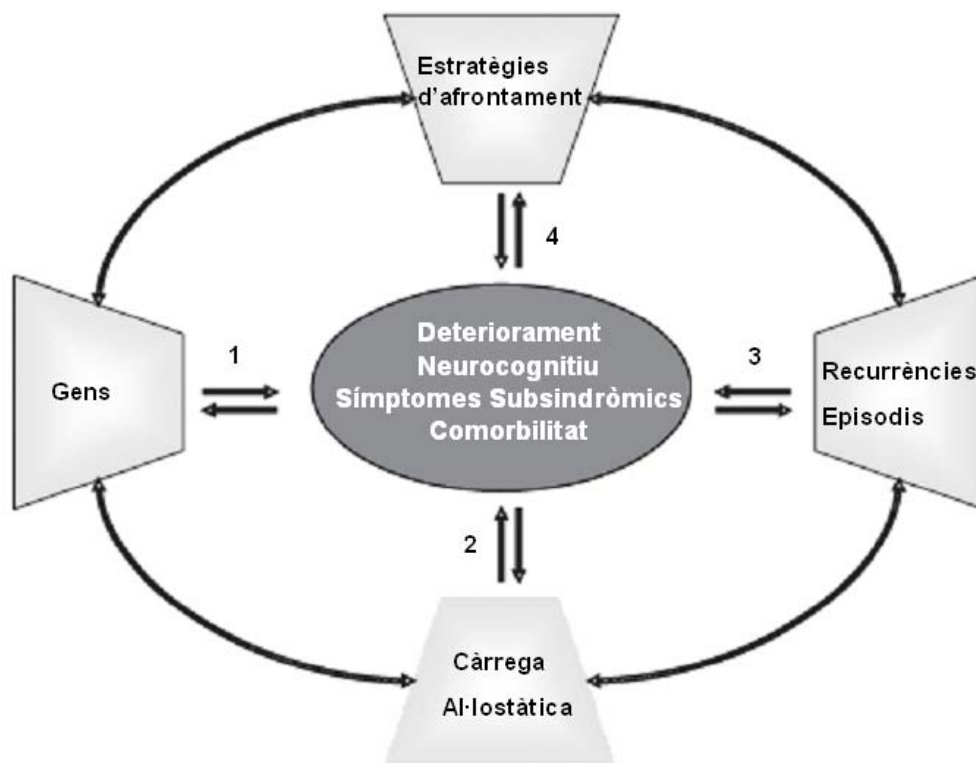


Figura 2. Aquest diagrama de flux il·lustra els efectes de les recurrències episòdiques com a resultat de l'acció d'una xarxa de relacions no lineals. La no-linearitat d'aquest model es refereix al fet que els canvis en cada un dels dominis poden desencadenar altres alteracions en altres dominis (adaptat de Kapczinski i col·laboradors[227]).

e. Insuficiències del coneixement científic en l'estudi del funcionament psicosocial

En el moment actual existeixen algunes insuficiències metodològiques en aquesta àrea de coneixement que limiten l'avanç en l'estudi de la recuperació funcional dels pacients amb trastorn bipolar. Tal i com ja s'ha comentat prèviament la mesura més utilitzada (la GAF) és general, poc específica i està dissenyada per ser aplicada en qualsevol dels trastorns psiquiàtrics. Altres mesures també esmentades en un apartat anterior són més aviat instruments d'autoavaluació que es basen exclusivament en la resposta que dona el pacient (WHODAS-2; SAPD); per tant són susceptibles als trets de personalitat, a l'estat d'ànim concomitant i a la manca d'*insight* que tenen alguns pacients sobre les seves dificultats. Altres (SF-12; SF-36), mesuren aspectes relacionats amb la qualitat de vida i no pas amb el funcionament psicosocial, per tant també estan contaminades per la subjectivitat dels pacients; per altra part la SFS, tot i haver estat recentment validada en trastorn bipolar, és una escala molt antiga amb ítems que podrien resultar poc adequats a la realitat dels pacients amb trastorn bipolar.

La FAST ha estat dissenyada per a superar aquestes insuficiències i apareix com un instrument de mesura idoni que permet captar de forma fidel l'estat funcional dels pacients amb trastorn bipolar i ha demostrat ser vàlida i fiable (1). El punt de tall es situa en 11 punts. D'aquesta manera, les puntuacions superiors a aquest límit indiquen la presència de dificultats en el funcionament que són clínicament rellevants. A més a més, també inclou fins a 6 dominis específics de funcionament: autonomia, funcionament laboral, funcionament cognitiu, finances, relacions interpersonals i temps de lleure. Aquest aspecte també és novedós ja que fins a l'actualitat les àrees que han

estat més estudiades a llarg de la literatura han estat el funcionament social, laboral i familiar, tal i com s'ha desenvolupat en un apartat de la introducció.

Així doncs, el present treball està compost per tres articles que tenen com a denominador comú l'escala FAST i tenen com a objectiu abordar l'estudi del funcionament psicosocial dels pacients amb trastorn bipolar de forma transversal (estudis 1 i 2) i de forma longitudinal (estudi 3). Els objectius i hipòtesis plantejats pretenen respondre a preguntes que no estan clares en la literatura, com per exemple el grau de deteriorament dels pacients bipolars tipus I respecte els tipus II o l'impacte de la simptomatologia aguda en el funcionament psicosocial. Finalment, l'aspecte més innovador és el seguiment de 4 anys per tal de dilucidar quines variables (clíniques i neuropsicològiques) estarien implicades en el funcionament psicosocial a llarg termini.

3.- OBJECTIUS I HIPÒTESIS

3.- OBJECTIUS I HIPÒTESIS DE L'ESTUDI

a. Els **objectius** d'aquest treball són els següents:

Principal:

1.- Crear un model predictiu amb les variables clíniques i neuropsicològiques que podrien afectar el funcionament psicosocial dels pacients bipolars en un seguiment de 4 anys.

Secundaris:

2.- Determinar quines àrees del funcionament psicosocial i en quina magnitud estan alterades en les diferents fases d'aquesta malaltia (mania, depressió, eufímia)

3.- Determinar si el subtipus diagnòstic (tipus I ó tipus II) té un impacte diferencial en les diferents àrees de funcionament psicosocial en una mostra de pacients bipolars eufímics i en comparació amb un grup de controls sans.

b. Les **hipòtesis** d'aquest estudi són:

1.- La simptomatologia depressiva tindrà més impacte que la simptomatologia (hipo) maníaca, tant en el funcionament psicosocial global com en cada una de les àrees específiques del funcionament avaluades amb la FAST.

2.- Els pacients eutímics presentaran un patró de funcionament psicosocial intermedi entre els pacients en un episodi agut (de mania o depressió) i els controls sans.

3.- Els pacients amb trastorn bipolar tipus II no es diferenciaran respecte els pacients amb trastorn bipolar tipus I en les puntuacions del funcionament psicosocial global ni en cada una de les àrees específiques del funcionament mesurades amb la FAST.

4.- La simptomatologia subclínica depressiva, juntament amb el deteriorament neurocognitiu, especialment l'associat a la memòria verbal i a les funcions executives, afectaran el funcionament psicosocial a llarg termini dels pacients amb trastorn bipolar.

4.- MÉTODE

4.- MÈTODE

Aquesta tesi està formada per tres articles que s'han desenvolupat al llarg de la meua formació en el Programa de Doctorat de Biomèdica. Tots aquests treballs han estat publicats en revistes indexades i amb factor d'impacte.

La descripció detallada de les característiques de la mostra, els instruments psicomètrics i neuropsicològics, els procediments i els mètodes estadístics utilitzats es troben en cada un dels articles corresponents.

Els treballs realitzats es corresponen amb les hipòtesis de l'estudi segons es detalla a continuació:

Hipòtesi 1:

“La simptomatologia depressiva tindrà més impacte que la simptomatologia (hipo) maníaca, tant en el funcionament psicosocial global com en cada una de les àrees específiques del funcionament avaluades amb la FAST”.

Estudi: Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, **Bonnín CM**, Solé B, Franco C, Comes C, Torrent C, Kapczinski F, Vieta E. Functional Impairment and Disability across Mood States in Bipolar Disorder. Value Health. 2010;13(8):984-8

Hipòtesi 2: “*Els pacients eutímics presentaran un patró de funcionament psicosocial intermedi entre els pacients en un episodi agut (de mania o depressió) i els controls sans*”.

Presentem l'estudi 1:

Estudi: Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, **Bonnín CM**, Solé B, Franco C, Comes C, Torrent C, Kapczinski F, Vieta E. Functional Impairment and Disability across Mood States in Bipolar Disorder. *Value Health*. 2010;13(8):984-8

Així mateix, presentem el segon estudi on s'avaluen dos grups de pacients eutímics vs. un grup de controls sans on també es confirma la hipòtesi 2:

Estudi: Rosa AR, **Bonnín CM**, Vázquez GH, Reinares M, Solé B, Tabarés - Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, González-Pinto A, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Functional impairment in bipolar II disorder: Is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord*. 2010;127(1-3):71-6

Hipòtesi 3: *“El pacients amb trastorn bipolar tipus II no es diferenciaran respecte els pacients amb trastorn bipolar tipus I en les puntuacions del funcionament psicosocial global ni en cada una de les àrees específiques del funcionament mesurades amb la FAST”.*

Estudi: Rosa AR, **Bonnín CM**, Vázquez GH, Reinares M, Solé B, Tabarés - Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, González-Pinto A, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Functional impairment in bipolar II disorder: Is it as disabling as bipolar I? J Affect Disord. 2010;127(1-3):71-6

Hipòtesi 4: *“La simptomatologia subclínica depressiva, juntament amb el deteriorament neurocognitiu, especialment l’associat a la memòria verbal i a les funcions executives, afectaran el funcionament psicosocial a llarg termini dels pacients amb trastorn bipolar”.*

Estudi: **Bonnín CM**, Martínez -Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, Murru A, Sanchez- Moreno J, Vieta E. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *J Affect Disord.* 2010;121(1-2):156-60.

5.- RESULTATS

5.- RESULTATS

1.- Rosa A R, Reinares M, Michalak EE, **Bonnín CM**, Solé B, Franco C, Combes C, Torrent C, Kapczinski F, Vieta E. Functional Impairment and Disability across Mood States in Bipolar Disorder. Value Health. 2010;13(8):984-8. IF: 3.032

2.- Rosa AR, **Bonnín CM**, Vázquez GH, Reinares M, Solé B, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, González-Pinto A, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Functional Impairment in bipolar II disorder: Is it as disabling as bipolar I? J Affect Disord. 2010;127(1-3):71-6. IF:3.763

3.- **Bonnín CM**, Martínez-Arán A, Torrent C, Pachiarotti I, Rosa AR, Franco C, Murru A, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. J Affect Disord. 2010;121(1-2):156-60. IF:3.763

Els articles publicats que es presenten en a quest treball d'investigació sumen un factor d'impacte (IF) de 10.55

a. Resum dels resultats

Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnín CM, Solé B, Franco C, Comes C, Torrent C, Kapczinski F, Vieta E. Functional Impairment and Disability across Mood States in Bipolar Disorder. Value Health. 2010;13(8):984-8.

El trastorn bipolar és una malaltia crònica i recurrent que pot causar alteracions en el funcionament familiar, social i ocupacional dels pacients. La severitat de la simptomatologia s'ha associat amb el deteriorament funcional en aquesta població; no obstant això, la majoria dels estudis estan centrats en el funcionament global sense considerar els dominis específics del funcionament. El principal objectiu d'aquest treball va ser estudiar els dominis específics del funcionament en els pacients amb trastorn bipolar en les diferents fases de la malaltia ([hipo]mania, depressió, eutímia) en comparació amb una mostra de participants controls sans.

La mostra comprenia un total de 131 participants amb trastorn bipolar (68 en remissió; 31 [hipo]mania i 32 amb depressió) i 61 participants controls sans. La FAST va ser utilitzada per avaluar el funcionament global, així com també les diferents àrees específiques (autonomia, ocupació laboral, funcionament cognitiu, relacions interpersonals, finances i temps d'oci).

Els resultats van mostrar diferències significatives intergrupals. Els pacients en episodi depressiu eren els que presentaven pitjors puntuacions en el funcionament (48.03 ± 12.38), seguits dels pacients en episodi (hipo)maniàc (39.81 ± 13.99). El grup d'eutímics presentava menys deteriorament (11.76 ± 12.73) en comparació amb la resta

de pacients en episodi agut però el seu funcionament era encara significativament pitjor que el grup de controls sans (5.93 ± 4.43).

Com a conclusió, en aquest estudi s'observa que la simptomatologia depressiva s'associa amb més deteriorament funcional que la simptomatologia (hipo)maníaca. A més, els déficits en el funcionament psicosocial semblen persistir més enllà de la remissió clínica. Aquests resultats posen de manifest la necessitat de tractar de forma incisiva la depressió i la mania, ja sigui farmacològicament o amb intervencions psicosocials dirigides a millorar el funcionament dels pacients.

Rosa AR, Bonnín CM, Vázquez GH, Reinares M, Solé B, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, González-Pinto A, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Functional impairment in bipolar II disorder: Is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord.* 2010;127(1-3):71-6

Els pacients amb trastorn bipolar presenten deteriorament en el funcionament psicosocial fins i tot en períodes de remissió clínica. Tanmateix, el trastorn bipolar tipus II ha estat poc estudiat ja que la majoria d'investigacions portades a terme fins el moment actual s'han centrat en pacients bipolars tipus I o en petites mostres de pacients bipolars tipus II i sense comparar explícitament els dos subtipus. El principal objectiu d'aquest estudi va ser avaluar el funcionament psicosocial global així com els múltiples dominis del funcionament, emfatitzant en els pacients amb trastorn bipolar tipus II en comparació amb una mostra de pacients tipus I i un grup de controls sans.

En total es van reclutar 233 participants dividits en 3 grups: pacients bipolars tipus I (n=106), pacients bipolars tipus II (n=66) i un grup de controls sans (n=61). Els pacients amb trastorn bipolar complien criteris de remissió clínica i van ser reclutats a l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona així com en diferents centres d'Argentina (*Argentine Network for Bipolar Disorders*). Tots van ser avaluats amb l'escala de depressió (*Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS), amb l'escala de mania (*Young Mania Rating Scale*, YMRS) i amb la FAST. Les dades clíniques i sociodemogràfiques es van recollir mitjançant una entrevista clínica.

Els resultats van indicar que tant els pacients bipolars tipus II com tipus I presentaven deteriorament funcional global ($p < 0.001$) i en cada un dels dominis de la FAST ($p < 0.001$) quan es van comparar amb el grup de controls sans. L'anàlisi post-hoc

“Tukey post-hoc” va revelar que els pacients bipolars tipus II puntuaven pitjor en el domini de funcionament cognitiu de la FAST en comparació amb els pacients bipolars tipus I. Així mateix, després de controlar per les variables confonedores, aquesta diferència va desaparèixer i només l'edat ($p < 0.005$) i les puntuacions en la HDRS ($p < 0.001$) es van mantenir significatives.

Els resultats suggereixen que els pacients bipolars tipus II experimenten el mateix grau de deteriorament funcional que els pacients bipolars tipus I. A aquestes troballes podrien ser explicades, en part, per la simptomatologia subclínica depressiva ja que els pacients bipolars tipus II presentaven puntuacions més altes que els tipus I. Tot plegat, podria haver provocat un impacte negatiu en el domini cognitiu del funcionament mesurat amb la FAST.

Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, Murru A, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *J Affect Disord.* 2010;121(1-2):156-60.

L'objectiu d'aquest estudi consistia en identificar els predictors clínics i neurocognitius del funcionament psicosocial a llarg termini en pacients amb trastorn bipolar. Es van avaluar un total de 32 pacients que complien criteris per trastorn bipolar tipus I o tipus II que van ser reclutats a l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona del Programa de Trastorns Bipolars. A l'entrada de l'estudi, els pacients van ser avaluats amb una entrevista clínica i amb una bateria neuropsicològica. Després d'un període de seguiment, en mitjana de 4 anys, es va administrar la FAST per tal de mesurar el funcionament psicosocial. Es van aplicar anàlisis de regressió lineal per identificar quines variables (clíniques i neuropsicològiques) podrien estar relacionades amb el funcionament psicosocial a llarg termini.

El model de regressió pel funcionament psicosocial global va identificar la simptomatologia subclínica depressiva ($\beta = 0.516$, $t=3.51$, $p=0.002$) i el record lliure demorat de la memòria verbal ($\beta = -0.314$, $t = -2.144$, $p=0.041$) com les millors variables predictores de les puntuacions totals de la FAST, explicant un 36% de la variància observada.

Pel domini de funcionament laboral de la FAST es va establir que la simptomatologia subclínica depressiva ($\beta = 0.435$, $t=2.8$, $p=0.009$) juntament amb una mesura de funcionament executiu, els dígitos inversos ($\beta = -0.347$, $t=-2.23$, $p=0.034$), eren les variables implicades en aquesta àrea de funcionament. El model pel domini del

funcionament laboral explicava al voltant d'un 28% de la variança observada (R^2 corregida=0.28; $F=6.38$; $gl=2$; $p=0.004$).

Aquest estudi indica que la simptomatologia subclínica depressiva juntament amb el deteriorament neurocognitiu associat a la memòria i a les funcions executives influencien el funcionament psicosocial a llarg termini dels pacients amb trastorn bipolar.

6.-PUBLICACIONES

Functional Impairment and Disability across Mood States in Bipolar Disorder

Adriane R. Rosa, PharmD, PhD,¹ María Reinares, PsycD, PhD,¹ Erin E. Michalak, MD, PhD,² C. Mar Bonnín, PsycD,¹ Brisa Sole, PsycD,¹ Carolina Franco, MD,¹ Mercè Comes, NurseD,¹ Carla Torrent, PsycD, PhD,¹ Flávio Kapczinski, MD, PhD,³ Eduard Vieta, MD, PhD¹

¹Bipolar Disorders Program, Institute of Neurosciences, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain; ²Division of Mood Disorders, Department of Psychiatry, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; ³Bipolar Disorder Program, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

ABSTRACT

Background: Bipolar disorder (BD) represents a chronic and recurrent illness that can lead to severe disruptions in family, social, and occupational functioning. The severity of mood symptomatology has been associated with functional impairment in this population. However, the majority of studies have assessed global functioning without considering specific domains. The main objective of the current study was to assess specific life domains of functioning as well as the overall functioning in patients with BD across different mood states ([hypo] mania, depression, or euthymia) compared with healthy controls by the means of a standardized scale validated for BD.

Methods: The sample included 131 subjects with BD (68 in remission, 31 hypo [manic], and 32 depressed) and 61 healthy controls. The Functioning Assessment Short Test was used to assess overall and multiple areas of functional impairment (autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, interpersonal relationships, financial issues, and leisure time).

Results: The results showed significant intergroup differences; depressed patients had the lowest functioning (48.03 ± 12.38) followed by (hypo) manic patients (39.81 ± 13.99). The euthymic group showed least impairment in functioning compared with the depression and (hypo) mania groups (11.76 ± 12.73) but still displayed significant impairment when compared with the healthy control group (5.93 ± 4.43).

Conclusions: This study indicates that depressive symptoms are associated with greater negative impact on psychosocial functioning than (hypo) manic symptoms. Further deficits in functioning seem to persist during remission. The results highlight the importance of aggressively treating depression and mania and the need to develop psychosocial interventions targeting to improve functional outcomes.

Keywords: bipolar disorder, functional impairment, functioning, mood symptoms, outcome.

Introduction

Bipolar disorder (BD) represents a major public health concern; the World Health Organization (WHO) ranks BD as the sixth leading cause of years lost due to disability in young adults [1]. Individuals with BD incur higher health-care expenses, job absenteeism, and short-term disability payments than controls [2]. BD can also carry a heavy personal toll, often being associated with severe impairments in outcomes and quality of life (QoL) [3–5].

Research into BD has been driven by the medical model; one consequence of this orientation is that treatment outcomes in BD have traditionally been assessed by the examination of clinical information, such as rates of treatment response or remission as measured by mania or depression symptom rating scales. More recently, however, there has been increasing emphasis on the need for additional measures to compliment symptomatic assessments; for example, Keck [6] has suggested that “functional outcomes are more meaningful measures of response to treatment for BD than are scores on various psychiatric rating scales.” Psychosocial functioning describes a person’s ability to perform the daily life tasks and to engage in relationships with other people in ways that are gratifying to the individual and to others and that meet the needs of the community in which the person lives. The assessment of psychosocial functioning should ideally

involve evaluation across one or more behavioral domains, such as the individual’s ability to function socially or occupationally, or to live independently, with functional recovery typically being defined as restoration of normal role functioning in the domains under scrutiny [7,8]. It is now recognized that symptomatic and functional outcomes in BD are not synonymous. For example, in one oft-cited study of first-episode patients, Tohen and colleagues [9] reported that 98% of a sample of patients with BD achieved syndromal recovery within 2 years compared with only 38% achieving functional recovery (defined as the proportion of patients who regained occupational and living situations equivalent to those they held before their episode).

Mood symptoms have been significantly associated with functional impairment in BD [10]. In general, symptoms of depression have been found to account for more variance in functioning than do symptoms of mania [11–13]. Using the Longitudinal Interval Follow-up Evaluation assessment method, data from a large follow-up study showed that increases in depressive symptom severity in patients with BD are associated with corresponding increases in psychosocial impairment [12]. Depressive symptoms have shown to be associated with functional role impairment in multiple domains such as duties at work or school, responsibilities at home, and relationships with family and friends [14]. Some clinical variables and neurocognitive impairments have also been related to poor psychosocial functioning [15,16]. Despite this growing body of data, a paucity of research investigating psychosocial functioning across mood states in BD persists. In addition, existing studies have not always used standardized scales for the assessment of functioning or have used self-reported scales that some researchers argue may be

Address correspondence to: Eduard Vieta, Clinical Institute of Neuroscience, University Clinic Hospital of Barcelona. Villarroel, 170, 08036, Barcelona, Spain. E-mail: evieta@clinic.ub.es
10.1111/j.1524-4733.2010.00768.x

confounded by mood state or personality traits [11,17]. Finally, most previous research in this area has involved the assessment of global psychosocial functioning as opposed to the assessment of functioning within specific life domains. An understanding of which specific domains of psychosocial functioning are mostly impaired in patients with BD would be of clinical utility as such information could contribute to the development of interventions focused upon functional restoration.

There is a paucity of studies aiming to assess the functional impairment in all phases of BD. The present study was conducted to assess specific life domains of functioning as well as the overall functioning in patients with BD across different mood states ([hypo] mania, depression, or euthymia) as compared with healthy controls via the Functioning Assessment Short-Test (FAST). We also evaluated the FAST sensitivity to detect minimal differences in the severity of mood symptoms across the mood states.

Methods

The study represents a cross-sectional analysis of the baseline data collected for a longitudinal study of psychosocial functioning in patients with BD initiated in July 2007.

Subjects

The sample was recruited via the Bipolar Disorders Program of the Hospital Clínic at the University of Barcelona (Spain). All enrolled patients received pharmacological treatment by their psychiatrist according to the program's protocols in a naturalistic manner. Inclusion criteria were age >18 years and fulfillment of DSM-IV criteria for bipolar I or bipolar II disorder. The sample was divided into three groups according to their scores on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) and the Young Mania Rating Scale (YMRS). Participants with a HAM-D score of 16 or greater were included in the depressive group (D). Subjects with a YMRS score above 12 were included in the (hypo) manic group (M). Subjects with a HAM-D score of 16 or greater and a YMRS score of 20 or greater were considered to be affected by a mixed state and were also included in the (hypo) manic group. Subjects with HAM-D and YMRS scores below 7 were included in the euthymic group (E). Patients exhibiting subsyndromal symptoms were excluded.

The healthy control group (C) included individuals with no psychiatric or neurological history and no first-degree family members diagnosed with BD sampled from the regional general population.

Sample Size

FAST scale, the objective variable aiming to evaluate the correlation of functionality changes by episode (acute patients and euthymic), was used to calculate the sample size. Our previous data suggest a correlation between euthymic/controls with a median of \pm SD of 18.55 ± 13.19 and 5.93 ± 4.43 , respectively. In base of this data and considering a confidence interval $(1-\alpha) = 95\%$ with a precision level of 0.05 for the FAST means and assuming around 8% to 10% of dropouts among the study patients, we needed to recruit approximately 22 patients for each group.

Assessment

Both the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I and Axis II were administered to confirm diagnosis [18,19]. Sociodemographic, clinical, and pharmacological data were collected via

a structured interview with the patient and examination of clinical records. The 17-item HAM-D and the YMRS were administered by trained raters to assess depressive and manic symptoms, respectively [20,21]. The FAST (see appendix at: http://www.ispor.org/Publications/value/ViHsupplementary/ViH13i8_Vieta.asp) was utilized to assess functional impairment. It is a valid and reliable instrument, easy to apply, and which requires a short period of time to administer (3–6 min). It was developed for the clinical evaluation of the main difficulties presented by psychiatric patients and has been validated in several languages for patients with BD [22]. The FAST scale consists of 24 items that allow the assessment of six specific areas of functioning:

1. Autonomy refers to the patient's capacity to do things alone and make his or her own decisions.
2. Occupational functioning refers to the capacity to maintain an employment, efficiency of performing tasks at work, working in the field in which the patient was educated, and earning according to the level of the employment position.
3. Cognitive functioning is related to the ability to concentrate, perform simple mental calculations, solve problems, and learn and recall new information.
4. Financial issues involve the capacity of managing the finances and spending in a balanced way.
5. Interpersonal relationships refer to relations with friends and family, involvement in social activities, sexual relationships, and the ability to defend one's own interests.
6. Leisure time refers to the capability of performing physical activities (sport, exercise) and maintaining hobbies.

Items are rated using a 4-point scale where 0 = no difficulty, 1 = mild difficulty, 2 = moderate difficulty, and 3 = severe difficulty. The overall FAST score ranges from 0 to 72, where higher scores indicate greater disability, with a threshold score of 11 indicating the presence of significant disability [22]. The FAST was administered within the same day of the symptomatic assessment by a trained rater who was blind to the participant's group allocation.

This study was approved by the Hospital Clínic of Barcelona Ethics Committee. After receiving a complete verbal description of the study, written informed consent was obtained from all the participants.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS v.16 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL). The four groups (euthymic [hypo] manic, depressed, and healthy control) were compared regarding clinical and sociodemographic characteristics by using analysis of variance (ANOVA) and the chi-squared test, as appropriate. The mean total scores and subscores of the FAST were compared across the four groups using ANOVA, followed by the Tukey post hoc comparison procedure when significant main effects were present. All *P*-values were two-tailed and statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

The sample comprised 68 euthymic BD patients, 31 in a hypo (manic) episode, 32 in a depressive episode, and 61 healthy controls. Demographic and clinical characteristics of the groups of patients and healthy controls are shown in Table 1. The patient groups showed significant differences with regard to severity of depressive symptoms ($P = 0.001$), severity of manic symptoms ($P = 0.001$), number of hospitalizations ($P = 0.010$),

Table 1 Clinical and demographic characteristics in patients and control group

	Euthymic (E) Mean ± SD	(Hypo) Manic (M) Mean ± SD	Depressed (D) Mean ± SD	Control (C) Mean ± SD	ANOVA F	P
Age	48.06 ± 13.76	50.42 ± 16.23	49.47 ± 13.58	49.16 ± 17.66	0.18	0.909
Age at onset of illness	26.92 ± 10.40	29.64 ± 15.46	27.76 ± 10.96		0.47	0.623
HAM-D	1.55 ± 2.10	8.10 ± 8.11	20.29 ± 4.68		162.95	0.001
YMRS	0.93 ± 1.94	19.77 ± 7.42	2.94 ± 3.55		216.55	0.001
Number of hospitalizations	2.05 ± 2.08	3.56 ± 2.26	3.29 ± 3.01		4.86	0.010
Number of depressive episodes	7.02 ± 11.16	8.50 ± 8.52	6.91 ± 4.81		0.22	0.806
Number of hypomanic episodes	5.32 ± 11.25	4.91 ± 6.67	2.64 ± 2.82		0.69	0.502
Number of manic episodes	3.11 ± 4.68	4.79 ± 4.23	5.00 ± 5.89		1.76	0.177
Number of mixed episodes	0.59 ± 1.03	1.32 ± 2.44	1.00 ± 1.16		2.17	0.120
Number of total episodes	15.68 ± 21.64	19.82 ± 16.83	15.83 ± 10.85		0.41	0.664
Number of suicide attempts	0.56 ± 1.15	0.56 ± 0.82	0.95 ± 1.16		1.08	0.343
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	X ²	P
Male	34 (50.0)	15 (48.40)	11 (34.40)	26 (42.60)	2.43	0.488
University or postgraduate complete	23 (33.8)	9 (29.0)	12 (37.50)	15 (24.60)	2.12	0.548
Married	22 (33.8)	7 (26.90)	9 (36.0)		5.55	0.476
Bipolar type I	48 (72.7)	26 (92.90)	19 (76.0)		10.10	0.120
Lifetime history of psychotic symptoms	39 (60.9)	19 (79.20)	16 (69.60)		2.72	0.257
Family history of affective disorder	31 (52.50)	12 (48.0)	17 (68.0)		2.35	0.309
Lifetime substance abuse	43 (63.2)	24 (77.4)	18 (56.20)		3.27	0.195
Rapid cycling	7 (11.10)	7 (29.20)	5 (20.80)		4.29	0.117
Axis I comorbidity	29 (42.60)	18 (58.10)	17 (53.10)		2.33	0.311
Axis II comorbidity	21 (30.90)	17 (54.80)	21 (65.60)		12.19	0.002
Current medications						
Mood stabilizer	59 (86.80)	22 (71.0)	21 (65.60)		6.76	0.034
Antipsychotics	38 (55.90)	21 (67.70)	14 (43.80)		3.67	0.159
Antidepressants	20 (29.4)	4 (12.90)	14 (43.80)		7.29	0.026
Benzodiazepines	33 (48.50)	17 (54.80)	16 (50.0)		0.34	0.843

HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; YMRS, Young Mania Rating Scale.

and Axis II comorbidity ($P = 0.002$). Significant differences were also observed between groups regarding the use of mood stabilizers and antidepressant agents (see Table 1).

Table 2 shows the total scores and subscores of the FAST across the four groups. Patients with depression (hypo) mania and euthymia experienced poorer overall functioning when compared with the healthy control group (D: 48.03 ± 12.38 ; M: 39.81 ± 13.99 ; E: 11.76 ± 12.73 ; C: 5.93 ± 4.43 ; $P < 0.001$). The depressive and (hypo) manic groups showed significantly poorer functioning compared with the euthymic and control groups across all domains. Examination of between-group differences illustrated that participants in the depressive group showed more impairment than those in the (hypo) manic group in autonomy ($P < 0.001$), cognitive functioning ($P < 0.001$), interpersonal relationships ($P < 0.001$), leisure time ($P < 0.001$), and overall functioning ($P < 0.001$). No statistically significant between-group differences were found in occupational functioning or financial issues. When euthymic patients were compared with the control group, findings were more favorable for the

latter in autonomy ($P < 0.001$), occupational functioning ($P < 0.001$), cognitive functioning ($P < 0.001$), and interpersonal relationships ($P < 0.001$).

Discussion

The main objective of this study was to examine functional impairment across mood states in a well-characterized sample of patients with BD and healthy controls via scale validated for use in BD. The FAST is an interviewer-administered instrument that permits exploration of specific domains of functioning and disability. Higher functional impairment was observed in patients who were in a depressive episode, followed by patients in a hypo (manic) episode, and finally the euthymic group. Compared with the healthy control group, patients with BD in clinical remission still showed poorer psychosocial functioning.

Our findings are consistent with previous cross-sectional and longitudinal studies where the presence of mood episodes in BD has been strongly associated with poor functioning [14,23,24].

Table 2 Functional impairment across different domains in patient and control group

	Euthymic (E) N = 68 Mean ± SD	(Hypo)Manic (M) N = 31 Mean ± SD	Depressed (D) N = 32 Mean ± SD	Control (C) N = 61 Mean ± SD	ANOVA F	P	Tukey post hoc tests
FAST total	11.76 ± 12.73	39.81 ± 13.99	48.03 ± 12.38	5.93 ± 4.43	128.49	$P < 0.001$	D > M > E > C
FAST autonomy	2.19 ± 2.88	6.10 ± 3.62	8.00 ± 3.26	0.38 ± 0.99	72.64	$P < 0.001$	D > M > E > C
FAST occupational	6.13 ± 6.44	12.45 ± 4.92	12.81 ± 4.44	1.16 ± 2.09	58.78	$P < 0.001$	D = M > E > C
FAST cognitive	3.15 ± 3.10	7.64 ± 4.01	10.00 ± 3.35	1.00 ± 1.06	85.82	$P < 0.001$	D > M > E > C
FAST interpersonal relationships	3.88 ± 3.14	8.07 ± 4.20	11.22 ± 4.12	1.82 ± 2.56	66.02	$P < 0.001$	D > M > E > C
FAST financial issues	0.51 ± 1.26	2.00 ± 2.20	1.34 ± 1.79	0.18 ± 0.53	14.09	$P < 0.001$	D = M > E = C
FAST leisure time	1.90 ± 1.79	3.45 ± 1.95	4.84 ± 1.59	1.39 ± 1.29	36.66	$P < 0.001$	D > M > E = C

FAST, Functioning Assessment Short-Test.

Judd and colleagues [12] have reported that each increment in depressive symptom severity for patients with BD I and II is associated with a corresponding increase in psychosocial impairment, with the strongest associations being observed between functional impairment and symptoms of mania in patients with BD type I. In other research, Simon and colleagues [11] observed that patients with depression or mania exhibited greater impairment than patients in remission, with symptoms of depression being associated with greater disability than symptoms of mania. Our results complement those of Simon and colleagues as we also observed that depressive symptoms led to a greater functional impairment than hypo (manic) symptoms, although patients with (hypo) mania showed poorer functioning than remitted patients and healthy controls. Other authors have also found a strong relationship between the severity of depressive symptoms and the level of functional impairment in this population [11,25,26]. Depression rather than mania may have a greater impact on particular areas of functioning such as social and daily activities [11], and work productivity measured as employment and days missed from work [26]. Although in our study no differences were found in occupational functioning between patients with mania or depression, the latter showed fewer social interactions with friends and family, less interest or pleasure in the leisure activities, less autonomy to maintain duties, and worse cognitive functioning. Bipolar depression may have an insidious onset; however, the impact on life functioning is enduring. In comparison with the treatment of mania, which can often occur relatively quickly [27], the treatment of depression can be associated with longer times to recovery, with a chronic course holding the potential for greater deficits in psychosocial functioning.

We also observed that euthymic patients with BD experienced poorer psychosocial functioning than healthy controls. Our results confirm findings of previous studies that have suggested that patients with BD suffer from substantial functional impairment even in periods of remission [28–30]. Subsyndromal depressive symptoms have been consistently associated with poor psychosocial functioning [31–33]. In a recent study, we found that residual depressive symptoms, albeit minimal (HAM-D < 7), were strongly associated with occupational impairment and cognitive impairment in euthymic patients [34]. It is worth mentioning that numerous studies have reported persistent neuropsychological deficits not only in acute but also in euthymic patients with BD [15]. Cognitive deficits, especially verbal memory and sustained attention, have also been associated with poor psychosocial and occupational functioning [15,35]. Deficits in memory, attention, and planning may lead to impairment in social, interpersonal, and occupational functioning, and these deficits make it difficult to undertake occupational tasks or engage in interpersonal relationships [30]. Furthermore, the number of episodes an individual experiences, particularly depressive episodes, seems to be a strong predictor of future recurrence and poor psychosocial functioning [36]. It has been suggested that recurrent episodes may contribute to persistent brain changes and long-lasting biochemical changes; these changes may exert an effect on functioning even during periods of symptom quiescence [37,38]. Taken together, these data suggest that prophylactic treatments in BD should be complemented with the development of therapeutic interventions aimed at improving functional outcomes. Together with syndromal recovery, full functional recovery should be the goal of the treatment for this population.

Finally, we showed that the FAST permits the detection of differences not only between acute and remitted patients but also between depressive and manic ones. This was evident in all areas of functioning, except for the occupational functioning and

financial issues. These preliminary findings suggest that the FAST could be useful in clinical trials in detecting minimal changes achieved by different treatments, including improvement and worsening of symptoms (depressive episode, manic episode). However, further larger longitudinal studies are required to validate the present findings.

There are several limitations that should be considered when interpreting the results of this study. First, the affected sample was recruited from a tertiary hospital; participants in the study are therefore likely to be weighted toward those with greater illness severity and may not be readily generalizable to the wider population of individuals living with BD. Second, we did not control for the impact of mixed subthreshold symptoms on functioning. Third, as we included hypomanic and manic patients in the same group analysis, such differences in symptom severity could represent a potential confounder. Fourth, this is a cross-sectional study that does not allow us to determine the direction of the relationship between mood symptoms and functional impairment. Longitudinal studies are needed to understand the cause-and-effect relationship between specific domains of functioning and clinical factors.

Despite the above-mentioned limitations, our results suggest that patients with depressive and manic episodes experience poor psychosocial functioning in distinct areas and that these deficits persist in an attenuated form during periods of remission. The results highlight the importance of treating both the symptoms of mania and depression aggressively, and also suggest that when patients are euthymic, treatment should focus on rehabilitative measures to improve functioning. Therefore, the development of psychosocial interventions aiming to improve functional outcomes in patients with BD, and potentially their QoL, represents an urgent challenge for future studies.

Source of financial support: This work was supported by grants from the Spanish Ministry of Science and Innovation, Instituto de Salud Carlos III (PI080180 and PI08/90094), CIBERSAM and the support of the Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders. Group (2009 SGR 1022). One of the authors (Adriane R Rosa) is funded by the Spanish Ministry of Science and Innovation, through a “Juan de la Cierva” postdoctoral contract (JCI-2009-04329).

References

- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436–42.
- Gardner HH, Kleinman NL, Brook RA, et al. The economic impact of bipolar disorder in an employed population from an employer perspective. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1209–18.
- Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Tabarés-Seisdedos R, et al. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom* 2009;78:285–97.
- Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:72.
- Michalak EE, Murray G, Young AH, Lam RW. Burden of bipolar depression: impact of disorder and medications on quality of life. *CNS Drugs* 2008;22:389–406.
- Keck PE. Defining and improving response to treatment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl. 15):25–9.
- Mintz J, Mintz LI, Arruda MJ, Hwang SS. Treatments of depression and the functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:761–8.
- Ustun B, Kennedy C. What is “functional impairment”? Disentangling disability from clinical significance. *World Psychiatry* 2009;8:82–5.

- 9 Tohen M, Hennen J, Zarate CM Jr, et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000;157:220–8.
- 10 MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:163–70.
- 11 Simon GE, Bauer MS, Ludman EJ, et al. Mood symptoms, functional impairment, and disability in people with bipolar disorder: specific effects of mania and depression. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1237–45.
- 12 Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1322–30.
- 13 Calabrese JR, Hirschfeld RM, Frye MA, Reed ML. Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms in bipolar disorder: results of a U.S. community-based sample. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1499–504.
- 14 Altshuler LL, Post RM, Black DO, et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1551–60.
- 15 Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007;9:103–13.
- 16 Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 2009;6:156–60.
- 17 Sartori N. Disability and mental illness are different entities and should be assessed separately. *World Psychiatry* 2009;8:86.
- 18 First MB, Spitzer R, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc, 1997a.
- 19 First MB, Spitzer R, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc, 1997b.
- 20 Bobes J, Bulbena A, Luque A, et al. A comparative psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the Hamilton depression rating scale. *Med Clin (Barc)* 2003;120:693–700.
- 21 Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, et al. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania rating scale. *Med Clin (Barc)* 2002;119:366–71.
- 22 Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martínez-Arán A, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007;7(3):5.
- 23 Coryell W, Turvey C, Endicott J, et al. Bipolar I affective disorder: predictors of outcome after 15 years. *J Affect Disord* 1998;50:109–16.
- 24 Michalak EE, Yatham LN, Maxwell V, et al. The impact of bipolar disorder upon work functioning: a qualitative analysis. *Bipolar Disord* 2007;9:126–43.
- 25 Bauer MS. An evidence-based review of psychosocial treatments for bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull* 2001;35:109–34.
- 26 Simon GE, Ludman EJ, Unützer J, et al. Severity of mood symptoms and work productivity in people treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:718–25.
- 27 Hlastala SA, Frank E, Mallinger AG, et al. Bipolar depression: an underestimated treatment challenge. *Depress Anxiety* 1997;5:73–83.
- 28 Rosa AR, Franco C, Martínez-Arán A, et al. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychother Psychosom* 2008;77:390–2.
- 29 Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, et al. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry* 2003;64:425–32.
- 30 Strakowski SM, Williams JR, Fleck DE, Delbello MP. Eight-month functional outcome from mania following a first psychiatric hospitalization. *J Psychiatr Res* 2000;34:193–200.
- 31 Kennedy N, Foy K, Sherazi R, et al. Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review. *Bipolar Disord* 2007;9:25–37.
- 32 Kennedy N, Paykel ES. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *J Affect Disord* 2004;80:135–44.
- 33 Weinstock LM, Miller IW. Functional impairment as a predictor of short-term symptom course in bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:437–42.
- 34 Rosa AR, Reinares M, Franco C, et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord* 2009;11:401–9.
- 35 Dickerson F, Boronow JJ, Stallings C, et al. Cognitive functioning in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Psychiatry Res* 2004;30:45–53.
- 36 MacQueen GM, Young LT, Robb JC, et al. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:374–81.
- 37 Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:675–92.
- 38 Post M. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:999–1010.



Research report

Functional impairment in bipolar II disorder: Is it as disabling as bipolar I?

A.R. Rosa^a, C.M. Bonnín^a, G.H. Vázquez^b, M. Reinares^a, B. Solé^a, R. Tabarés-Seisdedos^c,
V. Balanzá-Martínez^c, A. González-Pinto^d, J. Sánchez-Moreno^a, E. Vieta^{a,*}

^a Bipolar Disorders Program, Institute of Neurosciences, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

^b Department of Neuroscience, University of Palermo, Buenos Aires, Argentina

^c Section of Psychiatry and Psychological Medicine, Department of Medicine, University of Valencia, CIBERSAM, Valencia, Spain

^d Department of Psychiatry, Santiago Apóstol Hospital, University of the Basque, Country, CIBERSAM, Vitoria, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 February 2010

Received in revised form 18 May 2010

Accepted 18 May 2010

Available online 9 June 2010

Keywords:

Bipolar subtype II

Functionality

Impairment

FAST

Disability

ABSTRACT

Introduction: It is well established that patients with bipolar disorder experience functional impairment even in remission. Nevertheless, bipolar II disorder remains understudied because most investigations to date include only bipolar I patients or just a small sample of bipolar II patients, without explicitly comparing both subtypes of disorder. The main objective of the current report is to evaluate overall and multiple domains of functioning, specifically in bipolar II disorder compared to patients with bipolar I disorder and healthy subjects.

Methods: 233 subjects from 3 groups were compared: bipolar I patients ($n = 106$), bipolar II patients ($n = 66$) and healthy controls ($n = 61$). Bipolar patients meeting criteria of remission were recruited at the Hospital Clinic of Barcelona and at different study sites in Argentina. All participants were assessed with 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Young Mania Rating Scale (YMRS) and the Functioning Assessment Short Test (FAST). Clinical and sociodemographic data were also recorded.

Results: Both subgroups of patients, bipolar I and bipolar II, showed lower overall functioning ($p < 0.001$) and in each domain of the FAST scale (all, $p < 0.001$) when compared to the healthy control group. Tukey post hoc test revealed that bipolar II patients scored worse in the cognitive domain compared to bipolar I patients. However, after controlling for potential confounding variables, this difference disappeared and only older age ($p < 0.005$) and HAM-D scores ($p < 0.001$) remained significant.

Conclusions: Our results suggest that bipolar II patients are as disabled as bipolar I patients. This may be explained, in part, because bipolar II patients experience greater lifetime residual depressive symptoms than the bipolar I subgroup, which may have particular impact on cognitive domains of functioning.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Background

A growing body of research has reported functional impairment in acute phases of bipolar disorder which persists even in remission (Calabrese et al., 2003; Tohen et al., 2005; Goetz et al., 2007). These studies have described difficulties in

multiple areas of functioning such as work productivity, cognitive functioning, and social relationships (Rosa et al., 2008a, 2007; Weinstock and Miller, 2008; Tabares-Seisdedos et al., 2008). However, almost all investigations evaluating functional impairment in bipolar disorder are based on patients with bipolar I disorder or include small groups of subjects with bipolar II disorder, without explicitly comparing the two groups (Altshuler et al., 2006; Fagiolini et al., 2005; MacQueen et al., 2000).

Male sex, older age, low socio-economic level, number of previous episodes, number of previous hospitalizations, longer

* Corresponding author. Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, University Clinic Hospital of Barcelona, CIBERSAM, Villarroel, 170, 08036-Barcelona, Spain. Tel.: +34 932275401; fax: +34 932275794.
E-mail address: evieta@clinic.ub.es (E. Vieta).

duration of the illness, suicide attempts, and substance use disorder have been reported to negatively influence on psychosocial functioning (Rosa et al., 2009a, 2007; Keck et al., 1998). Additionally, residual depressive symptoms have been consistently related to functional impairment in bipolar disorder (Simon et al., 2007; Kennedy et al., 2007; Kennedy and Paykel, 2004). Neuropsychological deficits have also been related to poor psychosocial functioning, in particular, impairment in verbal memory and executive functions have been found in both subtypes of bipolar disorder (Martinez-Aran et al., 2007; Torrent et al., 2006; Robinson and Ferrier, 2006). Despite all, it is not known whether the results above mentioned can be applicable to the bipolar II subtype as well.

With regard to psychosocial functioning, again, bipolar II is not only understudied but also the scarce evidence is inconsistent. For instance, using longitudinal data from the National Institute of Mental Health Collaborative Depression study, Judd et al. (2005) found that depressive symptoms were more disabling than hypomanic and manic symptoms. Curiously, after controlling the differences in depression severity, no overall discrepancies in psychosocial disability between bipolar I and II disorder were found. Another study informed of similar scores of Global Assessment of Functioning (GAF) among depressive bipolar I and II patients, although there was higher absenteeism from work in the bipolar I group (Ruggero et al., 2007). Using SF-20 subscales, Cooke et al. (1996) reported lower scores on social functioning and poor mental health in the bipolar II group ($n=13$) than bipolar I disorder ($n=55$). Robb et al. (1997) found greater self-reported intrusiveness in bipolar II patients compared to bipolar I, although these differences may have been due to higher concurrent levels of depression in the bipolar II group.

The observed discrepancies between the studies are likely related to the fact that some of them have examined bipolar patients with current depressive symptoms which may contribute to poor functioning (Ruggero et al., 2007). In addition, not only the method of diagnosing, but also the instruments used to assess functioning vary across studies (Judd et al., 2003; Robb et al., 1997; Ruggero et al., 2007). Finally, the lack of a healthy control group in the majority of studies could also explain the inconsistency in the results (Ruggero et al., 2007; Judd et al., 2003, 2005).

Taking into account these methodological considerations, the present study was specifically focused on functional impairment in patients with bipolar II disorder. As far as we know, this is the first study to evaluate overall and multiple domains of functioning specifically in bipolar II disorder, involving two control groups: one comprising patients with bipolar I disorder and the other one of healthy participants.

2. Method

2.1. Participants

The sample comprised a total of 233 participants, 172 of whom were bipolar outpatients and 61 healthy controls. They were enrolled from the Barcelona Bipolar Disorders Program at the Hospital Clinic in Barcelona (Spain) and from outpatient research programs of the Argentine Network for Bipolar Disorders. Inclusion criteria were (a) age >18 years, (b) fulfill DSM-IV criteria for bipolar I or bipolar II disorder,

and (c) meeting criteria of remission defined as a score ≤ 12 on the 17-HAM-D (Bobes et al., 2003; Hamilton, 1960), and a score ≤ 9 on the YMRS (Colom et al., 2002; Young et al., 1978) for at least three months previous to the assessment. All enrolled patients received pharmacological treatment by their psychiatrist according to the Program's protocols of each center in a naturalistic manner.

A group of healthy controls with no psychiatric or neurological history were screened from a pool of healthy volunteers in Barcelona. It was also ensured that none in the control group had a first-degree relative with bipolar disorder. The control group included a representative sample of students, employees, and houseworkers.

The study was approved by the Hospital Clinic of Barcelona Ethics Committee and the institutional review boards of the Argentinean study sites. All subjects gave written informed consent to participate in this study.

2.2. Measures

2.2.1. Clinical and sociodemographic assessment

Diagnosis of bipolar I or II disorder was established by means of the SCID for DSM-IV criteria (First et al., 1997). The 17-HAM-D and the YMRS were used to assess depressive and manic symptoms, respectively. Sociodemographic and clinical information (age, gender, occupational status, age at onset, age at first hospitalization, number of affective episodes, number of hospitalizations, number of suicide attempts, rapid cycling and chronicity) were collected through the combination of an interview with the patient, the SCID and complemented by clinical records.

2.2.2. Outcome measures

All participants were assessed with the FAST (Rosa et al., 2007). The FAST is a valid and reliable instrument, easy to apply and which requires a short period of time to administer (3–6 min). The FAST evaluates functioning taking into account the last 15 days. It was developed for the clinical evaluation of the main difficulties presented by psychiatric patients, and has been validated in several languages for patients with bipolar disorder. The FAST scale consists of 24 items which allow the assessment of six specific areas of functioning:

- 1) Autonomy refers to the patient's capacity to do things alone and make his/her own decisions.
- 2) Occupational functioning refers to the capacity to maintain an employment, efficiency of performing tasks at work, working in the field in which the patient was educated and earning according to the level of the employment position.
- 3) Cognitive functioning is related to the ability to concentrate, perform simple mental calculations, solving problems, learning and new information recall ability.
- 4) Financial issues involve the capacity of managing the finances and spending in a balanced way.
- 5) Interpersonal relationships refer to relations with friends, family, involvement in social activities; sexual relationships and the ability to defend one's own interests.
- 6) Leisure time refers to the capability of performing physical activities (sport, exercise) and maintaining hobbies.

This scale provides a total score of functioning and also 6 specific subscores (one for each domain). Items are rated using a 4-point scale, where (0) = no difficulty, (1) = mild difficulty, (2) = moderate difficulty, and (3) = severe difficulty. The overall FAST score ranges from 0 to 72, where higher scores indicate greater disability, with a threshold score above 11 indicating the presence of significant disability.

2.3. Statistical analyses

All the data were analyzed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software, version 16.0. The three groups (bipolar I, bipolar II and healthy controls) were compared on clinical and sociodemographic variables using analysis of variance (ANOVA) and χ^2 tests. Group differences between bipolar I, bipolar II and healthy controls in FAST scores were tested with one-way ANOVA, followed by Tukey post hoc comparison procedure when significant main effects were present. The potential impact of sociodemographic and clinical variables (that were found to be different in the previous analyses) were controlled for in the analysis of variance running an ANCOVA for each domain of the FAST and using group pertinence (bipolar I or bipolar II) as main factor.

3. Results

The sample comprised 106 patients with bipolar I disorder, 66 patients with bipolar II disorder and 61 healthy controls. The three groups did not differ with respect to gender (Table 1). With regard to age, bipolar I patients were younger than the other groups, but no significant difference was found between bipolar II patients and healthy control group. The patients groups (bipolar I and bipolar II) differed on age at onset ($p=0.001$), which was higher in bipolar II disorder. Patients with bipolar II disorder had higher HAM-D scores ($p=0.001$), higher number of previous depressive episodes ($p=0.040$) and lower number of previous hospitalizations ($p=0.001$) than patients with bipolar I disorder.

Table 2 shows the total scores and subscores of the FAST across the three groups. Both groups of patients with bipolar I and bipolar II disorder showed lower overall functioning

compared with the healthy control group ($p<0.001$). Bipolar patients also showed significantly lower functioning compared with healthy control group across all domains of the FAST ($p<0.001$), regardless disorder subtype. Large effect sizes (Cohen's d values) were detected on all domains of FAST comparing bipolar II patients with the healthy control group, except for financial issues and leisure time (see Table 2). No statistically significant differences between bipolar I and II patients were found in autonomy, occupational functioning, interpersonal relationships, financial issues, leisure time, and overall functioning. Tukey post hoc analysis indicated that subjects with bipolar II disorder experienced the highest impairment on the cognitive domain, followed by the patients with bipolar I disorder, and finally the healthy control group ($p=0.011$). In this regard medium effect sizes were observed (Cohen's $d=0.34$). Nevertheless, the ANCOVA for the cognitive domain revealed no significant differences between bipolar I and bipolar II groups after controlling for three potential confounders such as age, HAM-D scores, and number of depressive episodes. After controlling for those factors, only age ($F=8.30$, $df=1$, $p=0.005$) and HAM-D scores ($F=12.56$, $df=1$, $p=0.001$) remained statistically significant.

4. Discussion

Bipolar II disorder is not just a “soft” form of manic-depressive illness, but actually a highly recurrent and burdensome condition, as reported elsewhere (Vieta et al., 1997; Vieta and Suppes, 2008). Although several studies have reported poor functioning in bipolar I disorder, few investigations have looked at functional impairment, specifically, in the bipolar II subtype. The present study was carried out to assess functional impairment in bipolar II patients involving two control groups: one comprising patients with bipolar I disorder and the other with healthy participants. In order to avoid the interfering effects of acute mood symptoms on functioning, only remitted patients were included in this study. Our results reveal two main findings: 1) poor functioning in bipolar disorder is not limited to the traditional bipolar I subtype. When compared with healthy controls,

Table 1
Demographic and clinical characteristics of the study sample.

	Bipolar I ($n=106$)	Bipolar II ($n=66$)	Controls ($n=61$)	ANOVA	
				<i>F</i>	<i>p</i>
Age, years:mean (SD)	42.73 (11.71)	47.74 (13.52)	49.16 (17.66)	4.6	0.008
Age at onset, years:mean (SD)	23.88 (7.32)	30.19 (12.07)		17.41	0.001
Age at first hospitalization, years:mean (SD)	28.50 (10.42)	33.89 (16.38)		3.09	0.082
Chronicity, mean (SD)	18.77 (12.07)	17.94 (11.72)		0.191	0.663
HAM-D score, mean (SD)	1.90 (2.7)	3.68 (3.33)		14.57	0.001
YMRS score, mean (SD)	1.54 (2.04)	1.89 (2.55)		0.973	0.325
Number of depressive episodes, mean (SD)	5.23 (6.71)	8.30 (12.21)		4.28	0.040
Number of hypo(manic) episodes, mean (SD)	5.51 (5.23)	7.95 (12.92)		2.85	0.093
Number of hospitalizations, mean (SD)	2.64 (2.55)	0.79 (1.33)		24.33	0.001
Number of suicide attempts, mean (SD)	0.53 (1.18)	0.43 (0.88)		0.21	0.649
Gender, <i>n</i> (%)					
Male	52 (49.1)	26 (39.4)	26 (42.6)	1.67	0.433
Poor work adaptation	39 (39.8)	26 (41.3)		0.035	0.491
Rapid cycling	9 (8.8)	9 (14.8)		1.37	0.181

Table 2

Functional impairment between bipolar I, bipolar II and control groups.

	Bipolar I (A)	Bipolar II (B)	Controls (C)	ANOVA	p	Tukey post hoc tests	Cohen's d		
	(n = 106) mean (SD)	(n = 66) mean (SD)	(n = 61) mean (SD)				AvB	BvC	A vC
FAST total	17.67 (14.87)	20.43 (13.94)	5.93 (4.43)	23.69	0.0001	A = B > C	0.19	1.40	1.07
FAST autonomy	2.23 (2.71)	2.37 (3.11)	0.38 (0.98)	12.99	0.0001	A = B > C	0.048	0.86	0.91
FAST occupational	5.50 (5.86)	5.84 (6.15)	1.16 (2.09)	16.38	0.0001	A = B > C	0.057	1.02	0.98
FAST cognitive	3.26 (3.38)	4.53 (4.08)	1.00 (1.06)	19.73	0.0001	B > A,C; A > C	0.34	1.18	0.90
FAST interpersonal rel.	4.08 (3.99)	4.59 (3.55)	1.82 (2.56)	11.22	0.0001	A = B > C	0.14	0.89	0.67
FAST financial issues	1.00 (1.77)	0.84 (1.51)	0.18 (0.53)	6.25	0.002	A = B > C	0.097	0.58	0.63
FAST leisure time	1.77 (1.74)	2.26 (2.06)	1.39 (1.29)	4.03	0.019	A = B > C	0.26	0.50	0.25

bipolar II patients also experience greater functional impairment in all domains. 2) Compared to bipolar I subtype, patients with bipolar II disorder show a similar pattern of functional impairment, except for the cognitive domain of the FAST in which bipolar II patients scored even worse than bipolar I patients. However, after controlling for age, subsyndromal depressive symptoms and number of depressive episodes, this statistical difference between patients groups disappeared.

In the present study, both bipolar I and bipolar II patients showed greater functional impairment than the healthy control group. More specifically, large effect size differences were observed between both bipolar groups and the healthy control group, on distinct areas of functioning (occupational functioning, cognitive functioning, interpersonal relationships and autonomy). Our findings are consistent with several previous studies where bipolar illness adversely affects psychosocial functioning (Zarate et al., 2000; Strakowski et al., 2000; Keck, 2006; Goldberg and Harrow, 2005; Tabares-Seisdedos et al., 2008). In a study of first-episode patients, Tohen et al. (2000) reported that almost all bipolar patients achieved syndromal recovery at 24 months after admission compared to only 37.6% achieving functional recovery (defined as the proportion of patients who regained occupational and living situations equivalent to those they held prior to their first manic episode) (Tohen et al., 2000). In another research, Judd et al. (2008) found higher work role impairment (in terms of number of months unable to work) in patients with bipolar I disorder, followed by bipolar II patients and finally patients with unipolar major depressive disorders. Together with previous studies, our results support the evidence that there is a gap between symptomatic recovery and full functional recovery in both bipolar subtypes. Future studies should include additional functioning assessment to compliment symptomatic measures in the evaluation of bipolar disorder. The assessment of psychosocial functioning should, ideally, involve not only overall functioning but also multiple domains of functioning.

Interestingly, we found that patients with bipolar II disorder experienced the same functional impairment as those with bipolar I disorder, except for the cognitive domain of FAST. Specific sociodemographic and clinical differences between the patients groups could partially explain this finding. For instance, participants with bipolar II disorder had higher HAM-D scores than patients with bipolar I disorder. After adjusted analysis, HAM-D scores were strongly associated with poor cognitive functioning assessed by FAST. These results point out the important role of residual depressive

symptoms on functioning, especially, on cognitive impairment as assessed clinically. Overall, depressive symptomatology at syndromal or subsyndromal levels appears to be strongly associated with poor psychosocial functioning in bipolar disorder (Simon et al., 2008, 2007; Kauer-Sant'anna et al., 2009; Tabares-Seisdedos et al., 2008). In previous studies, we found that residual depressive symptoms, albeit minimal, were the best predictor of cognitive impairment and occupational impairment in bipolar patients (Rosa et al., 2009b; Bonnin et al., 2010). Similarly, a 20-year follow-up study showed that each increase in depressive symptom severity was associated with a strongly significant increase in psychosocial disability, in bipolar I and II patients (Judd et al., 2005). It has been reported that bipolar II patients experience more severe, longer depressive episodes, and more persistent residual depressive symptoms than subjects with bipolar I disorder (Ayuso-Gutierrez and Ramos-Brieva, 1982; Cassano and Savino, 1997; Benazzi, 2001). Considering that bipolar II patients spend far more time with subsyndromal depressive symptoms, there is a need of introducing therapeutic interventions focused in residual depressive symptoms in order to improve the psychosocial functioning, especially, cognitive functioning. Furthermore, there is some evidence suggesting that major depressive episodes, more common in bipolar II patients, lead to greater functional impairment than hypomanic or manic episodes (MacQueen et al., 2000). Additionally, it has been demonstrated that depressive episodes, especially, mixed depressive episodes increase the risk of suicide attempts in bipolar patients, and particularly in subjects with bipolar II disorder (Rihmer, 2005). The higher risk of suicide attempts in subjects with bipolar II disorder could explain, in part, why bipolar II patients tend to have poor functioning, especially regarding cognitive and occupational domains (Rosa et al., 2008b).

Another potential factor that may explain poor cognitive functioning assessed by the FAST in the bipolar II group is age. In this context, previous studies have already identified older age as a potential predictor of functional impairment (Cacilhas et al., 2009; Rosa et al., 2009b). Depp et al. (2006) also showed lower quality of well-being measures and lower functioning parameters in middle-older bipolar patients. Older patients often experienced more comorbid physical illness and polypharmacy therapy which may be associated with greater chronicity and dysfunction. In addition, emerging evidences suggest that ageing is associated with marked neurocognitive deficits, which may also contribute to explain, in part, functional impairment (Depp et al., 2007; Gildengers et al., 2008).

5. Limitations

Several caveats bear consideration in interpreting our results. First, although the FAST is an interviewer-administered instrument and provides a clinical evaluation of the functional impairment, we cannot rule out that the reported subjective complaints of our patients, worsened by residual depressive symptoms, may have contributed to a lower psychosocial functioning. Second, albeit this is beyond the scope of this article, a neuropsychological assessment would have strengthened our results with the FAST scale, especially in the cognitive domain, and could have validated the FAST as an instrument for screening neurocognitive impairment in bipolar disorder. However, the FAST cognitive domain does not aim to replace neuropsychological assessment, but actually could be used as a proxy to assess cognitive functioning by a clinician. Third, all patients were recruited from tertiary centres where the polypharmacy therapy is a rule rather than the exception. We have not analysed the effect of this polypharmacy on functioning, therefore we could not determine its effect upon the results. Finally, this is a cross-sectional study which does not allow us to determine the direction of the relationship between bipolar subtypes and functional impairment. Longitudinal studies are needed to understand the cause-and-effect relationship between specific domains of functioning and both bipolar I and II disorders as well as other commonly used measures of psychosocial functioning should be considered.

6. Conclusions

Our preliminary findings suggest that bipolar II patients are at least so functionally disabled as bipolar I patients. This was evident in all areas of functioning, except for cognitive domain, where bipolar II patients performed unexpectedly worse. However, specific demographic (age) and clinical (HAM-D scores) differences between patients groups may explain the poorer cognitive functioning observed in the bipolar II group, pointing at the importance of treating depressive residual (subthreshold) symptoms more aggressively. Prophylactic treatments in bipolar II patients should be complemented with psychosocial interventions in order to improve functional outcomes. Finally, specific functioning measures in complement to symptomatic assessments should be included in the comprehensive evaluation of bipolar disorder.

Role of funding source

Dr. Rosa would like to thank the support of the Spanish Ministry of Science and Innovation, through a “Juan de la Cierva” postdoctoral contract (JCI-2009-04329). The authors of this study would like to thank the support of the Spanish Ministry of Science and Innovation, Instituto de Salud Carlos III (PI080180 and PI08/90094), CIBERSAM and the support of the Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2009 SGR 1022). Another co-author (Caterina M. Bonnin) is also funded by the Spanish Ministry of Science and Innovation through a predoctoral grant “Formación Profesorado Universitario” (FPU) (AP2008-01923).

Conflict of interest

Professor Eduard Vieta has served as consultant, advisor or speaker for the following companies: Almirall, AstraZeneca, Bial, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck-Sharp and Dohme, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer Inc, Sanofi-Aventis, Servier, Shering-Plough, UBC, and Wyeth.

Dr. Gustavo H Vázquez is a consultant with AstraZeneca and Roche and has received honoraria as speaker from AstraZeneca, Glaxo-Smith-Kline (GSK), Pfizer and Eli Lilly Corporations.

Professor Ana González-Pinto has served as consultant, advisor or speaker for the following companies: Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Novartis, Otsuka, Pfizer Inc, Sanofi-Aventis, Shering-Plough, Boehringer-Ingelheim and Wyeth. The other authors have no conflicts of interest.

Dr. Rafael Tabarés-Seisdedos has acted as consultant, advisor, or speaker for the following companies: AstraZeneca, Eli Lilly and Company, Janssen Pharmaceutica, Pfizer Inc.

Dr. Balanzá-Martínez has served as consultant, advisor or speaker for AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, and Janssen-Cilag.

Dr. María Reinares has served as speaker for the following companies: AstraZeneca and Pfizer Inc.

The other authors have no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors of this report would like to thank the support of the Spanish Ministry of Science and Innovation, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM, the Spanish Ministry of Education and the Generalitat de Catalunya.

Dr. Vázquez would like to acknowledge the following investigators in the Argentine Network for Bipolar Disorders: Strejilevich S, M.D. and Cetkovich-Bakmas M, M.D. of Department of Psychiatry INECO and Institute of Neurosciences Favaloro Foundation, Buenos Aires; Aguayo S, M.D. Psychiatric Department, Formosa Hospital, Formosa; Kahn C, M.D. and Schiavo C, M.D. of Department of Mental Health, Teodoro Alvarez Hospital, Buenos Aires; Zaratiegui R, M.D. and Lorenzo L, M.D. of Psinapsys Psychiatric Private Center, La Plata; Goldchuk A, M.D. and Herbst L, M.D. of Outpatient Service, José T. Borda Hospital, Buenos Aires, Abraham E, M.D. of Mendiondo Neurological Institute, Mar del Plata, García Bonetto G, M.D. of Center for Clinical Investigation, San Nicolás Private Hospital, Córdoba; Padilla E, M.D. of Nestor Sequeiros Psychiatric Hospital, San Salvador de Jujuy; Calvo M., M.D. and Guerrero G, M.D. of Institute of Psychopathology, San Salvador de Jujuy; Vilapriño J, M.D. and Vilapriño M, M.D. of Professor Vilapriño Psychiatric Institute, Mendoza, Argentina.

References

- Altshuler, L.L., Post, R.M., Black, D.O., Keck Jr., P.E., Nolen, W.A., Frye, M.A., Suppes, T., Grunze, H., Kupka, R.W., Leverich, G.S., McElroy, S.L., Walden, J., Mintz, J., 2006. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J. Clin. Psychiatry* 67, 1551–1560.
- Ayuso-Gutiérrez, J.L., Ramos-Brieva, J.A., 1982. The course of manic-depressive illness. A comparative study of bipolar I and bipolar II patients. *J. Affect. Disord.* 4, 9–14.
- Benazzi, F., 2001. Course and outcome of bipolar II disorder: a retrospective study. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 55, 67–70.
- Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal Re, R., Ballesteros, J., Ibarra, N., 2003. A comparative psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the Hamilton Depression Rating Scale. *Med. Clin. (Barc.)* 120, 693–700.
- Bonnin, C.M., Martínez-Aran, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sánchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J. Affect. Disord.* 121, 156–160.
- Cacilhas, A.A., Magalhaes, P.V., Cereser, K.M., Walz, J.C., Weyne, F., Rosa, A.R., Vieta, E., Kapczinski, F., 2009. Validity of a short functioning test (FAST) in Brazilian outpatients with bipolar disorder. *Value Health* 12, 624–627.
- Calabrese, J.R., Hirschfeld, R.M., Reed, M., Davies, M.A., Frye, M.A., Keck, P.E., Lewis, L., McElroy, S.L., McNulty, J.P., Wagner, K.D., 2003. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J. Clin. Psychiatry* 64, 425–432.

- Cassano, G.B., Savino, M., 1997. Chronic and residual major depressions. In: Akiskal, H.S., Cassano, G.B. (Eds.), *Dysthymia and the Spectrum of Chronic Depressions*. Guildford Press, New York, pp. 54–65.
- Colom, F., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Garcia-Garcia, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J.M., Banus, S., Salamero, M., 2002. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med. Clin. (Barc.)* 119, 366–371.
- Cooke, R.G., Robb, J.C., Young, L.T., Joffe, R.T., 1996. Well-being and functioning in patients with bipolar disorder assessed using the MOS 20-ITEM short form (SF-20). *J. Affect. Disord.* 39, 93–97.
- Depp, C.A., Davis, C.E., Mittal, D., Patterson, T.L., Jeste, D.V., 2006. Health-related quality of life and functioning of middle-aged and elderly adults with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 67, 215–221.
- Depp, C.A., Moore, D.J., Sitzler, D., Palmer, B.W., Eyler, L.T., Roesch, S., Lebowitz, B.D., Jeste, D.V., 2007. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J. Affect. Disord.* 101, 201–209.
- Fagiolini, A., Kupfer, D.J., Masalehdan, A., Scott, J.A., Houck, P.R., Frank, E., 2005. Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 7, 281–285.
- First, M.B., Spitzer, R., Gibbon, M., 1997. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. Biometrics Research Department ed. American Psychiatric Press Inc., Washington DC.
- Gildengers, A.G., Whyte, E.M., Drayer, R.A., Soreca, I., Fagiolini, A., Kilbourne, A.M., Houck, P.R., Reynolds III, C.F., Frank, E., Kupfer, D.J., Mulsant, B.H., 2008. Medical burden in late-life bipolar and major depressive disorders. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 16, 194–200.
- Goetz, I., Tohen, M., Reed, C., Lorenzo, M., Vieta, E., EMBLEM Advisory Board, 2007. Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disord.* 9, 45–52.
- Goldberg, J.F., Harrow, M., 2005. Subjective life satisfaction and objective functional outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a longitudinal analysis. *J. Affect. Disord.* 89, 79–89.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Judd, L.L., Schettler, P.J., Akiskal, H.S., Maser, J., Coryell, W., Solomon, D., Endicott, J., Keller, M., 2003. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 6, 127–137.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Endicott, J., Leon, A.C., Solomon, D.A., Coryell, W., Maser, J.D., Keller, M.B., 2005. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1322–1330.
- Judd, L.L., Schettler, P.J., Solomon, D.A., Maser, J.D., Coryell, W., Endicott, J., Akiskal, H.S., 2008. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J. Affect. Disord.* 108, 49–58.
- Kauer-Sant'anna, M., Bond, D.J., Lam, R.W., Yatham, L.N., 2009. Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder: a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project. *Compr. Psychiatry* 50, 1–8.
- Keck Jr., P.E., 2006. Long-term management strategies to achieve optimal function in patients with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 67 (Suppl 9), 19–24.
- Keck Jr., P.E., McElroy, S.L., Strakowski, S.M., West, S.A., Sax, K.W., Hawkins, J.M., Bourne, M.L., Haggard, P., 1998. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am. J. Psychiatry* 155, 646–652.
- Kennedy, N., Paykel, E.S., 2004. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *J. Affect. Disord.* 80, 135–144.
- Kennedy, N., Foy, K., Sherazi, R., McDonough, M., McKeon, P., 2007. Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review. *Bipolar Disord.* 9, 25–37.
- MacQueen, G.M., Young, L.T., Robb, J.C., Marriott, M., Cooke, R.G., Joffe, R.T., 2000. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 101, 374–381.
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Salamero, M., Malhi, G.S., Gonzalez-Pinto, A., Daban, C., varez-Grandi, S., Fountoulakis, K., Kaprinis, G., Tabares-Seisdedos, R., Ayuso-Mateos, J.L., 2007. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 9, 103–113.
- Rihmer, Z., 2005. Prediction and prevention of suicide in bipolar disorder. *Clin. Neuropsychiatry* 2, 48–54.
- Robb, J.C., Cooke, R.G., Devins, G.M., Young, L.T., Joffe, R.T., 1997. Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* 31, 509–517.
- Robinson, L.J., Ferrier, I.N., 2006. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord.* 8, 103–116.
- Rosa, A.R., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van, R.W., yuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 3, 5.
- Rosa, A.R., Franco, C., Martinez-Aran, A., Sanchez-Moreno, J., Reinares, M., Salamero, M., Arango, C., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2008a. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychother. Psychosom.* 77, 390–392.
- Rosa, A.R., Franco, C., Martinez-Aran, A., Sanchez-Moreno, J., Salamero, M., Valenti, M., Tabares-Seisdedos, R., Gonzalez-Pinto, A., Kapczinski, F., Vieta, E., 2008b. Functional impairment and previous suicide attempts in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatr.* 20, 300–306.
- Rosa, A.R., Bonnin, C.M., Mazzarini, L., Amann, B., Kapczinski, F., Vieta, E., 2009a. Predictores clínicos del funcionamiento interpersonal en pacientes bipolares. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment. (Barc.)* 2, 83–88.
- Rosa, A.R., Reinares, M., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Salamero, M., Kapczinski, F., Vieta, E., 2009b. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord.* 11, 401–409.
- Ruggero, C.J., Chelminski, I., Young, D., Zimmerman, M., 2007. Psychosocial impairment associated with bipolar II disorder. *J. Affect. Disord.* 104, 53–60.
- Simon, G.E., Bauer, M.S., Ludman, E.J., Operskalski, B.H., Unutzer, J., 2007. Mood symptoms, functional impairment, and disability in people with bipolar disorder: specific effects of mania and depression. *J. Clin. Psychiatry* 68, 1237–1245.
- Simon, G.E., Ludman, E.J., Unutzer, J., Operskalski, B.H., Bauer, M.S., 2008. Severity of mood symptoms and work productivity in people treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 10, 718–725.
- Strakowski, S.M., Williams, J.R., Sax, K.W., Fleck, D.E., Delbello, M.P., Bourne, M.L., 2000. Is impaired outcome following a first manic episode due to mood-incongruent psychosis? *J. Affect. Disord.* 61, 87–94.
- Tabares-Seisdedos, R., Balanza-Martinez, V., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., Rubio, C., Mata, I., Gomez-Beneyto, M., Vieta, E., 2008. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J. Affect. Disord.* 109, 286–299.
- Tohen, M., Hennen, J., Zarate Jr., C.M., Baldessarini, R.J., Strakowski, S.M., Stoll, A.L., Faedda, G.L., Suppes, T., Gebre-Medhin, P., Cohen, B.M., 2000. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am. J. Psychiatry* 157, 220–228.
- Tohen, M., Greil, W., Calabrese, J.R., Sachs, G.S., Yatham, L.N., Oerlinghausen, B.M., Koukopoulos, A., Cassano, G.B., Grunze, H., Licht, R.W., Dell'Osso, L., Evans, A.R., Risser, R., Baker, R.W., Crane, H., Dossenbach, M.R., Bowden, C.L., 2005. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am. J. Psychiatry* 162, 1281–1290.
- Torrent, C., Martinez-Aran, A., Daban, C., Sanchez-Moreno, J., Comes, M., Goikolea, J.M., Salamero, M., Vieta, E., 2006. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br. J. Psychiatry* 189, 254–259.
- Vieta, E., Suppes, T., 2008. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord.* 10, 163–178.
- Vieta, E., Gasto, C., Otero, A., Nieto, E., Vallejo, J., 1997. Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Compr. Psychiatry* 38, 98–101.
- Weinstock, L.M., Miller, I.W., 2008. Functional impairment as a predictor of short-term symptom course in bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 10, 437–442.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435.
- Zarate Jr., C.A., Tohen, M., Land, M., Cavanagh, S., 2000. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr. Q.* 71, 309–329.



Brief report

Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study

C.M. Bonnín, A. Martínez-Arán, C. Torrent, I. Pacchiarotti, A.R. Rosa, C. Franco, A. Murru, J. Sanchez-Moreno, E. Vieta*

Bipolar Disorders Program, Institute of Neurosciences, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 March 2009
 Received in revised form 15 May 2009
 Accepted 17 May 2009
 Available online 7 June 2009

Keywords:

Bipolar disorder
 Neurocognition
 Functional outcome
 Follow-up

ABSTRACT

Objective: To identify clinical and neurocognitive predictors of long-term functional outcome in patients with bipolar disorder

Methods: A total of 32 subjects who met criteria for bipolar I or II disorder were recruited from the Barcelona Bipolar Disorder Program and were assessed clinically and neuropsychologically at baseline. After an average 4-year follow-up, they were interviewed with the Functioning Assessment Short Test (FAST) to assess functional outcome. Multivariate analyses were applied to identify clinical and neurocognitive predictors of functional outcome.

Results: The main regression model for predictors of overall psychosocial functioning identified subclinical depressive symptoms ($\beta = 0.516$, $t = 3.51$, $p = 0.002$), and free delayed recall in a verbal memory task ($\beta = -0.314$, $t = -2.144$, $p = 0.041$), accounting for 36% of the variance. Specific predictors of occupational functioning were, again, subthreshold depression ($\beta = 0.435$, $t = 2.8$, $p = 0.009$) and a measure of executive function, digits backwards ($\beta = -0.347$, $t = -2.23$, $p = 0.034$). This model explained around 28% of the variance (corrected $R^2 = 0.28$; $F = 6.38$, $gl = 2$, $p = 0.004$).

Conclusions: Subdepressive symptomatology together with neurocognitive impairments related to verbal memory and executive functions are predictor variables of long-term functional outcome in bipolar disorder.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Bipolar disorder (BD) is a severe mental illness that affects nearly 4.4% of the population (Merikangas et al., 2007). According to the World Health Organisation (WHO), bipolar disorder is the 6th cause of disability among all other diseases (Murray and Lopez, 1996). There is a gap between clinical remission and functional outcome (Huxley and Baldessarini, 2007; Goetz et al., 2007; Rosa et al., 2008) and it is known that after a relapse, only 40% of the patients achieve premorbid

functional outcome during euthymia (Delbello et al., 2007). Therefore, it is necessary to identify which factors contribute to this disability.

Clinical course may impact on functional outcome. In fact, a recent study described clinical predictors of disability during euthymia: previous number of mixed episodes, current subdepressive symptomatology, previous number of hospitalizations and older age were the variables that best predicted poor functional outcome (Rosa et al., 2009).

Cognition is also thought to play an important role in psychosocial functioning (Ferrier et al., 1999; Mur et al., 2007; Torrent et al., 2007). Several cross-sectional studies have already pointed out that there may be a link between cognitive impairment and disability (Dickerson et al., 2004; Martínez-Arán et al., 2004a,b, 2007) but there is limited evidence that this is really the case from longitudinal studies. As far as we know, only three studies analyzed this relationship longitudinally

* Corresponding author. Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, University Clinic Hospital of Barcelona, Villarroel 170, 08036-Barcelona, Spain. Tel.: +34 932275401; fax: +34 932275477.

E-mail address: evieta@clinic.ub.es (E. Vieta).

(Jaeger et al., 2007; Martino et al., 2009; Tabares-Seisdedos et al., 2008a).

Our main aim was to assess which clinical and neurocognitive variables would best predict the functional outcome of euthymic bipolar patients in the 4-year follow up study. Our hypothesis was that verbal memory and executive functions would be critical when it comes to predict disability and long-term psychosocial functional outcome.

2. Methods

2.1. Subjects

Thirty two patients with BD were recruited from the Barcelona Bipolar Disorder Program, with the following inclusion criteria: 1) BD diagnosis (Type I or II) according to DSM-IV criteria; 2) euthymia, defined by HRDS ≤ 8 [Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton, 1960; Ramos-Brieva and Cordero, 1986)] and YMRS ≤ 6 [Young–Mania Rating Scale (Young et al., 1978; Colom et al., 2002)] at least 6 months at baseline, and 3 months at follow-up; 3) Age between 18–65 years old. Exclusion criteria were: 1) history of mental retardation or any clinical condition that could affect cognitive performance; 2) axis I comorbidity; 3) electroconvulsive therapy 1 year prior to neuropsychological assessment.

2.2. Neuropsychological assessment

At baseline, patients were assessed with a comprehensive neuropsychological battery. It consisted on: 1) estimated IQ, WAIS vocabulary subtest (Wechsler, 1955); 2) verbal learning and memory: *California Verbal Learning Test (CVLT)* (Delis et al., 1987); 3) Executive functions: *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)* (Heaton, 1981); *Stroop Colour–Word Interference Test (SCWT)* (Golden, 1978); *FAS (Controlled Oral Word Association Test)* (Benton and Hamsher, 1976); *Digits Backwards* (Wechsler, 1955); *Trail Making test—part B* (Reitan, 1958). 4) Attention: *Digits Forward* (Wechsler, 1955); *Trail Making test—part A* (Reitan, 1958).

2.3. Clinical and sociodemographical assessment

We gathered all the clinical and sociodemographical data through a clinical interview that belongs to our Program's Protocol based on the SCID for DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). The information given by the patient was checked with de clinical history. Hence, age, sex, education level, occupation, diagnosis, the number and type of episodes, chronicity, age at first hospitalization, number of hospitalizations, suicide attempts, psychotic symptomatology, rapid cycling and baseline symptomatology (depressive and manic).

The mean doses of mood stabilizers at baseline were: lithium (mean = 1036.3; SD = 215.7; range = 800–1400); valproate (mean = 1133.3; SD = 476.1; range = 300–1500); lamotrigine (mean = 200; SD = 81.6; range = 100–300).

2.4. Functional assessment

The GAF (Global Assessment Functioning Scale, DSM-IV) was used at baseline and at study endpoint in order to assess

functional outcome. The FAST (Functioning Assessment Short Test) was used as primary outcome at study endpoint because it provides much more information than the GAF and it allows to identify predictors for specific functioning domains, such as: autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships and leisure time. The higher the score, the more the disability (Rosa et al., 2007). The FAST was assessed after an average period of 4 year-follow-up (mean 4.2 years, SD = 3.0, range 0.5–10). For this study we only analyzed the score of the overall functioning and the score of three specific FAST scale domains (occupational, interpersonal and cognitive).

2.5. Statistical analyses

All data were analyzed with the Statistic Package for Social Sciences (SPSS v.14 for Windows). First, we ran Spearman's correlations to identify which clinical and neurocognitive variables at baseline were linked to functioning at follow-up (measures of the FAST scale: FAST total score and sub-scores of interpersonal domain, cognitive domain and occupational domain). The clinical variables introduced were those already mentioned in the clinical assessment. Finally, the neuropsychological variables were: premorbid IQ (WAIS-III); free short recall, cued short recall, free delayed recall, cued delayed recall and recognition hits (CVLT); digits forward and backwards (WAIS-III); time (seconds) for TMT-A and TMT-B; Stroop interference (SCWT) and WCST categories.

All significant variables (neurocognitive and/or clinical at baseline) that were found to correlate with functioning at follow-up were introduced in a lineal regression model, first using the overall FAST score as dependent variable, and later on, the rest of the three models using the FAST's domains mentioned before.

No more than three independent variables were introduced for each model given the potential limitations derived from the sample size. If more than three independent variables were identified to correlate with the measures of functioning in the Spearman's correlations, only those with higher levels of statistical significance were taken into consideration for the regression model. This was the case for the correlations in the FAST cognitive domain, and of the overall FAST score.

3. Results

Baseline description of demographic, clinical and neuropsychological data of the sample is provided in Table 1.

3.1. Spearman's correlations

HDRS' scores ($\rho = 0.504$; $p = 0.004$), free delayed recall ($\rho = -0.16$; $p = 0.018$), cued delayed recall ($\rho = -0.429$; $p = 0.014$), free short recall ($\rho = -0.363$; $p = 0.041$) and cued short recall ($\rho = -0.360$; $p = 0.043$) were found to correlate with FAST total score.

Scores in occupational functioning domain correlated with: HDRS ($\rho = 0.49$; $p = 0.005$), YMRS' scores ($\rho = 0.411$; $p = 0.024$) digit backwards (WAIS-III) ($\rho = -0.363$; $p = 0.045$). Scores in cognitive domain were found to correlate to HDRS' scores ($\rho = 0.409$; $p = 0.022$); chronicity (years of illness)

Table 1

Clinical, sociodemographic, and neuropsychological data at baseline of bipolar disorder euthymic patients ($N=32$).

	Mean	DS
Age	43.5	11.2
Education level (years)	14.13	3.3
Premorbid IQ	111.25	11.3
Chronicity	18.3	13.8
Age at first hospitalization	31.6	13.4
Hospitalization	3.1	3.3
Manic episodes	3.7	4.7
Mixed episodes	0.9	1.4
Depressive episodes	7.1	8.1
Hypomanic episodes	5.6	13.8
Total episodes	17.3	22.7
Number of suicide attempts	0.4	0.8
History of psychotic symptoms	18	64.3
YMRS scores	1.9	2.0
HDRS scores	3.42	3.1
	N	%
Sex		
Women	15	46.9
Diagnosis		
Bipolar disorder type I	24	77.4
Occupation		
Not working	14	46.7
	Mean	DS
<i>Executive functions</i>		
WCST		
Categories	4.36	2.1
Perseverative errors	17.32	17.0
SCWT		
Interference	0.46	8.7
Subtest digits WAIS		
Digits backwards	4.36	1.5
TMT		
Trial B	93.64	50.4
<i>Verbal fluency</i>		
FAS	33.07	10.2
Animal naming	17.46	4.2
<i>Attention</i>		
Subtest digits WAIS		
Digits forward	5.57	1.3
TMT		
Trial A	42.46	20.4
<i>Verbal learning and memory</i>		
List A (total)	47.75	10.8
Short free recall	10.18	3.4
Short cued recall	11.4	2.2
Delayed free recall	10	3.4
Delayed cued recall	11	2.7
Recognition hits	13.93	1.9

($\rho=0.378$; $p=0.043$); premorbid IQ ($\rho=-0.407$; $p=0.021$); free delayed recall ($\rho=-0.59$; $p=0.044$) and cued delayed recall ($\rho=-0.420$; $p=0.017$). Finally interpersonal domain was found to correlate to free short recall ($\rho=-0.378$; $p=0.003$); free delayed recall ($\rho=-0.414$; $p=0.02$) and cued delayed recall ($\rho=-0.393$; $p=0.029$).

3.2. Regression models

For the first model of the overall functioning with FAST total score only HDRS scores ($\beta=0.516$, $t=3.51$, $p=0.002$),

and free delayed recall ($\beta=-0.314$, $t=-2.144$, $p=0.041$) were found to predict outcome. This model accounted for 36.6% of the variance (corrected $R^2=0.366$; $F=9.65$; $gl=2$; $p=0.001$).

For the second model of the FAST occupational functioning domain, only HDRS scores ($\beta=0.435$, $t=2.8$, $p=0.009$) and digits backwards ($\beta=-0.347$, $t=-2.23$, $p=0.034$) were found to predict the outcome in this specific domain. The model explained around 28% of the variance (corrected $R^2=0.28$; $F=6.38$, $gl=2$, $p=0.004$).

For the third model of the FAST cognitive functioning domain only HDRS' scores ($\beta=0.452$, $t=2.84$, $p=0.008$) were found to predict this domain, albeit a trend was detected for premorbid IQ ($\beta=-0.31$, $t=-1.95$, $p=0.061$). The model accounted for 24.4% of variance (R^2 corrected = 0.244; $F=5.84$, $gl=2$, $p=0.008$).

Finally, no significant model was found for the FAST interpersonal domain. Actually, free short recall, free delayed recall and cued delayed recall only accounted for 7% of variance (R^2 corrected = 0.07, $F=2.13$, $gl=2$, $p=0.137$).

4. Discussion

The main finding of the present study is that some cognitive factors like free delayed recall (verbal memory), as well as subdepressive symptomatology are significant predictors of long-term functional outcome in bipolar patients. This study, therefore, prospectively confirms the predictive value of neurocognitive performance and sub-threshold symptoms even when using a specific functioning scale (FAST). Other studies from our group suggested a cross-sectional link between verbal memory and poor overall functioning (Martinez-Aran et al., 2004a,b, 2007).

Verbal learning and memory deficits are thought to be a consequence of the progression of the disorder (chronicity, number and type of episodes...) rather than a possible trait marker (Robinson and Ferrier, 2006), except for a minority of patients who would be carrying mutations of genes involved in neurodevelopment (Tabares-Seisdedos et al., 2006; Tabares-Seisdedos et al., 2008b). If it is so, long-term medication (Kapczynski et al., 2008; Fountoulakis and Vieta, 2008), psychoeducation programs (Colom et al., 2003; Colom et al., 2009), and ultimately neurocognitive remediation (Vieta and Rosa, 2007) might play an important protective role against the eventual neurotoxic effects of recurrences and therefore, they may play a role in enhancing functional outcome.

Subdepressive symptomatology has a negative impact on overall functioning, and specifically on occupational functioning and cognitive functioning. Our findings are in line of previous studies where subsyndromal depressive symptoms have been related to functional role impairment in multiple domains and recurrences (Altshuler et al., 2006). It highlights the chronic and severe profile of bipolar illness and the need for therapeutic interventions in order to prevent and remediate subthreshold symptomatology.

Nonetheless not only subdepressive symptomatology but also a measure of executive function, digits backwards (WAIS), affected the occupational functioning at 4-year follow-up. It is important to remark that executive functions, and particularly, working memory are crucial to develop daily

life activities. The integrity of these functions may be critical because they are very important to monitor the tasks. In contrast to verbal memory, executive functions are thought to be impaired even before the onset of the illness (Mur et al., 2007). Moreover, some studies have found impairments in unaffected first-degree relatives (Ferrier et al., 2004; Bora et al., 2008). For this reason, working memory could be a potential endophenotype of the disorder (Balanza-Martinez et al., 2008).

The only predictor of cognitive functioning at 4-year follow-up is the presence of subdepressive symptomatology at baseline. We did not find any relationship between neuropsychological tests at baseline and the cognitive domain measured by the FAST at follow-up. Although this was an unexpected finding, several studies (Burdick et al., 2005; Martinez-Aran et al., 2005) have already pointed out that there is a lack of correspondence between patients' reports/complaints and objective performance in neuropsychological tests. In this model, premorbid IQ showed a trend ($p = 0.061$) but we do not know if it would have reached statistical significance with a larger sample size.

This study has some limitations and therefore, these results have to be seen as preliminary. First, our sample is small, heterogeneous (it includes bipolar I and II) and chronic. A second limitation has to do with the role of medication potentially interfering with the results, since our patients are polymedicated and at different doses: not only with mood stabilizers but also with antidepressants, antipsychotics and anxiolytics. Finally, another limitation is the impact of recurrences during follow-up. They might have also played a role on our findings. Hence, there was a trend for patients with subthreshold symptoms to have recurrences during follow-up, and recurrences may have a particularly relevant impact on overall, cognitive and occupational functioning in the long-term. For all these limitations, we cannot rule out that the illness severity, medication load, age and other uncontrolled variables might have interfered with our results. Taken all together and despite all these limitations mentioned above, though, our results, albeit preliminary, suggest that long-term psychosocial functioning can be influenced by subdepressive symptomatology and neurocognitive performance at baseline, with verbal memory playing a role in overall functioning, and working memory influencing long-term occupational outcome.

Role of funding source

This work was partly supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM and IDIBAPS.

Conflict of interest

Caterina del Mar Bonnín has no conflict of interests.
Dr. Anabel Martínez-Aran has no conflict of interests.
Carla Torrent has no conflict of interests.
Isabella Pachiarotti has no conflict of interests.
Adriane R. Rosa has no conflict of interests.
Carolina Franco has no conflict of interests.
Andrea Murru has no conflict of interests.
Jose Sanchez-Moreno has no conflict of interests.
Professor Eduard Vieta has served as consultant, advisor or speaker for the following companies: Almirall, AstraZeneca, Bial, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck-Sharp and Dohme, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer Inc, Sanofi-Aventis, Servier, Shering-Plough, UBC, and Wyeth.

Acknowledgments

The authors of this report would like to thank the support of the Spanish Ministry of Science and Innovation, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM and IDIBAPS.

References

- Altshuler, L.L., Post, R.M., Black, D.O., Keck Jr., P.E., Nolen, W.A., Frye, M.A., Suppes, T., Grunze, H., Kupka, R.W., Leverich, G.S., McElroy, S.L., Walden, J., Mintz, J., 2006. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J. Clin. Psychiatry* 67, 1551–1560.
- American Psychiatric Association, 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. APA, Washington, DC. DSM-IV.
- Balanza-Martinez, V., Rubio, C., Selva-Vera, G., Martinez-Aran, A., Sanchez-Moreno, J., Salazar-Fraile, J., Vieta, E., Tabares-Seisdedos, R., 2008. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognotypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 1426–1438.
- Benton, A.L., Hamsher, K., 1976. *Multilingual Aphasia Examination*. University of Iowa, Iowa City.
- Bora, E., Vahip, S., Akdeniz, F., Ilerisoy, H., Aldemir, E., Alkan, M., 2008. Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 161 (3), 318–324.
- Burdick, K.E., Endick, C.J., Goldberg, J.F., 2005. Assessing cognitive deficits in bipolar disorder: are self-reports valid? *Psychiatry Res.* 136 (1), 43–50.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Aran, A., García-García, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J.M., Banus, S., Salamero, M., 2002. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med. Clin. (Barc.)* 119, 366–371.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Aran, A., Reinares, M., Goikolea, J.M., Benabarre, A., Torrent, C., Comes, M., Corbella, B., Parramon, G., Corominas, J., 2003. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 402–407.
- Colom, F., Vieta, E., Sanchez-Moreno, J., Palomino-Otiniano, R., Reinares, M., Goikolea, J.M., Benabarre, A., Martínez-Aran, A., 2009. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br. J. Psychiatry* 194, 260–265.
- Delbello, M.P., Hanseman, D., Adler, C.M., Fleck, D.E., Strakowski, S.M., 2007. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am. J. Psychiatry* 164, 582–590.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., Ober, B., 1987. *California Verbal Learning Test*. Psychological Corporation, New York.
- Dickerson, F., Boronow, J.J., Stallings, C., Origoni, A.E., Cole, S.K., Yolken, R.H., 2004. Cognitive functioning in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Psychiatry Res.* 129, 45–53.
- Ferrier, I.N., Stanton, B.R., Kelly, T.P., Scott, J., 1999. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 175, 246–251.
- Ferrier, I.N., Chowdhury, R., Thompson, J.M., Watson, S., Young, A.H., 2004. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord.* 6, 319–322.
- Fountoulakis, K.N., Vieta, E., 2008. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1–31.
- Goetz, I., Tohen, M., Reed, C., Lorenzo, M., Vieta, E., EMBLEM Advisory Board, 2007. Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disord.* 9, 45–52.
- Golden, C.J., 1978. *Stroop Colour and Word Test* Stoelting. Chicago.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Heaton, R.K., 1981. *Wisconsin Card Sorting Test Manual* Psychological Assessment Resources. Odessa, Florida.
- Huxley, N., Baldessarini, R.J., 2007. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 9, 183–196.
- Jaeger, J., Berns, S., Loftus, S., Gonzalez, C., Czobor, P., 2007. Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 9, 93–102.
- Kapczynski, F., Vieta, E., Andreazza, A.C., Frey, B.N., Gomes, F.A., Tramontina, J., Kauer-Sant'anna, M., Grassi-Oliveira, R., Post, R.M., 2008. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 675–692.

- Martínez-Aran, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Brugue, E., Daban, C., Salamero, M., 2004a. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord.* 6, 224–232.
- Martínez-Aran, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Comes, M., Salamero, M., 2004b. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 161, 262–270.
- Martínez-Aran, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Reinares, M., Goikolea, J.M., Benabarre, A., Comes, M., Sánchez-Moreno, J., 2005. Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother. Psychosom.* 74, 295–302.
- Martínez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Salamero, M., Malhi, G.S., González-Pinto, A., Daban, C., Varez-Grandi, S., Fountoulakis, K., Kaprinis, G., Tabares-Seisdedos, R., Ayuso-Mateos, J.L., 2007. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 9, 103–113.
- Martino, D.J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Ais, E.D., Perinot, L., Streljevič, S.A., 2009. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J. Affect. Disord.* 116 (1–2), 37–42.
- Merikangas, K.R., Akiskal, H.S., Angst, J., Greenberg, P.E., Hirschfeld, R.M., Petukhova, M., Kessler, R.C., 2007. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 543–552.
- Mur, M., Portella, M.J., Martínez-Aran, A., Pifarre, J., Vieta, E., 2007. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *J. Clin. Psychiatry* 68, 1078–1086.
- Murray, C., Lopez, A., 1996. *The Global Burden of Disease. A Comprehensive Assessment of Morbidity and Disability From Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020.* Harvard University Press, Cambridge, MA.
- Ramos-Brieva, J.A., Cordero, V.A., 1986. Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Actas Luso-Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines* 14, 324–334.
- Reitan, R.M., 1958. Validity of the Trailmaking Test as an indication of organic brain damage. *Percept. Mot. Skills* 8, 271–276.
- Robinson, L.J., Ferrier, I.N., 2006. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord.* 8, 103–116.
- Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 3, 5.
- Rosa, A.R., Franco, C., Martínez-Aran, A., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Salamero, M., Arango, C., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2008. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychother. Psychosom.* 77, 390–392.
- Rosa, A.R., Reinares, M., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Kapczinski, F., Vieta, E., 2009. Clinical Predictors of Functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disorders* 11, 401–409.
- Tabares-Seisdedos, R., Escamez, T., Martínez-Gimenez, J.A., Balanza, V., Salazar, J., Selva, G., Rubio, C., Vieta, E., Gejjo-Barrientos, E., Martínez-Aran, A., Reiner, O., Martínez, S., 2006. Variations in genes regulating neuronal migration predict reduced prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar subjects from Mediterranean Spain: a preliminary study. *Neuroscience* 139, 1289–1300.
- Tabares-Seisdedos, R., Balanza-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., Rubio, C., Mata, I., Gómez-Beneyto, M., Vieta, E., 2008a. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J. Affect. Disord.* 109, 286–299.
- Tabares-Seisdedos, R., Mata, I., Escamez, T., Vieta, E., López-Ilundain, J.M., Salazar, J., Selva, G., Balanza, V., Rubio, C., Martínez-Aran, A., Valdes-Sanchez, L., Gejjo-Barrientos, E., Martínez, S., 2008b. Evidence for association between structural variants in lissencephaly-related genes and executive deficits in schizophrenia or bipolar patients from a Spanish isolate population. *Psychiatr. Genet.* 18, 313–317.
- Torrent, C., Martínez-Aran, A., Amann, B., Daban, C., Tabares-Seisdedos, R., González-Pinto, A., Reinares, M., Benabarre, A., Salamero, M., McKenna, P., Vieta, E., 2007. Cognitive impairment in schizoaffective disorder: a comparison with non-psychotic bipolar and healthy subjects. *Acta Psychiatr. Scand.* 116, 453–460.
- Vieta, E., Rosa, A.R., 2007. Evolving trends in the long-term treatment of bipolar disorder. *World J. Biol. Psychiatry* 8, 4–11.
- Weschler, D., 1955. *Wechsler Adult Intelligence Scale.* The Psychological Corporation, Cleveland, Ohio.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435.

7.- DISCUSSIÓ

7.- DISCUSSIÓ

Tot i que ja existeixen precedents on es pos a de manifestar la dificultat que tenen els pacients bipolars per assolir la remissió funcional (28;134;204), el primer aspecte remarcable d'aquest treball és la utilització de l'escala FAST al llarg dels tres estudis. Tal i com s'ha comentat en la introducció, la FAST és un instrument clínic per l'avaluació del funcionament psicosocial específica per pacients amb trastorn bipolar. A més, permet l'obtenció d'una puntuació global així com també 6 puntuacions dels diferents dominis del funcionament; de fet, l'estudi detallat de cada una de les àrees del funcionament també és un altre punt fort ja que fins al moment s'havien utilitzat mesures molt generals i poc precises o susceptibles a l'estat d'ànim concomitant.

No és sorprenent que en els tres estudis la morbiditat depressiva aparegui com una de les variables que més impacta en el funcionament psicosocial. Els nostres resultats van en la línia d'una revisió de 15 articles (124) on es va observar que la simptomatologia depressiva era el factor associat de forma més consistent al declivi funcional. Un altre estudi recent (230) confirma que la morbiditat d'aquest pol és dues vegades més prevalent que la maníaca, fins i tot en pacients després de l primer episodi. Que la morbiditat depressiva sigui més discapacitadora, tant durant els episodis aguts (2), com durant les fases d'eutímia (2-4) podria estar relacionat amb les limitacions dels tractaments farmacològics actuals (26), així com també amb la incapacitat dels clínics per detectar (i tractar) correctament aquest tipus de simptomatologia (128).

Així mateix, és cert que en el primer estudi que s'ha presentat (2) es van incloure indistintament pacients maníacs i hipomaniacs en el mateix grup i aquest fet podria explicar, en part, que el grup depressiu sigui el més funcionalment deteriorat de les tres

condicions que es comparen ja que podria haver provocat algun efecte confonedor en la mesura de funcionament.

Un altre dels objectius era investigar si entre les dues categories diagnòstiques (tipus I i II) existia algun tipus de correlació funcional, sabent que la majoria dels treballs que havien abordat el funcionament psicosocial comprenen una mostra relativament petita de bipolars II (131), pacients en episodi agut (152) o amb manca de grup control (68;129).

El nostre estudi va determinar un grau de funcionament similar pels dos subtipus, indicant que la càrrega de deteriorament funcional està associada al trastorn bipolar en tot el seu espectre. Les diferències que es van observar en el domini cognitiu de la FAST podrien estar explicades per l'edat i per la simptomatologia subdepressiva que era major en el grup de pacients amb trastorn bipolar tipus II.

Aquests resultats són quelcom inquietants ja que alguns autors (199;200) assenyalen que els pacients bipolars tipus II presenten un nivell de deteriorament neurocognitiu més lleu en comparació als tipus I. No obstant, el nostre estudi (3) revela que a nivell funcional no existeixen diferències. Per tant, sembla que el resultat (funcionament psicosocial) és similar per ambdós subtipus però les variables que contribuirien a aquest deteriorament podrien ser diferents pels pacients bipolars tipus I i tipus II. És possible que en els bipolars II la morbiditat depressiva, que sol ser més prevalent (131;152), tingui més pes que les variables neurocognitives en el funcionament psicosocial (veure figura 3). Malauradament amb el tercer estudi (4) no es va poder contestar aquesta pregunta a causa del petit tamany de la mostra.

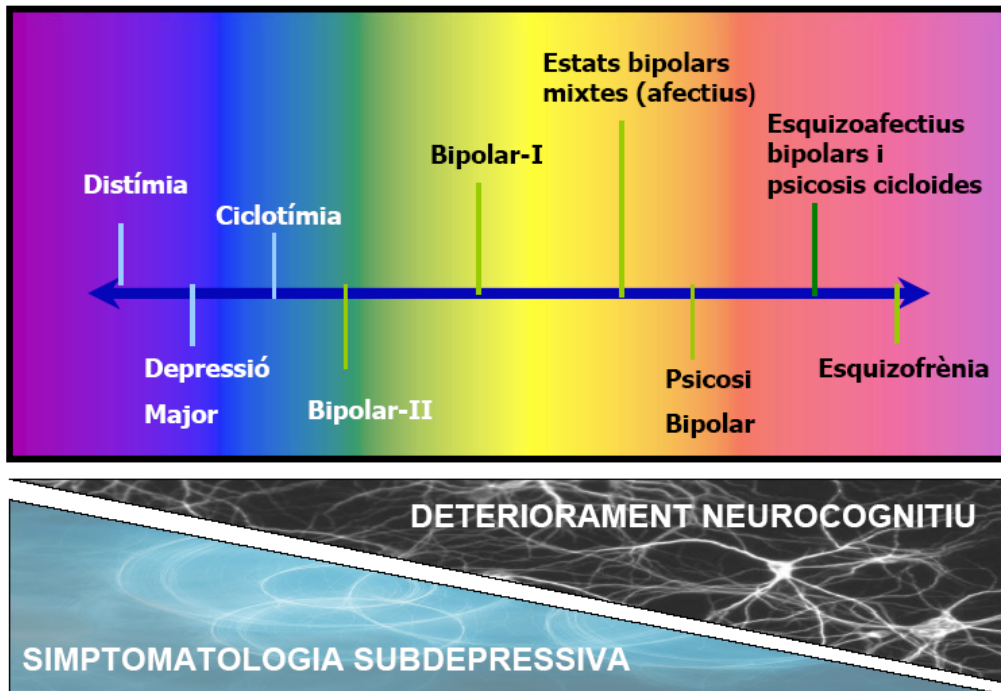


Figura 3. Aquesta figura representa el rol del deteriorament neurocognitiu i de la simptomatologia subdepressiva al llarg d'un espectre psicòtic-afectiu. Assumint un model on el funcionament psicosocial és la variable dependent, és possible que a mesura que s'avança d'esquerra a dreta en l'espectre, els components neurocognitius siguin els que tinguin més impacte sobre el funcionament en detriment de la simptomatologia subdepressiva, que estaria més present en la part oposada de l'espectre.

Finalment, el tercer estudi d'aquest treball (4), presenta certes avançatges respecte els dos anteriors: en primer lloc, el seu disseny longitudinal i en segon lloc, el fet d'incloure l'estudi de les variables clíniques juntament amb variables neurocognitives.

La memòria verbal (record demòrat lliure) és la variable neurocognitiva que apareix implicada en el funcionament psicosocial global. Aquests resultats estan en consonància amb anteriors estudis transversals (62;143) on també es va indicar que els dèficits en l'aprenentatge de memòria verbal s'associava al deteriorament funcional i també concorda amb el que s'observa en la pràctica clínica. De fet, alguns pacients es queixen de dificultats de concentració i/o memòria en la seva vida quotidiana (231) però curiosament l'atribució causal que en fan és tà associada a la medicació més que a la pròpia malaltia (232). En el nostre model els pacients amb baix funcionament psicosocial demostrarien més dèficits generalitzats en la memòria verbal indicant dificultats en la codificació i en la recuperació de la informació verbal, tot plegat acabaria repercutint sobre el funcionament global del dia a dia. Alguns autors també assenyalen que les estratègies mnèsiques podrien estar basades en el funcionament executiu (233) llavors no és estrany que alguns altres estudis assenyalin que les funcions executives podrien estar associades al deteriorament funcional global (69;108;109;195).

Malgrat tot, en el nostre estudi les funcions executives (díigits inversos) van mostrar tenir un impacte en el domini laboral (domini laboral de la FAST) més que en el funcionament psicosocial general. Com alguns autors suggereixen (109), encara està per dilucidar fins a quin punt els dèficits en la memòria verbal són atribuïbles als efectes de la polimediació i a la cronicitat, mentre que el deteriorament en les funcions executives apareixeria en fases més primerenques de la malaltia.

Cal remarcar que en els tres estudis s'han assumit models de relacions lineals entre les variables i hem establert el funcionament psicosocial com a variable dependent. Però en la literatura existeixen altres enfocaments, igualment interessants, que contribuirien a explicar la complexa realitat del funcionament psicosocial en el trastorn bipolar. Per exemple, Weinstock i Miller (234;235) estudien el funcionament com a variable independent i les recurrències (del pol depressiu) com a variable dependent. Altshuler i col·laboradors (236) van observar que el funcionament psicosocial d'una petita mostra de pacients bipolars eutímics tipus I es distribuïa de forma bimodal i que les alteracions neurocognitives eren més robustes en la mostra amb pitjor funcionament psicosocial. Finalment, MacQueen i el seu equip (140) també estableixen que els efectes dels episodis depressius sobre el funcionament tampoc no seguirien una relació lineal, sinó més aviat logarítmica, exercint la seva influència en el funcionament en fases primerenques de la malaltia. En definitiva, tot apunta a que el més probable és que hi hagi algunes variables que estableixen relacions circulars entre elles i s'influencien mútuament (com per exemple la simptomatologia subclínica depressiva i el funcionament psicosocial) (235). Possiblement l'assumpció de models lineals és simple i potser és massa parsimoniosa per captar una realitat tan complexa com és el trastorn bipolar.

De totes maneres, amb aquest treball s'ha contribuït amb una passada més cap a la comprensió del trastorn bipolar i la seva importància clínica resideix, principalment, en què s'ha centrat en l'estudi de les variables associades al funcionament psicosocial durant els períodes d'eutímia amb la utilització d'un instrument que ha demostrat ser idoni per a la mesura del funcionament en el trastorn bipolar, la FAST.

El reconeixement del deteriorament funcional durant les fases d'eutímia, ja sigui causa o conseqüència de la simptomatologia subclínica depressiva i/o del deteriorament neurocognitiu, és de gran rellevància ja que posaria de manifest que el trastorn bipolar podria cursar amb alteracions neuronals que probablement reflectirien els canvis associats a la malaltia que es produeixen en l'expressió o regulació gènica (227). En aquest sentit, la validació dels models d'estadiatge (228) així com l'estudi de la càrrega al·lostàtica (227) podrien ser de gran ajuda per entendre, estudiar i abordar el trastorn bipolar de forma més integral.

Descobrir quines són les variables que tenen més pes en la recuperació funcional és de gran rellevància pel benestar del pacient i el de les famílies, per la reducció de costos en la societat i finalment també és important per a la pràctica clínica, ja que ajudaria a establir les bases per intervencions intel·ligents i efectives. De fet, alguns autors (237) ja han començat a perfilar les estratègies que fan servir els pacients considerats amb un bon nivell de funcionament a partir d'una anàlisi qualitativa.

Futurs estudis

Durant molts anys la recerca en el trastorn bipolar ha estat marcada pel model mèdic, tanmateix, la recuperació simptomàtica dels pacients ha deixat de ser un dels objectius principals dels clínics. En els darrers anys els investigadors estan intentant dilucidar quines són les variables implicades en la remissió funcional però malgrat haver-hi molts fronts oberts (estudi de variables clíniques, sociodemogràfiques, neurocognitives...) i assumir un model bio-psico-social, sembla ser que els avenços encara no són suficients per entendre perquè alguns pacients no assoleixen la recuperació funcional *ad integrum*.

Potser es necessita una reconceptualització i els estudis que aborden la “remissió” haurien d’incloure obligatòriament mesures de funcionament psicosocial vàlides i fiables. Així com també seria aconsellable que tant els estudis de psicofàrmacs com de tractaments psicològics (psicoeducació, rehabilitació neurocognitiva) utilitzessin aquests instruments com a principal mesura d’eficàcia de les intervencions ja que un dels aspectes més important es la recuperació funcional dels pacients.

A més a més, l’estudi de mostres amb pacients de primer episodi podria ajudar a establir relacions de causalitat entre les diferents variables ja que presenten l’avantatge de ser mostres no cròniques, menys contaminades per l’evolució de la malaltia i per l’efecte de tractaments farmacològics la major part de les vegades combinats. De la mateixa manera aquest grup de pacients també es podria beneficiar més d’una intervenció precoç.

Els estudis amb familiars de primer grau i dels fills dels pacients amb trastorn bipolar també podrien ser útils de cara a l'estudi de les endofenotips per tal d'establir quines variables neuropsicològiques podrien ser les més susceptibles a les intervencions i per tant optimitzar el funcionament psicosocial dels pacients. Homogeneïtzar l'administració dels tests neuropsicològics, tal i com proposen Yatham i els seus col·laboradors (238), també és un aspecte crucial per abordar satisfactòriament l'estudi de la neurocognició en el trastorn bipolar.

Cal també seguir estudiant ambdós subtipus de trastorns (tipus I i II) per separat, donat que hi podria haver diferents processos subjacents causants del deteriorament funcional.

Limitacions

1.- La majoria dels participants provenen del Programa de Trastorn Bipolar de l'Hospital Clínic de Barcelona. Aquest programa s'ha convertit en els darrers anys en un centre de referència on molts pacients hi són derivats per tractar les formes més resistents de la malaltia. Així doncs no es pot descartar que els resultats observats en aquest treball reflecteixin puntuacions més greus que la mitjana. D'aquesta manera, aquests resultats no serien generalitzables a altres centres on es tracten formes més benignes del trastorn bipolar.

2.- Pel que fa al segon estudi, una part de la mostra prové d'Argentina (*"Argentine Network for Bipolar Disorders"*) on diferents avaluadors van administrar la FAST. Una prova de fiabilitat inter-avaluadors hagués estat recomanable per assegurar-se que l'administració de l'instrument es va fer de forma homogènia. Si bé, l'escala FAST té un manual que facilita la seva aplicació seguint uns criteris clars i homogenis.

3.- Els efectes de la medicació no han estat analitzats en cap dels estudis, per tant no es pot determinar fins a quin punt el deteriorament funcional i neuropsicocognitiu observat podrien ser atribuïbles en part als efectes de la polimediació.

4.- No es pot descartar que la FAST, tot i ser un instrument clínic, pugui estar influenciada per les queixes subjectives dels pacients durant l'entrevista i que per tant hagi contribuït a l'observació d'un major deteriorament funcional.

5.- El petit tamany mostral de l' tercer estudi no ens ha permès estudiar per separat l'evolució de cada un dels dos subtipus diagnòstics (tipus I i tipus II), així com les possibles associacions de diferents variables en cada una de les poblacions.

8.-CONCLUSIONS

8.-CONCLUSIONS

Les principals conclusions d'aquesta tesi es deriven de l'estudi 1 (1-2), de l'estudi 2 (2-3) i de l'estudi 3 (5-6) tal i com es detallen a continuació:

1.- Els episodis aguts de depressió dels pacients bipolars semblen més discapacitants i impacten més en el funcionament psicosocial que els episodis de hipo(mania), excepte per dos dominis de la FAST (domini de funcionament laboral i domini de les finances) on la discapacitat seria similar en els dos grups en episodi agut (mania i depressió).

2.- Els pacients bipolars eutímics presenten un patró de deteriorament funcional intermedi entre els pacients en episodi agut de (hipo)mania i els controls sans, tant en el funcionament psicosocial global (FAST total) com en 3 àrees específiques del funcionament (domini d'autonomia, de funcionament laboral, cognitiu i relacions interpersonals).

3.- El trastorn bipolar tipus I i el trastorn bipolar tipus II semblen no diferenciar-se pel que fa el grau de deteriorament funcional observat durant l'eutímia ja que ambdós subgrups comparteixen un perfil de funcionament psicosocial similar excepte per un domini específic del funcionament: el cognitiu de la FAST on els pacients tipus II presentarien més dificultats que el tipus I. Això posa de manifest la càrrega funcional associada al trastorn bipolar en tot el seu espectre.

4.- Les diferències que es troben entre els pacients bipolars tipus I i II en el domini cognitiu de la FAST podrien estar explicades per l'edat i la simptomatologia subdepressiva, ja que els pacients tipus II presenten majors puntuacions per les dues variables.

5.- El funcionament psicosocial a llarg termini podria estar influenciat principalment per la simptomatologia subdepressiva.

6.- El funcionament psicosocial a llarg termini podria estar influenciat per les funcions neurocognitives. La memòria verbal podria influenciar el funcionament psicosocial global, mentre que les funcions executives podrien afectar específicament el domini del funcionament laboral.

9.-REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

9.- REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van RW, yuso-Mateos JL, Kapczinski F, Vieta E: Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007; 3: 5

2. Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnin CM, Sole B, Franco C, Comes M, Torrent C, Kapczinski F, Vieta E: Functional Impairment and Disability across Mood States in Bipolar Disorder. *Value Health* 2010;13(8):984-8

3. Rosa AR, Bonnin CM, Vazquez GH, Reinares M, Sole B, Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Gonzalez-Pinto A, Sanchez-Moreno J, Vieta E: Functional impairment in bipolar II disorder: Is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord* 2010;127(1-3):71-6

4. Bonnin CM, Martinez-Aran A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, Murru A, Sanchez-Moreno J, Vieta E: Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 2010; 121(1-2):156-160

5. Lopez AD, Murray CC: The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998; 4(11):1241-1243

6. Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Jr., Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, Faedda GL, Suppes T, Gebre-Medhin P, Cohen BM: Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000; 157(2):220-228

7. Vieta E, Colom F, Gasto C, Nieto E, Benabarre A, Otero A: [Bipolar II disorder: course and suicidal behavior]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1997; 25(3):147-151
8. Kleinman L, Lowin A, Flood E, Gandhi G, Edgell E, Revicki D: Costs of bipolar disorder. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(9):601-622
9. Wyatt RJ, Henter I: An economic evaluation of manic-depressive illness-1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995; 30(5):213-219
10. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE: Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(6):617-627
11. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, Jr., Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD: Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(1):53-59
12. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC: Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(5):543-552
13. Alloy LB, Abramson LY, Urosevic S, Walshaw PD, Nusslock R, Neeren AM: The psychosocial context of bipolar disorder: Environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clin Psychol Rev* 2005;
14. Post R, Weiss AP: Kindling and stress sensitization, in *Bipolar Disorder: Biological Models and their clinical application*. Edited by Young LT, Joffe RT. New York, Marcel Dekker, 1997, pp 93-126.

15. World Health Organization.: International Classification of Disease and Related Disorders (ICD-10). 1192

16. American Psychiatric Association (APA): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR). Arlington, VA, American Psychiatric Press, 2000

17. Vieta E, Phillips ML: Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull* 2007; 33(4):886-892

18. Colom F, Vieta E: The road to DSM-V. Bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology* 2009; 42(4):209-218

19. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H: Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253(5):236-240

20. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C: Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152(11):1635-1640

21. Sachs GS, Thase ME: Bipolar disorder therapeutics: maintenance treatment. *Biol Psychiatry* 2000; 48(6):573-581

22. Goldberg JF, Harrow M: Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a 10-year prospective follow-up. *J Affect Disord* 2004; 81(2):123-131

23. 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(6):433-437

24. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller T I: Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181(4):238-245
25. Goikolea JM, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Giordano A, Bulbena A, Vieta E: Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychol Med* 2007; 37(11):1595-1599
26. Huxley N, Baldessarini RJ: Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2007; 9(1-2):183-196
27. MacQueen GM, Young LT, Joffe RT: A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103(3):163-170
28. Delbello MP, Hansman D, Adler CM, Fleck DE, Strakowski SM: Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 2007; 164(4):582-590
29. Dickerson F, Origoni A, Stallings C, Khushalani S, Dickinson D, Medoff D: Occupational status and social adjustment six months after hospitalization early in the course of bipolar disorder: a prospective study. *Bipolar Disord* 2010; 12(1):10-20
30. Tohen M, Zarate CA, Jr., Hennen J, Khalsa HM, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, Salvatore P, Baldessarini RJ: The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003; 160(12):2099-2107
31. Tohen M, Strakowski SM, Zarate C, Jr., Hennen J, Stoll AL, Suppes T, Faedda GL, Cohen BM, Gebre-Medhin P, Baldessarini RJ: The McLean-Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry* 2000; 48(6):467-476

32. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, Zajecka J, Schuh LM, Risser RC, Brown E, Baker RW: Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003; 160(7):1263-1271
33. Harvey PD: Defining and achieving recovery from bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 Suppl 914-18
34. Zarate CA, Jr., Tohen M, Land M, Cavanagh S: Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q* 2000; 71(4):309-329
35. Haro JM, Reed C, Gonzalez-Pinto A, Novick D, Bertsch J, Vieta E: 2-year course of bipolar disorder type I patients in outpatient care: Factors associated with remission and functional recovery. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21(4):287-293
36. Carlson GA, Kotin J, Davenport YB, Adland M: Follow-up of 53 bipolar manic-depressive patients. *Br J Psychiatry* 1974; 124(579):134-139
37. O'Connell RA, Mayo JA, Eng LK, Jones JS, Gabel RH: Social support and long-term lithium outcome. *Br J Psychiatry* 1985; 147:272-275
38. Dion GL, Tohen M, Anthony WA, Waternaux CS: Symptoms and functioning of patients with bipolar disorder six months after hospitalization. *Hosp Community Psychiatry* 1988; 39(6):652-657
39. Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY: Outcome in manic disorders. A naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(7):665-671
40. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT, Hunt AT: Four-year follow-up of twenty-four first-episode manic patients. *J Affect Disord* 1990; 19(2):79-86

41. Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL: The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150(5):720-727
42. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS: Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry* 1995; 152(3):379-384
43. Keck PE, Jr., McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, Bourne ML, Haggard P: 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 1998; 155(5):646-652
44. Strakowski SM, Keck PE, Jr., McElroy SL, West SA, Sax KW, Hawkins JM, Kmetz GF, Upadhyaya VH, Tugrul KC, Bourne ML: Twelve-month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(1):49-55
45. Hammen C, Gitlin M, Altshuler L: Predictors of work adjustment in bipolar I patients: a naturalistic longitudinal follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68(2):220-225
46. O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L, Cuthbertson B, O'Brien BE: Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 1991; 159:123-129
47. Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Kapczinski F, Vieta E: Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord* 2009; 11(4):401-409

48. Baldessarini RJ, Salvatore P, Tohen M, Khalsa HMK, Hennen J, Gonzalez-Pinto A, Baethge C: Morbidity from Onset in First-episode Bipolar I Disorder Patients: The International 300 Study. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29 (Suppl 1): S88
49. Suppes T, Dennehy EB, Gibbons EW: The longitudinal course of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 9: 23-30
50. Goldberg JF, Garno JL, Portera L, Leon AC, Kocsis JH, Whiteside JE: Correlates of suicidal ideation in dysphoric mania. *J Affect Disord* 1999; 56(1):75-81
51. Feinman JA, Dunner DL: The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1996; 37(1):43-49
52. Vieta E, Colom F, Martinez-Aran A, Benabarre A, Reinares M, Gasto C: Bipolar II disorder and comorbidity. *Compr Psychiatry* 2000; 41(5):339-343
53. Kupfer DJ: The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA* 2005; 293(20):2528-2530
54. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C: Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(8):549-555
55. Colom F, Vieta E, Reinares M, Martinez-Aran A, Torrent C, Goikolea JM, Gasto C: Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(9):1101-1105
56. Reinares M, Martinez-Aran A, Colom F, Benabarre A, Salamero M, Vieta E: [Long-term effects of the treatment with risperidone versus conventional

neuroleptics on the neuropsychological performance of euthymic bipolar patients]. *Actas Esp Psiquiatr* 2000; 28(4):231-238

57. Vieta E: The influence of medications on neurocognition in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120(6):414-415

58. Johnson L, Lundstrom O, Berg-Wistedt A, Mathe AA: Social support in bipolar disorder: its relevance to remission and relapse. *Bipolar Disord* 2003; 5(2):129-137

59. Cohen AN, Hammen C, Henry RM, Daley SE: Effects of stress and social support on recurrence in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004; 82(1):143-147

60. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Gadelrab HF, Cabello M, Torrent C, Bonnin CM, Ferrer M, Leonardi M, Ayuso-Mateos JL, Vieta E: The role and impact of contextual factors on functioning in patients with bipolar disorder. *Disabil Rehabil* 2010; 32 Suppl 1S94-S104

61. Ellicott A, Hammen C, Gitlin M, Brown G, Jamison K: Life events and the course of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147(9):1194-1198

62. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, Malhi GS, Gonzalez-Pinto A, Daban C,varez-Grandi S, Fountoulakis K, Kaprinis G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL: Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007; 9(1-2):103-113

63. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugue E, Daban C, Salamero M: Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6(3):224-232

64. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarre J, Vieta E: Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(7):1078-1086

65. Berns S, Uzelac S, Gonzalez C, Jaeger J: Methodological considerations of measuring disability in bipolar disorder: validity of the Multidimensional Scale of Independent Functioning. *Bipolar Disord* 2007; 9(1-2):3-10

66. Simon GE, Bauer MS, Ludman EJ, Operskalski BH, Unutzer J: Mood symptoms, functional impairment, and disability in people with bipolar disorder: specific effects of mania and depression. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(8):1237-1245

67. Simon GE, Ludman EJ, Unutzer J, Operskalski BH, Bauer MS: Severity of mood symptoms and work productivity in people treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10(6):718-725

68. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Coryell W, Maser JD, Keller MB: Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(12):1322-1330

69. Goswami U, Sharma A, Khastagir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, Thompson JM, Moore PB: Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 188:366-373

70. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Frye MA, Reed ML: Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms in bipolar disorder: results of a U.S. community-based sample. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(11):1499-1504

71. Das AK, Olfson M, Gameroff MJ, Pilowsky DJ, Blanco C, Feder A, Gross R, Neria Y, Lantigua R, Shea S, Weissman MM: Screening for bipolar disorder in a primary care practice. *JAMA* 2005; 293(8):956-963

72. Garin O, yuso-Mateos JL, Almansa J, Nieto M, Chatterji S, Vilagut G, Alonso J, Cieza A, Svetkova O, Burger H, Racca V, Francescutti C, Vieta E, Kostanjsek N, Raggi A, Leonardi M, Ferrer M: Validation of the "World Health Organization Disability Assessment Schedule, WHODAS-2" in patients with chronic diseases. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 851

73. Hellvin T, Sundet K, Vaskinn A, Simonsen C, Ueland T, Andreassen OA, Melle I: Validation of the Norwegian version of the Social Functioning Scale (SFS) for schizophrenia and bipolar disorder. *Scand J Psychol* 2010; 51(6):525-533

74. ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA: Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2002; 68(2-3):203-213

75. Judd LL, Akiskal HS: Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2003; 5(6):417-418

76. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky AV: The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar Disord* 2005; 7(4):326-337

77. Dean BB, Gerner D, Gerner RH: A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(2):139-154

78. Staner L, Tracy A, Dramaix M, Genevrois C, Vandere lst M, Vilane A, Bauwens F, Pardoen D, Mendlewicz J: Clinical and psychosocial predictors of recurrence in recovered bipolar and unipolar depressive s: a one-year controlled prospective study. *Psychiatry Res* 1997; 69(1):39-51

79. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA: Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(2):161-174

80. Weissman MM: Social functioning and the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 133-38

81. Fredman L, Weissman MM, Leaf PJ, Bruce ML: Social functioning in community residents with depression and other psychiatric disorders: results of the New Haven Epidemiologic Catchment Area Study. *J Affect Disord* 1988; 15(2):103-112

82. Bauwens F, Tracy A, Pardoen D, Vander EM, Mendlewicz J: Social adjustment of remitted bipolar and unipolar out-patients. A comparison with age- and sex-matched controls. *Br J Psychiatry* 1991; 159:239-244

83. Leader JB, Klein DN: Social adjustment in dysthymia, double depression and episodic major depression. *J Affect Disord* 1996; 37(2-3):91-101

84. Bauwens F, Pardoen D, Staner L, Dramaix M, Mendlewicz J: Social adjustment and the course of affective illness: a one-year controlled longitudinal study involving bipolar and unipolar outpatients. *Depress Anxiety* 1998; 8(2):50-57

85. De Lisio G, Marenmani I, Perugi G, Cassano GB, Deltito J, Akiskal HS: Impairment of work and leisure in depressed outpatients. A preliminary communication. *J Affect Disord* 1986; 10(2):79-84

86. Perugi G, Marambaani I, McNair DM, Cassano GB, Akiskal HS: Differential changes in areas of social adjustment from depressive episodes through recovery. *J Affect Disord* 1988; 15(1):39-43

87. Depp CA, Davis CE, Mittal D, Patterson TL, Jeste DV: Health-related quality of life and functioning of middle-aged and elderly adults with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(2):215-221

88. Conus P, Cotton S, Abdel-Baki A, Lambert M, Berk M, McGorry PD: Symptomatic and functional outcome 12 months after a first episode of psychotic mania: barriers to recovery in a catchment area sample. *Bipolar Disord* 2006; 8(3):221-231

89. Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, Frye MA: Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(9):807-811

90. Rosa AR, Bonnin CM, Mazzarini L, Amann B, Kapczinski F, Vieta E: Predictores clínicos de funcionamiento interpersonal en pacientes bipolares. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2009; 2 (2),83-88

91. Wingo AP, Baldessarini RJ, Compton MT, Harvey PD: Correlates of recovery of social functioning in types I and II bipolar disorder patients. *Psychiatry Res* 2010; 177(1-2):131-134

92. Blairy S, Liotte S, Souery D, Papadimitriou GN, Dikeos D, Lerer B, Kaneva R, Milanova V, Serretti A, Macciardi F, Mendlewicz J: Social adjustment and self-esteem of bipolar patients: a multicentric study. *J Affect Disord* 2004; 79(1-3):97-103

93. Weissman MM, Bothwell S: Assessment of social adjustment by patient self-report. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33(9):1111-1115

94. Goldstein TR, Miklowitz DJ, Mullen KL: Social skills knowledge and performance among adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8(4):350-361

95. Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Goldstein BI, Gill MK, Esposito-Smythers C, Ryan ND, Strober MA, Hunt J, Keller M: Psychosocial functioning among bipolar youth. *J Affect Disord* 2009; 114(1-3):174-183

96. Shapira B, Zislin J, Gelfin Y, Osher Y, Gorfine M, Souery D, Mendlewicz J, Lerer B: Social adjustment and self-esteem in remitted patients with unipolar and bipolar affective disorder: a case-control study. *Compr Psychiatry* 1999; 40(1):24-30

97. Mitchell PB, Slade T, Andrews G: Twelve-month prevalence and disability of DSM-IV bipolar disorder in an Australian general population survey. *Psychol Med* 2004; 34(5):777-785

98. Michalak EE, Yatham LN, Maxwell V, Hale S, Lam RW: The impact of bipolar disorder upon work functioning: a qualitative analysis. *Bipolar Disord* 2007; 9(1-2):126-143

99. Elinson L, Houck P, Pincus HA: Working, receiving disability benefits, and access to mental health care in individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9(1-2):158-165

100. Kogan JN, Otto MW, Bauer MS, Dennehy EB, Miklowitz DJ, Zhang HW, Ketter T, Rudorfer MV, Wisniewski SR, Thase ME, Calabrese J, Sachs GS: Demographic and diagnostic characteristics of the first 1000 patients enrolled in the

Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Bipolar Disord* 2004; 6(6):460-469

101. Morselli PL, Elgie R, Cesana BM: GAMIAN-Europe/BEAM survey II: cross-national analysis of unemployment, family history, treatment satisfaction and impact of the bipolar disorder on life style. *Bipolar Disord* 2004; 6(6):487-497

102. Sierra P, Livianos L, Rojo L: Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar Disorders* 2005; 7(2):159-165

103. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, McElroy SL, Rush AJ, Kupka R, Frye MA, Bickel M, Post RM: The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord* 2001; 67(1-3):45-59

104. Goetz I, Tohen M, Reed C, Lorenzo M, Vieta E, EMBLEM Advisory Board.: Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disord* 2007; 9(1-2):45-52

105. Gutierrez-Rojas L, Jurado D, Gurpegui M: Factors associated with work, social life and family life disability in bipolar disorder patients. *Psychiatry Res* 2011; 186(2-3):254-260

106. Zimmerman M, Galione JN, Chelminski I, Young D, Dalrymple K, Ruggero CJ: Sustained unemployment in psychiatric outpatients with bipolar disorder: frequency and association with demographic variables and comorbid disorders. *Bipolar Disord* 2010; 12(7):720-726

107. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Cole S, Yolken RH: Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2004; 55(1):54-58

108. Altshuler L, Tekell J, Biswas K, Kilbourne AM, Evans D, Tang D, Bauer MS: Executive function and employment status among veterans with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2007; 58(11):1441-1447

109. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarre J, Vieta E: Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(5):712-719

110. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarre J, Vieta E: Influence of Clinical and Neuropsychological Variables on the Psychosocial and Occupational Outcome of Remitted Bipolar Patients. *Psychopathology* 2009; 42(3):148-156

111. Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Tabares-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL: Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom* 2009; 78(5):285-297

112. Reinares M, Vieta E: The burden on the family of bipolar patients. *Clinical Approaches in Bipolar Disorders* 2004; 317-23

113. Chakrabarti S, Gill S: Coping and its correlates among caregivers of patients with bipolar disorder: a preliminary study. *Bipolar Disord* 2002; 4(1):50-60

114. Chakrabarti S, Kulhara P, Verma SK: Extent and determinants of burden among families of patients with affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86(3):247-252

115. Perlick D, Clarkin JF, Sirey J, Raue P, Greenfield S, Struening E, Rosenheck R: Burden experienced by care-givers of persons with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 1999; 175:56-62
116. Heru AM, Ryan CE: Burden, reward and family functioning of caregivers for relatives with mood disorders: 1-year follow-up. *J Affect Disord* 2004; 83(2-3):221-225
117. Reinares M, Vieta E, Colom F, Martinez-Aran A, Torrent C, Comes M, Goikolea JM, Benabarre A, Daban C, Sanchez-Moreno J: What really matters to bipolar patients' caregivers: Sources of family burden. *J Affect Disord* 2006; 94(1-3):157-163
118. Targum SD, Dibble ED, Davidson YB, Gershon ES: The Family Attitudes Questionnaire. Patients' and spouses' views of bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38(5):562-568
119. Nehra R, Chakrabarti S, Kulhara P, Sharma R: Caregiver-coping in bipolar disorder and schizophrenia: A re-examination. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005; 40(4):329-336
120. Perlick DA, Rosenheck RR, Clarkin JF, Raue P, Sirey J: Impact of family burden and patient symptom status on clinical outcome in bipolar affective disorder. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189(1):31-37
121. Reinares M, Colom F, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Martinez-Aran A, Comes M, Goikolea JM, Benabarre A, Salamero M, Vieta E: Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord* 2008; 10(4):511-519
122. Goodwin FK, Jamison KR: *Manic-Depressive Illness*. New York, Oxford University Press, 1990

123. Keller MB, Lavori PW, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Walzer EA, Baker LA: Subsyndromal symptoms in bipolar disorder. A comparison of standard and low serum levels of lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(5):371-376

124. Bauer MS, Kirk GF, Gavin C, Williford WO: Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: a high-intensity follow-up study. *J Affect Disord* 2001; 65(3):231-241

125. Benazzi F : Prevalence and clinical correlates of residual depressive symptoms in bipolar II disorder. *Psychother Psychosom* 2001; 70(5):232-238

126. Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE, Jr., Nolen WA, Frye MA, Suppes T, Grunze H, Kupka RW, Leverich GS, McElroy SL, Walden J, Mintz J: Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(10):1551-1560

127. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L, Reilly-Harrington NA, Nierenberg AA, Sachs GS, Thase ME: Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006; 163(2):217-224

128. Vieta E, de AR, Jiménez-Arriero MA, Rodríguez A, Balanza V, Coboleda S: Detection of subclinical depression in bipolar disorder: a cross-sectional, 4-month prospective follow-up study at community mental health services (SIN-DEPRES). *J Clin Psychiatry* 2010; 71(11):1465-1474

129. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, Endicott J, Keller M: Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6(2):127-137

130. Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Trevors YL: A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar II disorders. *Bipolar Disord* 2004; 6(1):62-66

131. Cooke RG, Robb JC, Young LT, Joffe RT: Well-being and functioning in patients with bipolar disorder assessed using the MOS 20-ITEM short form (SF-20). *J Affect Disord* 1996; 39(2):93-97

132. MacQueen GM, Marriott M, Beggs H, Robb J, Joffe RT, Young LT: Subsyndromal symptoms assessed in longitudinal, prospective follow-up of a cohort of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5(5):349-355

133. Fagiolini A, Kupfer DJ, Masalehdan A, Scott JA, Houck PR, Frank E: Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7(3):281-285

134. Gitlin MJ, Mintz J, Sokolski K, Hammen C, Altshuler LL: Subsyndromal depressive symptoms after symptomatic recovery from mania are associated with delayed functional recovery. *J Clin Psychiatry* 2010, in press

135. Marangell LB, Dennehy EB, Miyahara S, Wisniewski SR, Bauer MS, Rapaport MH, Allen MH: The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: data from STEP-BD. *J Affect Disord* 2009; 114(1-3):58-67

136. Wells KB, Golding JM, Burnam MA: Chronic medical conditions in a sample of the general population with anxiety, affective, and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 1989; 146(11):1440-1446

137. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB: The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(6):530-537

138. Nolen WA, Luckenbaugh DA, Altshuler LL, Suppes T, McElroy SL, Frye MA, Kupka RW, Keck PE, Jr., Leverich GS, Post RM: Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorder: results from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Am J Psychiatry* 2004; 161(8):1447-1454

139. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS: Recurrent affective syndromes in bipolar and unipolar mood disorders at follow-up. *Br J Psychiatry* 1995; 166(3):382-385

140. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT: Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101(5):374-381

141. Judd LL, Akiskal HS: The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord* 2003; 73(1-2):123-131

142. Robinson LJ, Ferrier IN: Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8(2):103-116

143. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M: Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161(2):262-270

144. Savitz J, Solms M, Ramessar R: Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disord* 2005; 7(3):216-235

145. Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL, Demopulos CM, Parow AM, Dager SR, Friedman SD, Dunner DL, Renshaw PF: Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55(6):648-651

146. Ekman CJ, Lind J, Ryden E, Ingvar M, Landen M: Manic episodes are associated with grey matter volume reduction - a voxel-based morphometry brain analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122(6):507-515

147. Gonzalez-Pinto A, Aldama A, Mosquera F, Gonzalez GC: Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. *CNS Drugs* 2007; 21(8):611-626

148. Rihmer Z, Pestalicy P: Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22(3):667-66x

149. Keck PE, Jr., McElroy SL, Havens JR, Altshuler LL, Nolen WA, Frye MA, Suppes T, Denicoff KD, Kupka R, Leverich GS, Rush AJ, Post RM: Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr Psychiatry* 2003; 44(4):263-269

150. Hua LL, Wilens TE, Martelon M, Wong P, Wozniak J, Biederman J: Psychosocial functioning, familiarity, and psychiatric comorbidity in bipolar youth with and without psychotic features. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(3):397-405

151. Coryell W, Keller M, Endicott J, Andreasen N, Clayton P, Hirschfeld R: Bipolar II illness: course and outcome over a five-year period. *Psychol Med* 1989; 19(1):129-141

152. Robb JC, Cooke RG, Devins GM, Young LT, Joffe RT: Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 1997; 31(5):509-517

153. Ruggero CJ, Chelmicki I, Young D, Zimmerman M: Psychosocial impairment associated with bipolar II disorder. *J Affect Disord* 2007; 104(1-3):53-60
154. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, Solomon DA, Keller MB: The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord* 2003; 73(1-2):19-32
155. Vieta E, Colom F, Corbella B, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C: Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord* 2001; 3(5):253-258
156. Krishnan KR: Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005; 67(1):1-8
157. Merikangas KR, Ames M, Cui L, Stang PE, Ustun TB, Von Korff M, Kessler RC: The impact of comorbidity of mental and physical conditions on role disability in the US adult household population. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(10):1180-1188
158. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Jr., Frye MA, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka RW, Leverich GS, Ro chussen JR, Rush AJ, Post RM: Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158(3):420-426
159. Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington NA, Frank E, Nierenberg AA, Marangell LB, Sagduyu K, Weiss RD, Miyahara S, Thas ME, Sachs GS, Pollack MH : Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 2006; 189:20-25

160. Boylan KR, Bieling PJ, Marriot M, Begin H, Young LT, MacQueen GM: Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(8):1106-1113
161. Cassano GB, Pini S, Sacttoni M, Dell'Osso L: Multiple anxiety disorder comorbidity in patients with mood spectrum disorders with psychotic features. *Am J Psychiatry* 1999; 156(3):474-476
162. McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE, Jr., Tugrul K, West SA, Lonczak HS: Differences and similarities in mixed and pure mania. *Compr Psychiatry* 1995; 36(3):187-194
163. Chengappa KN, Levine J, Gershon S, Kupfer DJ: Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord* 2000; 2(3 Pt 1):191-195
164. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, Nolen WA, Kupka R, Leverich GS, Pollio C, Grunze H, Walden J, Post RM: Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160(5):883-889
165. Lagerberg TV, Andreassen OA, Ringen PA, Berg AO, Larsson S, Agartz I, Sundet K, Melle I: Excessive substance use in bipolar disorder is associated with impaired functioning rather than clinical characteristics, a descriptive study. *BMJ Psychiatry* 2010; 109
166. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ: Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3(4):181-188

167. Dell'osso B, Buoli M, Bortolussi S, Camuri G, Vecchi V, Altamura AC: Patterns of Axis I comorbidity in relation to age in patients with Bipolar Disorder: A cross-sectional analysis. *J Affect Disord* 2011; 130(1-2):318-322

168. Weiss RD, Ostacher MJ, Otto MW, Calabrese JR, Fossey M, Wisniewski SR, Bowden CL, Nierenberg AA, Pollack MH, Salloum IM, Simon NM, Thase ME, Sachs GS: Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *J Clin Psychiatry* 2005; 66(6):730-735

169. van Rossum, I, Boomsma M, Tenback D, Reed C, van OJ: Does cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder? A longitudinal analysis. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197(1):35-40

170. Cardoso BM, Kauer SM, Dias VV, Andreazza AC, Cereser KM, Kapczinski F: The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. *Alcohol* 2008; 42(6):451-457

171. Haro JM, Palacin C, Vilagut G, Martinez M, Bernal M, Luque I, Codony M, Dolz M, Alonso J: [Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study]. *Med Clin (Barc)* 2006; 126(12):445-451

172. Correll CU, Penzner JB, Lencz T, Auther A, Smith CW, Malhotra AK, Kane JM, Cornblatt BA: Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9(4):324-338

173. Birmaher B, Axelson D: Course and outcome of bipolar spectrum disorder in children and adolescents: a review of the existing literature. *Dev Psychopathol* 2006; 18(4):1023-1035

174. Findling RL, Youngstrom EA, Fristad MA, Birmaher B, Kowatch RA, Arnold LE, Frazier TW, Axelson D, Ryan N, Demeter CA, Gill MK, Fields B, Depew J,

Kennedy SM, Marsh L, Rowles BM, Horwitz SM: Characteristics of children with elevated symptoms of mania: the Longitudinal Assessment of Manic Symptoms (LAMS) study. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(12):1664-1672

175. Keck PE, Jr., McElroy SL, Strakowski SM, Stanton SP, Kizer DL, Balistreri TM, Bennett JA, Tugrul KC, West SA: Factors associated with pharmacologic noncompliance in patients with mania. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(7):292-297

176. Colom F: Achieving remission and recovery in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(11):e32

177. Tohen M, Stoll AL, Strakowski SM, Faedda GL, Mayer PV, Goodwin DC, Kolbrener ML, Madigan AM: The McLean First-Episode Psychosis Project: six-month recovery and recurrence outcome. *Schizophr Bull* 1992; 18(2):273-282

178. Hajek T, Slaney C, Garnham J, Ruzickova M, Passmore M, Alda M: Clinical correlates of current level of functioning in primary care-treated bipolar patients. *Bipolar Disord* 2005; 7(3):286-291

179. Vieta E, Calabrese JR, Hennen J, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Yatham LN, Tohen M, Baldessarini RJ: Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar I manic patients during treatment with olanzapine: analysis of pooled data. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(10):1420-1428

180. Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Schulz SC, Pickar D, Kleinman JE, Weinberger DR: Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry* 1993; 150(9):1355-1362

181. Martínez-Aran A, Penades R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, Gasto C: Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 2002; 71(1):39-46

182. Daban C, Martínez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martínez V, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Vieta E: Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom* 2006; 75(2):72-84

183. Sánchez-Morela EM, Barabash A, Martínez-Vizcaino V, Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martínez V, Cabranes-Díaz JA, Baca-Baldomero E, Gómez JL: Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2009; 169(3):220-228

184. Harvey PD, Wingo AP, Burdick KE, Baldessarini RJ: Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research. *Bipolar Disord* 2010; 12(4):364-375

185. Schretlen DJ, Cascella NG, Meyer SM, Kingery LR, Testa SM, Munro CA, Pulver AE, Rivkin P, Rao VA, Az-Asper CM, Dickerson FB, Yolken RH, Pearson GD: Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007; 62(2):179-186

186. Goodwin GM, Martínez-Aran A, Glahn DC, Vieta E: Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(11):787-793

187. Cannon M, Jones P, Gilvarry C, Rifkin L, McKenzie K, Foerster A, Murray RM: Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am J Psychiatry* 1997; 154(11):1544-1550

188. Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Caspi A, Schmeidler J, Mark M, Kaplan Z, Davidson M: A population-based cohort study of pre-morbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159(12):2027-2035
189. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN: Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;(434):17-26
190. Gruber SA, Rosso IM, Yurgelun-Todd D: Neuropsychological performance predicts clinical recovery in bipolar patients. *J Affect Disord* 2007;
191. Moorhead TW, McKirdy J, Sussman JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, McIntosh AM: Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62(8):894-900
192. Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vasquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, Martinez-Aran A, Vieta E: Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord* 2010; 12(5):557-567
193. Bowie CR, Depp C, McGrath JA, Wolyniec P, Mausbach BT, Thornquist MH, Luke J, Patterson TL, Harvey PD, Pulver AE: Prediction of Real-World Functional Disability in Chronic Mental Disorders: A Comparison of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2010;
194. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P: Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; 9(1-2):114-125

195. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scapola M, Ais ED, Perinot L, Strejilevich SA: Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord* 2009; 116(1-2):37-42
196. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB: A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93(1-3):105-115
197. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van OJ: Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008; 38(6):771-785
198. Bora E, Yucel M, Pantelis C: Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009; 113(1-2):1-20
199. Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C, Sanchez-Moreno J, Combes M, Goikolea JM, Salamero M, Vieta E: Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 189:254-259
200. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, Jonsdottir H, Ringen PA, Opjordsmoen S, Friis S, Andreassen OA: Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord* 2008; 10(2):245-255
201. Kolar US, Reddy YC, John JP, Kandavel T, Jain S: Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 189:453-458

202. Martínez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Salamero M, Daban C, Balanza-Martinez V, Sanchez-Moreno J, Manuel GJ, Benabarre A, Colom F, Vieta E: Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(2):233-239

203. Mur M, Portella MJ, Martínez-Aran A, Pifarre J, Vieta E: Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118(5):373-81

204. Martino DJ, Strejilevich SA, Scapola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, Perinot L: Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 109: 149-156(1-2):149-156

205. Jaeger J, Berns S, Loftus S, Gonzalez C, Czobor P: Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9(1-2):93-102

206. Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Sanchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Rubio C, Mata I, Gomez-Beneyto M, Vieta E: Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord* 2008; 109(3):286-299

207. Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M: Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2010;

208. Torres IJ, DeFreitas CM, DeFreitas VG, Bond DJ, Kunz M, Honer WG, Lam RW, Yatham LN: Relationship between cognitive functioning and 6-month

clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. *Psychol Med* 2011; 41(5):971-982

209. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van OJ: A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123(3):190-205

210. Konradi C, Zimmerman EI, Yang CK, Lohmann KM, Gresch P, Pantazopoulos H, Berretta S, Heckers S: Hippocampal interneurons in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(4):340-350

211. Altshuler LL, Abulseoud OA, Folland-Ross L, Bartzokis G, Chang S, Mintz J, Hellemann G, Vinters HV: Amygdala astrocyte reduction in subjects with major depressive disorder but not bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2010; 12(5):541-549

212. Javadapour A, Malhi GS, Ivanovski B, Chen X, Wen W, Sachdev P: Hippocampal volumes in adults with bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22(1):55-62

213. Sheline YI: Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3):338-352

214. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD: The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3(3):106-150

215. Langan C, McDonald C: Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2009; 14(9):833-846

216. Sabb FW, Burggren AC, Higier RG, Fox J, He J, Parker DS, Poldrack RA, Chu W, Cannon TD, Freimer NB, Bilder RM: Challenges in phenotype definition

in the whole-genome era: multivariate models of memory and intelligence. *Neuroscience* 2009; 164(1):88-107

217. Robinson JL, Monkul ES, Tordesillas-Gutierrez D, Franklin C, Bearden CE, Fox PT, Glahn DC: Fronto-limbic circuitry in euthymic bipolar disorder: Evidence for prefrontal hyperactivation. *Psychiatry Res* 2008;164(2):106-13

218. Fernandez-Corcuera, P, Salvador, R, Sarro, S, Goikolea, JM, Amann, B., Moro, N, Sans-Sansa, B, Ortiz-Gil, J, Vieta, E., McKenna, PJ, and Pomarol-Clotet, E. Bipolar depressed patients show both failure to activate and failure to de-activate in the prefrontal cortex during performance of a working memory task. 2011. *World J Biol Psychiatry*, in press.

219. Robb JC, Young LT, Cooke RG, Joffe RT: Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. *J Affect Disord* 1998; 49(3):189-193

220. Solomon DA, Ristow WR, Keller MB, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Warshaw MG: Serum lithium levels and psychosocial function in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153(10):1301-1307

221. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT: Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(12):1106-1111

222. Romans SE, McPherson HM: The social networks of bipolar affective disorder patients. *J Affect Disord* 1992; 25(4):221-228

223. Wingo AP, Baldessarini RJ, Holtzheimer PE, Harvey PD: Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2010; 12(3):319-326

224. Arns PG, Linney JA: Relating functional skills of severely mentally ill clients to subjective and societal benefits. *Psychiatr Serv* 1995; 46(3):260-265
225. Vazquez GH, Kapczinski F, Magalhaes PV, Cordoba R, Lopez JC, Rosa AR, Sanchez de CM, Tohen M: Stigma and functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 130(1-2):323-327
226. Yan-Meier L, Eberhart NK, Hammen CL, Gitlin M, Sokolski K, Altshuler L : Stressful life events predict delayed functional recovery following treatment for mania in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2011; 186(2-3):267-271
227. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer-Sant'anna M, Grassi-Oliveira R, Post RM: Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32(4):675-692
228. Berk M, Hallam KT, McGorry PD: The potential utility of a staging model as a course specifier: A bipolar disorder perspective. *J Affect Disord* 2007; 100(1-3):279-281
229. Vieta E, Reinares M, Rosa AR: Staging Bipolar Disorder. *Neurotox Res* 2010;
230. Baldessarini RJ, Salvatore P, Khalsa HM, Gebre-Medhin P, Imaz H, Gonzalez-Pinto A, Perez J, Cruz N, Maggini C, Tohen M: Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2010; 12(3):264-270
231. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Comes M, Sanchez-Moreno J: Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom* 2005; 74(5):295-302

232. Burdick KE, Endick CJ, Goldberg JF: Assessing cognitive deficits in bipolar disorder: Are self-reports valid? *Psychiatry Res* 2005;

233. Tremont, G., Halpert S, Javarosky DJ, and et al. Differential impact of executive dysfunction on verbal list learning and story recall. *Clin Neuropsychol*. 14, 295-302. 2000.

Ref Type: Report

234. Weinstock LM, Miller IW : Functional impairment as a predictor of short-term symptom course in bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10(3):437-442

235. Weinstock LM, Miller IW: Psychosocial predictors of mood symptoms 1 year after acute phase treatment of bipolar I disorder . *Compr Psychiatry* 2010; 51(5):497-503

236. Altshuler LL, Bearden CE, Green MF, van GW, Mintz J: A relationship between neurocognitive impairment and functional impairment in bipolar disorder: a pilot study. *Psychiatry Res* 2008; 157(1-3):289-293

237. Murray G, Suto M, Hole R, Hale S, Amari E, Michalak EE: Self-management strategies used by 'high functioning' individuals with bipolar disorder: from research to clinical practice. *Clin Psychol Psychother* 2011; 18(2):95-109

238. Yatham LN, Torres IJ, Malhi GS , Frangou S, Glahn DC, Bearden CE, Burdick KE, Martinez -Aran A, Dittmann S, Goldberg J F, Ozerdem A, Aydemir O, Chengappa KN: The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord* 2010; 12(4):351-363

10.- ANNEX

Escala FAST

Manual d'administració de la FAST

Tests neurocognitius administrats

Nombre:

Fecha:

Edad:

Sexo:

Diagnóstico:

Estado clínico:

Medicación:

Tiempo: min.

PRUEBA BREVE DEL EVALUACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO (FAST)

¿Cuál es el grado de dificultad del paciente en relación con los siguientes aspectos?

Interroga al paciente respecto a las áreas de funcionamiento que se especifican a continuación, utilizando la siguiente escala: (0): Ninguna, (1): Poca, (2): Bastante o (3): Mucha.

AUTONOMIA	
1. Encargarse de las tareas de la casa	(0) (1) (2) (3)
2. Vivir solo	(0) (1) (2) (3)
3. Hacer la compra	(0) (1) (2) (3)
4. Cuidar de sí mismo (aspecto físico, higiene...)	(0) (1) (2) (3)
FUNCIONAMIENTO LABORAL	
5. Realizar un trabajo remunerado	(0) (1) (2) (3)
6. Acabar las tareas tan rápido como era necesario	(0) (1) (2) (3)
7. Trabajar en lo que estudió	(0) (1) (2) (3)
8. Cobrar de acuerdo con el puesto que ocupa	(0) (1) (2) (3)
9. Alcanzar el rendimiento previsto por la empresa	(0) (1) (2) (3)
FUNCIONAMIENTO COGNITIVO	
10. Concentrarse en la lectura, película	(0) (1) (2) (3)
11. Hacer cálculos mentales	(0) (1) (2) (3)
12. Resolver adecuadamente un problema	(0) (1) (2) (3)
13. Recordar el nombre de gente nueva	(0) (1) (2) (3)
14. Aprender una nueva información	(0) (1) (2) (3)
FINANZAS	
15. Manejar el propio dinero	(0) (1) (2) (3)
16. Hacer compras equilibradas	(0) (1) (2) (3)
RELACIONES INTERPERSONALES	
17. Mantener una amistad	(0) (1) (2) (3)
18. Participar en actividades sociales	(0) (1) (2) (3)
19. Llevarse bien con personas cercanas	(0) (1) (2) (3)
20. Convivencia familiar	(0) (1) (2) (3)
21. Relaciones sexuales satisfactorias	(0) (1) (2) (3)
22. Capaz de defender los propios intereses	(0) (1) (2) (3)
OCIO	
23. Practicar deporte o ejercicio	(0) (1) (2) (3)
24. Tener una afición	(0) (1) (2) (3)

ESCALA BREVE DEL FUNCIONAMIENTO (FAST)

MANUAL DE ADMINISTRACIÓN

Adriane Ribeiro Rosa, M.Sc

Jose Sánchez-Moreno, psyD

Dra. Anabel Martinez-Aran

Willemijn Godelieve van Riel, M.D

Caterina del Mar Bonnín Roig psyD

Dr. Jose Luis Ayuso-Mateos

Dr. Nicol Ferrier

Dr. Flavio Kapczinski

Dr. Eduard Vieta

2008

Tabla de Contenidos:

1. Introducción.....	4
2. Descripción de la escala.....	5
3. Traducción.....	6
4. Instrucciones de Administración.....	7
5. Puntuaciones.....	7
6. Dominios.....	8
7. AUTONOMÍA.....	8
7.1. Encargarse de las tareas de la casa.....	8
7.2. Vivir solo.....	9
7.3. Hacer la compra.....	9
7.4. Cuidar de sí mismo (aspecto físico, higiene.....)	10
8. FUNCIONAMIENTO LABORAL.....	10
8.1. Realizar un trabajo remunerado.....	11
8.2. Acabar las tareas tan rápido como era necesario.....	11
8.3. Trabajar en lo que estudió.....	12
8.4. Cobrar de acuerdo con el puesto que ocupa.....	12
8.5. Alcanzar el rendimiento previsto en el trabajo.....	13
9. FUNCIONAMIENTO COGNITIVO.....	13
9.1. Concentrarse en la lectura o una película.....	13
9.2. Hacer cálculos mentales.....	14
9.3. Resolver adecuadamente un problema.....	14
9.4. Recordar el nombre de gente nueva.....	15
9.5. Aprender una nueva información.....	15
10. FINANZAS.....	16
10.1. Manejar el propio dinero.....	16
10.2. Hacer compras equilibradas.....	16
11. RELACIONES INTERPERSONALES.....	16
11.1. Mantener una amistad.....	16
11.2. Participar en actividades sociales.....	17
11.3. Llevarse bien con personas cercanas.....	17
11.4. Convivencia familiar.....	18
11.5. Relaciones sexuales satisfactorias.....	18

11.6. Capaz de defender los propios intereses.....	18
12. OCIO.....	19
12.1. Practicar deporte o ejercicio.....	19
12.2. Tener una afición.....	19
14. Bibliografía.....	20

INTRODUCCIÓN:

Son numerosas las investigaciones que apoyan la existencia de un marcado deterioro funcional en los pacientes afectados de trastorno bipolar durante las fases maníacas, depresivas o mixtas. Además, recientes estudios han observado que la gran mayoría de los pacientes bipolares no recuperan su funcionamiento premórbido y mantienen un deterioramiento funcional significativo incluso durante los períodos de remisión ^{6 10 14 23}. Varias investigaciones han demostrado que los rangos de recuperación funcional en TB se sitúan entre el 27% y el 40% ^{12 13 17 23}. Tohen y cols. (2000) en un estudio de seguimiento de 24 meses de pacientes con TB demostraron que el 97.5 % de ellos obtuvo una recuperación sintomática. No obstante, tan sólo el 37.6% alcanzaron un recuperación funcional satisfactoria. Strakowski y cols (2000), en un seguimiento de 8 meses, observaron que casi la totalidad de los pacientes padecían un deterioro persistente en al menos una de las áreas de funcionamiento y menos de la mitad llegó a alcanzar un funcionamiento adecuado en tres de las cuatro áreas evaluadas.

Los pacientes con TB experimentan un peor funcionamiento que los sujetos afectados de otras enfermedades crónicas como depresión unipolar ⁶. Las áreas más que se ven más afectadas son: cognitiva, laboral, relaciones interpersonales, actividades domésticas y relaciones sexuales ^{5 15 19 20 21}.

El concepto de funcionamiento es muy complejo, de tal manera que se puede desglosar en diferentes dominios, los cuales incluyen: capacidad para trabajar, capacidad para vivir independientemente, capacidad para disfrutar, capacidad para relaciones conyugales y capacidad para estudiar²³. Tradicionalmente, los investigadores sólo evalúan uno o dos elementos del funcionamiento pero eluden la evaluación de los otros dominios necesarios para un óptimo funcionamiento²³. Los instrumentos usados para evaluar el deterioro funcional en TB varían mucho entre los estudios. Solamente algunos instrumentos han sido usados por más de 2 investigadores ^{21 23}. En Psiquiatría se disponen de pocos instrumentos para evaluar el deterioro funcional, y concretamente para el TB, lo que conlleva a un peor entendimiento sobre las principales dificultades experimentadas por los pacientes que padecen este trastorno ^{15 21}.

Entre los instrumentos multidimensionales disponibles para la evaluación del funcionamiento, la GAF (Global Assessment of Functioning Scale), es la más usada,

no obstante las instrucciones de la misma evalúan tanto sintomatología como funcionamiento ^{2 15}. La WHO-DAS (The World Organization-Disability Assessment Schedule), ha sido desarrollada por la Organización Mundial de la Salud con el objetivo de evaluar salud física y mental, así como las áreas de funcionamiento social, laboral y emocional. Sin embargo, se trata de un cuestionario muy extenso, formado por 36 ítems que ofrece una visión detallada de la salud física que parece ser menos relevante que la salud mental en el caso de pacientes afectados de enfermedades psiquiátricas ²². A pesar de estos instrumentos también se usan, el Health Related Quality of Life (HRQoL) ⁷, el Work and Social Adjustment Scale (WSAS) ^{10 16}, el Life Functioning Questionnaire (LFQ)¹, y el Short- Form 36 (SF-36)⁸. No obstante, estos instrumentos son autoaplicados y su validez es cuestionada; sobretodo en aquellos pacientes que padecen trastornos afectivos donde las puntuaciones pueden verse alteradas por el sesgo afectivo, el pobre *insight*, y acontecimientos vitales estresantes. Además, estos instrumentos no evalúan las áreas específicas del funcionamiento en enfermedades psiquiátricas y por ende, tampoco del TB. Por lo tanto, se requiere un entendimiento adecuado e instrumentos específicos capaces de evaluar cada uno de los dominios del funcionamiento ^{15 21}. En este sentido, la FAST (Functioning Assessment Short Test) ha sido desarrollada para una evaluación clínica del deterioro funcional que presentan los pacientes afectados de enfermedades mentales, incluyendo el TB. La FAST es un instrumento sencillo de fácil aplicación, requiere poco tiempo de administración y tiene como objetivo la evaluación de las principales dificultades del funcionamiento psicosocial presentes en la población psiquiátrica.

DESCRIPCIÓN DE LA ESCALA:

La FAST es un instrumento sencillo, de fácil aplicación y rápido (tiempo de 3-6 min.). Fue desarrollado para la valoración clínica de las limitaciones que presentan los enfermos psiquiátricos, especialmente aquéllos con trastorno bipolar. Pretende ser una escala de valoración de dificultades objetivas y por lo tanto no es una escala de calidad de vida. Una de las virtudes de la FAST es su alta fiabilidad y además, al ser una escala de 24 ítems, permite integrarla sin demasiados problemas tanto en la práctica clínica como en la investigación. También puede ser útil en ensayos clínicos para valorar el funcionamiento de los individuos con diferentes tratamientos. La

FAST es una escala destinada a la medición continua del funcionamiento de los pacientes y es capaz de detectar cambios mínimos producidos por tratamientos diferentes que den lugar a una mejoría o empeoramiento de los síntomas.

Los 24 ítems se agrupan en 6 áreas específicas de funcionamiento: autonomía, funcionamiento laboral, funcionamiento cognitivo, finanzas, relaciones interpersonales y ocio.

1) Autonomía se refiere a la capacidad del paciente para hacer las cosas por sí mismo y tomar sus propias decisiones.

2) Funcionamiento Laboral incluye la capacidad de trabajar del paciente, rapidez para desempeñar tareas laborales, rendimiento, ocupación laboral y sueldo en función su formación académica.

3) Funcionamiento Cognitivo se compone por la capacidad de concentración, realización de cálculos mentales, resolución de problemas, aprendizaje y memoria para las nuevas tareas.

4) Finanzas hace referencia a la gestión del dinero y realización de compras equilibradas.

5) Relaciones Interpersonales incluye las relaciones de amistad, familiares, participación en actividades sociales, relaciones sexuales y asertividad

6) Ocio es la capacidad para practicar deporte/ejercicio físico y mantener aficiones.

Es una escala heteroaplicada por lo que se requiere entrenamiento del investigador.

El marco de referencia temporal estándar es de **los últimos 15 días**.

Para cada ítem la escala proporciona criterios operativos de puntuación.

El clínico ha de valorar las limitaciones que presenta el paciente teniendo en cuenta el funcionamiento normal esperado en una persona del mismo sexo, edad, y situación sociocultural.

El tiempo de aplicación deberá ser anotado.

TRADUCCIONES:

La escala está disponible en seis idiomas: español, portugués, inglés, alemán, italiano y francés.

INSTRUCCIONES DE ADMINISTRACIÓN:

Se requiere una estandarización de las reglas de administración para evitar que aparezcan diferencias en las puntuaciones entre diferentes investigadores/clínicos. Es importante asegurarse de que existe una aplicación homogénea.

Es fundamental que se presente la FAST con introducción entendedora, clara. Se han de comunicar los objetivos de la entrevista y contestar las dudas del paciente. En su introducción debe incluir los puntos que se detallan a continuación:

- Su nombre y afiliación
- Si es médico o investigador
- Remarcar la importancia del cuestionario para incrementar los conocimientos acerca del TB
- La participación del paciente es voluntaria y de fundamental importancia para la continuación del trabajo
- Las respuestas deben ser lo más objetivas posibles.

Las preguntas se deberán leer como se presentan en el cuestionario.

Usted deberá usar “**¿Cuál es el grado de dificultad...?**” antes de cada pregunta.

Siempre se debe repetir la pregunta cuando aparezca alguna duda o cuando se crea que el paciente no le oye bien. Además, se tendrá en cuenta la información adicional obtenida a través de la pareja o familiar cercano. Al ser una escala heteroaplicada y de valoración objetiva, **la puntuación debe reflejar la valoración del clínico y no necesariamente la descripción literal del paciente.**

5. PUNTUACIONES:

La FAST proporciona una puntuación global del funcionamiento del paciente y una puntuación en los siguientes factores: autonomía, laboral, cognitivo, finanzas, sociales y ocio.

Para cada ítem la escala proporciona criterios operativos de puntuación. Las puntuaciones para cada uno de los ítems oscilan entre 0 y 3. La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem. A mayor puntuación, mayor dificultad.

Los criterios operativos de las puntuaciones son:

0: ninguna dificultad: el funcionamiento del paciente se adecua a las normas de su grupo de referencia o contexto sociocultural, no existe dificultad en ningún momento.

1: poca dificultad: dificultad mínima, se detecta desviación de la norma en una o más de las actividades o funciones. El paciente está ligeramente discapacitado.

2: bastante dificultad: dificultad seria, existe una desviación muy marcada de la norma en la mayoría de las actividades y funciones: el paciente está discapacitado moderadamente durante bastante tiempo o gravemente discapacitado en algún momento.

3: mucha dificultad: dificultad máxima, la desviación de la norma ha alcanzado un punto crítico de tal manera que el paciente está gravemente discapacitado la mayor parte del tiempo.

6. DOMINIOS

6.1. AUTONOMÍA:

1. Encargarse de las tareas de la casa: pregunte al paciente si es capaz de identificar y mantener las tareas domésticas básicas. Las actividades pueden ser: lavar los platos, lavar la ropa, cocinar, arreglar una lámpara... Hay pacientes que no están acostumbrados a hacer las tareas de casa cada día porque alguien (su pareja, un ama de llaves...) las hace por ellos. Sin embargo, aquí lo importante es evaluar si el paciente es capaz de identificarlas y hacerlas o si el paciente es capaz de buscar a alguien para hacerlas cuando es necesario. Pregunte sobre otras actividades que impliquen autonomía como por ejemplo: *¿Si su pareja se pone enferma podría hacer las tareas de casa?*

0: ninguna dificultad: el paciente es capaz de hacer las tareas conforme las normas de su grupo de referencia o contexto sociocultural.

1: poca dificultad: el paciente ejecuta sus tareas con dificultad mínima. Por ejemplo, a menudo se demora más de lo esperado para iniciar las tareas y a veces no las hace o las termina de forma insatisfactoria.

2: bastante dificultad: el paciente no es capaz de encargarse de las tareas de la casa o no las identifica durante la mayor parte del tiempo. Tampoco es capaz de acabarlas y depende de la ayuda de otras personas.

3: mucha dificultad: el paciente es totalmente incapaz. No hace nada y necesita ser ayudado por otras personas todo el tiempo.

2. Vivir solo: pregunte al paciente si es capaz de vivir solo sin la necesidad de la pareja, padres u otros. Aunque el paciente viva con otras personas, lo importante es identificar si él es capaz de vivir solo (si tiene autonomía para vivir solo, si se siente seguro para vivir solo...). Pregunte, por ejemplo: *¿Cree que es capaz de vivir solo?*

0: ninguna dificultad: el paciente es capaz de vivir solo sin necesidad de ayuda de otras personas.

1: poca dificultad: el paciente es capaz de vivir solo durante la mayor parte del tiempo, aunque presente algunas dificultades. Por ejemplo, a veces no se sabe organizar o necesita ayuda de otras personas.

2: bastante dificultad: el paciente necesita ayuda de alguien durante la mayor parte del tiempo. Aquí puntúan aquéllos que viven solos pero con la ayuda de otras personas para el adecuado desempeño de sus necesidades personales como hacer la compra, limpiar y mantener la casa, gestionar el dinero... Por ejemplo: pacientes que viven solos pero cerca de sus familiares y que dependen de ellos para gestionar sus responsabilidades.

3: mucha dificultad: el paciente es totalmente incapaz de vivir solo, necesita ayuda de otras personas todo el tiempo. Aquí puntúan aquellos pacientes incapaces de tomar su medicación, cuidar de la casa o gestionar las finanzas.

3. Hacer las compras de la casa: pregunte al paciente sobre actividades como realizar la compra en el supermercado, en la panadería..., y especialmente si ellos son capaces de organizarla solos, como por ejemplo, haciendo una lista de lo que es necesario comprar. También es importante evaluar si el paciente es capaz de comprar lo que es necesario en función del dinero que dispone o si por el contrario, necesita la ayuda de alguien.

0: ninguna dificultad: el paciente tiene un funcionamiento adecuado a las normas de su grupo de referencia o contexto sociocultural.

1: poca dificultad: el paciente requiere un esfuerzo mínimo para hacer la compra de forma puntual o algunas veces el paciente no es capaz tomar la iniciativa para hacer u organizar la compra.

2: bastante dificultad: el paciente no hace la compra de forma eficaz o no es capaz de organizar lo que se ha de comprar. Necesita la ayuda de otros durante la mayor parte del tiempo.

3: mucha dificultad: el paciente es totalmente incapaz de hacer la compra o se ve incapaz de hacerla.

4. Cuidar de sí mismo (aspecto físico, higiene): pregunte al paciente por posibles dificultades para ducharse, afeitarse, peinarse y vestirse adecuadamente. En este ítem es importante la valoración que hace el entrevistador.

0: ninguna dificultad: apariencia física adecuada.

1: poca dificultad: eventualmente la apariencia física está un poco descuidada. Se puntúan los pequeños descuidos en la apariencia o en la forma de vestirse (necesita afeitarse, ropa descuidada...) aunque mantenga la higiene.

2: bastante dificultad: la mayoría de las veces la apariencia física es inadecuada para la ocasión. Puntúe aquí pacientes con apariencia física e higiene descuidada de forma evidente pudiendo incluso ser incómodo para las personas cercanas. Ejemplos: necesidad de afeitarse, necesidad de peinarse, ropa sucia, higiene descuidada, olor desagradable... El paciente puede desempeñar todas estas actividades pero no lo hace de forma regular y satisfactoria.

3: mucha dificultad: apariencia física totalmente inadecuada para la ocasión, la higiene sólo es posible mediante el auxilio externo.

FUNCIONAMIENTO LABORAL:

Pacientes ingresados, pacientes con invalidez o pacientes con baja laboral por su enfermedad psiquiátrica deberán recibir puntuaciones igual a 3. Los estudiantes serán evaluados en función de su rendimiento académico. Los estudiantes que por su edad deberían estar trabajando pero están estudiando también puntuarán 3.

Las amas de casa deberán ser consideradas como trabajadoras activas siempre y cuando esta condición fuese previa al debut de la enfermedad. Por el contrario, aquellas personas que dejaron el trabajo y se dedicaron a amas de casa después del inicio de su enfermedad deberán puntuar 3.

Pacientes que se dediquen al voluntariado puntuarán 3 en los ítems 5 y 8. En los ítems 6, 7, 9 serán evaluados de acuerdo con sus responsabilidades.

Por ejemplo, los pacientes deprimidos que están participando en un programa de rehabilitación social para integrarse en su comunidad deberán recibir una puntuación de 3.

5. Realizar un trabajo remunerado: pregunte al paciente si está trabajando y qué tipo de trabajo hace. Se considera “activo” cualquier tipo de trabajo (formal o informal) siempre que el mismo sea remunerado de acuerdo con la media o nivel de escolaridad del paciente. Además, se deberá evaluar si el sueldo del paciente es suficiente para cubrir sus necesidades básicas.

0: ninguna dificultad: el paciente ejerce un trabajo remunerado y mantiene una media mensual. Aquí puntúan también los jubilados.

1: poca dificultad: el paciente mantiene el trabajo pero reduce su jornada laboral teniendo como consecuencia una disminución en su salario o se generan algunas dificultades en el mantenimiento de las responsabilidades económicas.

2: bastante dificultad: el paciente no puede mantener un trabajo remunerado durante largas temporadas, por ejemplo, pacientes que cambian de empleo o han estado de baja laboral 1 ó 2 veces en los últimos 12 meses. La situación causa problemas dificultando el mantenimiento de sus responsabilidades.

3: mucha dificultad: el paciente no trabaja. Aquí puntúan los pacientes que han perdido su empleo debido a su enfermedad, pacientes con invalidez, pacientes que trabajan en programas sociales no remunerados, los ingresados, lo que están en paro o aquellos pacientes que han tenido bajas laborales por su enfermedad psiquiátrica en más de dos ocasiones durante los últimos 12 meses por la enfermedad.

OBS: estudiantes y amas de casa deberán puntuar 0.

6. Acabar las tareas tan rápido como sea necesario: pregunte al paciente sobre la velocidad en la que desempeña sus actividades laborales. Es importante evaluar si mantiene o ha disminuido la velocidad de trabajo en comparación con sus iguales. Lo importante es identificar si la enfermedad dificulta el desempeño del trabajo en términos de rapidez. Los estudiantes y amas de casa deberán puntuar de acuerdo con sus responsabilidades académicas y domésticas.

0: ninguna dificultad: el paciente tiene un funcionamiento adecuado a las normas de su grupo de referencia o contexto sociocultural.

1: poca dificultad: el paciente presenta ligeras dificultades en general, siendo en ocasiones más lento que los demás, pero acaba las tareas de forma eficiente.

2: bastante dificultad: el paciente no es capaz de acabar sus tareas tan rápido como debería durante la mayor parte del tiempo.

3: mucha dificultad: el paciente está desempleado o es totalmente ineficaz en términos de velocidad. Aquí puntúan los pacientes que perdieron su empleo por la enfermedad, los que están de baja laboral por la enfermedad, invalidez, los pacientes ingresados.

OBS: Los pacientes jubilados deberán contestar esta pregunta teniendo en cuenta cómo fue su último período laboral.

7. Trabajar en lo que se estudió: pregunte al paciente si trabaja en lo que estudió. Lo importante es identificar si hay una adecuación entre los estudios y la calificación laboral que se ocupa en la actualidad. La no adecuación podría ser indicio de discapacidad o *handicap*.

0: ninguna dificultad: el paciente mantiene un funcionamiento adecuado a las normas de su grupo de referencia o contexto sociocultural.

1: poca dificultad: el paciente trabaja en su campo de formación pero no de acuerdo con su nivel. Por ejemplo: un arquitecto que trabaja como diseñador gráfico.

2: bastante dificultad: el paciente trabaja fuera de su campo de formación. Por ejemplo, una persona con calificación de ingeniero pero que trabaja como camarero.

3: mucha dificultad: el paciente está desempleado. Aquí puntúan los pacientes que perdieron su empleo por la enfermedad, los que están de baja laboral por la enfermedad, los que tienen la invalidez, los que hacen trabajos sociales sin remuneración y los pacientes ingresados.

OBS: Los pacientes jubilados deben contestar a esta pregunta considerando cómo fue su último periodo laboral. Los estudiantes y amas de casa son “no aplicables” y deberán puntuar 0.

8. Cobrar de acuerdo con el puesto que ocupa: pregunte al paciente si su remuneración está de acuerdo con el cargo que ocupa y en comparación con sus colegas.

0: ninguna dificultad: el paciente recibe unos ingresos que se adecuan a las normas de su grupo de referencia o contexto sociocultural.

1: poca dificultad: el paciente recibe unos ingresos ligeramente por debajo de otras personas de su mismo nivel.

2: bastante dificultad: el paciente recibe unos ingresos muy por debajo de otras personas de su mismo nivel.

3: mucha dificultad: el paciente está desempleado. Aquí puntúan los pacientes que han perdido su empleo por la enfermedad, los que están de baja laboral por la enfermedad, los que tienen la invalidez, los que hacen trabajos sociales sin remuneración y los pacientes ingresados.

OBS: Pacientes jubilados deberán ser interrogados sobre su pensión considerando su último periodo de tiempo laboral. Los estudiantes y amas puntuarán de acuerdo con la evaluación clínica en función de las puntuaciones de los ítems 6 y 7.

9. Alcanzar el rendimiento previsto en el trabajo: pregunte al paciente sobre su rendimiento, cómo cree él que desempeña las actividades en el trabajo, la capacidad de iniciar y terminar las actividades previstas. Los estudiantes y amas de casa deberán ser evaluados en función de sus responsabilidades académicas y domésticas respectivamente.

0: ninguna dificultad: el paciente mantiene un funcionamiento adecuado a las normas de su grupo de referencia o contexto sociocultural.

1: poca dificultad: el paciente presenta mínimas dificultades pero es capaz de alcanzar sus objetivos y llevar a cabo las actividades propuestas.

2: bastante dificultad: el paciente trabaja con un rendimiento inferior respecto a su grupo de referencia. La mayor parte del tiempo no es capaz de completar un día de trabajo o acabar sus actividades diarias.

3: mucha dificultad: el paciente está desempleado. Aquí puntúan los pacientes que perdieron su empleo por la enfermedad, los que están de baja laboral por la enfermedad, invalidez y los pacientes ingresados.

OBS: Pacientes jubilados deberán ser interrogados sobre su pensión considerando su último periodo de tiempo laboral.

FUNCIONAMIENTO COGNITIVO:

10. Concentrarse en la lectura o en una película: pregunte al paciente si es capaz de concentrarse en una lectura, una película o una telenovela. Si es capaz de recordar lo que leyó o comentar la película que ha visto. Si el paciente no lee o no ve películas intente identificar si el motivo es por tener dificultades de concentración.

0: ninguna dificultad: el paciente presenta un funcionamiento adecuado a las normas de su grupo de referencia o contexto sociocultural.

1: poca dificultad: el paciente desempeña las actividades intelectuales con dificultad mínima, pero lo hace. Aunque esté ligeramente distraído es capaz de concentrarse la mayor parte del tiempo pero a veces le cuesta entender una película, leer un libro, etc.

2: bastante dificultad: el paciente hace las actividades intelectuales con esfuerzo, por ejemplo, necesita leer varias veces una noticia en el periódico. No es capaz de ver una película completa, le cuesta concentrarse, etc. Además, tiene dificultades en seguir la trama de una telenovela aunque la siga diariamente.

3: mucha dificultad: el paciente es totalmente incapaz de empezar a leer o no puede entender el contenido general de la película o telenovela.

11. Hacer cálculos mentales: pregunte al paciente sobre la realización de cálculos sencillos, como por ejemplo calcular el cambio al realizar una compra. Lo importante es valorar la capacidad de procesamiento de los cálculos de suma/resta y evaluar si hay alteraciones en su capacidad para hacer cálculos mentales debido a la instauración de la enfermedad.

0: ninguna dificultad: el paciente presenta un funcionamiento adecuado a las normas de su grupo de referencia o contexto sociocultural.

1: poca dificultad: el paciente presenta dificultades mínimas para los cálculos sencillos, pero los hace en la mayor parte del tiempo.

2: bastante dificultad: el paciente presenta una marcada disminución en la habilidad para hacer cálculos sencillos y no lo hace en la mayor parte del tiempo.

3: mucha dificultad: el paciente es totalmente incapaz de llevar a cabo cálculos mentales sencillos.

12. Resolver adecuadamente los problemas: pregunte al paciente como se maneja con los problemas del día a día, problemas sencillos en general. Por ejemplo: trámites administrativos, qué hacer si le roban la cartera, qué hacer si pierde el tren o si es capaz de buscar asistencia médica cuando es necesario...

0: ninguna dificultad: el paciente es capaz de resolver sus problemas diarios.

1: poca dificultad: el paciente, en general, es capaz de resolver un problema por sí mismo pero algunas veces necesita ayuda de otras personas.

2: bastante dificultad: el paciente necesita ayuda de otras personas durante la mayor parte del tiempo

3: mucha dificultad: el paciente es totalmente incapaz de resolver problemas básicos. Siempre necesita ayuda de otras personas.

13. Recordar el nombre de gente nueva: pregunte al paciente si es capaz de recordar el nombre de personas nuevas o números de teléfono. Si es capaz de recordar una lista de productos del supermercado o si necesita hacer anotaciones cuando va a hacer la compra.

0: ninguna dificultad: el paciente es capaz de recordar nombres de gente nueva o información nueva.

1: poca dificultad: el paciente, en general, presenta una ligera disminución en su capacidad para recordar nombres o listas de productos.

2: bastante dificultad: el paciente presenta una marcada disminución de su capacidad para recordar los nombres o nueva información durante la mayor parte del tiempo.

3: mucha dificultad: el paciente es totalmente incapaz de recordar nombres o nueva información.

14. Aprender una nueva información: pregunte al paciente si es capaz de aprender nuevas actividades, como por ejemplo: tareas nuevas en el trabajo, una dirección nueva y recordarla, una receta de cocina, utilizar un nuevo electrodoméstico (DVD, MP3, internet). Si el paciente manifiesta desinterés en aprender nuevas actividades intente identificar si el motivo es debido a dificultades en la retención de nueva información.

0: ninguna dificultad: el paciente es capaz de aprender y recordar nueva información.

1: poca dificultad: el paciente, en general, requiere un esfuerzo mínimo para aprender debido a problemas para codificar y evocar nueva información.

2: bastante dificultad: el paciente es capaz de aprender una información sencilla pero con un máximo esfuerzo necesitando reiteradas explicaciones.

3: mucha dificultad: el paciente es totalmente incapaz de aprender nuevas tareas.

FINANZAS:

15. Manejar el propio dinero: pregunte al paciente si tiene autonomía económica. Identifique si es capaz de manejar sus ganancias a lo largo del mes o si es capaz de mantener a alguien.

0: ninguna dificultad: el paciente es capaz de gestionar sus ingresos por sí mismo a lo largo de un mes.

1: poca dificultad: el paciente gestiona sus ingresos durante la mayor parte del tiempo pero puede presentar en ocasiones alguna gestión inadecuada.

2: bastante dificultad: el paciente maneja sus ingresos pero necesita supervisión constante.

3: mucha dificultad: el paciente no gestiona sus ingresos porque, por ejemplo, no tiene percepción de los precios.

16. Hacer compras equilibradas: pregunte al paciente si es capaz de hacer compras ajustadas a su presupuesto sin gastos excesivos.

0: ninguna dificultad: el paciente es capaz de administrar las compras de casa de forma equilibrada.

1: poca dificultad: el paciente es capaz de hacer compras equilibradas durante la mayor parte del tiempo pero puede presentar, en ocasiones, algunas compras inadecuadas.

2: bastante dificultad: el paciente hace compras equilibradas pero necesita supervisión constante.

3: mucha dificultad: el paciente realiza gastos de forma desproporcionada. Es totalmente dependiente de otros para realizar compras.

RELACIONES INTERPERSONALES:

17. Mantener una amistad: pregunte al paciente si tiene amigos y si mantiene el contacto a lo largo del tiempo. Pregunte también si es capaz de hacer nuevas amistades. Es importante identificar si las relaciones interpersonales no están limitadas a las relaciones familiares.

0: ninguna dificultad: el paciente mantiene contacto frecuente (mínimo una vez a la semana) con las amistades y es capaz de hacer nuevas amistades sin esfuerzo.

1: poca dificultad: el paciente es capaz de mantener un contacto regular (mínimo una vez en dos semanas) con ellas pero requiere un esfuerzo mínimo para hacer nuevas amistades.

2: bastante dificultad: el paciente es capaz de hacer nuevas amistades con máximo esfuerzo y no mantiene un contacto regular (mínimo una vez en dos semanas) con ellos.

3: mucha dificultad: el paciente está completamente aislado.

18. Participar en actividades sociales: pregunte al paciente si participa en reuniones de grupo o actividades sociales: cumpleaños, bodas, barbacoas...

0: ninguna dificultad: el paciente se siente cómodo formando parte de las actividades sociales.

1: poca dificultad: el paciente participa de actividades sociales pero intenta pasar desapercibido e interacciona haciendo algún esfuerzo. El paciente es más reservado y evita las relaciones, por ejemplo, el paciente no participa en las conversaciones o se va antes que los demás.

2: bastante dificultad: el paciente no es capaz de participar en actividades sociales durante la mayor parte del tiempo. Presenta tendencia al aislamiento.

3: mucha dificultad: el paciente no realiza nunca ninguna actividad social fuera del círculo familiar. Incluso durante las actividades familiares tiende a aislarse.

19. Llevarse bien con personas cercanas: pregunte al paciente como son sus relaciones. Si por ejemplo es capaz de iniciar o mantener una conversación con personas cercanas como vecinos, colegas de trabajo... Aquí no hay que valorar las relaciones familiares.

0: ninguna dificultad: el paciente es capaz de mantener buenas relaciones con personas cercanas.

1: poca dificultad: el paciente es capaz de mantener una conversación con personas cercanas requiriendo de un esfuerzo mínimo.

2: bastante dificultad: el paciente requiere mucho esfuerzo para mantener una conversación con personas cercanas. En general, presenta conflictos con las personas y/o evita la posibilidad de tener relaciones interpersonales.

3: mucha dificultad: el paciente no es capaz de establecer una mínima relación con personas cercanas.

20. Convivencia familiar: pregunte al paciente por sus relaciones familiares. Si hay problemas con una persona, la puntuación deberá ser diferente de 0.

0: ninguna dificultad: el paciente se relaciona adecuadamente con todos los miembros de la familia.

1: poca dificultad: el paciente presenta algún conflicto con una o más personas de la familia.

2: bastante dificultad: el paciente mantiene conflictos con una o más personas la familia causando problemas en el seno familiar.

3: mucha dificultad: el paciente mantiene disputas importantes con varios miembros de la familia y tiende a estar aislado.

21. Relaciones sexuales satisfactorias: pregunte al paciente si tiene actividad sexual y si ésta es satisfactoria. Es importante evaluar más el nivel de satisfacción sexual que la frecuencia de las relaciones. Pacientes que son sexualmente inactivos pero que están satisfechos con esta condición deberán puntuar 0.

0: El paciente tiene relaciones sexuales satisfactorias.

1: El paciente tiene relaciones sexuales ligeramente insatisfactorias

2: El paciente tiene quejas moderadas sobre sus relaciones sexuales.

3: Tiene relaciones sexuales totalmente insatisfactorias.

22. Capaz de defender los propios intereses: pregunte al paciente si es capaz de expresar sus propias ideas y defender sus intereses, así como expresar “no” cuando la situación lo requiere.

0: ninguna dificultad: el paciente es capaz de defender sus propios intereses.

1: poca dificultad: el paciente es capaz de defender los propios intereses y pone limitaciones cuando es necesario. Sin embargo, algunas veces no puede hacerlo.

2: bastante dificultad: el paciente no es capaz de expresar sus intereses durante la mayor parte del tiempo.

3: mucha dificultad: el paciente es totalmente incapaz de defender sus ideas u opiniones.

OCIO:

23. Practicar deporte o hacer ejercicios: pregunte al paciente si tiene problemas para llevar a cabo actividades físicas diarias como por ejemplo: andar, nadar, ir en bicicleta, jugar a fútbol... También se ha de considerar como actividad física aquella vinculada a la profesión (pintores, albañiles, caminar 15 minutos hasta el trabajo...). Las situaciones que requieran de un esfuerzo puntual no deberán ser consideradas como actividad física. Este ítem ha de ser evaluado en función de la inactividad física o actividad física regular.

0: ninguna dificultad: el paciente es capaz de mantener actividad física regular y es consciente de la necesidad de hacerlo.

1: poca dificultad: el paciente es capaz de hacer actividad física pero a veces no lo hace o lo hace de forma irregular.

2: bastante dificultad: el paciente no es capaz de mantener una actividad física regular. Es casi inactivo.

3: mucha dificultad: el paciente es totalmente sedentario.

24. Tener una afición: identifique las actividades de ocio, como por ejemplo, visitar los amigos, jugar a cartas, ir al cine, pasear, leer y después pregunte si el paciente es capaz de hacerlas.

0: ninguna dificultad: el paciente tiene *hobbies* y disfruta de ellos

1: poca dificultad: el paciente es capaz de disfrutar aunque eventualmente tiene alguna dificultad para hacerlo.

2: bastante dificultad: el paciente no es capaz de disfrutar durante la mayor parte del tiempo o realiza escasas actividades relacionadas con sus aficiones.

3: mucha dificultad: el paciente no tiene ninguna afición y no es capaz de disfrutar.

BIBLIOGRAFIA:

1. Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, Fyre MA. Subsyndromal Depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 63:9, 2002.
2. Atkinson M, Zibin S, Chuang H. Characterizing quality of life among patients with chronic mental illness: a critical examination of the self-report methodology. *Am J Psychiatry* 1997;154: 99-105
3. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Frye MA, et al. Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms in bipolar disorder: results of a U.S. community-based sample. *J Clin Psychiatry* 2004;65: 1499-1504
4. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, et al. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med Clin (Barc)* 2002;119: 366-371
5. Coryell W, Turvey C, Endicott J, et al. Bipolar I affective disorder: predictors of outcome after 15 years. *J Affect Disord* 1998;50: 109-116
6. Dean BB, Gerner D, Gerner RH. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Curr Med Res Opin* 2004;20: 139-154
7. Fagiolini A, Kupfer DJ, Masalehdan A, et al. Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7: 281-285

8. First MB, Spitzer.R., Gibbon M. Structured Clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders. Biometrics Research Department ed. Washington DC: American Psychiatric Press Inc; 1997
9. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry* 1995;152: 379-384
10. Goldberg JF, Harrow M. Subjective life satisfaction and objective functional outcome in bipolar and unipolar mood disorders: A longitudinal analysis. *J Affect Disord* 2005;89:79-89
11. Keck PE, Jr. Long-term management strategies to achieve optimal function in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 9: 19-24
12. Keck PE, Jr., McElroy SL, Strakowski SM, et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 1998;155: 646-652
13. Leidy NK, Revicki DA, Geneste B. Recommendations for evaluating the validity of quality of life claims for labeling and promotion. *Value Health* 1999; 2:113-27.
14. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, et al. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101: 374-381

15. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007;9:103-113
16. Mundt JC, Marks IM, Shear MK, Greist JH. The Work and Social Adjustment Scale: a simple measure of impairment in functioning. *Br J Psychiatry* 2002;180:461-4.
17. Revicki DA, Matza LS, Flood E, et al. Bipolar disorder and health-related quality of life : review of burden of disease and clinical trials. *Pharmacoeconomics* 2005;23: 583-594
18. Strakowski SM, Williams JR, Fleck DE, et al. Eight-month functional outcome from mania following a first psychiatric hospitalization. *J Psychiatr Res* 2000;34: 193-200
19. Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Jr., et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000;157: 220-228
20. Vieta E, Cieza A, Stucki G, et al. Developing Core Sets for Persons with Bipolar Disorder Based on the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Bipolar Disord* 2007;9:16-24:
21. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30: 473-483
22. World Health Organization, Classification, assessment and terminology team (CAT), Department of Measurement and Health Information Systems. WHO

DAS II, Disability Assessment Schedule. Training Manual: a guide of administration, 2004.

23. Zarate CA, Jr., Tohen M, Land M, et al. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q* 2000;71: 309-329

Taula 1. Compendi dels tests utilitzats per avaluar cada un dels diferents dominis neurocognitius presents en l'article 3 ¹

Domini cognitiu	Proves neuropsicològiques
<p>QI premòrbid</p> <p>Atenció</p> <p>Memòria Verbal</p> <p>Funcions Executives</p>	<p>WAIS-III: Vocabulari</p> <p>WAIS-III: dígit directes</p> <p>Trail Making Test A (TMT-A)</p> <p>Test de Stroop (SCWT)</p> <p>California Verbal Learning Test (CVLT)</p> <p>Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</p> <p>Fluència Verbal (COWAT)</p> <p>WAIS-III: Dígit indirectes</p> <p>Trail Making Test B (TMT-B)</p>

¹ Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, Murru A, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. J Affect Disord. 2010;121(1-2):156-60.

Il·lustració de la portada: Margalida Roig