

# TESIS DOCTORAL

---

## Neurocognición, Cognición Social y Funcionalidad en el Trastorno Bipolar

---

**Josep Manel Santos López**

Directores:

**Dra. Esther Pousa Tomàs**

**Dr. Jordi Obiols Llandrich**

Universitat Autònoma de Barcelona  
Departament de Psicologia Clínica i de la Salut  
Programa de Doctorat de Psicologia Clínica Infanto-Juvenil i de l'Adult  
Facultat de Psicologia, Bellaterra, 2014



Universitat Autònoma de Barcelona

*A Estel y Roc, por que siendo las personas más importantes para mi,*

*las he olvidado durante un tiempo*

## **Agradecimientos**

Quisiera agradecer aquí a todas aquellas personas que, durante estos cuatro años, han aportado su grano (o puñado) de arena para que a día de hoy pudiera finalizar esta tesis sin morir en el intento.

Primeramente, a mis directores de tesis, por haber aceptado dirigir este trabajo.

Al Dr. Jordi Obiols por su orientación, rigurosidad y valiosas enseñanzas, y a la Dra. Esther Pousa por ser maestra, guía y amiga al mismo tiempo.

Al Dr. Paco Arrufat por creer en mí, a mis colegas de Osona Salut Mental y del Servei de Rehabilitació Comunitària por su compañerismo, apoyo y palabras de aliento, y al Consorci Hospitalari de Vic por los recursos e infraestructura facilitadas para llevar a cabo este proyecto.

A Anna Comes por su tiempo, disposición y trabajo y al Dr. Pere Roure por su apoyo metodológico y estadístico.

A mis amigos, que nunca creyeron que esta tesis finalizara.

A mis suegros, por su cariño y confianza.

A mis padres y hermanas, por su amor incondicional.

Y finalmente, a mi mujer, Estel, y a mi hijo Roc por su compañía, infinita paciencia y por creer siempre en mí sobretodo en los momentos más difíciles.

## **Siglas y abreviaciones**

**CS**            Cognición Social

**DSM**            Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**FPG**            Familiares de primer grado

**FS**              Funcionamiento Social

**HAM-D**        Hamilton Depression Rating Scale

**MASC** Movie for the Assessment of Social Cognition

**MINI**           Mini-International Neuropsychiatric Interview

**PE**              Percepción Emocional

**SASS** Social Adaptation Self-evaluation Scale

**SCIP**           Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry

**TB**              Trastorno Bipolar

**ToM**            Teoría de la Mente

**WAIS III**      Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd edition

**YMRS**        Young Mania Rating Scale

## Índice

1 Estructura de la Tesis .....	7
2 Objetivos e Hipótesis .....	9
2.1 Objetivos.....	10
2.2 Hipótesis.....	11
3 Marco Teórico.....	13
3.1 El Funcionamiento Neurocognitivo en el TB .....	14
3.1.1 El efecto del Tratamiento Farmacológico en la neurocognición.....	19
3.2 La Cognición Social.....	22
3.2.1 El Procesamiento de las emociones .....	23
3.2.2 La ToM o mentalización .....	24
3.3 El Funcionamiento Social en el Trastorno Bipolar.....	29
3.4 Estudios con familiares.....	32
3.5 Resumen del marco teórico.....	33
4 Proyecto de Investigación.....	34
4.1 Artículo 1: Papel de las variables clínicas el rendimiento neurocognitivo .....	37
4.2 Artículo 2: Estudio sobre la capacidad de mentalización en pacientes bipolares y en familiares de primer grado.....	55
4.3 Artículo 3: Estudio de los factores asociados al déficit en el funcionamiento social en el Trastorno Bipolar .....	78
4.4 Otros resultados .....	104
5 Discusión .....	108

5.1	Variables sociodemográficas en los dos estudios del proyecto. ....	110
5.2	Variables clínicas en los dos estudios del proyecto. ....	111
5.3	El Funcionamiento Neurocognitivo, La Cognición Social y el Funcionamiento Social en el TB .....	113
5.3.1	El Funcionamiento Neurocognitivo.....	113
5.3.2	La ToM .....	114
5.3.3	El Funcionamiento Social .....	117
5.3.4	Estudio con familiares de primer grado sanos. ....	120
5.4	Limitaciones.....	122
6	Conclusiones .....	124
6.1	Consideraciones finales .....	127
7	Referencias Bibliográficas .....	128

---

# 1 Estructura de la Tesis

---

Este trabajo está dividido en cinco apartados:

1. Los objetivos y las hipótesis del proyecto.
2. El marco teórico. Aquí se reúnen y revisan las investigaciones previas realizadas sobre Neurocognición, Cognición Social (CS) y Funcionamiento Social (FS) en el Trastorno Bipolar (TB). Esta revisión pone en evidencia las discrepancias existentes en la literatura actual, tanto en si la CS está afectada en el TB, como si este déficit, en caso que exista, está ligado al déficit cognitivo o es un rasgo independiente en el TB. Asimismo se realiza una revisión del FS en el TB y los factores de riesgo relacionados mostrando que el FS está relacionado con algunas variables sociodemográficas y con déficits en la neurocognición pero hay datos contradictorios respecto su relación con la cognición social. Y finalmente, se realiza una breve revisión de los escasos estudios realizados en población con elevada carga genética (familiares de primer grado) que nos plantea si el déficit cognitivo o las alteraciones en CS pueden ser características de rasgo del trastorno.
3. Los artículos sometidos a publicación. Aquí se describe el proyecto de investigación incluyendo los objetivos, hipótesis, un resumen del proceso de elaboración de cada uno de los trabajos realizados, y se detallan los hallazgos obtenidos en el contexto de la tesis. Los resultados sometidos a publicación aparecen en formato de artículo científico.
4. La Discusión general y la Conclusión. En este apartado se integran los resultados de los estudios y se comparan con la literatura publicada.
5. Las referencias bibliográficas.



---

## **2 Objetivos e Hipótesis**

---

## 2.1 Objetivos

El objetivo principal del proyecto es analizar el funcionamiento neurocognitivo, la capacidad de mentalización y el funcionamiento social en una muestra de pacientes bipolares eufímicos y en una muestra de familiares de primer grado sanos.

Para lograr este objetivo se han definido los siguientes objetivos secundarios:

- Estudiar el funcionamiento cognitivo en el TB en comparación con una muestra de controles sanos i analizar si las variables clínicas tienen un impacto en la neurocognición.
- Estudiar la CS en el TB y su relación con el rendimiento cognitivo en comparación con una muestra de controles sanos.
- Analizar el FS en el TB y si muestra relación con el funcionamiento cognitivo y con la CS.
- Comparar los resultados de las pruebas clásicas de evaluación de la ToM con otras pruebas novedosas, naturalísticas, más complejas y sensibles que puedan ayudar a distinguir con más precisión las alteraciones en mentalización en los pacientes bipolares.
- Estudiar una muestra de familiares de primer grado sanos de pacientes bipolares y analizar si la neurocognición, la CS y el FS son características de rasgo del TB.

## 2.2 Hipótesis

Por cada uno de los objetivos anteriormente descritos se han propuesto las siguientes hipótesis:

- El grupo de pacientes bipolares presentaran peor puntuación en las evaluaciones neurocognitivas en comparación con el grupo de controles sanos. Además, aquellos pacientes que tengan una evolución del trastorno tórpida (mayor numero de recaídas, mayor número de ingresos, presencia de sintomatología psicótica en las recaídas) presentaran peor resultado neurocognitivo que los que han tenido una mejor evolución.
- Los pacientes bipolares mostraran peor resultado en las escalas de evaluación de la CS en comparación con el grupo de controles sanos y el resultado en las pruebas neurocognitivas se relacionará con la CS en el sentido de que a peor rendimiento cognitivo peor CS.
- El grupo de pacientes presentará peor FS que el grupo control y los resultados en neurocognición se relacionaran con los resultados en el funcionamiento social, en el sentido de que cuando empeoren los primeros empeoraran los segundos.
- Las pruebas más sensibles y naturalísticas detectaran mejor las diferencias en la capacidad de mentalización entre los tres grupos de estudio.

- El grupo de familiares presentará peor resultado en las pruebas de neurocognición, CS y funcionalidad que el grupo control, pero mejor resultado que el grupo de pacientes.

---

## **3 Marco Teórico**

---

### **3.1 El Funcionamiento Neurocognitivo en el TB**

Tradicionalmente se había creído que los pacientes diagnosticados de un trastorno bipolar experimentaban una recuperación clínica completa entre los episodios agudos y no padecían una afectación en las funciones cognitivas, a diferencia de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Sin embargo, en la última década del siglo XX y sobretodo la primera del siglo XXI ha habido un aumento importante del número de estudios que han demostrado que esas suposiciones eran erróneas.

Uno de los primeros objetivos de los investigadores fue estudiar el rendimiento neurocognitivo en los pacientes bipolares y, en la actualidad, existe una amplia evidencia de que estos pacientes presentan déficits cognitivos persistentes incluso en las fases de eutimia (Robinson et al., 2006; Bora et al., 2010; Mann-Wrobel, Carreno, & Dickinson, 2011). Aún así, existen datos contradictorios en cuanto a los dominios neurocognitivos que se ven afectados.

Por un lado, Robinson et al. (2006) y Bora et al. (2010) encuentran en sus meta-análisis que las áreas de atención, aprendizaje y memoria verbal, y funciones ejecutivas son las más alteradas y, en cambio, en el meta-análisis realizado por Mann-Wrobel et al. (2011) aparecen todas las áreas evaluadas con un mismo nivel de alteración.

Seguidamente se muestra una descripción de los principales dominios cognitivos alterados en el TB:

- **Aprendizaje Verbal y Memoria:**

El aprendizaje y la memoria verbal inmediata se suelen evaluar con listados de palabras que deben repetirse y aprenderse. Los test más utilizados son el California Verbal Learning Test (CVLT; Delis, Freeland, Kramer, & Kaplan, 1988) y el Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT; Rey, 1964). Actualmente los hallazgos apuntan a un déficit entre moderado y grave tanto en pacientes agudos como eutímicos (Robinson et al., 2006; Arts, Jabben, Krabbendam, & van Os, 2008; Kurtz & Gerraty, 2009; Mann-Wrobel et al., 2011).

- **Atención sostenida**

Se trata de una función relevante para el funcionamiento general del individuo dado que la mayoría de actividades requieren de un determinado nivel sostenido de atención.

La atención sostenida o memoria de trabajo se suele evaluar con la tarea de dígitos (Wechsler, 1955). Thompson et al. (2007) en un estudio sobre la memoria de trabajo en pacientes bipolares eutímicos observa que los pacientes podían recordar menos dígitos que los controles cuando les era solicitada la repetición en forma inversa, pero la repetición directa no parecía presentar diferencias significativas con el desempeño normal. Pese a esto en su meta-análisis Mann-Wrobel et al. (2011) encuentran alteración en los dos aspectos de la tarea. Otra prueba muy utilizada para evaluar esta función es el Continuous

Performance Test (CPT; Kurtz, 2001). La atención sostenida es una de las funciones que cuenta con más consenso en cuanto a su alteración en el trastorno bipolar. En los meta-análisis de Arts et al. (2008) y en el de Bora et al. (2009) aparece una afectación con una diferencia importante respecto a los controles sanos, en cambio, en el realizado por Robinson et al. (2006) y el de Kurtz & Gerraty (2009) la alteración aparece entre moderada y leve.

- **Velocidad de Procesamiento**

La velocidad de procesamiento es evaluada mediante la parte A del Trail Making Test (TMT; Reitan, 1958) o con el Digit Symbol Substitution Test (DSST; Wechsler, 1955). Los meta-análisis revisados observan un deterioro en pacientes bipolares eutímicos entre moderado (Robinson et al., 2006; Arts et al., 2008; Kurtz & Gerraty, 2009; Mann-Wrobel et al., 2011) y elevado (Bora et al., 2009).

- **Funciones Ejecutivas**

Las funciones ejecutivas son los procesos cognitivos implicados en “qué hacer” y “cómo hacerlo”, es decir, se ocupan de la planificación, organización, secuenciación y supervisión de tareas.

Estas funciones se suelen evaluar con el Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Heaton, 1981), el Stroop Color-Word interference (Stroop; Golden 1978) y el Trailmaking Test part B (TMT-B; Reitan, 1958).

Muchos estudios indican la evidencia de disfuncionalidad en flexibilidad



mental y abstracción en el TB (Robinson et al., 2006). Así, Bonnín et al. (2014) en un estudio con 85 pacientes bipolares eutímicos destacan las alteraciones en flexibilidad mental y su importante relación con un mal funcionamiento ocupacional en estos pacientes. Mann-Wrobel et al. (2011) en su meta-análisis describen que los pacientes bipolares presentan un déficit generalizado de las funciones ejecutivas y señalan que la alteración es mayor en aquellos pacientes que presentan una evolución clínica torpida, los cuales realizan peor los test WCST y TMT-B en comparación con los pacientes de mejor evolución clínica. En cambio, en otro meta-análisis Bora et al. (2010) observan que los pacientes bipolares tienen más dificultades para realizar el test Stroop.

Todos estos déficits descritos tienen un importante impacto en el funcionamiento de los pacientes (Caletti et al., 2013), siendo así de especial interés detectar si existen factores de riesgo que predisponen a un peor funcionamiento neurocognitivo.

La evolución clínica es uno de los factores que se ha estudiado su relación con el déficit neurocognitivo. En este sentido, Mann-Wrobel et al. (2011) en un meta análisis donde analiza estudios sobre la neurocognición en pacientes eutímicos, encuentra una relación moderada entre el déficit neurocognitivo y una mayor duración de la enfermedad y un peor curso clínico. Un mayor número de recaídas en fase maníaca también se ha relacionado con un peor rendimiento neurocognitivo en el TB (Dittmann et al., 2008; Rosa, Reinares, et al., 2009). Martínez-Aran et al. (2008) indica el impacto de los

síntomas psicóticos en la neurocognición, principalmente en la memoria y en las funciones ejecutivas. Este último dato se refuerza en un estudio meta-analítico de Bora et al. (2010) donde los autores detectan que aquellos pacientes que padecen un trastorno afectivo y que presentan síntomas psicóticos, independientemente del diagnóstico (trastorno depresivo unipolar con síntomas psicóticos o trastorno bipolar), obtienen un peor rendimiento cognitivo en comparación con los pacientes que no tienen síntomas psicóticos.

Pese a esto, se trata de una cuestión controvertida ya que algunos autores hallan que los déficits neurocognitivos en el TB no guardan relación con los síntomas psicóticos (Brissos, Dias, Soeiro-de-Souza, Balanzá-Martínez, & Kapczinski, 2011; Lahera et al., 2008; Sheffield, Williams, Cohen, & Heckers, 2012).

Finalmente, algunos estudios indican que en muchos pacientes persisten síntomas subclínicos depresivos que interfieren de forma importante en la recuperación neuropsicológica y funcional (Bonnín et al., 2010; Gitlin, Mintz, Sokolski, Hammen, & Altshuler, 2011; Torrent et al., 2012).

Dada la consistencia de los hallazgos en relación al déficit cognitivo en el TB y su persistencia en fases de eutimia, diferentes investigadores han propuesto que los déficits neurocognitivos se consideren como un endofenotipo del TB (Ferrier & Thompson, 2002; Goswami et al., 2006; Robinson et al., 2006; Tabarés-Seisdedos et al., 2008) y gracias al estudio de familiares de primer grado de pacientes bipolares se ha podido aportar más información a este respecto. Así, Arts et al. (2008) realizó un meta-análisis incluyendo 28 estudios sobre déficit cognitivo en pacientes bipolares eutímicos y 14 estudios sobre

déficit cognitivo en familiares de primer grado. El resultado de este meta-análisis mostró que los familiares de primer grado presentaban peor rendimiento cognitivo en todos los dominios evaluados que los controles sanos, siendo las diferencias pequeñas aunque especialmente significativas en memoria verbal y funciones ejecutivas.

Así mismo, Bora, Yucel, y Pantelis (2009) elaboraron también un meta-análisis que incluyó 45 estudios con 1423 pacientes bipolares eutímicos y 17 estudios con 443 familiares de primer grado de pacientes bipolares. Los autores describieron que tanto pacientes como familiares coincidían en mostrar alteraciones en funciones ejecutivas, memoria verbal y atención sostenida y propusieron que estos 3 dominios podrían ser candidatos a endofenotipos cognitivos.

### **3.1.1 El efecto del Tratamiento Farmacológico en la neurocognición**

Dado que la mayoría de los pacientes bipolares, aun en estado de remisión, se encuentran bajo tratamiento farmacológico, no es posible todavía determinar con certeza la afectación de estos tratamientos en los déficits neurocognitivos, funcionales o de CS evaluados en los estudios. Los estabilizadores del ánimo son los fármacos más comúnmente utilizados en el TB, de entre ellos las sales de litio y el valproato son los eutimizantes de primera elección. Goldberg & Chengappa (2009) en su revisión sobre el impacto del tratamiento farmacológico en la neurocognición observan que el

tratamiento con carbonato de litio causa enlentecimiento psicomotor, afectación de la memoria de corto y largo plazo, disminución del tiempo de reacción y disminución de la fluencia verbal. Estos datos son discutidos por los observados por Wingo et al. (2009) que en su meta-análisis sobre los efectos del litio en el rendimiento cognitivo encuentran una afectación mínima del litio en la cognición. En este sentido López-Jaramillo et al. (2010) compararon pacientes bipolares tipo I, eutímicos, en tratamiento con litio con pacientes bipolares tipo I, eutímicos, sin tratamiento farmacológico y con un grupo de control de sujetos sanos y observaron que los pacientes bipolares tenían un rendimiento significativamente menor que los controles sanos independientemente de si recibían tratamiento con litio o no. Además, existen estudios que indican la función protectora del litio del déficit neurocognitivo, como la investigación de Tan et al. (2010) donde los autores describen que el litio puede ser un tratamiento prometedor para prevenir el déficit cognitivo.

En cuanto al ácido valpróico, Goldberg & Chengappa (2009) indican que este tratamiento se relaciona con una moderada afectación de la atención, una moderada afectación de la memoria de corto y largo plazo, un retardo en el tiempo de decisión y un enlentecimiento psicomotor. Según esta revisión, otros fármacos eutimizantes como la lamotrigina o la carbamazepina carecen de suficiente investigación aunque parecen tener pocos efectos sobre la función cognitiva.

En relación a los fármacos antidepresivos no se han encontrado evidencias de afectación cognitiva en el tratamiento con los ISRS, los ISRN, los IMAO o el bupropion. En cambio, sí se encuentra una afectación de la función

cognitiva con el tratamiento con antidepresivos tricíclicos relacionado con el efecto anticolinérgico (Goldberg & Chengappa, 2009).

Los antipsicóticos atípicos suelen ser también parte del tratamiento habitual de los pacientes bipolares, especialmente para tratar las fases de manía. Goldberg & Chengappa (2009) en su revisión no encontraron evidencias de déficit cognitivo relacionado con el tratamiento con antipsicóticos atípicos, aunque sí señalaron que algunos estudios apuntaban hacia una afectación de las funciones ejecutivas. Bora et al. (2006) estudiaron el efecto de los fármacos antipsicóticos atípicos en la ToM y observaron que esta función mejoraba con la administración de estos fármacos. Pese a esto, Torrent et al. (2011) en un estudio donde comparaban pacientes bipolares tratados con antipsicóticos atípicos (quetiapina, risperidona y olanzapina) con pacientes sin tratamiento y con un grupo control de sujetos sanos, encontraron que todos los pacientes bipolares mostraban un peor rendimiento cognitivo que los controles sanos, y que además, los tratados con antipsicóticos presentaban peor rendimiento que los que no tenían este tratamiento. De los tres antipsicóticos del estudio, la quetiapina fue la que menos impacto produjo en el rendimiento cognitivo.

Los efectos de los psicofármacos en el rendimiento neurocognitivo todavía es un tema pendiente de resolver, y más aún, los posibles efectos en el funcionamiento social y la CS. Aunque probablemente, como indica Vieta (2009), ninguno de los psicofármacos está libre de algún efecto no deseado en la cognición, ya sea por efectos anticolinérgicos, sedantes o extrapiramidales.

## 3.2 La Cognición Social

La CS ha sido ampliamente estudiada desde finales del siglo XX y con más impulso desde principio del XXI. La proliferación de investigaciones y artículos sobre esta cuestión provocó de forma inevitable múltiples concepciones y definiciones del término.

Es en el año 2003 cuando se obtiene una definición consensuada de la CS y de las subcapacidades que la conforman en el ámbito de la psicopatología, gracias al proyecto MATRICS, el cual tenía como objetivo unificar la investigación en la medición y en el tratamiento de la cognición en esquizofrenia (Green et al., 2008).

Fruto de ese esfuerzo se definió la CS como una amplia gama de habilidades que nos permiten percibir, interpretar y procesar los estímulos sociales, y que guían las interacciones sociales. La CS se compone de diferentes subfunciones: **el Conocimiento Social** que hace referencia a la comprensión de las situaciones sociales teóricas (por ejemplo, la comprensión de los contextos sociales, las normas sociales, los objetivos sociales o de lo que se espera en diferentes situaciones sociales), **la Percepción Social** que es la capacidad de identificar el contexto social, los roles sociales y las normas sociales, de procesar información verbal y/o no verbal y hacer inferencias sobre situaciones sociales ambiguas o complejas, **el Estilo Atribucional** que se define como la tendencia a atribuir los acontecimientos positivos o negativos a causas internas o externas, **el Procesamiento de las Emociones y la Teoría de la mente (ToM) o Mentalización** (Green et al., 2008). Describiremos más

ampliamente los dos últimos constructos dada la especial relevancia que los estudios sobre CS en el TB les han dado.

### **3.2.1 El Procesamiento de las emociones**

Se refiere a nuestra capacidad de percibir, reconocer, comprender y expresar los estados emocionales. Esta función es importante para una adecuada competencia social dado que se considera que la percepción de las emociones es el primer paso para responder a las emociones de otros de una manera adaptativa (Salovey & Daisy, 2005). Las tareas más habitualmente utilizadas en la investigación en el TB son los estímulos creados por Ekman y Friesen (1976), que consisten en el reconocimiento facial de las expresiones emocionales básicas, como la felicidad, la tristeza, la ira, el asco, el miedo y la sorpresa. Los estudios más recientes indican que existen alteraciones en el TB, así por ejemplo, Benito et al. (2013) realizaron un estudio con 48 pacientes bipolares eutímicos y 48 controles sanos a los cuales evaluaron con pruebas de reconocimiento, identificación y discriminación de las emociones, y observaron que el grupo de pacientes bipolares puntuaba significativamente peor en todas las pruebas en comparación con los controles. En otro estudio, Yalcin-Siedentopf et al. (2014) comparan una muestra de pacientes esquizofrénicos con una muestra de pacientes bipolares y con una muestra de controles sanos, a los que evalúan con una prueba de reconocimiento de las emociones (enfado, asco, tristeza y felicidad). Los autores describen que los pacientes esquizofrénicos obtienen peor resultado en las cuatro expresiones emocionales evaluadas en comparación con los controles, en cambio, los

pacientes bipolares únicamente se diferencian de los controles en un peor reconocimiento del asco y de la felicidad. Finalmente, Van Rheezen & Rossell (2014) estudian el procesamiento de las emociones faciales en una muestra de 50 pacientes bipolares eutímicos y 52 controles sanos y encuentran alteraciones leves pero estadísticamente significativas en el grupo de pacientes respecto a los controles sanos en todas las tareas utilizadas.

### **3.2.2 La ToM o mentalización**

Es una función que se refiere a nuestra capacidad de inferir el estado mental (creencias, intenciones, deseos, emociones) de otra persona o personaje basándose en la información sobre la persona y en el contexto en que esa persona se encuentra. El término ToM fue introducido por Premack y Woodruff (1978), en una publicación titulada: ¿Posee el chimpancé una teoría de mente? en la que los autores examinaban la posibilidad de que el chimpancé tuviera la capacidad de atribuir estados mentales a otros miembros de la especie, y definieron el término como la capacidad cognitiva para comprender y predecir las intenciones, las creencias y la conducta de otras personas. Diferentes tipos de instrumentos se han utilizado para evaluar este amplio constructo en pacientes con TB. Las formas de evaluación de la mentalización más comunes son las tareas de falsa-creencia (Frith & Corcoran, 1996), que evalúan la capacidad de comprender que otros puedan tener creencias que son diferentes de la realidad (falsa creencia de primer orden). En una versión más compleja, se pide a los sujetos inferir la falsa creencia de un



personaje sobre la creencia de un segundo personaje (falsas creencias de segundo orden).

El Faux Pas Test (Stone, Baron-Cohen, & Knight, 1998) es otra medida común de evaluación de las habilidades de mentalización. Esta tarea consiste en una serie de historias que pueden o no contener una metedura de pata en un contexto social (uno de los personajes dice algo que sería mejor no decir). Después de leer cada historia, se le pide a los sujetos si se dijo algo inapropiado y si es así por qué.

Por último, la tarea hinting task (Corcoran, Mercer, & Frith, 1995) es otra medida frecuente de la ToM, y mide la capacidad para interpretar el lenguaje insinuado o indirecto. Se compone de 10 viñetas donde un personaje insinúa algo a otro personaje, y se pide al sujeto que identifique dichas insinuaciones. En los últimos años se han diseñado medidas de evaluación de la mentalización más sensibles a los déficits más sutiles, como la comprensión de estados mentales complejos, la ironía y el doble sentido. Es el caso de la Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC; Dziobek et al., 2006) que cuenta con una adaptación española (Lahera et al., 2014). Se trata de una prueba de evaluación que cuenta con tareas que combinan los canales auditivo, verbal y emocional. El sujeto observa una película donde aparecen 4 personajes en una situación habitual en la vida real y se le pregunta sobre aspectos complejos de mentalización, pero también se ven comprometidos otros aspectos de la cognición social como la percepción emocional.

Los primeros estudios sobre el funcionamiento de la ToM en los trastornos psiquiátricos tuvieron como diana los trastornos del desarrollo como

el autismo y diferentes autores como Baron-Cohen (2001) describieron profundos déficits en esas patologías.

En el ámbito de la esquizofrenia, Brüne et al. (2005), en una revisión de la literatura que incluyó 23 estudios con 380 pacientes esquizofrénicos, observaron que estos pacientes mostraban un severo déficit en ToM. También Harrington, Siegert, & McClure, (2005) encuentran en su meta-análisis, el cual incluye 30 estudios, que los pacientes esquizofrénicos presentaban alteraciones importantes de la ToM en comparación con los controles sanos.

En cambio, los resultados de la evaluación de la ToM en el TB son contradictorios. Por un lado, hay investigaciones como la de Donohoe et al. (2012) que estudiaron la ToM en pacientes esquizofrénicos, bipolares eutímicos y controles sanos, mediante la prueba Hinting Task, y encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de esquizofrenia y el grupo control. En cambio, el grupo de pacientes bipolares obtuvo una puntuación intermedia entre ambos sin mostrar diferencias estadísticamente significativas. Kerr et al. (2003) tampoco encontraron déficits en ToM en pacientes con trastorno bipolar eutímicos después de evaluarlos con las tareas de falsas creencias de primer y segundo orden, aunque sí indicaron la existencia de déficits en fases depresivas y en fases de manía. Olley et al. (2005) describieron que los pacientes bipolares realizaban peor las tareas de mentalización con componentes verbales y obtenían un resultado similar a los controles en aquellas tareas donde predominaban los componentes no verbales.

Por otro lado, otros investigadores como Inoue et al. (2004) y Wolf et al. (2010) describieron que los pacientes bipolares eutímicos presentaban peor rendimiento en las pruebas de falsas creencias de segundo orden. Así mismo, Bora et al (2005) encontraron afectación de la ToM en pacientes bipolares eutímicos evaluados con la Hinting Task.

Shamay-Tsoory et al. (2007) han propuesto la división de la ToM en dos componentes, el cognitivo y el afectivo. La ToM cognitiva se refiere a la habilidad para hacer inferencias con respecto a las creencias de otras personas, y la ToM afectiva se refiere a la habilidad para hacer inferencias con respecto a las emociones de otros. Estos autores indican que existen déficits en ambos componentes de la ToM en los pacientes bipolares, siendo más marcados en el caso de la ToM cognitiva que en la ToM emocional. Los autores explican estos resultados planteando que la ToM cognitiva depende del funcionamiento de la corteza prefrontal ventromedial, área en la que ha sido reportado un funcionamiento deficitario en pacientes con TB (Mur, Portella, Martínez-Arán, Pifarré, & Vieta, 2007). En este sentido Montag et al. (2010), utilizando la prueba MASC, también encontraron que la ToM cognitiva se halla alterada de forma pronunciada en el TB, pero no la ToM emocional.

En un reciente meta-análisis, los autores analizaron 20 estudios sobre cognición social en pacientes bipolares observando la existencia de déficits, aunque señalaron que los resultados no fueron concluyentes por la diversidad de pruebas de evaluación, la dificultad de controlar el efecto de los diferentes tratamientos farmacológicos y por la presencia de síntomas subclínicos.

Además, advirtieron sobre la relación entre los déficits cognitivos y los déficits en cognición social (Samamé, Martino, & Strejilevich, 2012).

Seguidamente, en la tabla 1, se muestra una revisión de los últimos estudios sobre la capacidad de mentalización en el TB, las pruebas utilizadas y los resultados obtenidos.

Tabla 1

Autores	n	Pruebas Utilizadas	Resultado
Kerr et al. 2003	48pb/15cs	Falsas creencias de primer y segundo orden	Alteraciones presentes en los pacientes cuando están en fase de manía o depresión, no alteración en eutimia
Inoue et al. 2004	16pb/50cs	Falsas creencias de primer y segundo orden	Alteración en los pacientes bipolares cuando se evaluaron con las falsas creencias de 2º orden
Bora et al. 2005	43pb/30cs	Hinting task	Alteración en los pacientes bipolares
Olley et al. 2005	15pb/13cs	Falsas creencias de segundo orden	Alteración en los pacientes bipolares cuando se evaluaba con test verbal, no cuando se evaluaba con test visual
Lahera et al. 2008	75pb/48cs	Historias de Happé	Pacientes bipolares peor ToM que controles sanos
Shamay-Tsoory et al. 2009	19 pb/19cs	Faux Pas	Alteración de la ToM en el grupo de pacientes. Peor rendimiento de la ToM cognitiva que de la ToM emocional.
Montag et al. 2010	29pb/29cs	MASC	Alteración en pacientes bipolares de la ToM cognitiva.
Wolf et al. 2010	33pb/29cs 11pb en eutímicos.	Falsas creencias de 1er y 2do orden	Alteración de la ToM tanto en pacientes eutímicos como en pacientes en fase depresiva o de manía.
Martino et al. 2011	81pb/34cs	Faux Pas	Alteración en los pacientes bipolares

pb= pacientes bipolares; cs= controles sanos; Algunos datos de esta tabla se han extraído de Samamé et al. (2012)

### 3.3 El Funcionamiento Social en el Trastorno Bipolar

Podemos definir la funcionalidad como la capacidad de llevar a cabo de manera óptima tareas y actividades asociadas a los diversos dominios vitales. Se trata de un concepto amplio que incluye distintas habilidades, entre ellas el poder relacionarse con otros social y sentimentalmente, la capacidad de ser autónomo, de trabajar, estudiar y de participar en actividades recreativas (Rosa et al., 2007).

Según una estimación de la Organización Mundial de la Salud, el TB puede llegar a ser la quinta causa de incapacidad en personas de entre 15 a 44 años de edad. (World Health Organization, 2001).

Como ya hemos revisado anteriormente, el TB se caracteriza, además de por una alteración afectiva, por un deterioro cognitivo y un déficit en CS. Otra característica muy estudiada desde hace unos años es la dificultad en el funcionamiento psicosocial y ocupacional (Martinez-Aran et al., 2007; Sanchez-Moreno et al., 2009). Actualmente, muchas de las publicaciones y estudios sobre TB se han focalizado en entender las causas de los déficits en el funcionamiento de los pacientes bipolares.

Tradicionalmente, la sintomatología clínica se ha considerado uno de los factores predictores más relevantes del funcionamiento psicosocial en el TB. Los síntomas subdepresivos residuales se encuentran a menudo en pacientes bipolares (Vieta et al., 2010; Bonnín et al., 2012) y esta sintomatología depresiva parece exacerbar las dificultades psicosociales de los pacientes (Rheenen & Rossell, 2014). Sin embargo, algunos estudios indican que, incluso cuando mejoran los síntomas depresivos, permanecen ciertas dificultades en el

desarrollo psicosocial (Tabarés-Seisdedos et al., 2008; Bonnín et al., 2010; Wingo, Baldessarini, Holtzheimer, & Harvey, 2010), lo que llevó a estudiar otros factores implicados en la disfuncionalidad en el TB.

El déficit neurocognitivo también se ha asociado con el pobre funcionamiento psicosocial en pacientes bipolares eutímicos y ha demostrado ser un buen predictor de este (Sanchez-Moreno et al., 2009; Bonnín et al., 2010; Burdick, Goldberg, & Harrow, 2010). En una revisión de estudios que analizaba la relación entre rendimiento neurocognitivo y funcionamiento psicosocial realizada por Wingo et al. (2010), donde se controlaron variables sociodemográficas y clínicas, se encontró que el déficit neurocognitivo se relacionaba con un ajuste psicosocial deficiente.

Así mismo, se ha observado cómo la neurocognición predice la funcionalidad en otras áreas del funcionamiento como es la ocupacional (Bonnín et al., 2010; Bearden et al., 2011). En este sentido, Tse et al. (2014) han realizado un meta-análisis, incluyendo 22 estudios sobre la ocupación laboral en el TB y 6301 pacientes bipolares, donde encontraron que un mejor rendimiento cognitivo favorecía la reinserción ocupacional de los pacientes.

En cuanto a la funciones cognitivas implicadas en la disfuncionalidad parece que los déficits en la memoria verbal (Bonnín et al., 2010; Tse et al., 2014) y en las funciones ejecutivas (Bonnín et al., 2014; Miguélez-Pan, Pousa, Cobo, & Duño, 2014) son los principales causantes del efecto.

Sin embargo, la varianza de la disfuncionalidad social explicada por los déficits en la neurocognición difiere entre los estudios (Martinez-Aran et al., 2007; Martino et al., 2008) y dado que el TB es un trastorno complejo, es

probable que otras características básicas en su perfil fenomenológico puedan también contribuir a la disfunción psicosocial. Por ejemplo, tal y como se ha comentado anteriormente en este trabajo, se han documentado dificultades de los pacientes bipolares en los procesos de cognición social, que incluyen la percepción de las emociones y la ToM. En este sentido, las dificultades en el reconocimiento de las expresiones faciales se ha observado que predicen un peor FS, tanto en población general (Corden, Critchley, Skuse, & Dolan, 2006) como en estudios con pacientes esquizofrénicos (Addington, Saeedi, & Addington, 2006). Y de hecho, los estudios en el ámbito de la esquizofrenia sugieren que la CS podría ser una variable mediadora entre la neurocognición y el FS (Brekke, Kay, Lee, & Green, 2005).

En el TB también se encuentran resultados similares, por ejemplo, Fulford et al. (2013), en un estudio con 42 pacientes bipolares tipo I eutímicos, encontraron que alteraciones en percepción emocional se relacionaban con peor calidad de vida. Y del mismo modo Martino et al., (2011) encontraron que tanto la PE como la ToM se relacionaban con el funcionamiento psicosocial en un estudio con 81 pacientes bipolares eutímicos.

Así, tanto las variables clínicas, como la CS y el funcionamiento neurocognitivo se muestran como potentes predictores del funcionamiento psicosocial en el TB. Además, tal y como hemos ido revisando, estos tres factores muestran fuertes interrelaciones e interdependencias aumentando la complejidad del estudio de su implicación en la funcionalidad. Es necesario un mayor número de estudios que analicen esta cuestión y mejorar así nuestra

comprensión del déficit funcional para poder desarrollar mejores programas de prevención y tratamientos para el TB.

### **3.4 Estudios con familiares**

Como se ha revisado en los puntos anteriores, los sujetos con TB muestran déficits en el funcionamiento neurocognitivo y en la CS aún en periodos de eutimia. Estos resultados podrían indicar un posible efecto de rasgo y considerarse el deterioro cognitivo y las alteraciones de la CS como marcadores endofenotípicos, pero es necesario estudiar a población con carga genética para el TB para poder mejorar nuestro conocimiento de este aspecto.

Es por ello que es importante el estudio de familiares de pacientes pero en la actualidad existen muy pocos estudios que incluyan este tipo de sujetos.

En cuanto a la neurocognición existe cierta evidencia de que los familiares de primer grado (FPG) presentan una leve disfunción neurocognitiva. Arts et al. (2008) en un meta-análisis encontraron que los FPG presentaban leves pero consistentes alteraciones en las funciones ejecutivas y en la memoria verbal. Resultados similares encontraron Balanzá-Martínez et al. (2008) en una revisión de estudios con FPG de pacientes con TB, donde los familiares mostraban alteraciones leves de la memoria verbal y del aprendizaje verbal.

Finalmente, el estudio de la CS en FPG de pacientes con TB es todavía más escaso que el estudio de neurocognición. En la esquizofrenia Lavoie et al. (2013) han realizado un meta-análisis incluyendo 29 estudios que evaluaban la



CS en FPG sanos. De estos 29 estudios 11 evaluaban la ToM, 20 el procesamiento emocional y 2 la percepción social. Los autores encontraron peor rendimiento en los familiares de primer grado en comparación con controles sanos en las tres áreas de la CS.

Reynolds, Van Rheenen, & Rossell (2014) han publicado recientemente un estudio que incluye 20 FPG de TB y 20 controles sanos donde encuentran que los familiares presentan alteraciones en la ToM cuando ésta es evaluada con pruebas de componente verbal.

### **3.5 Resumen del marco teórico**

Tal y como se ha ido revisando en este marco teórico, el TB es un trastorno que va más allá de las alteraciones afectivas y los pacientes bipolares presentan déficits neurocognitivos evidentes que parecen tener un impacto en su funcionalidad.

Así mismo, cada vez más investigadores describen déficits sutiles en CS en los pacientes bipolares pero, en este caso, no es tan clara la relación de este déficit con la funcionalidad. Además, está todavía por resolver si la alteración de la CS está ligada al déficit neurocognitivo o es una entidad por si sola. En este sentido, son escasos los estudios existentes con familiares que pueden ayudar a entender mejor la CS en el TB.

---

## **4 Proyecto de Investigación**

---

El Proyecto de Investigación se compone de 2 estudios:

- El primer estudio pretendía analizar si el déficit cognitivo de pacientes bipolares eutímicos estaba relacionado con la evolución clínica de estos. Las hipótesis de trabajo fueron que aquellos pacientes con mayor número de recaídas en general, y principalmente en fase maníaca obtendrían peor resultado en las valoraciones neurocognitivas. También se hipotetizó que aquellos pacientes con una historia de mayor recaídas con síntomas psicóticos presentarían peor rendimiento neurocognitivo. Para llevar a cabo este estudio se reclutaron 26 pacientes bipolares, en un periodo de eutimia de como mínimo 1 mes, del Centro de Salud Mental del Consorci Hospitalari de Vic. El estudio obtuvo el permiso del Comité de Ética Asistencial de la institución. Se evaluó el rendimiento neurocognitivo de los 26 pacientes y se recogió la información clínica necesaria para el estudio de los historiales de los pacientes. Los resultados de este estudio se han sometido a publicación y se presentan en formato de artículo en el apartado 4.1.
- El segundo estudio tenía como objetivos estudiar la cognición social en una muestra de pacientes bipolares eutímicos y en una muestra de familiares de primer grado. Así mismo, pretendía analizar el nivel de funcionamiento social de ambos grupos y observar las interrelaciones entre la cognición social y el funcionamiento social. Por último, nos propusimos comparar diferentes pruebas de evaluación de la CS con la finalidad de observar si aquellas más complejas y naturalísticas

resultaban más útiles para el estudio de la CS en pacientes bipolares (presumiblemente con déficits más sutiles). Para realizar este estudio se reclutó una muestra de 31 pacientes bipolares eutímicos, 18 familiares de primer grado sanos y 31 controles sanos. Los pacientes asistían al Centro de Salud Mental del Consorci Hospitalari de Vic y el estudio obtuvo el permiso del Comité de Ética Asistencial de la institución. Se evaluaron los tres grupos del estudio a con test neuropsicológicos, pruebas de CS y test de Funcionamiento Social. También se recogieron las variables de evolución clínica de los historiales de los pacientes bipolares. Los resultados de este estudio se han sometido a publicación en 2 artículos y se presentan aquí en los apartados 4.2 y 4.3. Además una parte de los resultados se han presentado en una comunicación tipo póster en el XVI World Congress of Psychiatry celebrado en Madrid el 14 de septiembre de 2014.

Santos J.M., Comes A., Pousa E., Soto E., Magem M., Arrufat F.X., Obiols J.E., *Social Cognition impairments in Bipolar Disorder. Impact of Clinical Variables.* XVI World Congress of Psychiatry. Madrid (Septiembre 2014). Doi: 10.3252/pso.eu.16wpa.2014

## 4.1 Artículo 1: Papel de las variables clínicas el rendimiento neurocognitivo

### Impact of clinical variables in cognitive function in euthymic bipolar patients

Josep M Santos<sup>1,2</sup>, Estel Soto<sup>2</sup>, Francesc X Arrufat<sup>2</sup>, Pere Roura<sup>2</sup>, Esther Pousa<sup>1,3</sup>, Jordi E Obiols<sup>1</sup>

1 Department of Clinical and Health Psychology, Autonomous University of Barcelona, Bellaterra, Spain.

2 Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, Consorci Hospitalari de Vic, Barcelona, Spain.

3 Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, Corporació Sanitària Parc Taulí, Barcelona, Spain.

#### Abstract

##### Introduction

Many studies have reported cognitive deterioration in patients with bipolar disorder, even in euthymic phases. The objective of this study was to analyze the involvement of several clinical variables related to disease evolution (number, type and severity of episodes) in the cognitive dysfunction that is present in type I bipolar disorder.

##### Methodology

The cognitive capacity of a sample of 26 patients with a diagnosis of type I bipolar disorder, who were euthymic at the time of the study, was assessed using the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP) test. Electronic medical records were analyzed to assess each patient's clinical evolution over the previous 5 years.

## Results

Analysis of these data showed a significant negative relationship between two variables, number of acute care unit admissions and of manic episodes, and the mental processing speed of the patients studied.

## Discussion

The results of this study support other authors' reports indicating that a clinical development with many relapses of bipolar disorder, with most episodes occurring in the manic phase, appears to be associated with worse cognitive capacity.

## **Introduction**

It was traditionally thought that patients with a diagnosis of bipolar disorder (BD) experience a full clinical recovery between acute episodes and do not have cognitive impairments, in contrast to patients with a diagnosis of schizophrenia. Nonetheless, at the end of the 20<sup>th</sup> century, and especially at the beginning of the 21<sup>st</sup> century, there has been a major increase in the number of studies that question these suppositions and attempt to deepen our understanding of cognitive functioning in the context of BD.

Several of these studies have established that patients with a diagnosis of BD have cognitive as well as psychosocial difficulties, even during euthymic phases (Martínez-Aran et al., 2000; Young et al., 2006; Robinson & Ferrier, 2008). More recent studies have provided abundant evidence of cognitive deficits in patients with BD that persist during euthymic phases. The most-affected cognitive domains include verbal memory, attention span, processing speed and executive functions (Schouws et al., 2010; Bora et al., 2010; Bonnín et al., 2010; Chaves et al., 2011; Mann-Wrobel et al., 2011).

Researchers have also observed that the recovery of neurocognition predicts better occupational adaptation in patients with BD (Bonnín et al., 2010; Bearden et al., 2011). In a review of literature on the relationship between neurocognitive capacity and psychosocial functioning in studies that controlled for sociodemographic and clinical variables (Wingo et al., 2009), neurocognitive deficit was significantly associated with worse psychosocial adjustment. Therefore, establishing the factors related with cognitive decline in patients with BD would benefit clinical practice and patient outcomes, particularly those with

Type I BD, whose severe mood episodes range from mania to depression.

Clinical evolution is among the factors assessed for associations with neurocognitive capacity in BD. A recent meta-analysis of neurocognition studies focused on euthymic patients reports a moderate association between neurocognitive deficit and clinical evolution (Mann-Wrobel et al., 2011). Several studies have observed that subsyndromal depressive symptoms interfere with neuropsychological and functional recovery (Bonnín et al., 2010; Gitlin et al., 2011; Torrent et al., 2012).

Other authors report that patients with BD who present with symptoms of psychosis have greater neurocognitive dysfunction (Martínez-Arán et al., 2008). A recent meta-analysis indicates that patients with an affective disorder and symptoms of psychosis, independent of their diagnosed depression (unipolar or bipolar), have lower cognitive capacity than patients with no psychotic symptoms (Bora et al., 2010). On the other hand, some authors have found that neurocognitive deficits in patients with BD are unrelated to symptoms of psychosis (Lahera et al., 2008; Brissos et al., 2011; Sheffield, JM., Williams, LE., Cohen, N., Heckers, S., 2012).

Finally, episodes during the manic phase also have been associated with neurocognitive deficit in patients with BD (Ferrier & Thompson, 2002; Dittmann et al., 2008; Vieta et al., 2008; Rosa et al., 2009).

The objective of this study was to evaluate the relationship of selected clinical variables (depressive phases, manic and mixed phases, presence of psychotic symptoms and number of hospitalizations) with neurocognitive capacity in patients with a diagnosis of type I BD in the euthymic phase. Three hypotheses



were tested: first, that patients with a higher number of hospitalizations have a greater degree of cognitive impairment; second, that patients with a higher number of manic episodes have greater cognitive impairment; and third, that patients with a higher number of manic episodes and symptoms of psychosis have greater cognitive impairment.

## **Methodology**

### *Sample*

We selected 26 patients with a diagnosis of type I BD according to DSM-IV TR criteria who attended the Osona Mental Health Center of the Hospital Consortium of Vic, a medium-sized city in Catalonia (northeast Spain) from 2011 through 2012. Included patients had been diagnosed with BD for at least 5 years and were in euthymic phase during the month before study inclusion.

The study was approved by the hospital's research ethics committee and all participants provided signed informed consent.

### *Instruments*

- Young Mania Rating Scale (YMRS), an 11-item instrument used to evaluate a variety of mania symptoms. Based on a selection of symptoms considered indicative of the manic phase of BD, each item has five possible responses that reflect increasing degrees of symptom intensity (Young et al., 1978). The cut-off score considered for euthymia was 5 or lower.

- Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), a 17-item, multiple-use instrument developed to evaluate patients diagnosed with depression. Each item has from three to five possible responses, designed to provide a quantitative assessment of the severity of symptoms (Hamilton, 1960). The cut-off score considered for euthymia was 7 or lower.
- Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP), a brief instrument designed to rapidly detect cognitive deficits in several psychotic and affective disorders. The SCIP has five tests: working memory, verbal learning, verbal learning-delayed, processing speed, and verbal fluency). Each test has a cut-off score to determine the impairment in that specific cognitive domain. Impairment in three or more domains is considered cognitive deficit (Purdon S.E., 2005; Pino et al., 2006). The SCIP has been translated into Spanish (SCIP-S) and validated; the area under the receiver operating characteristic curve for this instrument is 0.92, making it a valuable tool for the evaluation of cognitive function (Rojo et al., 2010).

### *Procedure*

The principal investigator conducted an initial clinical interview and administered the MRS and HRDS instruments to confirm the patient's euthymia status and exclude patients in a clinically unstable phase. The same investigator later assessed the cognitive function of all included patients using the SCIP-S instrument.

Finally, the researchers reviewed the five-year electronic medical records of

study participants and recorded the following sociodemographic and clinical variables: sex, age, education level, socioeconomic status, civil status, living situation, use of toxic substances (drugs and alcohol), treatment with a mood stabilizer, use of a second mood stabilizer, atypical anti-psychotic therapies, non-tricyclic anti-depressant therapies, years of disease evolution, and number of hospitalizations, manic phases, depressive phases, and episodes with psychotic symptoms (hallucinations and delirium) in the preceding 5 years.

### **Statistical analysis**

The SPSS Statistics 20.0 software was used for descriptive analysis of quantitative variables (mean and other summary statistics) and to assess frequency distributions and percentages for qualitative variables.

The chi-squared test was used for bivariate analysis of qualitative variables, Student *t* test for dichotomous quantitative and qualitative variables, and analysis of variance if the analysis involved a non-dichotomous qualitative variable. Non-parametric tests were used to compare quantitative variables with a non-normal distribution (Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis, as appropriate). A *p*-value  $<.05$  was considered significant.

### **Results**

The sociodemographic profile of study participants, detailed in Table 1, can be summarized as a man or woman aged 35 to 45 years with a basic or mid-level education, either employed or receiving a disability pension, married and living with family members.

The clinical profile (Table 2) was that of a patient whose disease had been developing for 15 years, who had experienced mostly depressive episodes and at least one episode with symptoms of psychosis that included hospitalization; the typical patient was free of toxic habits (tobacco and drug use), taking just one mood stabilizer (usually lithium) and other atypical anti-psychotic medications but not anti-depressants.

Participants were divided into two groups based on their neurocognitive (SCIP-S) test scores. The “impaired cognition” group contained those who scored fewer than two points on the SCIP-S assessment; the remaining participants constituted the “normal cognition” group. Patient characteristics were compared between the two groups using the Mann-Whitney U test, including the variables of particular interest: number of total episodes, manic phases, depressive phases, hospitalizations, and episodes with psychotic symptoms. No differences were identified between the groups ( $p < .05$ ).

The scores on each of the five tests were then analyzed independently using the Spearman test. This analysis of the cognitive domains assessed (verbal learning, working memory, verbal fluency, verbal learning-delayed, processing speed) showed that processing speed was significantly related to three of the study variables: number of manic phases, total episodes, and previous hospitalizations ( $p < .05$ ). As detailed in Table 3, as these variables increased, processing speed decreased.

Other study variables were assessed for relationships with the psychomotor (processing speed) scale to determine whether there were confounding factors. No significant relationships existed between processing speed score and the

following variables (noting the test used): age (Spearman), sex (Mann-Whitney *U*), education level (Kruskal-Wallis), type of mood stabilizer prescribed or use of anti-psychotic medication (Mann-Whitney *U*), and years of disease evolution (Spearman).

## **Discussion**

The present study analyzed the relationship between cognitive deficit, according to the SCIP-S cognitive domains assessment, and specific clinical variables reported in the medical record: number and type of BD episodes, number of hospitalizations, and the presence of psychotic symptoms during BD episodes. Clinical evolution involving a higher total number of episodes and more manic phases and hospitalizations was associated with a worse cognitive capacity in the processing speed domain. In contrast, other authors have observed correlations between the same clinical variables and neurocognitive impact in the domains of verbal learning and executive functions as well as processing speed (Ferrier & Thompson, 2002; Dittmann et al, 2008; Rosa et al., 2009).

The lack of association between episodes in the depressive phase and the patient's processing speed could be interpreted as reflecting a similarity in the information provided by the three variables (total episodes, manic phases and hospitalizations) with respect to a deficit in this domain. Given that the total number of episodes and the number of hospitalizations are intrinsically related to manic phases, the results of the present study suggest a possible relationship between manic phases and cognitive deficit.

Contrary to our expectation, there was no association between total SCIP-S

score and the four clinical variables collected from the participants' medical records. The study hypothesis was based on a meta-analysis that reported greater neurocognitive impairment in patients with type I BD I who had experienced symptoms of psychosis (Bora E., Yücel M., Pantelis C., 2010). In a later study, the same first author suggests that patients who tend to experience certain types of psychotic symptoms, more similar to schizophrenia, may be more likely to experience neurobiological factors associated with schizophrenia, such as cognitive deficit (Bora E., Berk M., 2011). Further study, including a carefully designed interview protocol, is needed to determine whether the lack of relationship between the presence of psychotic symptoms and cognitive deficit observed in our population can be explained by the nature of the symptoms experienced.

As in all retrospective studies that collect information from medical records, a limitation of the study is the potential for bias related to the quality and consistency of the information recorded. Finally, the small sample size limits the possibility of achieving significance in the data analysis.

## **Conclusions**

This study analyzed some of the clinical factors that have been associated with cognitive impairment in patients with BD. A significant relationship was found between the number of manic phases and worse processing speed, assessed by SCIP-S. More studies are needed to establish the risk factors that could be related to cognitive dysfunction in patients with BD and to analyze in greater depth which cognitive domains are affected and to what extent. This new

knowledge will allow the design of prevention and cognitive rehabilitation programs with the objective of improving the quality of life and psychosocial and occupational functioning of patients who are diagnosed with BD.

## References

- Balanzá-Martínez, V., Tabarés-Seisdedos, R., Selva-Vera, G., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Salazar-Fraile, J., Gómez-Beneyto, M. (2005). Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *74*(2), 113–9. doi:10.1159/000083170
- Bearden, C. E., Shih, V. H., Green, M. F., Gitlin, M., Sokolski, K. N., Levander, E., Altshuler, L. L. (2011). The impact of neurocognitive impairment on occupational recovery of clinically stable patients with bipolar disorder: a prospective study. *Bipolar Disorders*, *13*(4), 323–33. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00928.x
- Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., ... Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, *121*(1-2), 156–60. doi:10.1016/j.jad.2009.05.014
- Bora, E., & Berk, M. (2011). Psychosis continuum and neurocognition in bipolar disorder. *Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)*, *33*(4), 319–20.
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Cognitive impairment in affective psychoses: a meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, *36*(1), 112–25. doi:10.1093/schbul/sbp093
- Brissos, S., Dias, V. V., Soeiro-de-Souza, M. G., Balanzá-Martínez, V., & Kapczinski, F. (2011). The impact of a history of psychotic symptoms on cognitive function in euthymic bipolar patients: a comparison with schizophrenic patients and healthy controls. *Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)*, *33*(4), 353–61.
- Chaves, O. C., Lombardo, L. E., Bearden, C. E., Woolsey, M. D., Martinez, D. M., Barrett, J. A., Glahn, D. C. (2011). Association of clinical symptoms and neurocognitive performance in bipolar disorder: a longitudinal study. *Bipolar disorders*, *13*(1), 118–23. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00888.x
- Clark, L., Iversen, S. D., & Goodwin, G. M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *180*, 313–9.



- Dittmann, S., Hennig-Fast, K., Gerber, S., Seemüller, F., Riedel, M., Emanuel Severus, W., Grunze, H. C. (2008). Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar disorders*, *10*(8), 877–87. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00640.x
- Ferrier, I. N., Stanton, B. R., Kelly, T. P., & Scott, J. (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, *175*, 246–51.
- Ferrier, I. N., & Thompson, J. M. (2002). Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *The British Journal of Psychiatry*, *180*(4), 293–295. doi:10.1192/bjp.180.4.293
- Gitlin, M. J., Mintz, J., Sokolski, K., Hammen, C., & Altshuler, L. L. (2011). Subsyndromal depressive symptoms after symptomatic recovery from mania are associated with delayed functional recovery. *The Journal of clinical psychiatry*, *72*(5), 692–7. doi:10.4088/JCP.09m05291gre
- Goldberg, J. F., & Chengappa, K. N. R. (2009). Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, *11 Suppl 2*, 123–37. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00716.x
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *23*, 56–62.
- Kurtz, M. M., & Gerraty, R. T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, *23*(5), 551–62. doi:10.1037/a0016277
- López-Jaramillo, C., Lopera-Vásquez, J., Ospina-Duque, J., García, J., Gallo, A., Cortez, V., Vieta, E. (2010). Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(8), 1055–60. doi:10.4088/JCP.08m04673yel
- Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar disorders*, *13*(4), 334–42. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x
- Martinez-Aran, A., Torrent, C., Tabares-Seisdedos, R., Salamero, M., Daban, C., Balanza-Martinez, V., Vieta, E. (2008). Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *The Journal of clinical psychiatry*, *69*(2), 233–9.

- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., Gastó, C., & Salamero, M. (2000). Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychotherapy and psychosomatics*, *69*(1), 2–18. doi:12361
- Pino, O., Guilera, G., Rojo, J. E., Gómez-Benito, J., Bernardo, M., Crespo-Facorro, B., Rejas, J. (2008). Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *99*(1-3), 139–48. doi:10.1016/j.schres.2007.09.012
- Rojo, E., Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J., Purdon, S. E., Crespo-Facorro, B., ... Rejas, J. (2010). Neurocognitive diagnosis and cut-off scores of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S). *Schizophrenia research*, *116*(2-3), 243–51. doi:10.1016/j.schres.2009.08.005
- Rosa, A. R., Reinares, M., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Vieta, E. (2009). Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar disorders*, *11*(4), 401–9. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00698.x
- Sánchez-Morla, E. M., Barabash, A., Martínez-Vizcaíno, V., Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Cabranes-Díaz, J. A., ... Gómez, J. L. S. (2009). Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry research*, *169*(3), 220–8. doi:10.1016/j.psychres.2008.06.032
- Selva, G., Salazar, J., Balanzá-Martínez, V., Martínez-Arán, A., Rubio, C., Daban, C., Tabarés-Seisdedos, R. (n.d.). Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? *Journal of Psychiatric Research*, *41*(3-4), 265–72. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.03.007
- Schouws, S. N. T. M., Stek, M. L., Comijs, H. C., & Beekman, A. T. F. (2010). Risk factors for cognitive impairment in elderly bipolar patients. *Journal of affective disorders*, *125*(1-3), 330–5. doi:10.1016/j.jad.2009.12.004
- Sheffield, J. M., Williams, L. E., Cohen, N., & Heckers, S. (2012). Relational memory in psychotic bipolar disorder. *Bipolar disorders*, *14*(5), 537–46. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01036.x

- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Faerden, A., Andreassen, O. A. (2011). Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophrenia bulletin*, 37(1), 73–83. doi:10.1093/schbul/sbp034
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., del Mar Bonnin, C., Reinares, M., Daban, C., Solé, B., Vieta, E. (2012). Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(7), e899–905. doi:10.4088/JCP.11m07471
- Wingo, A. P., Wingo, T. S., Harvey, P. D., & Baldessarini, R. J. (2009). Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(11), 1588–97. doi:10.4088/JCP.08r04972
- Young, R., Biggs, J., Ziegler, V., & Meyer, D. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 133, 429–435.

## Appendix

Table 1. Participant characteristics

	N	%	
Sex			
Male	12	46.2	
Female	14	53.8	
Education Level			
Basic education	10	38.5	
Secondary or technical school	11	42.3	
University studies	5	19.2	
Employment Status			
Student	1	3.8	
Employed	11	42.3	
Income-based Social Security pension	8	30.8	
Basic Social Security income	6	23.1	
Marital Status			
Married	16	61.5	
Single	7	26.9	
Separated	3	11.5	
	Mean	Median	Range
Age (years)	40.54	39	20-65
Household size	2.81	3	1-5

Table 2. Distribution of clinical variables

	Mean	Median	Range
Years of disease evolution	14.92	12	5-45
Number of manic phases in last 5 years	1.88	2	0-4
Number of depressive phases in last 5 years	2.58	2.5	0-8
Number of mixed phases in last 5 years	0.77	0	0-3
Number of phases with psychotic symptoms	1.35	1	0-6
Number of episodes (total)	5.23	5	0-12
Number of hospitalizations in last 5 years	1.31	0.5	0-5
		N	%
Mood-stabilizing drugs used			
Lithium		15	57.7
Valproic acid		10	38.5
Others		1	3.8
Treated with a second mood stabilizer			
Yes		8	30.8
No		18	69.2
Treated with typical antipsychotic drugs			
Yes		15	57.7
No		11	42.3
Treated with antidepressants			
Yes		7	26.9
No		19	73.1

Table 3. Correlations between clinical evolution variables and processing speed

	Spearman Rho Processing speed	P-value
Depressive phases	-0.166	0.417
Manic phases	-0.447	<b>0.022</b>
Years of disease evolution	-0.341	0.088
Number of hospitalizations	-0.458	<b>0.019</b>
Number of phases with psychotic symptoms	-0.129	0.530
Number of episodes	-0.513	<b>0.007</b>

Significance:  $p < .05$

## 4.2 Artículo 2: Estudio sobre la capacidad de mentalización en pacientes bipolares y en familiares de primer grado

### Theory of Mind in euthymic bipolar patients and first-degree relatives

Josep M Santos<sup>a,b</sup>, Esther Pousa<sup>c</sup>, Estel Soto<sup>b</sup>, Anna Comas<sup>a</sup>, Pere Roura<sup>b</sup>, Francesc X Arrufat<sup>b</sup>, Jordi E Obiols<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical and Health Psychology, Autonomous University of Barcelona, Bellaterra, Spain.

<sup>b</sup> Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, Consorci Hospitalari de Vic, Barcelona, Spain.

<sup>c</sup> Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, Corporació Sanitària Parc Taulí, Barcelona, Spain.

#### Abstract

In recent years, there has been increasing interest in the study of the Theory of Mind (ToM) in patients diagnosed with bipolar disorder (BD). Many studies have reported deficits in ToM, even in the euthymic phases, and these deficits have usually been linked to neuropsychological decline. The present study analyzed the capacity for mentalization of bipolar patients and their first-degree relatives, and examines the implications of clinical variables and cognitive deficits. The study recruited 31 patients with Type I BD, 18 first-degree relatives, and 31 paired healthy controls. Their capacity for mentalization was explored by means of first- and second-order false-belief tasks, the Hinting Task and the Movie for

the Assessment of Social Cognition (MASC). Patients and first-degree relatives were found to have a ToM deficit when they were evaluated with the MASC. This deficit was related to a worse neurocognitive performance as well as to being a patient or family member. Other tests used to assess mentalization were less sensitive to detect deficits. In the patient group, a history of higher number of relapses into depression and a longer duration of the disease were also associated to worse mentalization. The fact that first-degree family members showed ToM deficits supports the hypothesis that these deficits could be an independent trait-marker for cognitive deficit. Further research is needed in family members of patients with BD, using sensitive ToM assessment instruments such as the MASC.

Keywords: MASC, Bipolar Disorder, Mentalizing, Trait Marker, Clinical Variables.



## **1 Introduction**

Social cognition is defined as the combination of cognitive processes involved in perception, attribution, and response to the behaviors and intentions of others, and is comprised of the Theory of Mind (ToM), Social Perception, Social Knowledge, Attributional Style, and Emotion Processing (Green, Olivier, Crawley, Penn, & Silverstein, 2005). Specifically, ToM refers to the cognitive capacity to understand and predict the intentions, beliefs, and behaviors of oneself and others (Premack & Woodruff, 1978).

In some mental disorders, such as schizophrenia, social cognition has been widely studied, with deficits identified especially in ToM (Brüne, 2005; Sprong, Schothorst, Vos, Hox, & van Engeland, 2007; Penn, Sanna, & Roberts, 2008; Bora & Pantelis, 2013 ). In addition, these deficits are related to worse general functional performance (Brüne, Abdel-Hamid, Lehmkämer, & Sonntag, 2007) and have greater predictive value than other cognitive deficits (Fett et al., 2011). In Bipolar Disorder (BD), neurocognitive function has been studied in depth and there is substantial evidence of the existence of deficits that affect functions such as attention span, executive functions, and verbal memory, even in the euthymic phases (Bora, Yücel, & Pantelis, 2010; Mann-Wrobel, Carreno, & Dickinson, 2011). Numerous studies have also demonstrated the impact of these deficits on the functional capacity of bipolar patients (Burdick et al., 2010; Caletti et al., 2013). Similarly, some studies have found cognitive deficits in first-degree relatives of BD patients, which seems to indicate that this is a characteristic of the disorder that goes beyond the effects of mood

decompensation on neurocognition (Arts, Jabben, Krabbendam, & van Os, 2008; Bora, Yucel, & Pantelis, 2009).

Over the past decade, some studies have also evaluated ToM in patients BD.

These studies have primarily used three types of measures to assess ToM:

- The classic first- and second-order false belief tasks: These are stories that evaluate a person's ability to correctly deduce what a person thinks (first-order false belief) and what a person thinks about another person's way of thinking (second-order false belief).
- More advanced tasks based on insinuations, such as the hinting task or the Happé strange stories test (Corcoran et al., 1995): These are basically verbal tasks that evaluate the capacity to infer the true intentions of a person from indirect use of language.
- Complex and naturalistic tasks such as the MASC (Dziobek et al., 2006; Spanish version, Lahera et al., 2014): These tasks combine the auditory, verbal and emotional channels. In the case of MASC, the person observes a film in which 4 characters portray a normal everyday life situation and is asked about complex aspects of social cognition, including emotional perception and mentalization

The results of ToM evaluation in patients with BD are contradictory. On one hand, there are studies such as that by Donohoe et al. (2012) that analyzed ToM in patients with schizophrenia or euthymic bipolar disorder, and in healthy controls using the Hinting Task. They found significant differences between the group with schizophrenia and the control group, but the group of bipolar patients

achieved an intermediate score without significant differences. Kerr et al. (2003) did not find ToM deficits in euthymic patients with bipolar disorder after evaluating them on first and second order false belief tasks, but did report deficits in depressive and manic phases.

On the other hand, investigators such as Inoue et al. (2004) and Wolf et al. (2010) found that euthymic bipolar patients had a worse performance on second-order false belief tests. Bora et al (2005) also found an effect on ToM in euthymic bipolar patients who were evaluated using the Hinting Task. Montag et al. (2010) assessed ToM in bipolar patients with the naturalistic MASC test designed to detect subtle ToM deficits, and reported deficits in cognitive ToM.

In a recent meta-analysis of social cognition in bipolar patients (Samamé et al., 2012) including 20 studies, deficits were observed but they indicated that the results were inconclusive because of the diversity of assessments used, the difficulty of controlling for the effects of different drug therapies, and the presence of subclinical symptoms. In addition, they pointed out a relationship between cognitive deficits and social cognition deficits.

The present study approaches some of the main limitations in this field, exploring the performance of a sample of bipolar patients in an euthymic phase on different types of ToM testing, compared to a sample of first-degree relatives and a sample of healthy controls, taking into account drug treatment and the presence of cognitive deficits as well as clinical and subclinical symptoms.

## **2 Methods**

### *2.1 Participants*

A sample of 31 consecutive euthymic adult patients with a diagnosis of Type I BD (BD-I) were recruited in the Mental Health Center of the Vic Hospital Consortium, along with 17 first-degree healthy relatives. A paired sample of 31 healthy controls was selected and matched with the patient sample for age, sex and education level. All participants signed an informed consent and the study was approved by the center's ethics committee.

The patients included in the study met the DSM-IV-TR criteria (American Psychiatric Association, 2000) for the diagnosis of BD-I. Selected participants had been euthymic for at least one month. Mood status was defined as a score <8 on the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D; Hamilton, 1960) and a score <6 on the Young Mania Rating Scale (YMRS; Young, Biggs, Ziegler, & Meyer, 1978). Premorbid intelligence quotient (IQ) was estimated using the vocabulary subscale of the Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd edition (WAIS III).

The study group of first-degree relatives consisted of those who voluntarily agreed to participate and had no apparent mental disorder at the time of study inclusion. The mental health assessment was completed using the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI; Sheehan et al., 1998).

Healthy controls were recruited in the waiting rooms of the hospital's specialty departments and selected in accordance with the sociodemographic characteristics of the bipolar patients to achieve match pairs. In addition,

healthy controls reported no first-degree relative with a serious mental disorder and also participated in a MINI assessment.

### *2.2 Clinical Evaluation*

The HAM-D and YMRS scales were used to confirm the BD-I patients' euthymic status.

The MINI assessment was used to confirm that members of the family group and control group had a healthy mental status.

Medical histories of the patient group were analyzed to collect specific study variables: disease duration, number and type of relapses, presence of psychotic symptoms.

### *2.3 Neurocognitive Evaluation*

All study participants completed the Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S; Pino et al., 2008). This scale is designed to evaluate cognitive decline in psychiatric patients. It consists of 5 subtests that assess immediate and delayed verbal learning abilities, working memory, verbal fluency, and processing speed. Each subtest has a cutoff score, beyond which an individual's performance is considered below normal; scoring below the cutoff on 3 or more subtests is considered evidence of cognitive deficit. IQ was also estimated, using the WAIS III vocabulary subscale (Wechsler, 1955).

### *2.4 Evaluation of ToM*

1. First- and second-order false belief tasks. Four ToM stories implying a false belief/deception were used: "Sally & Anne" (Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985) and "The Cigarettes" (Happé, 1994) to assess first-order ToM skills and "The Burglar" (Happé, 1994) and "The Ice-Cream Van"

(Baron-Cohen, 1989) for the second-order skills. Stories were read aloud by the examiner, and subjects were asked to listen and then answer two questions. The first question had to be answered from the perspective of the mental state of one of the characters (ToM question); it concerned that character's false belief/deception within the situation. The second question (control question) reflected the subject's comprehension of the story. Both questions were scored dichotomously: 0 (wrong answer) and 1 (correct answer).

2. Hinting Task (Corcoran et al., 1995). In this task, patients demonstrate that they understand indirect speech and infer the mental state of one character in order to answer the ToM question. All of the stories have 2 characters and, at the end of each story, one of the characters drops a fairly clear hint. The subject is asked what the character in the story really wanted to say with the comment he or she made. If the subject responds correctly, they receive 2 points; if not, information is added to make the hint clearer. If the subject responds correctly on this occasion, 1 point is given. A second incorrect response is scored as 0. The original task consists of 10 stories; the present study used a validated Spanish version with 5 stories (Gil, Fernández-Modamio, Bengochea, & Arrieta, 2012).
3. The Movie for Assessment of Social Cognition (Dziobek et al., 2006; Spanish version, Lahera et al., 2014). To evaluate the more subtle difficulties of mentalization in a natural setting, participants were asked to watch a video in which two men and two women appear in an everyday

situation. During the course of the film, a multiple-choice test with 45 questions was administered. Participants were asked about the thoughts, feelings, and intentions of the characters in the film. Each question had four response choices. In addition to the correct answer, there were 3 error categories: null mentalization, undermentalization and overmentalization.

### *2.5 Statistical Analysis*

Comparisons between both patient groups and controls were made using one-way analysis of variance (ANOVA) for parametric data, or Kruskal–Wallis for any variables whose data were observed to be non-parametric based on homogeneity of variance.

## **3 Results**

Sociodemographic and clinical data about the three study groups are shown in Table 1. In this study, the sample of healthy controls was paired with the patient sample based on age, sex, and level of education. The sample of first-degree relatives was not paired, and the individuals in the group are older, the majority are women, and there are a larger number with just a basic education.

Outcomes of the neurocognitive and ToM evaluations are shown in Table 2. No significant differences were found between the three study groups in the estimation of premorbid IQ ( $P= 0.391$ ).

Cognitive performance scores were similar for the groups of bipolar patients and first-degree relatives. Compared to healthy controls, patients had worse scores ( $P<0.01$ ) on all dimensions, and first-degree relatives had a worse score

( $P < 0.05$ ) on the verbal fluency test, verbal learning test-delayed-recall, and processing speed test.

With respect to ToM, the patient group scored worse than healthy controls on the second-order false belief tasks ( $P < 0.05$ ), and both the patient group and family group had worse outcomes for the number of correct answers on the MASC test, compared to healthy controls ( $P < 0.001$  and  $P < 0.05$ , respectively).

The impact of the clinical variables and cognitive deficit on the MASC score are shown in Table 3. Within the patient group, longer disease duration, a higher number of relapses into depression, and evidence of cognitive deficit had a negative effect on the number of correct answers on the MASC scale ( $r = -0.424$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = -0.401$ ,  $P < 0.05$ ; and  $P < 0.01$ , respectively). Cognitive deficit also had a negative effect on outcomes for all study participants ( $P < 0.001$ ).

With respect to drug treatments, patients under a mood-stabilizing medication or a combination of this therapy with an antidepressant achieved a better MASC score. To obtain a better analysis, these patients were grouped into two categories. One group consisted of patients taking more than one mood stabilizer, a mood stabilizer plus an antipsychotic, or a stabilizer, antidepressant, and antipsychotic medication; this group had a mean score of 23.22 (SD=5.46). The other group was comprised of patients taking one mood stabilizer and those treated with a mood stabilizer plus an antidepressant; they had a mean score of 29.69 (SD=4.58); using the ANOVA test, this represented a significant difference ( $P < 0.01$ ) between the two groups.

### *3.1 Multiple linear regression analysis*



Given the significant relationship between the type of participant (patient, family member, control) and number of correct answers on the MASC scale, and the relationship between cognitive deficit and the MASC score, a multiple regression model was fitted with these variables to test the prediction of scores obtained. The variable “Type of participant” helped to explain 21% of variance ( $R^2=0.215$ ), and together with the variable “Cognitive decline” the model could explain 37% of variance ( $R^2=0.370$ ).

Taking into account only the group of patients, a regression model was fitted with “Type of drug treatment” and “Cognitive decline” –variables that affected the MASC score. This model explained 45% of variance ( $R^2=0.446$ ).

Although years of disease duration and the number of depressive phases showed a significant relationship with MASC score in the BD-I group (Table 3), these two variables had no significant effect in the multiple linear regression model.

#### **4 Discussion**

The present study found that the group of euthymic BD-I patients had less capacity for mentalization than the group of healthy controls. These differences were most clear in the context of a complex mentalization test such as the MASC scale. These results agree with the study by Baron-Cohen et al. (1997), which indicated that relatively simple tests used to assess ToM, such as false belief stories, might not be sufficiently sensitive to detect subtle ToM deficiencies. They also support studies that found an effect on social cognition in euthymic bipolar patients (Samamé et al., 2012).

An interesting contribution of our study is the inclusion of a sample of first-degree relatives. In our case, the family group had a worse result on the cognitive function than healthy controls. This finding agrees with previous studies, including Arts et al. (2008) and Bora et al. (2009). First-degree relatives also had a worse performance than healthy controls on complex mentalization in the ToM assessment. These data support the possibility that cognitive and social cognition deficits are potential trait-markers for BD. In the setting of schizophrenia, similar results have been reported. For example, Montag et al. (2012) used the MASC test to evaluate mentalization in a sample of healthy first-degree relatives, and found subtle deficits. In addition, two meta-analyses have compared studies of social cognition in first-degree relatives of patients with schizophrenia and in healthy controls. They found slight deficits in ToM and emotional processing in the group of relatives (Emre Bora & Pantelis, 2013; Lavoie et al., 2013).

Previous studies have reported a major relationship between cognitive decline and ToM deficit (Lahera et al., 2008; Van Rheenen, Meyer, & Rossell, 2014; Wolf, Brüne, & Assion, 2010). This brings us to the question of whether ToM deficits are a separate entity or a consequence of cognitive deficit (E Bora, Yücel, & Pantelis, 2009). In our multivariate analysis, cognitive deficit was a factor in worse ToM performance, but the BD diagnosis or first-degree family member status was a more determining factor. These data reinforce the idea that, despite the existence of a relationship between neurocognition and social cognition, these are two differentiated functional systems.

One of the objectives of the present study was to determine whether there was a relationship between clinical variables and ToM. As in Lahera et al. (2008), we did not find that previous history of psychotic symptoms implied worse mentalization. On the other hand, in our sample of patients with BD-1, longer disease duration and a greater history of depressive relapses seemed to predict worse ToM scores. With respect to disease duration, Montag et al. (2007) reported observing this implication for ToM in patients with schizophrenia; however, in the context of BD, several previous studies found no relation between disease duration and ToM (E Bora et al., 2005; Wolf et al., 2010). The effect of the number of depressive phases is also controversial. Several authors have studied the relationship with mentalization capacity. Inoue et al. (2004) observed that depressive patients in remission had worse ToM; other authors found no relationship between the number of previous depressive phases and ToM (D. Martino et al., 2011). Very few studies have explored the involvement of clinical variables in social cognition. More research is needed to establish whether these variables are predictive for ToM performance.

The influence of drug treatment on ToM is difficult to evaluate because bipolar patients generally follow a combined treatment plan with variable dosages. Contradictory findings exist about the harmful or protective effects of these treatments. In the context of schizophrenia, Savina et al. (2007) found that typical antipsychotic drugs had a negative effect on ToM. In BD, it seems that treatment with lithium or anticonvulsants medication does not have a major impact on cognitive performance (Goldberg & Chengappa, 2009). Treatment with atypical antipsychotic drugs does not seem to affect cognition either, and

some authors have even reported a slight cognitive improvement (Macqueen & Young, 2003). In our study, bipolar patients under treatment with various euthymic drugs or atypical antipsychotic drugs had a worse ToM result. A possible reason for this observation is that these are probably patients with a more complex clinical progression, more relapses, and greater severity, and that this had a greater impact on certain functions, such as social cognition.

As in other similar studies, the sample size is a limitation of our study, mainly in the group of first-degree relatives. Another limitation is the retrospective analysis of some of the clinical variables, such as the number and type of relapses. On the other hand, our study also has strengths, such as the euthymia condition in the BD-I patient group and the use of multiple ToM evaluation measures, both verbal and nonverbal.

In summary, euthymic BD patients and first-degree relatives showed ToM deficits which could not be explained by their neurocognitive performance. In our sample of bipolar patients, drug treatment, length of illness, duration of the disease, and greater number of depression relapses were associated with worse ToM.

## References

- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, *38*(6), 771–85. doi:10.1017/S0033291707001675
- Baron-Cohen, S. (1989). The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *30*(2), 285–97. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2523408>
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, *21*(1), 37–46. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2934210>
- Bora, E., & Pantelis, C. (2013). Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *144*(1-3), 31–6. doi:10.1016/j.schres.2012.12.013
- Bora, E., Vahip, S., Gonul, a S., Akdeniz, F., Alkan, M., Ogut, M., & Eryavuz, a. (2005). Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *112*(2), 110–6. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00570.x
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, *113*(1-2), 1–20. doi:10.1016/j.jad.2008.06.009
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2009). Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *120*(4), 253–64. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01414.x
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Cognitive impairment in affective psychoses: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(1), 112–25. doi:10.1093/schbul/sbp093
- Brüne, M. (2005). "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophrenia Bulletin*, *31*(1), 21–42. doi:10.1093/schbul/sbi002
- Brüne, M., Abdel-Hamid, M., Lehmkämpfer, C., & Sonntag, C. (2007). Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophrenia Research*, *92*(1-3), 151–9. doi:10.1016/j.schres.2007.01.006

- Burdick, K. E., Goldberg, J. F., & Harrow, M. (2010). Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(6), 499–506. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01590.x
- Caletti, E., Paoli, R. a, Fiorentini, A., Cigliobianco, M., Zugno, E., Serati, M., Altamura, a C. (2013). Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(October), 661. doi:10.3389/fnhum.2013.00661
- Corcoran, R., Mercer, G., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 17(1), 5–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8541250>
- Donohoe, G., Duignan, A., Hargreaves, A., Morris, D. W., Rose, E., Robertson, D., Corvin, A. (2012). Social cognition in bipolar disorder versus schizophrenia: comparability in mental state decoding deficits. *Bipolar Disorders*, 14(7), 743–8. doi:10.1111/bdi.12011
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., Convit, A. (2006). Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(5), 623–36. doi:10.1007/s10803-006-0107-0
- Fett, A.-K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573–88. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.07.001
- Gil, D., Fernández-Modamio, M., Bengochea, R., & Arrieta, M. (2012). [Adaptation of the Hinting Task theory of the mind test to Spanish]. *Revista de Psiquiatría Y Salud Mental*, 5(2), 79–88. doi:10.1016/j.rpsm.2011.11.004
- Goldberg, J. F., & Chengappa, K. N. R. (2009). Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 11 Suppl 2, 123–37. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00716.x
- Green, M. F., Olivier, B., Crawley, J. N., Penn, D. L., & Silverstein, S. (2005). Social cognition in schizophrenia: recommendations from the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophrenia Bulletin*, 31(4), 882–7. doi:10.1093/schbul/sbi049

- Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C., Heinssen, R. (2008). Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1211–20. doi:10.1093/schbul/sbm145
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23, 56–62.
- Happé, F. G. (1994). An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(2), 129–54. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8040158>
- Lahera, G., Boada, L., Pousa, E., Mirapeix, I., Morón-Nozaleda, G., Marinas, L., Parellada, M. (2014). Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish Validation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(8), 1886–1896. doi:10.1007/s10803-014-2061-6
- Lahera, G., Montes, J. M., Benito, A., Valdivia, M., Medina, E., Mirapeix, I., & Sáiz-Ruiz, J. (2008). Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry Research*, 161(3), 309–17. doi:10.1016/j.psychres.2007.08.009
- Lavoie, M.-A., Plana, I., Lacroix, J. B., Godmaire-Duhaime, F., Jackson, P. L., & Achim, A. M. (2013). Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 209(2), 129–35. doi:10.1016/j.psychres.2012.11.037
- Macqueen, G., & Young, T. (2003). Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disorders*, 5 Suppl 2(17), 53–61. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14700013>
- Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders*, 13(4), 334–42. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x
- Martino, D. J., Strejilevich, S. a, Scápola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E. D., & Perinot, L. (2008). Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 109(1-2), 149–56. doi:10.1016/j.jad.2007.12.232
- Martino, D., Strejilevich, S., & Fassi, G. (2011). Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Research*, 189(3), 379–84. doi:10.1016/j.psychres.2011.04.033

- Montag, C., Ehrlich, A., Neuhaus, K., Dziobek, I., Heekeren, H. R., Heinz, A., & Gallinat, J. (2010). Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 123(1-3), 264–9. doi:10.1016/j.jad.2009.08.017
- Montag, C., Heinz, a, Kunz, D., & Gallinat, J. (2007). Self-reported empathic abilities in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 92(1-3), 85–9. doi:10.1016/j.schres.2007.01.024
- Montag, C., Neuhaus, K., Lehmann, A., Krüger, K., Dziobek, I., Heekeren, H. R., ... Gallinat, J. (2012). Subtle deficits of cognitive theory of mind in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 262(3), 217–26. doi:10.1007/s00406-011-0250-2
- Olley, A. L., Malhi, G. S., Bachelor, J., Cahill, C. M., Mitchell, P. B., & Berk, M. (2005). Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 7 Suppl 5, 43–52. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00254.x
- Penn, D. L., Sanna, L. J., & Roberts, D. L. (2008). Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 408–11. doi:10.1093/schbul/sbn014
- Pino, O., Guilera, G., Rojo, J. E., Gómez-Benito, J., Bernardo, M., Crespo-Facorro, B., Rejas, J. (2008). Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 99(1-3), 139–48. doi:10.1016/j.schres.2007.09.012
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci*, 1, 515–526.
- Rojo, E., Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J., Purdon, S. E., Crespo-Facorro, B., Rejas, J. (2010). Neurocognitive diagnosis and cut-off scores of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S). *Schizophrenia Research*, 116(2-3), 243–51. doi:10.1016/j.schres.2009.08.005
- Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. a. (2012). Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 266–80. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01808.x
- Savina, I., & Beninger, R. J. (2007). Schizophrenic patients treated with clozapine or olanzapine perform better on theory of mind tasks than those treated with risperidone or typical antipsychotic medications. *Schizophrenia Research*, 94(1-3), 128–38. doi:10.1016/j.schres.2007.04.010



- Shamay-Tsoory, S. G., Shur, S., Barcai-Goodman, L., Medlovich, S., Harari, H., & Levkovitz, Y. (2007). Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *149*(1-3), 11–23. doi:10.1016/j.psychres.2005.10.018
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *59 Suppl 2*, 22–33;quiz 34–57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881538>
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., & van Engeland, H. (2007). Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *191*, 5–13. doi:10.1192/bjp.bp.107.035899
- Van Rheenen, T. E., Meyer, D., & Rossell, S. L. (2014). Pathways between neurocognition, social cognition and emotion regulation in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1–9. doi:10.1111/acps.12295
- Wechsler, D. (1955). *Wechsler Adult Intelligence Scale* (Psychologi.). New York.
- Wolf, F., Brüne, M., & Assion, H.-J. (2010). Theory of mind and neurocognitive functioning in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *12*(6), 657–666. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00854.x
- Young, R., Biggs, J., Ziegler, V., & Meyer, D. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *133*, 429–435.

## Appendix

Table 1

Sociodemographic and clinical characteristics of the three study groups: bipolar patients, immediate family members, and healthy controls. Impact analysis of clinical variables and cognitive deficit in the MASC index score.

	Bipolar Mean (S.D.)	Relatives Mean (S.D.)	Control Mean (S.D.)	<i>P</i>
n	31	18	31	
Age (years)	41.48 (11.7)	50.33 (16.6)	39.87 (11.81)	*0.022 <sup>a</sup>
Sex (% female)	54.8	83.3	54.8	0.092 <sup>b</sup>
Education Level (%):				
Primary	35.5	50	35.5	
Secondary	35.5	16.7	35.5	
University	29	33.3	29	0.749 <sup>b</sup>
Duration of illness	14.90 (8.3)			
Number of manic episodes	0.51 (0.7)			
Number of hypo manic episodes	1.06 (1.2)			
Number of depressive episodes	1.12 (1.2)			
Number of subdepressive episodes	2.09 (2.1)			
Number of mixed episodes	1.03 (1.2)			
Number of episodes with psychotic symptoms	0.6 (0.9)			
Number of hospitalizations	0.78 (1.1)			
Type of psychotropic drugs (%):				
One mood stabilizer	22.6			
Two or more stabilizers	3.2			
Mood stabilizer + AP	45.2			
Mood stabilizer + AD	19.4			
Mood stabilizer + AD+AP	9.7			

<sup>a</sup>Anova

<sup>b</sup> $\chi^2$  test

\* Statistically significant

AD=antidepressant. AP= antipsychotic

Table 2

Performance on ToM and cognitive function in the three study groups: bipolar patients, immediate family members, and healthy controls

	Bipolar (A)	Relatives (B)	Control (C)	P	Comparison Group (P-Value)		
	Mean (S.D.)	Mean (S.D.)	Mean (S.D.)		A vs B	A vs C	B vs C
n	31	18	31				
Vocabulary WAIS III	10.70 (2.3)	11.33 (2.5)	11.48 (2.0)	0.391 <sup>a</sup>			
<i>SCIP:</i>							
Verbal Learning Test-Immediate	19.83 (3.5)	22 (3.4)	23.48 (3.2)	*0.000 <sup>a</sup>	0.102	*0.000	0.427
Working Memory Test	17.51 (3.3)	18.88 (2.6)	19.74 (2.3)	*0.011 <sup>a</sup>	0.329	*0.009	0.954
Verbal Fluency Test	15.48 (4.6)	15.61 (4.1)	19.64 (4.6)	*0.001 <sup>a</sup>	1.000	*0.002	*0.011
Verbal Learning Test-Delayed	5.41 (2.3)	5.61 (2.1)	7.48 (1.8)	*0.000 <sup>a</sup>	1.000	*0.001	*0.011
Processing Speed Test	9.87 (2.8)	10.50 (2.9)	13.03 (2.5)	*0.000 <sup>a</sup>	1.000	*0.000	*0.008
Hinting Task	6.35 (1.4)	6.88 (1.2)	7.03 (1.7)	0.115 <sup>b</sup>			
First order ToM questions	1.87 (0.4)	1.72 (0.5)	2 (0)	0.051 <sup>a</sup>			
Second order ToM questions	1.16 (0.6)	1.50 (0.7)	1.58 (0.6)	*0.041 <sup>a</sup>	0.272	*0.046	1.000
<i>MASC:</i>							
Total Hit Score	25.93 (5.9)	27.88 (6.0)	32.12 (4.2)	*0.000 <sup>a</sup>	0.067	*0.000	*0.029
Overmentalization Errors	7.25 (3.8)	6.38 (2.4)	5.70 (2.5)	0.147 <sup>a</sup>			
Inframentalization Errors	6.87 (3.1)	6.38 (1.9)	5.20 (2.7)	0.065 <sup>a</sup>			
Absence of Mentalizing	4.41 (3.3)	3.66 (3.5)	1.93 (1.5)	*0.003 <sup>a</sup>	1.000	*0.003	0.126

<sup>a</sup> Anova<sup>b</sup> Kruskal-Wallis<sup>c</sup> Bonferroni correction

\* Statistically significant

Table 3

Impact analysis of clinical variables and cognitive deficit in the MASC index score.

	R	Bipolar Patients Mean (S.D.)	P
Duration of illness	-0.424		0.017
Number of manic episodes	-0.043		0.818
Number of hypo manic episodes	-0.141		0.446*
Number of depressive episodes	-0.401		0.025*
Number of subdepressive episodes		-0.346 (0.056)	
Number of mixed episodes		-0.204 (0.270)	
Number of episodes with psychotic symptoms		-0.319 (0.080)	
Number of hospitalizations		-0.319 (0.080)	
Type of psychotropic drugs:			
One mood stabilizer		29.14 (5.27)	
Two or more stabilizers		19 (0)	
Mood stabilizer + AP		23.92 (5.6)	
Mood stabilizer + AD		30.33 (4.03)	
Mood stabilizer + AD+AP		21.33 (5.03)	
presence of cognitive deficit:			
Yes		22.15 (5.35)	
No		28.66 (4.92)	<sup>a</sup> 0.002*

AD=antidepressant. AP= antipsychotic

<sup>a</sup> Anova

\* Statistically significant

## **4.3 Artículo 3: Estudio de los Factores asociados al déficit en el funcionamiento social en el Trastorno Bipolar**

### **Factores asociados al déficit en el funcionamiento social en el Trastorno Bipolar.**

Josep M Santos<sup>a,b</sup>, Esther Pousa<sup>c</sup>, Anna Comas<sup>a</sup>, Estel Soto<sup>b</sup>, Pere Roura<sup>b</sup>, Francesc X Arrufat<sup>b</sup>, Jordi E Obiols<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departament de Psicologia Clínica i de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra.

<sup>b</sup> Servei de Salut Mental, Consorci Hospitalari de Vic, Barcelona.

<sup>c</sup> Departament de Psiquiatria i psicologia Clínica, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell.

#### **Resumen**

Un amplio porcentaje de pacientes diagnosticados de trastorno bipolar no logran una recuperación funcional y ocupacional completa aún cuando se ha conseguido la remisión clínica. En la actualidad, la investigación en este campo apunta a diferentes factores que pueden estar implicados en esta disfuncionalidad, como variables de tipo clínico, el rendimiento neurocognitivo y la cognición social.

En este estudio evaluamos una muestra de 31 pacientes bipolares eutímicos, 18 familiares de primer grado y 31 controles sanos. Los tres grupos del estudio se evaluaron con la Movie for Assessment of Social Cognition (MASC), la Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP) y con la Social Adaptation Self-evaluation Scale.

El grupo de pacientes presentó peor funcionamiento social que el grupo de familiares y que el grupo de controles, y tanto familiares como controles obtuvieron una puntuación similar. Pese a que el grupo de pacientes también presentó peor puntuación en las pruebas de CS y en las pruebas neuropsicológicas, estos resultados no se relacionaron con el funcionamiento social. En cambio, los síntomas depresivos y subdepresivos se relacionaron significativamente con la disfuncionalidad de los pacientes bipolares.

En nuestro estudio el rendimiento neurocognitivo y la CS no tuvieron el valor predictivo que encuentran algunos trabajos previos a la hora de predecir el funcionamiento social de los pacientes bipolares. En cambio, la sintomatología depresiva y subdepresiva sí aparece como una variable que predice el funcionamiento social.

## **Introducción**

El Trastorno Bipolar (TB) es una enfermedad mental grave que puede afectar a diferentes áreas del funcionamiento general incluso en remisión clínica (Avila, Cabello, Cieza, Vieta, & Ayuso-Mateos, 2010). De esta forma que aproximadamente dos tercios de los pacientes bipolares no logran la recuperación funcional social y laboral completa (Huxley & Baldessarini, 2007). Tradicionalmente, la sintomatología clínica se ha considerado uno de los factores predictores más relevantes del funcionamiento psicosocial en el TB. Mazza et al. (2012) encontraron que los pacientes bipolares con un mayor número de fases de manía presentaban una mayor disfuncionalidad; Rosa et al. (2009) apuntan a los síntomas depresivos y al número de fases mixtas y Sanchez-Moreno et al. (2010) al número total de recaídas y al número de fases depresivas.

Los síntomas subdepresivos residuales se encuentran a menudo en pacientes bipolares (Vieta et al., 2010; Bonnín et al., 2012) y esta sintomatología depresiva parece exacerbar las dificultades psicosociales de los pacientes (Rheenen & Rossell, 2014). Sin embargo, algunos estudios indican que incluso cuando mejoran los síntomas depresivos permanecen ciertas dificultades en el desarrollo psicosocial (Tabarés-Seisdedos et al., 2008; Bonnín et al., 2010; Wingo, Baldessarini, Holtzheimer, & Harvey, 2010).

El déficit neurocognitivo también se ha asociado con el pobre funcionamiento psicosocial en pacientes bipolares eutímicos y ha demostrado ser un buen

predictor de éste (Sanchez-Moreno et al., 2009; Bonnín et al., 2010; Burdick, Goldberg, & Harrow, 2010). En una revisión de estudios que analizaban la relación entre rendimiento neurocognitivo y funcionamiento psicosocial realizada por Wingo et al. (2010), donde se controlaron variables sociodemográficas y clínicas, se encontró que el déficit neurocognitivo se relacionaba significativamente con un ajuste psicosocial deficiente.

Sin embargo, el TB es un trastorno complejo, y es probable que otras características básicas en su perfil fenomenológico puedan también contribuir a la disfunción psicosocial.

Actualmente existe evidencia de que los pacientes bipolares tienen algún tipo de alteración en la función de Cognición Social (CS) incluso en fases de eutimia. Algunas investigaciones se están focalizando en estudiar si existe relación entre la Cognición Social y el Funcionamiento Social. En este sentido, las dificultades en el reconocimiento de las expresiones faciales se ha observado que predice una mayor disfuncionalidad, tanto en población general (Corden et al., 2006) como en estudios con pacientes esquizofrénicos (Addington et al., 2006). De hecho, los estudios en el ámbito de la esquizofrenia sugieren que la CS podría ser una variable mediadora entre la neurocognición y el FS (Brekke et al., 2005).

También en el TB encontramos resultados similares, por ejemplo, Fulford et al. (2013) en un estudio con pacientes bipolares tipo I eutímicos encontraron que alteraciones en Percepción Emocional se relacionan con peor calidad de vida. Del mismo modo Martino et al., (2011) también observaron en pacientes



bipolares eutímicos que tanto la Percepción Emocional como la ToM se relacionaban con el funcionamiento psicosocial.

Otros estudios también han hallado déficits cognitivos en familiares de primer grado de pacientes con trastorno bipolar, lo que parece indicar que se trata de un rasgo del trastorno más allá de los efectos en la neurocognición de las descompensaciones anímicas (Arts, Jabben, Krabbendam, & van Os, 2008; Bora, Yucel, & Pantelis, 2009). Es de esperar entonces que si el deterioro cognitivo tiene un efecto negativo en la funcionalidad de los pacientes también lo tenga en la funcionalidad de los familiares de primer grado.

Así, tanto las variables clínicas, como la CS y como el funcionamiento neurocognitivo se muestran como predictores del funcionamiento psicosocial en el TB. Es necesario un mayor número de estudios que analicen hasta qué punto está implicado cada uno de estos factores y mejorar así nuestra comprensión del déficit funcional para poder desarrollar mejores programas de prevención y tratamientos para el TB.

Este estudio pretende analizar el papel de las variables clínicas, del rendimiento neurocognitivo y de la CS en el Funcionamiento Social.

## **Métodos**

### *Participantes*

Se reclutó una muestra de 31 pacientes adultos eutímicos diagnosticados de Trastorno Bipolar I (TB I) en el Centro de Salud Mental del Consorcio Hospitalario de Vic y una muestra de 18 familiares de primer grado sanos. Así mismo, se seleccionó una muestra control formada por 31 sujetos sanos

apareados en edad, sexo y nivel académico al grupo de pacientes. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el comité ético del centro.

Los pacientes incluidos en el estudio cumplían los criterios DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) para el diagnóstico de trastorno bipolar tipo I. Se seleccionaron únicamente aquellos pacientes que llevaban como mínimo un mes eutímicos. El estado de eutimia se determinó por una puntuación  $<8$  en la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D; Hamilton, 1960) y una puntuación  $<6$  en la Young Mania Rating Scale (YMRS; Young, Biggs, Ziegler, & Meyer, 1978). Se controló el coeficiente intelectual premórbido estimándolo mediante la subescala de vocabulario de la Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd edition (WAIS III).

El grupo de familiares de primer grado fue formado por aquellos que aceptaron participar de forma voluntaria y que no padecían ningún trastorno mental en el momento de estudio según la entrevista MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview; Sheehan et al., 1998).

Los sujetos sanos del grupo control fueron reclutados en las salas de espera de diferentes especialidades del hospital y apareados con los sujetos del grupo de pacientes según la edad, el género y el nivel académico. Los controles sanos refirieron no tener ningún familiar de primer grado afecto de un trastorno mental grave y no padecían ningún trastorno mental según la entrevista MINI.

### *Evaluación Clínica*

Además de las escalas HAM-D y YMRS para confirmar el estado de eutimia, y de la entrevista MINI para determinar que los sujetos del grupo de familiares y del grupo control fuesen sanos, se analizaron las historias clínicas del grupo de pacientes y se recogieron las variables clínicas de años de evolución de la enfermedad, número y tipo de recaídas, presencia de síntomas psicóticos.

### *Evaluación Neurocognitiva*

Todos los participantes en el estudio fueron evaluados con la escala Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry en su versión española (SCIP-S; Pino et al., 2008). Esta escala está diseñada para evaluar el deterioro cognitivo en pacientes psiquiátricos. Se compone de 5 subtests que evalúan aprendizaje verbal inmediato y diferido, memoria de trabajo, fluidez verbal y velocidad de procesamiento. Cada subtest tiene un punto de corte y puntuar por debajo supone un rendimiento inferior al normal. Obtener una puntuación menor al punto de corte en 3 o más subtest implica existencia de déficit cognitivo.

Se estimó el Cociente Intelectual con la subescala de vocabulario del WAIS III (Wechsler, 1955)

### *Evaluación de la Cognición Social*

Para evaluar la CS se utilizó la Movie for Assessment of Social Cognition (MASC; Dziobek et al., 2006; versión española Lahera et al., 2014) . Se trata de un video para evaluar de forma más naturalística las dificultades más sutiles en mentalización. Los sujetos observan una película donde aparecen dos hombres

y dos mujeres en una situación cotidiana. Durante el transcurso de la película se les pregunta mediante un test sobre los pensamientos, sentimientos y intenciones de los personajes. El test de respuesta múltiple consta de 45 preguntas, con cuatro opciones de respuesta, donde además de la respuesta correcta, existen 3 categorías de errores: error por nula mentalización, error por inframentalización y error por sobrementalización.

### *Evaluación del Funcionamiento Social*

El FS se evaluó con la Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS; Bosc, Dubini, & Polin, 1997 en su versión española de Bobes et al., 1999). Se trata de una escala autoaplicada ampliamente utilizada en estudios de depresión para medir la adaptación social, que revela la percepción del paciente de su estado funcional en diferentes situaciones sociales.

### *Análisis Estadístico*

Con el paquete de análisis estadístico SPSS Statistics 20.0 se ha realizado una descripción de las variables cuantitativas mediante la media y otros estadísticos de resumen y con su distribución de frecuencias y porcentajes cuando se trataba de variables cualitativas.

Para el análisis bivariado entre variables cualitativas se utilizó la prueba de la Xi cuadrado. Si el análisis era entre variables cuantitativas y cualitativas dicotómicas se realizó la prueba de T de Student y, si en el contraste participaba una variable cualitativa policotómica, se utilizó la prueba de Anova. En el caso de que la variable cuantitativa del contraste no haya tenido una

distribución normal se realizaron las correspondientes pruebas no paramétricas (la prueba U de Mann-Whitney y la prueba de Kruskal-Wallis).

Se fijó el valor de la p como menor de 0'05 para aceptar las hipótesis alternas contrastadas.

## **Resultados**

Los resultados sociodemográficos y clínicos de los tres grupos de estudio se muestran en la tabla 1. En este estudio la muestra de controles sanos se seleccionó de forma apareada a la muestra de pacientes en nivel académico, edad y sexo. En cambio, la muestra de familiares de primer grado no se apareó y observamos como en este grupo los sujetos son mayores, predominan los de sexo femenino y hay un mayor número con estudios básicos. En cuanto a otras características sociodemográficas el grupo de pacientes bipolares tiene un mayor porcentaje de solteros y separados o viudos, una mayor proporción de sujetos que están desocupados (de baja o pensionistas), y aunque aproximadamente la mitad vive con su familia propia hay un mayor número de sujetos que viven con su familia de origen en comparación con los otros dos grupos estudiados.

Como se observa en la tabla 2, nuestra muestra de pacientes bipolares se caracteriza por tener un trastorno de larga evolución, con mayor número de fases depresivas y fases de estabilización con síntomas subdepresivos.

Los resultados relativos a la puntuación en la escala SASS, la evaluación neurocognitiva y a la evaluación de la ToM se muestran en la tabla 3. En cuanto a la estimación de CI premórbido no se han encontrado diferencias

estadísticamente significativas entre los tres grupos de estudio con la subescala de vocabulario del test WAIS III ( $P= 0,391$ ).

En relación al rendimiento cognitivo se observa que el grupo de pacientes bipolares y el grupo de familiares de primer grado obtienen unas puntuaciones similares. En comparación con el grupo de sujetos sanos los pacientes obtienen peor puntuación en todas las dimensiones evaluadas (todo  $P<0,01$ ), y los familiares de primer grado obtienen peor puntuación en las pruebas de fluencia verbal, de aprendizaje verbal diferido y de velocidad de procesamiento (todo  $P<0,05$ ).

Respecto a la evaluación de la CS, se ha encontrado que tanto el grupo de pacientes como el grupo de familiares mostraban peor puntuación en el número de aciertos en la prueba MASC donde puntúan peor que el grupo de controles sanos ( $P<0,001$  y  $P<0,05$  respectivamente).

Por último, el grupo de pacientes bipolares muestra un peor funcionamiento social medido con la escala SASS que los otros dos grupos estudiados ( $P<0,05$ ), siendo similar el resultado obtenido por los familiares y los controles sanos.

En la tabla 4 se muestra la relación de las variables sociodemográficas con la puntuación en la escala SASS, y en ella se puede observar que, sin presentar significación estadística, aquellos sujetos de sexo masculino, separados o viudos, en paro o de baja y que viven en la familia de origen presentan una puntuación menor en la escala SASS. Con la finalidad de observar la implicación del nivel y tipo de ocupación en el funcionamiento social de los pacientes, se agrupó a los pacientes bipolares entre los que tenían algún tipo

de actividad (trabajaban o estudiaban) y los que no tenían ningún tipo de actividad (estaban en paro o eran pensionistas o estaban de baja). Con esta nueva agrupación se pudo detectar que los pacientes que estaban más activos puntuaban más en la escala SASS (media=43,16 DS=5,1) que los que no lo estaban (media=37,26; DS=8,6), y estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $P<0,05$ ).

También se analizó la relación de las variables clínicas, del rendimiento neurocognitivo y de la CS con el Funcionamiento Social. A nivel de todos los sujetos del estudio, la puntuación en la escala MASC no se relacionó con el FS ( $r=0,184$ ;  $P=0,103$ ), y de la escala SCIP se detectó que la fluidez verbal ( $r=0,385$ ) y la velocidad de procesamiento ( $r=0,325$ ) resultaron predictoras de una peor puntuación en la escala SASS (ambas  $P<0,05$ ). Los resultados para el grupo de pacientes se muestra en la tabla 5, donde se puede observar que la puntuación en la MASC tampoco resultó relacionarse con el FS en esta ocasión. En cuanto a las variables neuropsicológicas, no se encontraron relaciones estadísticamente significativas. Una de las características de la SCIP es que se utiliza como screening del deterioro cognitivo, así la escala posee puntos de corte para cada dominio que evalúa y considera que realizar todas las pruebas por encima del corte o como máximo realizar 2 pruebas por debajo de éste significa no deterioro cognitivo, en cambio, realizar 3 o más pruebas por debajo del corte significa deterioro cognitivo. Con la intención de observar si el deterioro cognitivo afectaba al funcionamiento social se agruparon los pacientes en dos grupos, el grupo de deterioro cognitivo (media=38; DS= 8,7) y el grupo de no deterioro cognitivo (media=40,66; DS=

7,3), pero tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $P=0,365$ ). Respecto a las variables clínicas, únicamente la puntuación en la escala HAM-D ( $r=-0,600$ ) y las fases subdepresivas ( $r=-0,376$ ) mostraron relación con el funcionamiento social (ambas  $P<0,05$ ) en el sentido de que una mayor puntuación en ambas variables empeoraba la puntuación en la escala SASS.

Por último, en la tabla 5, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la relación entre el tratamiento farmacológico y el funcionamiento social, en el sentido de que los pacientes que únicamente eran tratados con eutimizantes presentaban una mayor puntuación en la escala SASS.

## **Discusión**

En nuestro estudio hemos encontrado que un grupo de pacientes bipolares presentan peor funcionamiento social medido con la escala SASS que un grupo de familiares de primer grado y que un grupo de controles sanos, resultado que está acorde con lo descrito por otros autores en la bibliografía previa (Sanchez-Moreno et al., 2009; Avila et al., 2010). El grupo de familiares y el grupo de controles han presentado un resultado similar.

Sorprendentemente, en nuestro estudio el funcionamiento neurocognitivo y la cognición social no se relaciona con el funcionamiento social. Esto es relevante dado que en otros trastornos mentales, como en la esquizofrenia, algunos autores apuntan a una relación evidente entre la neurocognición y el funcionamiento psicosocial, donde la cognición social parece tener un papel de



mediador entre ambos (Addington et al., 2006; Brekke, Hoe, Long, & Green, 2007).

También diferentes autores han descrito la existencia de una relación entre el funcionamiento social y el rendimiento cognitivo en el TB (Martinez-Aran et al., 2007; Sarapas & Shankman, 2013; Bonnín et al., 2014; Miguélez-Pan et al., 2014). Una explicación de que en nuestro estudio la neurocognición no se haya relacionado con el funcionamiento social podría ser que la escala SASS, utilizada para valorar la funcionalidad, valora sobretudo un aspecto muy concreto que es la adaptación social pero no tiene en cuenta otros aspectos como el funcionamiento ocupacional, que si están presentes en otras escalas que evalúan el funcionamiento psicosocial.

En cuanto a la implicación de la CS en el funcionamiento social Cook et al. (2013) encontraron que la ToM estaba relacionada con el FS, pero que si controlaban el efecto del rendimiento cognitivo, éstas ya no se relacionaban, lo que parece indicar que en su estudio la ToM y el FS dependían del rendimiento cognitivo sin relacionarse entre ellos. Nuestros resultados coinciden con este hallazgo y no encontramos relación entre la CS y la disfuncionalidad social. Así nuestro estudio no apoya la hipótesis del papel mediador de la CS entre el déficit cognitivo y el deterioro del funcionamiento social que indican autores como Caletti et al. (2013). Resultados similares describen Barrera, Vázquez, Tannenhaus, Lolich, & Herbst (2013) que en un estudio con pacientes bipolares en remisión sintomática a los cuales evalúan la ToM con el test de Faux Pas y la funcionalidad social con el Test Breve para la Funcionalidad Social (FAST) encuentran que los pacientes bipolares presentan peor FS que los controles

sanos, pero que no se relaciona con el rendimiento en la ToM. Pero se trata de una cuestión que presenta controversia y Lahera et al. (2012) en un estudio con 39 pacientes bipolares de tipo I y tipo II encontraron que los que presentaban mayor disfuncionalidad también mostraban una mayor alteración de la ToM y del reconocimiento de expresiones faciales.

En nuestro estudio, en cambio, se ha mostrado más relevante el papel de las variables clínicas en el funcionamiento social de los pacientes bipolares. Vieta et al. (2010), utilizando también la escala SASS para la evaluación de la adaptación social, encontraron que los síntomas subdepresivos persistentes en pacientes aparentemente en remisión sintomática resultaron en una disminución del funcionamiento ocupacional medido por la escala SOFAS y de la adaptación social. Del mismo modo, y a pesar de que los pacientes de este estudio cumplían criterios estrictos de eutimia ( $HAM-D < 7$ ;  $YMRS < 5$ ), se observó que la sintomatología subclínica depresiva afectaba de forma negativa al funcionamiento social. Esto se relaciona con el hecho de que, en relación al tratamiento farmacológico, los pacientes que presentaron peor puntuación en la escala SASS fueron los que tenían prescritos antidepresivos.

Por otro lado, una vez se controlan los síntomas subdepresivos se han observado otras variables que predicen el FS como el estado civil o el nivel educativo (Wingo et al., 2010). En nuestro estudio éstas variables no han mostrado relación con el FS, pero sí el hecho de tener una ocupación. De hecho el funcionamiento ocupacional y el funcionamiento social están interrelacionados (Tse et al. (2014) y es lógico pensar que cuando uno empeora el otro también lo hará.

Son varias las limitaciones que tiene este estudio, por un lado y como suele ser habitual en estos estudios el tamaño muestral es reducido y probablemente con muestras mayores se podrían observar resultados más concluyentes y generalizables. Además, este estudio incorpora variables recogidas retrospectivamente lo que supone un sesgo. Entre las virtudes del estudio se encuentra la utilización de un grupo control apareado al de pacientes bipolares. El déficit en el funcionamiento social en pacientes bipolares en remisión clínica es un hecho que muchos autores están señalando (Tamsyn E Van Rheenen & Rossell, 2013) y está ligado a la percepción de la calidad de vida (Bonnín et al., 2012). Futuras investigaciones deben focalizarse en los factores predictores del funcionamiento social para en un futuro diseñar programas de prevención y tratamientos adecuados.

## Bibliografía

- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2006). Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophrenia Research*, 85(1-3), 142–50. doi:10.1016/j.schres.2006.03.028
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38(6), 771–85. doi:10.1017/S0033291707001675
- Avila, C. C., Cabello, M., Cieza, A., Vieta, E., & Ayuso-Mateos, J. L. (2010). Functioning and disability in bipolar disorders: a systematic review of literature using the ICF as a reference. *Bipolar Disorders*, 12(5), 473–82. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00833.x
- Bobes, J., González, M. P., Bascarán, M. T., Corominas, A., Adán, A., Sánchez, J., & Such, P. (1999). [Validation of the Spanish version of the social adaptation scale in depressive patients]. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 27(2), 71–80. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10380180>
- Bonnín, C. D. M., González-Pinto, A., Solé, B., Reinares, M., González-Ortega, I., Alberich, S., Torrent, C. (2014). Verbal memory as a mediator in the relationship between subthreshold depressive symptoms and functional outcome in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 160, 50–4. doi:10.1016/j.jad.2014.02.034
- Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 121(1-2), 156–60. doi:10.1016/j.jad.2009.05.014
- Bonnín, C. M., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, a, Solé, B., Reinares, M., Rosa, a R., Torrent, C. (2012). Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 650–9. doi:10.1016/j.jad.2011.10.012
- Bonnín, C. M., Torrent, C., Goikolea, J. M., Reinares, M., Solé, B., Valentí, M., Vieta, E. (2014). The impact of repeated manic episodes and executive dysfunction on work adjustment in bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(3), 247–54. doi:10.1007/s00406-013-0431-2

- Bora, E., Vahip, S., Gonul, a S., Akdeniz, F., Alkan, M., Ogut, M., & Eryavuz, a. (2005). Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(2), 110–6. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00570.x
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1-2), 1–20. doi:10.1016/j.jad.2008.06.009
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2009). Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(4), 253–64. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01414.x
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Cognitive impairment in affective psychoses: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 112–25. doi:10.1093/schbul/sbp093
- Bosc, M., Dubini, A., & Polin, V. (1997). Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 7 Suppl 1, S57–70; discussion S71–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9169311>
- Brekke, J., Kay, D. D., Lee, K. S., & Green, M. F. (2005). Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 80(2-3), 213–25. doi:10.1016/j.schres.2005.07.008
- Brekke, J. S., Hoe, M., Long, J., & Green, M. F. (2007). How neurocognition and social cognition influence functional change during community-based psychosocial rehabilitation for individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33(5), 1247–56. doi:10.1093/schbul/sbl072
- Burdick, K. E., Goldberg, J. F., & Harrow, M. (2010). Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(6), 499–506. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01590.x
- Caletti, E., Paoli, R. a, Fiorentini, A., Cigliobianco, M., Zugno, E., Serati, M., Altamura, a C. (2013). Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(October), 661. doi:10.3389/fnhum.2013.00661

- Corden, B., Critchley, H. D., Skuse, D., & Dolan, R. J. (2006). Fear recognition ability predicts differences in social cognitive and neural functioning in men. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*(6), 889–97. doi:10.1162/jocn.2006.18.6.889
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., Convit, A. (2006). Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *36*(5), 623–36. doi:10.1007/s10803-006-0107-0
- Fett, A.-K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(3), 573–88. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.07.001
- Fulford, D., Peckham, A. D., Johnson, K., & Johnson, S. L. (2013). Emotion perception and quality of life in bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders*. doi:10.1016/j.jad.2013.08.034
- Goldberg, J. F., & Chengappa, K. N. R. (2009). Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *11 Suppl 2*, 123–37. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00716.x
- Goswami, U., Sharma, A., Khastigir, U., Ferrier, I. N., Young, A. H., Gallagher, P., Moore, P. B. (2006). Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *188*(4), 366–373. doi:10.1192/bjp.188.4.366
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *23*, 56–62.
- Huxley, N., & Baldessarini, R. J. (2007). Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, *9*(1-2), 183–96. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00430.x
- Lahera, G., Boada, L., Pousa, E., Mirapeix, I., Morón-Nozaleda, G., Marinas, L., Parellada, M. (2014). Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish Validation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *44*(8), 1886–1896. doi:10.1007/s10803-014-2061-6
- Lahera, G., Ruiz-Murugarren, S., Iglesias, P., Ruiz-Bennasar, C., Herrería, E., Montes, J. M., & Fernández-Liria, A. (2012). Social cognition and global functioning in bipolar disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *200*(2), 135–41. doi:10.1097/NMD.0b013e3182438eae

- López-Jaramillo, C., Lopera-Vásquez, J., Ospina-Duque, J., García, J., Gallo, A., Cortez, V., Vieta, E. (2010). Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(8), 1055–60. doi:10.4088/JCP.08m04673yel
- Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders*, 13(4), 334–42. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Salamero, M., Ayuso-Mateos, J. L. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 103–13. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x
- Martino, D. J., Strejilevich, S. a, Scápola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E. D., & Perinot, L. (2008). Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 109(1-2), 149–56. doi:10.1016/j.jad.2007.12.232
- Martino, D., Strejilevich, S., & Fassi, G. (2011). Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Research*, 189(3), 379–84. doi:10.1016/j.psychres.2011.04.033
- Mazza, M., Mandelli, L., Zaninotto, L., Nicola, M. Di, Martinotti, G., Harnic, D., Janiri, L. (2012). Bipolar disorder: “pure” versus mixed depression over a 1-year follow-up. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 16(2), 113–20. doi:10.3109/13651501.2011.633171
- Miguélez-Pan, M., Pousa, E., Cobo, J., & Duño, R. (2014). Cognitive executive performance influences functional outcome in euthymic type I bipolar disorder outpatients. *Psicothema*, 26(2), 166–73. doi:10.7334/psicothema2013.111
- Montag, C., Ehrlich, A., Neuhaus, K., Dziobek, I., Heekeren, H. R., Heinz, A., & Gallinat, J. (2010). Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 123(1-3), 264–9. doi:10.1016/j.jad.2009.08.017
- Organization, W. H. (2001). The WHO World Health Report 2001: New Understanding-New Hope. Geneva, Switzerland.
- Pino, O., Guilera, G., Rojo, J. E., Gómez-Benito, J., Bernardo, M., Crespo-Facorro, B., Rejas, J. (2008). Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 99(1-3), 139–48. doi:10.1016/j.schres.2007.09.012

- Rojo, E., Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J., Purdon, S. E., Crespo-Facorro, B., Rejas, J. (2010). Neurocognitive diagnosis and cut-off scores of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S). *Schizophrenia Research*, 116(2-3), 243–51. doi:10.1016/j.schres.2009.08.005
- Rosa, A. R., Reinares, M., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Vieta, E. (2009). Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disorders*, 11(4), 401–9. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00698.x
- Rosa, A., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Arán, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Colom, F. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test ( FAST ) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3(5), 1–8. doi:10.1186/1745-0179-3-Received
- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, a, Tabarés-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., & Ayuso-Mateos, J. L. (2009). Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 78(5), 285–97. doi:10.1159/000228249
- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Gadelrab, H. F., Cabello, M., Torrent, C., Bonnin, C. D. M., Vieta, E. (2010). The role and impact of contextual factors on functioning in patients with bipolar disorder. *Disability and Rehabilitation*, 32 Suppl 1, S94–S104. doi:10.3109/09638288.2010.520810
- Sarapas, C., & Shankman, S. (2013). Attention/Processing Speed Prospectively Predicts Social Impairment 18 Years Later in Mood Disorders. *The Journal of Nervous*, 201(9), 824–827. doi:10.1097/NMD.0b013e31829db5ed.Attention/Processing
- Sheehan, D. V, Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 2, 22–33;quiz 34–57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881538>
- Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., ... Vieta, E. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 109(3), 286–99. doi:10.1016/j.jad.2007.12.234



- Tse, S., Chan, S., Ng, K. L., & Yatham, L. N. (2014). Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 16(3), 217–29. doi:10.1111/bdi.12148
- Van Rheenen, T. E., Meyer, D., & Rossell, S. L. (2014). Pathways between neurocognition, social cognition and emotion regulation in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1–9. doi:10.1111/acps.12295
- Van Rheenen, T. E., & Rossell, S. L. (2013). Phenomenological predictors of psychosocial function in bipolar disorder: Is there evidence that social cognitive and emotion regulation abnormalities contribute? *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. doi:10.1177/0004867413508452
- Van Rheenen, T. E., & Rossell, S. L. (2014). Let's face it: facial emotion processing is impaired in bipolar disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 20(2), 200–8. doi:10.1017/S1355617713001367
- Van Rheenen, T. E., & Rossell, S. L. (2014). Objective and subjective psychosocial functioning in bipolar disorder: An investigation of the relative importance of neurocognition, social cognition and emotion regulation. *Journal of Affective Disorders*, 162, 134–41. doi:10.1016/j.jad.2014.03.043
- Vieta, E. (2009). The influence of medications on neurocognition in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(6), 414–5. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01503.x
- Vieta, E., de Arce, R., Jiménez-Arriero, M. a, Rodriguez, A., Balanzá, V., & Coboleda, S. (2010). Detection of subclinical depression in bipolar disorder: a cross-sectional, 4-month prospective follow-up study at community mental health services (SIN-DEPRES). *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(11), 1465–74. doi:10.4088/JCP.09m05177gre
- Wechsler, D. (1955). *Wechsler Adult Intelligence Scale* (Psychologi.). New York.
- Wingo, A. P., Baldessarini, R. J., Holtzheimer, P. E., & Harvey, P. D. (2010). Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, 12(3), 319–26. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00808.x
- Wingo, A. P., Wingo, T. S., Harvey, P. D., & Baldessarini, R. J. (2009). Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(11), 1588–97. doi:10.4088/JCP.08r04972
- Young, R., Biggs, J., Ziegler, V., & Meyer, D. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 133, 429–435.

**Anexo**

Tabla 1

Características Sociodemográficas de los tres grupos del estudio: pacientes bipolares, familiares de primer grado y controles sanos.

	Bipolar	Familiar	Control
n	31	18	31
Sexo (% mujeres)	54.8	83.3	54.8
Nivel Educativo (%):			
Estudios Básicos	35.5	50	35.5
Bachillerato o FP	35.5	16.7	35.5
Estudios Universitarios	29	33.3	29
Estado Civil (%)			
Soltero	29	11,1	9,7
Casado o en pareja	45,2	77,8	80,6
Separado o viudo	25,8	11,1	9,7
Situación Laboral (%)			
Activo	29	61,1	77,4
En paro	6,5	0	9,7
De baja o pensionista	54,8	22,4	6,5
Estudiante	9,7	16,7	6,5
Núcleo de convivencia (%)			
Vive con su propia familia	54,8	83,3	80,6
Vive con la familia de origen	32,3	11,1	12,9
Vive solo	12,9	5,6	6,5
Edad (años)	Media (D.S.) 41.48 (11.7)	Media (D.S.) 50.33 (16.6)	Media (D.S.) 39.87 (11.81)

Tabla 2

## Características Clínicas del grupo de pacientes bipolares

	Media (D.S.)
Duración de la enfermedad	14.90 (8.3)
Número de fases de manía	0.51 (0.7)
Número de fases de hipomanía	1.06 (1.2)
Número de fases depresivas	1.12 (1.2)
Número de fases con sintomatología subdepresiva	2.09 (2.1)
Número de episodios mixtos	1.03 (1.2)
Número de episodios con síntomas psicóticos	0.6 (0.9)
Número de hospitalizaciones	0.78 (1.1)
Tipo de trat. farmacológico (%):	
Uno o más eutimizantes	25.8
Eutimizante + AP	45.2
Eutimizante + AD	19.4
Eutimizante + AD+AP	9.7

AD=antidepresivo AP= antipsicótico

Tabla 3

Puntuaciones en las valoraciones neuropsicológicas, en la escala MASC y en la escala SASS

	Bipolar (A) Media (D.S.)	Familiares (B) Media (D.S.)	Control (C) Media (D.S.)	P	A vs B	A vs C Valores P <sup>b</sup>	B vs C
Vocabulario WAIS III	10.70 (2.3)	11.33 (2.5)	11.48 (2.0)	0.391 <sup>a</sup>			
SCIP:							
Test de aprendizaje verbal inmediato	19.83 (3.5)	22 (3.4)	23.48 (3.2)	*0.000 <sup>a</sup>	0.102	*0.000	0.427
Test de memoria de trabajo	17.51 (3.3)	18.88 (2.6)	19.74 (2.3)	*0.011 <sup>a</sup>	0.329	*0.009	0.954
Test de fluencia verbal	15.48 (4.6)	15.61 (4.1)	19.64 (4.6)	*0.001 <sup>a</sup>	1.000	*0.002	*0.011
Test de aprendizaje verbal diferido	5.41 (2.3)	5.61 (2.1)	7.48 (1.8)	*0.000 <sup>a</sup>	1.000	*0.001	*0.011
Test de velocidad de procesamiento	9.87 (2.8)	10.50 (2.9)	13.03 (2.5)	*0.000 <sup>a</sup>	1.000	*0.000	*0.008
MASC:							
Total de aciertos	25.93 (5.9)	27.88 (6.0)	32.12 (4.2)	*0.000 <sup>a</sup>	0.067	*0.000	*0.029
Errores por hipermentalización	7.25 (3.8)	6.38 (2.4)	5.70 (2.5)	0.147 <sup>a</sup>			
Errores por inframentalización	6.87 (3.1)	6.38 (1.9)	5.20 (2.7)	0.065 <sup>a</sup>			
Ausencia de mentalización	4.41 (3.3)	3.66 (3.5)	1.93 (1.5)	*0.003 <sup>a</sup>	1.000	*0.003	0.126
Escala SASS	39,54 (7,9)	43,9 (4,1)	44,9 (5,8)	*0,004 <sup>a</sup>	0,074	*0,004	1.000

<sup>a</sup> Anova<sup>b</sup> Corrección de Bonferroni

\* Estadísticamente significativo

Tabla 4

Relación de las variables Sociodemográficas con la puntuación en la escala SASS en la muestra de pacientes bipolares.

	Media (D.S.)	P
Sexo		
Mujeres	42 (5,9)	
Hombres	36,57 (9,2)	0,057 <sup>a</sup>
Nivel Educativo		
Estudios Básicos	38,90 (9,9)	
Bachillerato o FP	38,18 (7,7)	
Estudios Universitarios	42 (5,2)	0,553 <sup>a</sup>
Estado Civil		
Soltero	40,22 (6,5)	
Casado o en pareja	41,71 (5,9)	
Separado o viudo	35 (11,1)	0,156 <sup>a</sup>
Situación Laboral		
Activo	42,44 (5,6)	
En paro	40,50 (0,7)	
De baja o pensionista	36,88 (9,1)	
Estudiante	45,33 (3,1)	0,194 <sup>a</sup>
Núcleo de convivencia		
Vive con su propia familia	42,05 (5,5)	
Vive con la familia de origen	35,60 (8,5)	
Vive solo	38,75 (12,6)	0,121 <sup>a</sup>
	r	P
Edad	0,138	0,458

<sup>a</sup> Anova

Tabla 5

Análisis del impacto de las variables clínicas, neurocognitivas y de la ToM en la puntuación de la escala SASS en el grupo de pacientes bipolares

	r	P
Subtest Vocabulario (WAIS III)	-0,011	0,955
SCIP:		
Test de aprendizaje verbal inmediato	-0,082	0,659
Test de memoria de trabajo	0,086	0,645
Test de fluencia verbal	0,234	0,205
Test de aprendizaje verbal diferido	0,055	0,767
Test de velocidad de procesamiento	0,244	0,185
Total de aciertos escala MASC:	-0,045	0,811
Hamilton depresión	-0,600	*0,000
Young Mania	0,181	0,326
Duración de la enfermedad	-0,132	0,479
Número de episodios maníacos	0,067	0,721
Número de episodios hipomaníacos	-0,261	0,157
Número de fases depresivas	-0,181	0,331
Número de episodios subdepresivos	-0,376	*0,037
Número de fases mixtas	-0,304	0,097
Número de episodios con síntomas psicóticos	-0,121	0,518
Número de hospitalizaciones	0,004	0,984
Tipo de tratamiento farmacológico:	Mean (S.D.)	P
Uno o más eutimizantes	45,37 (1,6)	
Un eutimizante + AP	38,71 (7,8)	
Un eutimizante + AD	33,16 (10,4)	
Un eutimizante + AD+AP	40,66 (0,5)	*0,029 <sup>a</sup>

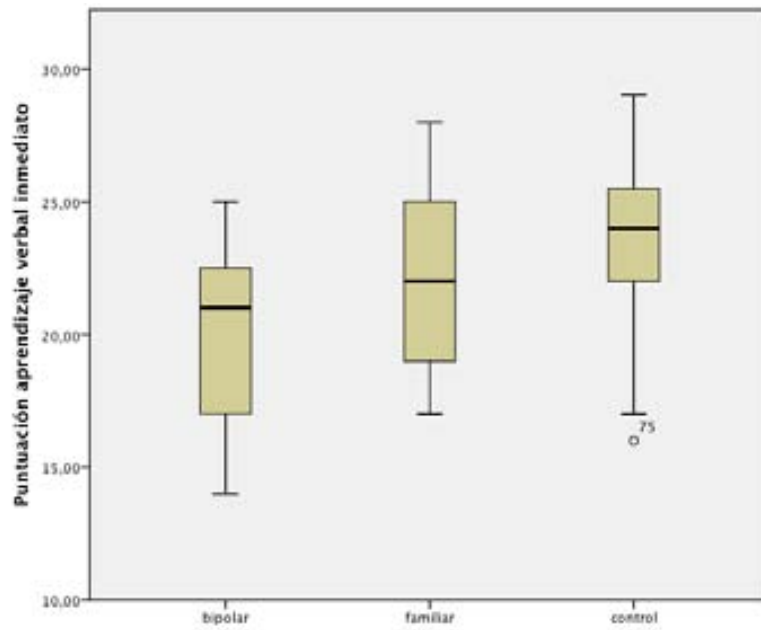
AD=antidepresivo AP= antipsicótico

<sup>a</sup> Anova

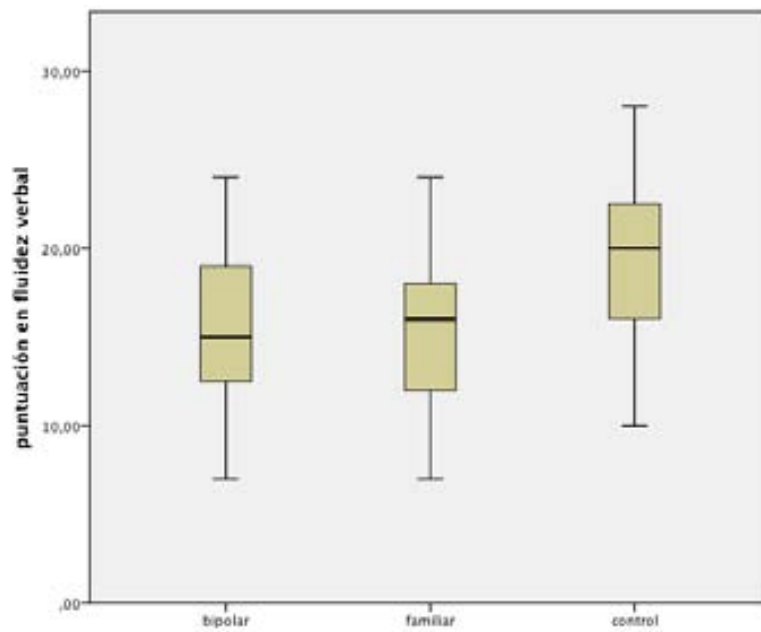
\* Significación Estadística

## 4.4 Otros resultados

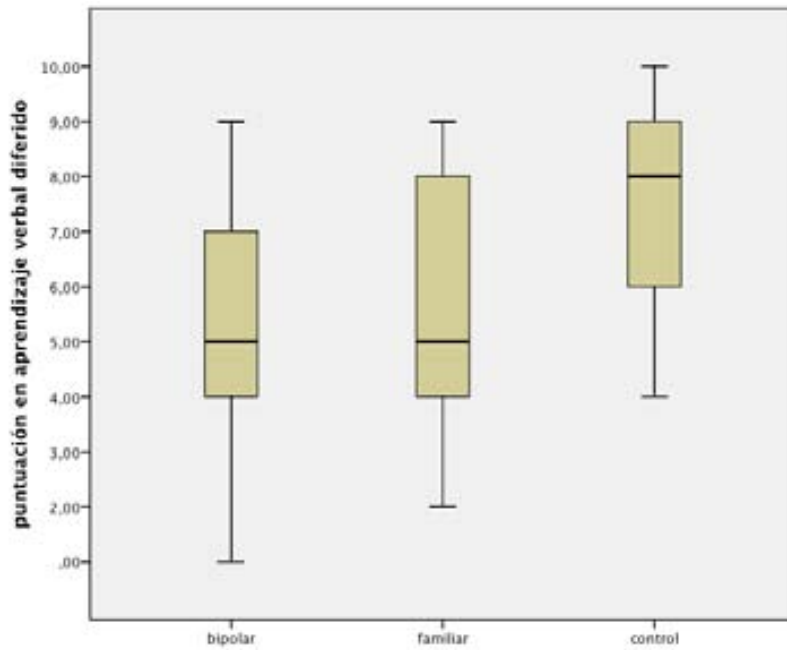
Gráfica 1



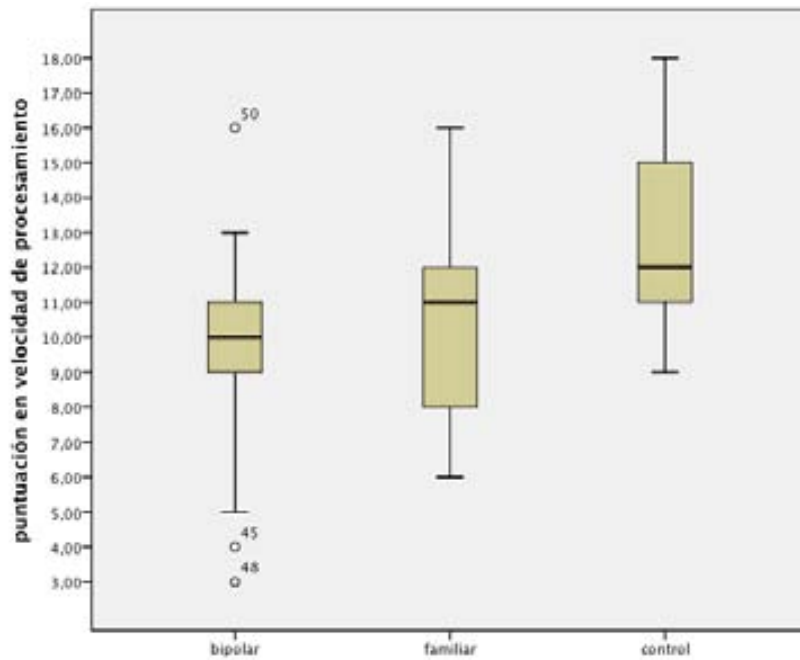
Gráfica 2



Gráfica 3



Gráfica 4

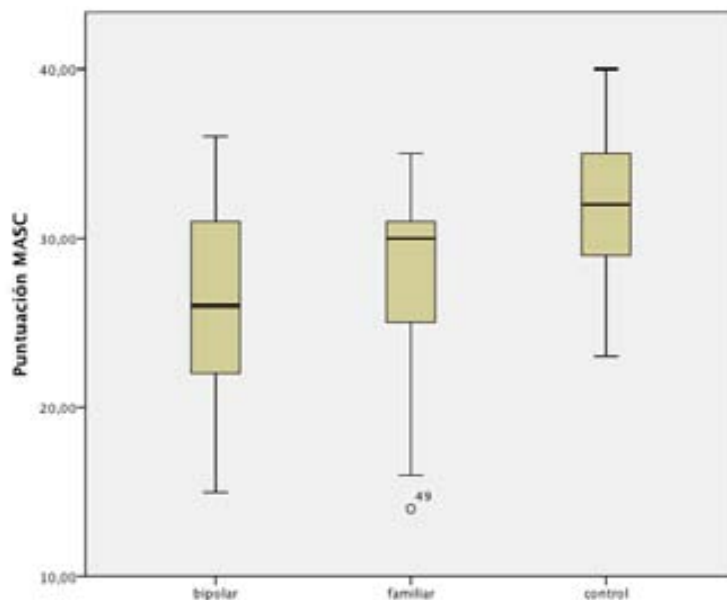


Las gráficas anteriores muestran en unos diagramas de cajas como se distribuyen las puntuaciones de los tres grupos del estudio en los diferentes dominios neuropsicológicos



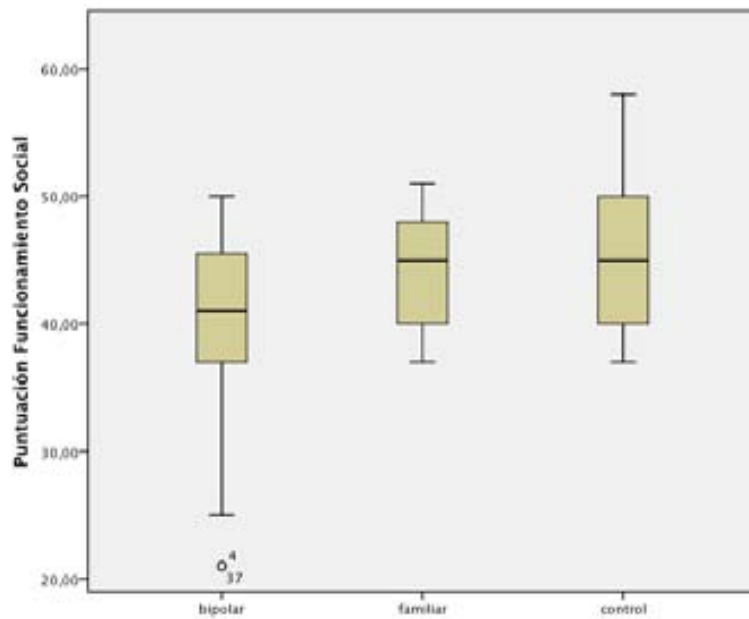
evaluados, exceptuando la memoria de trabajo. En todos los casos se ha utilizado la corrección de Bonferroni para la comparación estadística resultando que en el primer caso (aprendizaje verbal inmediato) no aparecen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de familiares y el grupo control pero en la gráfica se puede observar como el grupo de familiares mantiene un resultado intermedio entre el grupo de pacientes y el grupo control. Las gráficas 2,3 y 4 si presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) y muestran como el funcionamiento de los dominios evaluados es similar entre familiares y pacientes.

Gráfica 5



En la gráfica 5 se muestra un diagrama de cajas con la distribución de las puntuaciones de aciertos en la escala MASC de los tres grupos del estudio. En esta ocasión también se realizó la corrección de Bonferroni resultando que la posición intermedia del grupo de familiares que se observa en la gráfica fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) respecto al grupo de controles y cercana a la significación respecto al grupo de pacientes ( $p = 0,067$ ).

Gráfica 6



En la gráfica 6 se muestra un diagrama de cajas con la distribución de las puntuaciones en la escala SASS de los tres grupos del estudio. La corrección de Bonferroni dio como resultado que no existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de familiares y el grupo de controles.

---

## **5 Discusión**

---

El presente trabajo tenía como objetivos analizar el funcionamiento neurocognitivo, la capacidad de mentalización y el funcionamiento social en una muestra de pacientes bipolares eufímicos y en una muestra de familiares de primer grado sanos. Encontramos que los pacientes bipolares de nuestro estudio presentan peor rendimiento cognitivo que los controles sanos y que los familiares de primer grado también muestran alteraciones en la neurocognición aunque de forma más leve. Además, observamos que en el caso de la ToM, se repitió la misma situación, es decir, el grupo de pacientes bipolares y el grupo de familiares mostraron peor capacidad de mentalización que el grupo control, siendo las alteraciones en el grupo de familiares más leves. Este déficit en ToM en pacientes y familiares no se debió únicamente al déficit cognitivo, sino que se debió también el hecho de ser bipolar o familiar. Finalmente, en cuanto al funcionamiento social, el grupo de pacientes presentó peor FS que los controles y los familiares. Esta disfunción social no se relacionó con la neurocognición ni con la CS, si no que resultó modulada por la sintomatología depresiva y subdepresiva.

A continuación se discuten globalmente todos estos resultados, empezando por el abordaje de las variables sociodemográficas y clínicas, para seguir con la neurocognición, la mentalización y el funcionamiento social.

## **5.1 Variables sociodemográficas en los dos estudios del proyecto.**

Las características sociodemográficas de los pacientes bipolares son similares en los dos estudios realizados. En el primer estudio presentaban una edad media de unos 40 años y en el segundo de 41. Los dos estudios presentaban un porcentaje ligeramente superior al 50% de mujeres y también un porcentaje algo por encima del 50% de pacientes que en el momento de ser evaluados no estaban activos (por ejemplo eran pensionistas). Ambos estudios difieren en cuanto al estado civil, así mientras en el primer estudio un 61% de los pacientes estaban casados, en el segundo únicamente lo estaban un 45%. Estas muestras de pacientes son similares en características sociodemográficas a otras muestras de pacientes bipolares utilizadas en estudios sobre neurocognición y CS en el TB. Por ejemplo, en estudios sobre la CS, Donohoe et al. (2012) analizaban un grupo de pacientes de 44 años de media y un 54% eran hombres, Martino et al. (2011) estudiaban pacientes que presentaban una edad media de 37 años y un 55% eran mujeres, Montag et al. (2010) describían una muestra de 44 años de media y el 65% eran mujeres. En estudios sobre neurocognición, Dittmann et al. (2008) utilizaban una muestra de 39 años de media y el 52% eran hombres, y Caletti et al. (2013) una muestra de 42 años de media y un 61% de mujeres. En estudios sobre Funcionamiento Social es habitual encontrar más información sobre las características sociodemográficas de la muestra, ya que se suele considerar que estas características pueden jugar un papel relevante en el análisis. Así, por ejemplo Sarapas & Shankman (2013) describían una muestra de 43 años

de edad, con un 58% de mujeres, un 80% de los pacientes estaban activos laboralmente en el momento del estudio, Grande et al. (2014) estudiaban una muestra de 44 años de media, con el 70% de mujeres, un 43% estaban activos laboralmente o estudiaban y un 57% estaban casados, y finalmente Fulford et al. (2013) analizaban una muestra de unos 41 años de media, un 69% eran mujeres, un 69% tenían ocupación laboral o eran estudiantes y un 24 % estaban casados.

Como podemos observar, en esta revisión de artículos recientemente publicados, la mayoría de autores describían muestras de pacientes bipolares de edades medias alrededor de los 40 años, con un porcentaje mayor de mujeres, mayoritariamente casados (menos en el estudio de Fulford) y que aproximadamente el 50% estaban ocupados o eran estudiantes.

## **5.2 Variables clínicas en los dos estudios del proyecto.**

En cuanto a las características clínicas de los pacientes bipolares que participaron en nuestros estudios, destacaban sujetos con una media del trastorno de unos 14 años, estables clínicamente en el momento de ser evaluados (puntuación escala YMRS <5 y puntuación escala HAM-D<7), con más fases previas de depresión que de manía y aproximadamente una hospitalización previa de media. Al comparar las características clínicas de nuestras muestras con las de otros estudios similares con pacientes bipolares eufímicos, vemos que son similares en cuanto a la duración de la enfermedad, pero por el resto de las variables nuestra muestra de pacientes muestra una evolución de la enfermedad menos tórpida y la estabilidad clínica a la hora de

realizar la evaluaciones es mayor. En la tabla 2 se resumen los datos clínicos de los principales estudios donde pueden compararse con el nuestro.

Tabla 2

	Estudio 1	Estudio 2	Bonnin 2014	Sanchez-Morla 2009	Martino 2011	Rosa 2009	Dittman 2008
Duración de la enfermedad	14,92	14,90	14	17	11,4		15
Nº de Hospitalizaciones	1,31	0,78	2	3	1,2	2,03	
Puntuación HAM-D		1,29	3	2,6	2	2,12	1,6
Puntuación YMRS		0,23	1,3	0,4	1	1,04	1,03
Fases de Manía	1,88	0,51	3	6	3,4	3,39	
Fases de Hipomanía		1,06				4,08	
Fases de depresión	2,58	1,12	4			7	
Episodios subdepresivos		2,09			2,8		
Fases mixtas	0,77	1,03	0,6			0,51	

## **5.3 El Funcionamiento Neurocognitivo, La Cognición Social y el Funcionamiento Social en el TB**

### **5.3.1 El Funcionamiento Neurocognitivo**

Los resultados de nuestro segundo estudio (obsérvese el artículo del apartado 4.2) encuentran un déficit neurocognitivo en los pacientes bipolares en los cinco dominios evaluados (aprendizaje verbal inmediato, memoria de trabajo, fluidez verbal, aprendizaje verbal diferido y velocidad de procesamiento) en comparación con la muestra apareada de controles sanos. Estos resultados están acorde con la mayor parte de la literatura publicada al respecto (Robinson et al., 2006) y, por ejemplo, Mann-Wrobel et al. (2011) indican en su meta-análisis que los déficits cognitivos en el trastorno bipolar son generalizados y altamente influenciados por el curso de la enfermedad. En este sentido, en nuestro primer estudio (artículo apartado 4.1) la velocidad de procesamiento resultó el dominio más influenciado por las variables clínicas, básicamente por las recaídas en fase de manía y por el número de hospitalizaciones previas. Nuestra suposición al observar la coincidencia de como estas dos variables afectaban a la neurocognición fue que habitualmente las recaídas en fase de manía son las que más frecuentemente precisan de ingreso en unidades de psiquiatría, es decir, que la variable número de fases de manía y la variable número de hospitalizaciones medían prácticamente la misma desestabilización anímica. Así, nuestros datos apoyan la relación entre sintomatología maníaca y el número de hospitalizaciones previas y el déficit cognitivo (obsérvese el artículo del apartado 4.1) como también describen



Dittman et al. (2009). Existen hipótesis que indican los posibles efectos neurotóxicos de la hipercortisolemia generada en las fases agudas de la enfermedad, particularmente en la manía, y que pueden contribuir o generar algún daño en el tejido neural. Según esta idea, cada episodio de manía sucesivo agravaría esta condición y resultaría finalmente en el deterioro del funcionamiento cognitivo (Robinson & Ferrier, 2006).

Por otro lado, otros autores han encontrado también que la velocidad de procesamiento parece ser una de las funciones neurocognitivas que más a menudo aparecen afectadas en los sujetos con TB I, y se ha apuntado su especial relevancia de cara a ser un indicador fiable de la presencia de deterioro (Schouws et al., 2010; Bora et al., 2010; Bonnín et al., 2010; Mann-Wrobel et al., 2011).

### **5.3.2 La ToM**

En el artículo presentado en el apartado 4.2 se muestran los resultados de los pacientes bipolares incluidos en nuestro estudio en las diferentes pruebas de evaluación de la capacidad de mentalización. Nuestros resultados indican que el grupo de pacientes obtuvo peor rendimiento que el grupo de controles sanos en todas las pruebas de evaluación de la mentalización, pero únicamente estos resultados fueron estadísticamente significativos en las falsas creencias de segundo orden y en la prueba MASC. Baron-Cohen et al. (1997) ya indicó que las pruebas de evaluación de la ToM relativamente simples, como las historias de falsas creencias, pueden no ser suficientemente sensibles para detectar déficits más sutiles en ToM. Esto explicaría el hecho de

no encontrar diferencias significativas en las falsas creencias de primer orden, aunque sorprende que no hayan aparecido estas diferencias en la prueba Hinting Task. Es probable que en tareas unimodales donde esté muy claro el foco cognitivo social a evaluar resulten en poca o en nula alteración en estos pacientes eutímicos, siendo los déficits más sutiles sólo detectables con pruebas multimodales y naturalísticas como la MASC. De hecho, si revisamos la literatura sobre la ToM en el TB, observamos que la mayoría de las veces la prueba de falsas creencias de primer orden sólo resulta capaz de detectar diferencias entre pacientes y controles cuando el grupo de bipolares no es de pacientes eutímicos (Kerr et al., 2003). Inoue et al. (2004) encuentran también que los pacientes no muestran diferencias respecto a los controles en las falsas creencias de primer orden, Olley et al. (2005) sólo describen alteraciones en falsas creencias de segundo orden cuando la prueba de evaluación era verbal, y no así cuando era visual. Wolf et al. (2010) si encuentran que los pacientes bipolares obtenían peor resultado en las falsas creencias de primer y segundo orden, pero de toda la muestra de pacientes que estudiaron (33 pacientes) sólo 11 estaban eutímicos, y los criterios de eutimia que consideraron eran poco estrictos (puntuación en escala YMRS < 12 HAM-D < 15 en comparación con los nuestros YMRS < 5 y HAM-D < 7). La revisión de estos estudios también nos lleva a observar que aquellos estudios que utilizaron pruebas de evaluación avanzadas como la Hinting Task, Happé, Faux Pas o la MASC encuentran alteraciones de la ToM en los pacientes bipolares. Lo que pone de manifiesto la importancia de utilizar pruebas de evaluación complejas para detectar los déficits sutiles en ToM en el trastorno bipolar.

Otros resultados que aparecen en nuestro artículo del apartado 4.2 hacen referencia a la relación entre el deterioro cognitivo y el déficit en ToM. Nuestros resultados indican una fuerte relación entre las puntuaciones en los dominios neuropsicológicos evaluados y la puntuación en la MASC ( $r=0,569$  para aprendizaje verbal inmediato,  $r=0,594$  para memoria de trabajo,  $r=0,444$  para fluidez verbal,  $r=0,497$  para aprendizaje verbal diferido y  $r=0,646$  para velocidad de procesamiento;  $p<0,001$  en todos los casos). Estos resultados van en la línea de los indicados por otros autores (Lahera et al., 2008; Van Rheenen et al., 2014; Wolf et al., 2010) y llevan a la cuestión ya indicada por Bora, Yücel, & Pantelis (2009) de si los déficits en la ToM son simplemente consecuencia del déficit en neurocognición o son una entidad por sí mismos.

En nuestro estudio, el análisis multivariante que hemos realizado indica que el déficit cognitivo es un factor importante que disminuye el rendimiento en la ToM aunque es más determinante el hecho de ser paciente bipolar o familiar de primer grado. Estos datos refuerzan la idea de que, aunque existe una relación entre neurocognición y cognición social, se trata de dos entidades diferenciadas. En este sentido, el análisis de las variables clínicas puede aportar más información a esta cuestión. Así, en nuestra muestra de pacientes bipolares, una mayor duración de la enfermedad y una historia de más recaídas depresivas parece predecir una peor ToM. Como se ha comentado en el apartado 5.3.1 las variables clínicas que más impacto tenían en la neurocognición en nuestro estudio fueron las hospitalizaciones previas y las fases de manía, en cambio como acabamos de indicar, parece que las variables que afectan a la ToM son bien diferentes, es decir, las fases de depresión y la duración de la enfermedad. Pero la cuestión está lejos de

resolverse aún y existen datos contradictorios en la literatura. Por ejemplo, en cuanto a la duración de la enfermedad, Montag et al. (2007) encontraron en pacientes con esquizofrenia que una duración mayor de la enfermedad tenía un impacto negativo en la ToM en cambio en referencia al TB existen diferentes estudios previos que no detectaron relación entre duración de la enfermedad y la ToM (Bora et al., 2005; Wolf et al., 2010). En cuanto al número de fases depresivas, diferentes autores han estudiado su relación con la capacidad de mentalización. Así, Inoue et al. (2004) observó cómo pacientes depresivos en remisión y pacientes bipolares eutímicos con la última recaída en fase depresiva presentaban peor ToM que los controles sanos. En cambio, otros autores no detectaron relación entre el número de fases depresivas previas y la ToM (Martino et al., 2011). Son necesarios más estudios que ayuden a entender la implicación de las variables clínicas en los procesos de CS en el TB.

### **5.3.3 El Funcionamiento Social**

En nuestro artículo sobre funcionamiento social (apartado 4.3) hemos encontrado que la muestra de pacientes bipolares presentaba peor funcionamiento social medido con la escala SASS que un grupo de controles sanos. Este resultado está acorde con lo descrito en la literatura previa (Sanchez-Moreno et al., 2009; Avila et al., 2010).

En nuestro estudio el funcionamiento social no se relacionó con el funcionamiento neurocognitivo, cuestión que difiere de una amplia literatura que apunta a la estrecha relación entre ambas funciones. Así, Martínez-Aran et

al. (2007) y Bonnín et al. (2014) indican que la memoria verbal es la variable que mejor predice el funcionamiento psicosocial en pacientes con trastorno bipolar, Sarapas & Shankman (2013) apuntan a los dominios de atención y velocidad de procesamiento y Miguélez-Pan et al. (2014) a las funciones ejecutivas. La discrepancia entre nuestros resultados y los observados en la literatura probablemente se debe a que nosotros utilizamos una escala que valora concretamente adaptación social. En diferentes estudios se ha utilizado el Test Breve para la Funcionalidad Social (FAST; Rosa et al., 2007), este test consta de 24 ítems que se agrupan en 6 áreas específicas del funcionamiento: autonomía, funcionamiento laboral, funcionamiento cognitivo, finanzas, relaciones interpersonales y ocio. Probablemente, el hecho de contar en el test con ítems que miden la neurocognición y otros ítems que miden aspectos donde el funcionamiento cognitivo tiene una implicación importante como las finanzas o la ocupación laboral, sea una explicación de que correlacione con el desempeño cognitivo en mayor medida que en la escala SASS, que se centra mucho más en la opinión subjetiva del sujeto evaluado sobre sus relaciones sociales, la satisfacción con sus ocupaciones y su participación en la comunidad.

En cuanto a la implicación de la CS en el funcionamiento social tampoco encontramos relación entre ambos en nuestro estudio. Resultados similares describen Barrera, Vázquez, Tannenhaus, Lolich, & Herbst (2013) que en un estudio con pacientes bipolares en remisión sintomática, a los cuales evaluaron la ToM con el test de Faux Pas y la funcionalidad social con el (FAST), encontraron que los pacientes bipolares presentaban peor FS que los controles sanos, pero sin relacionarse con el rendimiento en la ToM. Resultados

similares indican Cook et al. (2013) al no encontrar implicación de la ToM en el funcionamiento en la comunidad de los pacientes bipolares. Pese a esto, se trata de una cuestión controvertida y por ejemplo, Van Rheen & Rossell (2013) creen que existen razones teóricas, apoyadas por pruebas todavía preliminares, que sugieren que la cognición social puede ser un importante predictor del funcionamiento psicosocial en el TB.

En nuestro artículo hemos descrito que la adaptación social de los pacientes bipolares estaba relacionada con el número de fases de eutimia con síntomas subclínicos depresivos y con la puntuación en el test HAM-D en el momento de ser evaluados. Vieta et al. (2010), en un estudio prospectivo con 739 pacientes bipolares eutímicos, describieron que el 16,9% de los pacientes presentaban síntomas depresivos subclínicos y un peor funcionamiento social y ocupacional. Además, indicaban que a mayor cantidad de sintomatología depresiva peor funcionamiento social. Algo parecido aportaron Judd et al. (2005) que encontraron que a mayor severidad de los síntomas depresivos mayor disfunción social padecen los pacientes bipolares. También Gitlin et al. (2011) señalaron que los síntomas subdepresivos interferían en la recuperación funcional después de una recuperación sintomática. Finalmente, Bonnin et al. (2014) describen el papel destacado de la sintomatología subdepresiva en el funcionamiento social y en algunos dominios del funcionamiento neurocognitivo como la memoria verbal.

En conclusión, encontramos que el grupo pacientes bipolares presentan peor adaptación social que los controles sanos de nuestro estudio. Los pacientes bipolares que presentaron mayor historia de síntomas depresivos subsindrómicos y aquellos que obtuvieron una puntuación mayor en la escala

de Hamilton para la depresión presentaron un funcionamiento social más pobre. En nuestro estudio esto no se debió al déficit neurocognitivo, y la cognición social tampoco jugó el papel mediador que algunos autores han descrito (Caletti et al., 2013). Resulta de interés en este punto mencionar a la muestra de familiares de primer grado que se utilizó, dado que este grupo presentó un funcionamiento neurocognitivo y una capacidad de mentalización a medio camino entre el grupo de pacientes y el grupo control, en cambio en cuanto a adaptación social los resultados se alineaban con los del grupo control.

#### **5.3.4 Estudio con familiares de primer grado sanos.**

Una aportación de interés en nuestro estudio ha sido incluir una muestra de familiares de primer grado (FPG). En nuestro caso, el grupo de familiares ha presentado peor rendimiento en la evaluación de la función cognitiva que el grupo de controles sanos y ha presentado mejor rendimiento que los pacientes bipolares en los dominios de aprendizaje verbal inmediato, fluidez verbal, aprendizaje verbal diferido y velocidad de procesamiento. Esto se muestra en las gráficas 1-4 del apartado 4.4.

Estos resultados están de acuerdo con estudios previos con familiares como los de Arts et al. (2008) y Bora et al. (2009) y puede interpretarse que el rendimiento neurocognitivo defectuoso es un componente propio de la neuropsicopatología de la enfermedad en lugar de ser secundario a un estado de ánimo.

En cuanto a la ToM, los familiares de primer grado han presentado peor rendimiento en la prueba de mentalización compleja que el grupo de controles sanos. Este resultado se presenta en la gráfica 5 del apartado 4.4.

En el ámbito de la esquizofrenia han aparecido resultados similares, Montag et al. (2012), utilizando también la prueba MASC, evaluaron la mentalización en una muestra de familiares de primer grado sanos y encontraron déficits sutiles. En FPG de pacientes bipolares, Reynolds et al. (2014), han realizado recientemente un estudio de su capacidad de mentalización utilizando la historias de Happé, donde describen que los FPG presentan peor resultado que los controles, principalmente en los aspectos verbales, y señalan que esta relación es independiente del rendimiento neurocognitivo.

Finalmente, en nuestro estudio, en relación al funcionamiento social, los FPG han presentado mejor resultado en la escala SASS que los pacientes bipolares y un resultado similar al del grupo de controles sanos. Lo mostramos en la gráfica 6 del apartado 4.4.

En resumen, el grupo de FPG presenta peores resultados que los controles sanos en funcionamiento neurocognitivo y en ToM, y en cambio, muestra un funcionamiento social similar al grupo control. Esto indica que tanto el funcionamiento neurocognitivo como la cognición social parecen características de rasgo de la enfermedad y la adaptación social parece depender en mayor medida de la clínica afectiva.

El análisis multivariante que hemos realizado en el artículo del apartado 4.2 también refuerza la idea que el déficit cognitivo es un factor que influye en un peor rendimiento en la ToM, pero resulta aún más determinante el hecho de ser paciente bipolar o familiar de primer grado.



## 5.4 Limitaciones

En el ámbito del TB existen unas limitaciones comunes en la mayoría de los trabajos publicados y en los que aquí se presentan.

Una de estas limitaciones es la presencia de sintomatología subdepresiva existente en periodos de eutimia, ampliamente descrito por Vieta et al. (2010). Estos autores en un estudio prospectivo de 4 meses detectaron sintomatología subdepresiva en el 16,9% de los pacientes eutímicos, y de los pacientes que se mostraron claramente eutímicos el 20% acabó desarrollando síntomas depresivos subclínicos a lo largo de los 4 meses del estudio. Como ya se ha revisado en este trabajo, este tipo de sintomatología puede afectar al resultado de los pacientes en las evaluaciones de la neurocognición, la ToM y el funcionamiento social.

Otra limitación habitual en las investigaciones en TB se relaciona con el hecho de que todos los pacientes que participan en estos estudios suelen estar tratados con psicofármacos y carecemos de suficientes estudios para saber con exactitud el impacto de estos tratamientos en la neurocognición o en la CS (Samamé et al., 2012). En este sentido, Vieta (2009) indica que los psicofármacos que habitualmente se utilizan para tratar el TB tienen un impacto en la neurocognición aunque sea leve. La mayoría de estudios recogen los datos sobre los tratamientos farmacológicos que reciben los pacientes evaluados para minimizar este efecto, y aunque en nuestra investigación

también se ha hecho, permanecen dificultades para valorar el efecto por separado de cada psicofármaco a diferentes dosis.

También es una limitación el tamaño de la muestra, especialmente reducido en nuestro trabajo en la muestra de FPG. De manera similar sucede en los pocos estudios publicados con familiares de pacientes con TB, como el reciente estudio de Reynolds et al. (2014) que evalúan la ToM con una muestra de 20 FPG y 20 controles sanos.

Además, la recogida de los datos clínicos retrospectiva, aunque habitual en otros trabajos publicados, es una limitación a considerar.

Por último, la utilización de una escala breve para evaluar el funcionamiento neurocognitivo puede ser también una limitación, aunque Rojo et al. (2010) mostraron, en su estudio donde compararon la escala SCIP con baterías de test neurocognitivas complejas, que la SCIP se muestra altamente sensible y específica a la hora de determinar la existencia de deterioro cognitivo en el TB y en la esquizofrenia.

---

## **6 Conclusiones**

---

A continuación se detallan las conclusiones en relación a los objetivos planteados

- *Estudiar el déficit cognitivo en el TB en comparación con una muestra de controles sanos y investigar si este déficit está relacionado con variables de curso clínico.*

Los resultados mostrados en el artículo 2 (apartado 4.2) muestran que el grupo de pacientes bipolares presenta un déficit cognitivo en todos los dominios cognitivos evaluados en comparación con el grupo de controles sanos. En el artículo 1 (ver apartado 4.1) se ha podido observar que el déficit cognitivo en una muestra de pacientes bipolares era mayor en aquellos que tenían una historia de mayor número de recaídas en fase maníaca y un mayor número de hospitalizaciones psiquiátricas.

- *Estudiar la CS y su interrelación con el déficit cognitivo.*

En el artículo 2 se ha observado como la muestra de pacientes bipolares eutímicos presentaba peor capacidad de mentalización que la muestra de controles sanos. Estos resultados estaban fuertemente relacionados con el funcionamiento cognitivo.

- *Explorar el rendimiento de los pacientes bipolares en diferentes tipos de pruebas de ToM, comparando pruebas clásicas con otras novedosas, naturalísticas y más complejas y sensibles, que pueden ayudar a distinguir con más precisión las alteraciones en mentalización en los pacientes bipolares.*

En el artículo 2 se refleja que la prueba MASC permitió detectar con más precisión el déficit en ToM en comparación a las otras pruebas utilizadas.

- *Investigar si la muestra de pacientes bipolares presentaba peor funcionamiento social que la muestra de controles sanos. Averiguar si el funcionamiento cognitivo y la CS se relacionan con el funcionamiento social.*

El artículo 3 (ver apartado 4.3) muestra que el grupo de pacientes bipolares presentaba peor funcionamiento social que el grupo control. Estos resultados no se relacionaron con el funcionamiento cognitivo ni con la cognición social. En cambio, el funcionamiento social de los pacientes evaluados se relacionó con un mayor número de fases con síntomas subdepresivos y con la puntuación en la escala de Hamilton para la depresión.

- *Estudiar una muestra de familiares de primer grado sanos de pacientes bipolares y analizar si la CS, la neurocognición y el FS son rasgos propios del trastorno.*

El artículo 2 muestra como los FPG presentan peor mentalización y peor rendimiento neurocognitivo que el grupo de controles sanos. En el artículo 3, en cambio, observamos como el grupo de FPG presenta un funcionamiento

social similar a la muestra control. Además, el análisis multivariante realizado en el artículo 2 indica que en nuestra muestra, neurocognición y cognición social, aunque están relacionadas, son entidades independientes. Esto apoya las hipótesis de que el funcionamiento cognitivo y la CS pueden ser características de rasgo en el TB.

## **6.1 Consideraciones finales**

Tal y como hemos ido desarrollando en este trabajo, los pacientes con TB sufren alteraciones en la neurocognición, la cognición social y el funcionamiento social y según los hallazgos presentados son tres entidades diferenciadas, que están en parte relacionadas, pero que también se relacionan con otros factores que pueden influir en su disfuncionalidad, como por ejemplo, la duración de la enfermedad, el número de recaídas en fase de manía, el número de hospitalizaciones, el número de recaídas en fase depresiva y la presencia de sintomatología subdepresiva en los periodos de eutimia.

Estos resultados sugieren que deben desarrollarse intervenciones diferenciadas para mejorar la neurocognición, la CS y el FS, hacer especial énfasis en la prevención de recaídas para disminuir su impacto en las áreas estudiadas y detectar y tratar de forma precoz de la sintomatología depresiva y subdepresiva en fases de eutimia.

---

## **7 Referencias Bibliográficas**

---

- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2006). Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophrenia Research*, 85(1-3), 142–50. doi:10.1016/j.schres.2006.03.028
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38(6), 771–85. doi:10.1017/S0033291707001675
- Avila, C. C., Cabello, M., Cieza, A., Vieta, E., & Ayuso-Mateos, J. L. (2010). Functioning and disability in bipolar disorders: a systematic review of literature using the ICF as a reference. *Bipolar Disorders*, 12(5), 473–82. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00833.x
- Balanzá-Martínez, V., Rubio, C., Selva-Vera, G., Martínez-Aran, A., Sánchez-Moreno, J., Salazar-Fraile, J., Tabarés-Seisdedos, R. (2008). Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(8), 1426–38. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.05.019
- Baron-Cohen, S. (1989). The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 30(2), 285–97. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2523408>
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21(1), 37–46. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2934210>
- Barrera, A., Vázquez, G., Tannenhaus, L., Lolich, M., & Herbst, L. (2013). Theory of mind and functionality in bipolar patients with symptomatic remission. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, 6(2), 67–74. doi:10.1016/j.rpsm.2012.07.004
- Bearden, C. E., Shih, V. H., Green, M. F., Gitlin, M., Sokolski, K. N., Levander, E., Altshuler, L. L. (2011). The impact of neurocognitive impairment on occupational recovery of clinically stable patients with bipolar disorder: a prospective study. *Bipolar Disorders*, 13(4), 323–33. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00928.x
- Benito, A., Lahera, G., Herrera, S., Muncharaz, R., Benito, G., Fernández-Liria, A., & Montes, J. M. (2013). Deficits in recognition, identification, and discrimination of facial emotions in patients with bipolar disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35(4), 435–8. doi:10.1590/1516-4446-2013-1086



- Bobes, J., González, M. P., Bascarán, M. T., Corominas, A., Adán, A., Sánchez, J., & Such, P. (1999). [Validation of the Spanish version of the social adaptation scale in depressive patients]. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 27(2), 71–80. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10380180>
- Bonnín, C. D. M., González-Pinto, A., Solé, B., Reinares, M., González-Ortega, I., Alberich, S., Torrent, C. (2014). Verbal memory as a mediator in the relationship between subthreshold depressive symptoms and functional outcome in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 160, 50–4. doi:10.1016/j.jad.2014.02.034
- Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 121(1-2), 156–60. doi:10.1016/j.jad.2009.05.014
- Bonnín, C. M., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, a, Solé, B., Reinares, M., Rosa, a R., Torrent, C. (2012). Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 650–9. doi:10.1016/j.jad.2011.10.012
- Bonnín, C. M., Torrent, C., Goikolea, J. M., Reinares, M., Solé, B., Valentí, M., ... Vieta, E. (2014). The impact of repeated manic episodes and executive dysfunction on work adjustment in bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(3), 247–54. doi:10.1007/s00406-013-0431-2
- Bora, E., & Pantelis, C. (2013). Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 144(1-3), 31–6. doi:10.1016/j.schres.2012.12.013
- Bora, E., Vahip, S., Gonul, a S., Akdeniz, F., Alkan, M., Ogut, M., & Eryavuz, a. (2005). Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(2), 110–6. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00570.x
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1-2), 1–20. doi:10.1016/j.jad.2008.06.009
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2009). Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(4), 253–64. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01414.x

- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Cognitive impairment in affective psychoses: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 112–25. doi:10.1093/schbul/sbp093
- Bosc, M., Dubini, A., & Polin, V. (1997). Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 7 Suppl 1, S57–70; discussion S71–3. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9169311>
- Brekke, J., Kay, D. D., Lee, K. S., & Green, M. F. (2005). Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 80(2-3), 213–25. doi:10.1016/j.schres.2005.07.008
- Brekke, J. S., Hoe, M., Long, J., & Green, M. F. (2007). How neurocognition and social cognition influence functional change during community-based psychosocial rehabilitation for individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33(5), 1247–56. doi:10.1093/schbul/sbl072
- Brissos, S., Dias, V. V., Soeiro-de-Souza, M. G., Balanzá-Martínez, V., & Kapczinski, F. (2011). The impact of a history of psychotic symptoms on cognitive function in euthymic bipolar patients: a comparison with schizophrenic patients and healthy controls. *Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)*, 33(4), 353–61. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189924>
- Brüne, M. (2005). “Theory of mind” in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophrenia Bulletin*, 31(1), 21–42. doi:10.1093/schbul/sbi002
- Brüne, M., Abdel-Hamid, M., Lehmkämpfer, C., & Sonntag, C. (2007). Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophrenia Research*, 92(1-3), 151–9. doi:10.1016/j.schres.2007.01.006
- Burdick, K. E., Goldberg, J. F., & Harrow, M. (2010). Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(6), 499–506. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01590.x
- Caletti, E., Paoli, R. a, Fiorentini, A., Cigliobianco, M., Zugno, E., Serati, M., ... Altamura, a C. (2013). Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(October), 661. doi:10.3389/fnhum.2013.00661
- Corcoran, R., Mercer, G., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 17(1), 5–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8541250>

- Corden, B., Critchley, H. D., Skuse, D., & Dolan, R. J. (2006). Fear recognition ability predicts differences in social cognitive and neural functioning in men. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(6), 889–97. doi:10.1162/jocn.2006.18.6.889
- Delis, D. C., Freeland, J., Kramer, J. H., & Kaplan, E. (1988). Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(1), 123–30. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3346437>
- Dittmann, S., Hennig-Fast, K., Gerber, S., Seemüller, F., Riedel, M., Emanuel Severus, W., Grunze, H. C. (2008). Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disorders*, 10(8), 877–87. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00640.x
- Donohoe, G., Duignan, A., Hargreaves, A., Morris, D. W., Rose, E., Robertson, D., Corvin, A. (2012). Social cognition in bipolar disorder versus schizophrenia: comparability in mental state decoding deficits. *Bipolar Disorders*, 14(7), 743–8. doi:10.1111/bdi.12011
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., ... Convit, A. (2006). Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(5), 623–36. doi:10.1007/s10803-006-0107-0
- Ferrier, I. N., & Thompson, J. M. (2002). Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *The British Journal of Psychiatry*, 180(4), 293–295. doi:10.1192/bjp.180.4.293
- Fett, A.-K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573–88. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.07.001
- Fulford, D., Peckham, A. D., Johnson, K., & Johnson, S. L. (2013). Emotion perception and quality of life in bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders*. doi:10.1016/j.jad.2013.08.034
- Gil, D., Fernández-Modamio, M., Bengochea, R., & Arrieta, M. (2012). [Adaptation of the Hinting Task theory of the mind test to Spanish]. *Revista de Psiquiatría Y Salud Mental*, 5(2), 79–88. doi:10.1016/j.rpsm.2011.11.004
- Gitlin, M. J., Mintz, J., Sokolski, K., Hammen, C., & Altshuler, L. L. (2011). Subsyndromal depressive symptoms after symptomatic recovery from mania are associated with delayed functional recovery. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(5), 692–7. doi:10.4088/JCP.09m05291gre

- Goldberg, J. F., & Chengappa, K. N. R. (2009). Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *11 Suppl 2*, 123–37. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00716.x
- Goswami, U., Sharma, A., Khastigir, U., Ferrier, I. N., Young, A. H., Gallagher, P., Moore, P. B. (2006). Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *188*(4), 366–373. doi:10.1192/bjp.188.4.366
- Grande, I., Magalhães, P. V., Chendo, I., Stertz, L., Panizutti, B., Colpo, G. D., Vieta, E. (2014). Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *129*(6), 437–44. doi:10.1111/acps.12268
- Green, M. F., Olivier, B., Crawley, J. N., Penn, D. L., & Silverstein, S. (2005). Social cognition in schizophrenia: recommendations from the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophrenia Bulletin*, *31*(4), 882–7. doi:10.1093/schbul/sbi049
- Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C., Heinssen, R. (2008). Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(6), 1211–20. doi:10.1093/schbul/sbm145
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *23*, 56–62.
- Happé, F. G. (1994). An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *24*(2), 129–54. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8040158>
- Harrington, L., Siegert, R. J., & McClure, J. (2005). Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognitive Neuropsychiatry*, *10*(4), 249–86. doi:10.1080/13546800444000056
- Harvey, P., & Penn, D. (2010). Social Cognition: The key factor predicting Social Outcome in People with Schizophrenia? *Psychiatry (Edgmont)*, *7*(2). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2848464/>
- Heaton, R. K. (1981). *Manual for the Wisconsin Card Sorting Test* (Psychologi.). Odessa.
- Huxley, N., & Baldessarini, R. J. (2007). Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, *9*(1-2), 183–96. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00430.x

- Inoue, Y., Tonooka, Y., Yamada, K., & Kanba, S. (2004). Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *Journal of Affective Disorders*, *82*(3), 403–9. doi:10.1016/j.jad.2004.04.004
- Kerr, N., Dunbar, R. I. M., & Bentall, R. P. (2003). Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, *73*(3), 253–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12547294>
- Kurtz, M. M., & Gerraty, R. T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, *23*(5), 551–62. doi:10.1037/a0016277
- Lahera, G., Boada, L., Pousa, E., Mirapeix, I., Morón-Nozaleda, G., Marinas, L., Parellada, M. (2014). Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish Validation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *44*(8), 1886–1896. doi:10.1007/s10803-014-2061-6
- Lahera, G., Montes, J. M., Benito, A., Valdivia, M., Medina, E., Mirapeix, I., & Sáiz-Ruiz, J. (2008). Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry Research*, *161*(3), 309–17. doi:10.1016/j.psychres.2007.08.009
- Lahera, G., Ruiz-Murugarren, S., Iglesias, P., Ruiz-Bennasar, C., Herrería, E., Montes, J. M., & Fernández-Liria, A. (2012). Social cognition and global functioning in bipolar disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *200*(2), 135–41. doi:10.1097/NMD.0b013e3182438eae
- Lavoie, M.-A., Plana, I., Lacroix, J. B., Godmaire-Duhaime, F., Jackson, P. L., & Achim, A. M. (2013). Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, *209*(2), 129–35. doi:10.1016/j.psychres.2012.11.037
- Lee, J., & Altshuler, L. (2013). Social and Nonsocial Cognition in Bipolar Disorder and Schizophrenia: Relative Levels of Impairment. *American Journal of Psychiatry*, *170*(3), 1–15. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12040490.Social
- López-Jaramillo, C., Lopera-Vásquez, J., Ospina-Duque, J., García, J., Gallo, A., Cortez, V., Vieta, E. (2010). Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(8), 1055–60. doi:10.4088/JCP.08m04673yel
- Macqueen, G., & Young, T. (2003). Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disorders*, *5 Suppl 2*(17), 53–61. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14700013>
- Malhi, G. S., Lagopoulos, J., Das, P., Moss, K., Berk, M., & Coulston, C. M. (2008). A functional MRI study of Theory of Mind in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, *10*(8), 943–56. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00643.x

- Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders*, *13*(4), 334–42. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x
- Martinez-Aran, A., Torrent, C., Tabares-Seisdedos, R., Salamero, M., Daban, C., Balanza-Martinez, V., Vieta, E. (2008). Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(2), 233–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18232725>
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Salamero, M., Ayuso-Mateos, J. L. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders*, *9*(1-2), 103–13. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x
- Martino, D. J., Strejilevich, S. a, Scápola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E. D., & Perinot, L. (2008). Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *109*(1-2), 149–56. doi:10.1016/j.jad.2007.12.232
- Martino, D., Strejilevich, S., & Fassi, G. (2011). Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Research*, *189*(3), 379–84. doi:10.1016/j.psychres.2011.04.033
- Mazza, M., Mandelli, L., Zaninotto, L., Nicola, M. Di, Martinotti, G., Harnic, D., Janiri, L. (2012). Bipolar disorder: “pure” versus mixed depression over a 1-year follow-up. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *16*(2), 113–20. doi:10.3109/13651501.2011.633171
- Miguélez-Pan, M., Pousa, E., Cobo, J., & Duño, R. (2014). Cognitive executive performance influences functional outcome in euthymic type I bipolar disorder outpatients. *Psicothema*, *26*(2), 166–73. doi:10.7334/psicothema2013.111
- Montag, C., Ehrlich, A., Neuhaus, K., Dziobek, I., Heekeren, H. R., Heinz, A., & Gallinat, J. (2010). Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, *123*(1-3), 264–9. doi:10.1016/j.jad.2009.08.017
- Montag, C., Heinz, a, Kunz, D., & Gallinat, J. (2007). Self-reported empathic abilities in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *92*(1-3), 85–9. doi:10.1016/j.schres.2007.01.024
- Montag, C., Neuhaus, K., Lehmann, A., Krüger, K., Dziobek, I., Heekeren, H. R., Gallinat, J. (2012). Subtle deficits of cognitive theory of mind in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *262*(3), 217–26. doi:10.1007/s00406-011-0250-2

- Morris, R. W., Weickert, C. S., & Loughland, C. M. (2009). Emotional face processing in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, *22*(2), 140–6. doi:10.1097/YCO.0b013e328324f895
- Mur, M., Portella, M. J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., & Vieta, E. (2007). Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *68*(7), 1078–86. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17685745>
- Olley, A. L., Malhi, G. S., Bachelor, J., Cahill, C. M., Mitchell, P. B., & Berk, M. (2005). Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *7 Suppl 5*, 43–52. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00254.x
- Organization, W. H. (2001). *The WHO World Health Report 2001: New Understanding-New Hope*. Geneva, Switzerland.
- Penn, D. L., Sanna, L. J., & Roberts, D. L. (2008). Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(3), 408–11. doi:10.1093/schbul/sbn014
- Penn, D. L., Roberts, D. L., Combs, D., & Sterne, A. (2007). Best practices: The development of the Social Cognition and Interaction Training program for schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, *58*(4), 449–51. doi:10.1176/appi.ps.58.4.449
- Pino, O., Guilera, G., Rojo, J. E., Gómez-Benito, J., Bernardo, M., Crespo-Facorro, B., Rejas, J. (2008). Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *99*(1-3), 139–48. doi:10.1016/j.schres.2007.09.012
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci*, *1*, 515–526.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*, 271–276.
- Reynolds, M. T., Van Rheenen, T. E., & Rossell, S. L. (2014). Theory of mind in first degree relatives of individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, *219*(2), 400–2. doi:10.1016/j.psychres.2014.05.041
- Robinson, L. J., & Ferrier, I. N. (2006). Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders*, *8*(2), 103–16. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *93*(1-3), 105–15. doi:10.1016/j.jad.2006.02.016

- Rojo, E., Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J., Purdon, S. E., Crespo-Facorro, B., Rejas, J. (2010). Neurocognitive diagnosis and cut-off scores of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S). *Schizophrenia Research*, 116(2-3), 243–51. doi:10.1016/j.schres.2009.08.005
- Rosa, A. R., Reinares, M., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Vieta, E. (2009). Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disorders*, 11(4), 401–9. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00698.x
- Rosa, A., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Arán, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Colom, F. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test ( FAST ) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3(5), 1–8. doi:10.1186/1745-0179-3-Received
- Salovey, P., & Daisy, G. (2005). The Science of Emotional Intelligence. *Current Directions in Psychological Science*, 14(6), 281–285.
- Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. a. (2012). Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 266–80. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01808.x
- Samamé, C. (2013). Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: A state-of-the-art overview. *Psychiatry Research*, 210(3), 1275–1286. doi:10.1016/j.psychres.2013.08.012
- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, a, Tabarés-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., & Ayuso-Mateos, J. L. (2009). Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 78(5), 285–97. doi:10.1159/000228249
- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Gadelrab, H. F., Cabello, M., Torrent, C., Bonnín, C. D. M., Vieta, E. (2010). The role and impact of contextual factors on functioning in patients with bipolar disorder. *Disability and Rehabilitation*, 32 Suppl 1, S94–S104. doi:10.3109/09638288.2010.520810
- Sarapas, C., & Shankman, S. (2013). Attention/Processing Speed Prospectively Predicts Social Impairment 18 Years Later in Mood Disorders. *The Journal of Nervous ...*, 201(9), 824–827. doi:10.1097/NMD.0b013e31829db5ed.Attention/Processing
- Savina, I., & Beninger, R. J. (2007). Schizophrenic patients treated with clozapine or olanzapine perform better on theory of mind tasks than those treated with risperidone or typical antipsychotic medications. *Schizophrenia Research*, 94(1-3), 128–38. doi:10.1016/j.schres.2007.04.010



- Shamay-Tsoory, S. G., Shur, S., Barcai-Goodman, L., Medlovich, S., Harari, H., & Levkovitz, Y. (2007). Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *149*(1-3), 11–23. doi:10.1016/j.psychres.2005.10.018
- Sheehan, D. V, Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *59 Suppl 2*, 22–33;quiz 34–57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881538>
- Sheffield, J. M., Williams, L. E., Cohen, N., & Heckers, S. (2012). Relational memory in psychotic bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *14*(5), 537–46. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01036.x
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., & van Engeland, H. (2007). Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *191*, 5–13. doi:10.1192/bjp.bp.107.035899
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *10*(5), 640–56. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9802997>
- Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., ... Vieta, E. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, *109*(3), 286–99. doi:10.1016/j.jad.2007.12.234
- Tan, W.-F., Cao, X.-Z., Wang, J.-K., Lv, H.-W., Wu, B.-Y., & Ma, H. (2010). Protective effects of lithium treatment for spatial memory deficits induced by tau hyperphosphorylation in splenectomized rats. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, *37*(10), 1010–5. doi:10.1111/j.1440-1681.2010.05433.x
- Terrien, S., Stefaniak, N., Blondel, M., Mouras, H., Morvan, Y., & Besche-Richard, C. (2014). Theory of mind and hypomanic traits in general population. *Psychiatry Research*, *215*(3), 694–9. doi:10.1016/j.psychres.2013.12.042
- Thaler, N. S., Allen, D. N., Sutton, G. P., Vertinski, M., & Ringdahl, E. N. (2013). Differential impairment of social cognition factors in bipolar disorder with and without psychotic features and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(12), 2004–10. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.09.010
- Thompson, J. M., Gray, J. M., Hughes, J. H., Watson, S., Young, A. H., & Ferrier, I. N. (2007). Impaired working memory monitoring in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disorders*, *9*(5), 478–89. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00470.x

- Torrent, C., Martínez-Arán, A., Daban, C., Amann, B., Balanzá-Martínez, V., del Mar Bonnín, C., Vieta, E. (2011). Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Comprehensive Psychiatry*, 52(6), 613–22. doi:10.1016/j.comppsy.2010.12.009
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., del Mar Bonnín, C., Reinares, M., Daban, C., Solé, B., ... Vieta, E. (2012). Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(7), e899–905. doi:10.4088/JCP.11m07471
- Tse, S., Chan, S., Ng, K. L., & Yatham, L. N. (2014). Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 16(3), 217–29. doi:10.1111/bdi.12148
- Van Rheenen, T. E., Meyer, D., & Rossell, S. L. (2014). Pathways between neurocognition, social cognition and emotion regulation in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1–9. doi:10.1111/acps.12295
- Van Rheenen, T. E., & Rossell, S. L. (2013). Phenomenological predictors of psychosocial function in bipolar disorder: Is there evidence that social cognitive and emotion regulation abnormalities contribute? *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. doi:10.1177/0004867413508452
- Van Rheenen, T. E., & Rossell, S. L. (2014). Let's face it: facial emotion processing is impaired in bipolar disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 20(2), 200–8. doi:10.1017/S1355617713001367
- Van Rheenen, T. E., & Rossell, S. L. (2014). Objective and subjective psychosocial functioning in bipolar disorder: An investigation of the relative importance of neurocognition, social cognition and emotion regulation. *Journal of Affective Disorders*, 162, 134–41. doi:10.1016/j.jad.2014.03.043
- Vieta, E. (2009). The influence of medications on neurocognition in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(6), 414–5. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01503.x
- Vieta, E., de Arce, R., Jiménez-Arriero, M. a, Rodríguez, A., Balanzá, V., & Cobaieda, S. (2010). Detection of subclinical depression in bipolar disorder: a cross-sectional, 4-month prospective follow-up study at community mental health services (SIN-DEPRES). *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(11), 1465–74. doi:10.4088/JCP.09m05177gre
- Wechsler, D. (1955). *Wechsler Adult Intelligence Scale* (Psychologi.). New York.
- Wessa, M., & Linke, J. (2009). Emotional processing in bipolar disorder: behavioural and neuroimaging findings. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 21(4), 357–67. doi:10.1080/09540260902962156

- Wingo, A. P., Baldessarini, R. J., Holtzheimer, P. E., & Harvey, P. D. (2010). Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, *12*(3), 319–26. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00808.x
- Wingo, A. P., Wingo, T. S., Harvey, P. D., & Baldessarini, R. J. (2009). Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *70*(11), 1588–97. doi:10.4088/JCP.08r04972
- Wolf, F., Brüne, M., & Assion, H.-J. (2010). Theory of mind and neurocognitive functioning in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *12*(6), 657–666. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00854.x
- Yalcin-Siedentopf, N., Hoertnagl, C. M., Biedermann, F., Baumgartner, S., Deisenhammer, E. a, Hausmann, A., ... Hofer, A. (2014). Facial affect recognition in symptomatically remitted patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, *152*(2-3), 440–5. doi:10.1016/j.schres.2013.11.024
- Young, R., Biggs, J., Ziegler, V., & Meyer, D. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *133*, 429–435.