



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Funcionamiento y discapacidad en el trastorno bipolar: estudio de variables sociodemográficas, clínicas, neurocognitivas y psicosociales

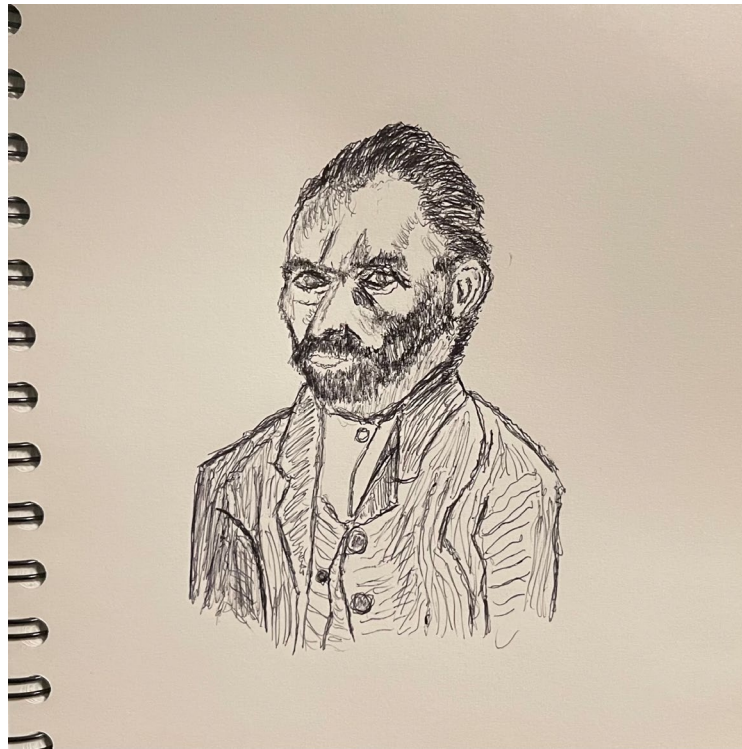
José Sánchez Moreno

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

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

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

**Funcionamiento y discapacidad en el trastorno bipolar: estudio  
de variables sociodemográficas, clínicas, neurocognitivas y  
psicosociales**



**José Sánchez Moreno**

**Febrero 2022**





UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

**CLÍNIC**  
BARCELONA  
Hospital Universitari

**cibersam**  
Centro de Investigación Biomédica en Red  
Salud Mental

**Funcionamiento y discapacidad en el trastorno bipolar: estudio  
de variables sociodemográficas, clínicas, neurocognitivas y  
psicosociales**

Memoria de tesis doctoral presentada por José Sánchez Moreno para  
obtar al grado de doctor por la Universitat de Barcelona

Dirigida por:

**Prof. Eduard Vieta Pascual, Universitat de Barcelona**

**Prof. Jose Luis Ayuso Mateos, Universidad Autónoma de Madrid**

**Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional**

**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud**

**Universitat de Barcelona**

Febrero 2022



Barcelona, 19 de octubre de 2021

Los supervisores:

**Director: Prof. Eduard Vieta Pascual, MD, Ph.D.**

Catedrático de Psiquiatría, Departament de Medicina, Universitat de Barcelona, Unitat de Trastorns Bipolar i Depressius, Servei de Psiquiatria i Psicologia, Institut de Neurociències, Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona.



**Co-director: Prof. Jose Luís Ayuso Mateos, MD, Ph.D.**

Catedrático de Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría, Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), CIBERSAM, Madrid.

**CERTIFICAN** que han guiado y supervisado esta tesis doctoral titulada "Funcionamiento y discapacidad en el trastorno bipolar: estudio de variables sociodemográficas, clínicas, neurocognitivas y psicosociales" que se presenta para obtener el grado de Doctor por el candidato **José Sánchez Moreno**. Los supervisores por tanto confirman que esta tesis cumple con los requisitos establecidos por la Universitat de Barcelona y autorizan el depósito de la misma.



## **AGRADECIMIENTOS**

A lo largo de estos años han sido muchas las personas que me han acompañado durante el proceso de elaboración de esta tesis doctoral y mi gratitud se dirige a todas ellas.

En primer lugar, mi agradecimiento a los directores de la presente tesis, el profesor Eduard Vieta y el profesor José Luis Ayuso, por acompañarme y guiarme durante todo este tiempo para poder culminar este proyecto.

También deseo agradecer a los compañeros de equipo, especialmente de la Unidad de trastornos bipolares y depresivos, pero también para los compañeros de la Unidad de Esquizofrenia, por su apoyo y colaboración. Gracias a muchos de ellos por sus sugerencias y aportaciones a este trabajo de tesis. Son tantas las personas que han pasado durante este tiempo por nuestro equipo y las que siguen trabajando en él que sería imposible nombrarlas a todas.

Un agradecimiento muy especial para los participantes en los estudios que forman parte de esta tesis doctoral, por su paciencia y el tiempo destinado a las evaluaciones y también para aquellos pacientes con trastorno bipolar que han participado en los grupos de intervención psicológica, tanto psicoeducación como rehabilitación funcional. Sin su implicación en los proyectos de investigación sería difícil conseguir progresos ni avances científicos en estas áreas de la psicología en esta población. Los pacientes y sus familiares son los que nos proporcionan grandes dosis de conocimiento y nos permiten ir perfilando intervenciones psicológicas más eficaces, útiles y aplicables en un futuro cercano. Ellos contribuyen a incrementar nuestra motivación y a intentar cada día seguir haciéndolo mejor.

Mi agradecimiento especial a Joan Viladrich por realizar el dibujo de la portada de este trabajo de tesis doctoral.

Gracias al proyecto europeo MHADIE por permitirme adentrarme en el fascinante mundo del funcionamiento y la discapacidad y a partir de ahí en colaboración con otros equipos de investigación internacionales se han ido desarrollando instrumentos de evaluación para el funcionamiento breves. Mi agradecimiento a las personas que siguen investigando en esta línea para llegar a consensos en las baterías de evaluación clínica, neurocognitiva y funcional.



En el plano personal, mi sincero y profundo agradecimiento y reconocimiento a mis padres por su amor y apoyo incondicional, que hago extensible a mi hermana Isabel, mi cuñado Dani y mis sobrinas 1 y 2. Finalmente, gracias a mi mujer y colega Anabel porque sin su ayuda y estímulo habría sido más difícil realizar este trabajo y mil gracias a mis hijos, Maria y Dani, por estar siempre a mi lado, por su cariño, entusiasmo y comprensión y por ser el motor de mi vida.

## **FINANCIACIÓN**

Esta tesis doctoral ha sido desarrollada en la Unidad de Trastornos Bipolares y Depresivos del Hospital Clínico de Barcelona que forma parte del Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CB/07/09/0004).

El presente trabajo de investigación ha sido realizado gracias a:

Trabajo subvencionado en parte por el VI Programa Marco de la Comisión Europea (MHADIE Project; contrato EC nº 513708).

Trabajo subvenciado en parte por el Fondo de investigación sanitaria del Instituto de Salud Carlos III. PI050036/PI050206 “Análisis del Funcionamiento y la Discapacidad en los Trastornos Afectivos”.

Trabajo subvencionado en parte por el Fondo de investigación sanitaria del Instituto de Salud Carlos III. PI0890094 “Eficacia comparativa de dos estrategias de intervención psicosocial (neurocognitiva versus psicoeducativa) como tratamiento coadyuvante al farmacológico versus tratamiento habitual en el trastorno bipolar”.



# ÍNDICE

<b>GLOSARIO</b>	<b>1</b>
<b>LISTADO DE ARTÍCULOS</b>	<b>3</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>RESUM</b>	<b>9</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>13</b>
<b>JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS</b>	<b>17</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>23</b>
<b>1.1.- Trastorno bipolar, funcionamiento y discapacidad</b>	<b>26</b>
<b>1.2.- Áreas de funcionamiento afectadas en el trastorno bipolar</b>	<b>30</b>
<b>1.1.1.- Funcionamiento laboral</b>	<b>31</b>
<b>1.1.2.- Funcionamiento social</b>	<b>31</b>
<b>1.1.3.- Funcionamiento familiar</b>	<b>33</b>
<b>2.- FACTORES QUE INFLUYEN EN EL FUNCIONAMIENTO DE PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR</b>	<b>35</b>
<b>2.1.- Factores clínicos</b>	<b>36</b>
<b>2.1.1.- Sintomatología subsindrómica</b>	<b>36</b>
<b>2.1.2.- Número de episodios</b>	<b>36</b>
<b>2.1.3.- Comorbilidad</b>	<b>37</b>
<b>2.1.4.- Otras variables clínicas</b>	<b>38</b>
<b>2.2.- Factores neurocognitivos</b>	<b>39</b>
<b>2.3.- El impacto de otros factores en el funcionamiento</b>	<b>41</b>
<b>3.- DEFINICIÓN Y MEDIDAS DE FUNCIONAMIENTO</b>	<b>42</b>
<b>4.- TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS PARA MEJORAR EL FUNCIONAMIENTO EN EL TRASTORNO BIPOLAR</b>	<b>48</b>
<b>4.1.- Psicoeducación</b>	<b>48</b>
<b>4.2.- Rehabilitación cognitiva y funcional</b>	<b>50</b>
<b>4.3.- Otras intervenciones no farmacológicas</b>	<b>52</b>
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>55</b>
<b>Objetivos</b>	<b>58</b>
<b>METODOLOGÍA Y RESULTADOS</b>	<b>59</b>
<b>Estudio 2</b>	<b>73</b>
<b>Estudio 3</b>	<b>85</b>
<b>Estudio 4</b>	<b>101</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>111</b>
<b>LIMITACIONES Y FORTALEZAS</b>	<b>127</b>
<b>LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS</b>	<b>131</b>

<b>CONCLUSIONES</b>	<b>133</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>137</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>151</b>

## **GLOSARIO**

**APA**, American Psychiatric Association

**AVAD**, Años de vida ajustados por discapacidad

**CIF**, Clasificación Internacional del Funcionamiento y Discapacidad

**CVLT**, Test de Aprendizaje Verbal de California

**DSM**, Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

**EMDR**, Desensibilización y Reprocesamiento por los Movimientos Oculares

**CGI-BP**-Clinical Global Impression-Bipolar version

**FAST**, Functioning Assessment Short Test

**GAF**, Global Assessment Functioning Scale GAF

**HAM-D**, Hamilton Depression Rating Scale

**ICD**, Clasificación internacional de enfermedades

**LIFE-RIFT**, The Range of Impaired Functioning Tool;

**MSIF**, Multidimensional Scale of Independent Functioning;

**OMS**, Organización Mundial de la Salud

**SADS**, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia

**SDS**, Sheehan Disability Scale

**TB**, Trastorno bipolar

**TCC**, Terapia Cognitivo-Conductual

**TDAH**, Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

**UPSA**, Performance-based skills Assessment

**UPSA-B**, Brief UCSD Performance-based Skills Assessment

**VRFCAT**, Virtual Reality Functional Capacity Assessment Tool

**WCST**, Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin

**WHODAS**, 2.0-World Health Organization Disability Assessment Scale

**YMRS**, Young Mania Rating Scale



## LISTADO DE ARTÍCULOS

Tesis en formato de compendio de artículos

La presente tesis consta de 3 objetivos principales y 2 secundarios o específicos y 3 artículos originales. Se añade además un cuarto artículo consistente en una revisión sobre los tratamientos para mejorar el funcionamiento en personas con trastorno bipolar, con el fin de contextualizar los trabajos originales que forman parte de la presente tesis doctoral.

De esta forma se cumple el requisito establecido por la Universitat de Barcelona de aportar un mínimo de dos trabajos originales publicados en revistas indexadas.

A continuación, se expone el listado de los artículos científicos resultantes de la investigación:

**Sánchez-Moreno J**, Bonnin CM, González-Pinto A, Amann BL, Solé B, Balanzá-Martínez V, Arango C, Jiménez E, Tabarés-Seisdedos R, García-Portilla MP, Ibáñez A, Crespo JM, Ayuso-Mateos JL, Martínez-Aran A, Torrent C, Vieta E; CIBERSAM Functional Remediation Group. Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatr Scand.* 2018 Aug;138(2):145-154. doi: 10.1111/acps.12894. Epub 2018 May 3. PMID: 29726004.

**FI (2020): 6,392 D1**

**Sánchez-Moreno J**, Bonnin C, González-Pinto A, Amann BL, Solé B, Balanzá-Martínez V, Arango C, Jimenez E, Tabarés-Seisdedos R, García-Portilla MP, Ibáñez A, Crespo JM, Ayuso-Mateos JL, Vieta E, Martínez-Aran A, Torrent C; CIBERSAM Functional Remediation Group. Do patients with bipolar disorder and subsyndromal symptoms benefit from functional remediation? A 12-month follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017 Apr;27(4):350-359. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.01.010. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28126401.

**FI (2020): 4,600 Q2**



Bonnín CM, Jiménez E, Solé B, Torrent C, Radua J, Reinares M, Grande I, Ruíz V, **Sánchez-Moreno J**, Martínez-Arán A, Vieta E. Lifetime Psychotic Symptoms, Subthreshold Depression and Cognitive Impairment as Barriers to Functional Recovery in Patients with Bipolar Disorder. J Clin Med. 2019 Jul 18;8(7):1046. doi: 10.3390/jcm8071046. PMID: 31323795; PMCID: PMC6679346.

**FI (2020): 4,241 Q1**

**Factor de impacto (total): 15,233**

**Sanchez-Moreno J**, Martinez-Aran A, Vieta E. Treatment of Functional Impairment in Patients with Bipolar Disorder. Curr Psychiatry Rep. 2017 Jan;19(1):3. doi: 10.1007/s11920-017-0752-3. PMID: 28097635.

**FI (2020): 5,285 Q1**

## RESUMEN

**Introducción:** El trastorno bipolar es una enfermedad grave y recurrente que puede implicar consecuencias importantes en la vida de quien lo padece. Se ha estimado que un porcentaje elevado de las personas con trastorno bipolar sufren un deterioro significativo del funcionamiento psicosocial global. Se calcula que alrededor de un 40% de los pacientes recuperan su funcionalidad premórbida durante la eutimia. No obstante, la calidad de vida y el bienestar se ven notablemente afectados incluso en estado de eutimia. La sintomatología, incluso cuando es residual (subsindrómica) y especialmente en el caso de sintomatología del polo depresivo, se ha asociado a posteriores recaídas, a un peor funcionamiento psicosocial y una peor calidad de vida. Asimismo, existe una creciente evidencia de que estos pacientes presentan disfunciones neurocognitivas persistentes fundamentalmente en tareas que implican atención, memoria y funciones ejecutivas, que pueden comprometer el pronóstico y el funcionamiento psicosocial. Existen otros factores que pueden contribuir en el funcionamiento de las personas diagnosticadas de trastorno bipolar y que han sido escasamente investigados. La evaluación del funcionamiento resulta compleja, partiendo de la dificultad para definir el concepto de funcionamiento y añadiendo, además, las discrepancias que se obtienen en los resultados de los diferentes estudios y que se derivan de la inclusión de muestras heterogéneas y el uso de medidas o instrumentos de evaluación diferentes, entre otras razones. La investigación acerca de los factores que influyen en el funcionamiento y que puedan ser modificables está generando un cambio de paradigma respecto a la definición de remisión clínica y funcional y esto repercute claramente tanto en la investigación como en el diseño de nuevos tratamientos, de manera que estos no se orienten solamente hacia la prevención de recaídas sino que también se centren en reducir la sintomatología afectiva persistente y al restablecimiento o recuperación funcional, teniendo en cuenta las limitaciones y dificultades de funcionamiento que el paciente presenta en su día a día.

**Objetivos:** Determinar los factores sociodemográficos, clínicos y neurocognitivos asociados a un bajo funcionamiento en una muestra homogénea de pacientes con trastorno bipolar que presenta alteraciones moderadas y/o graves de funcionamiento.

Evaluar la eficacia de la rehabilitación funcional en pacientes con trastorno bipolar que presenten síntomas subsindrómicos a los 6 meses post-intervención y a los 12 meses de seguimiento. Identificar variables clínicas, sociodemográficas y neurocognitivas que se asocien a remisión y recuperación funcional en una muestra extensa de pacientes eutímicos con trastorno bipolar. Como objetivos secundarios o específicos, se pretende examinar si la rehabilitación funcional es efectiva para reducir los síntomas subsindrómicos y caracterizar aquellas variables potencialmente modificables que puedan contribuir a mejorar el funcionamiento de las personas con trastorno bipolar.

**Métodos:** Se incluyeron 239 pacientes con trastorno bipolar I o II que habían participado en un ensayo clínico y se analizaron los datos basales para determinar qué factores se asociaban a un peor funcionamiento. En relación a las variables neurocognitivas, se llevó a cabo un análisis de componentes principales (PCA) para agrupar las variables en factores ortogonales. Se realizaron correlaciones bivariadas de Pearson para identificar variables sociodemográficas, clínicas y neurocognitivas (después del PCA) asociadas con funcionamiento evaluado a través de la puntuación total de la FAST. Finalmente se realizó un análisis de regresión múltiple jerárquico para evaluar la contribución de dichas variables en el funcionamiento general (estudio 1). De una muestra total de 239 pacientes incluidos en el estudio 1, se seleccionaron un total de 99 pacientes que presentaban síntomas subsindrómicos para un análisis post-hoc, distribuidos de la siguiente manera: rehabilitación funcional (n=33); psicoeducación (n=37) y tratamiento habitual (n=29). Se recogieron variables clínicas, neurocognitivas y de funcionamiento en la evaluación basal, a los 6 meses inmediatamente después de las intervenciones y a los 12 meses, desde la evaluación basal (estudio 2). En el estudio 3, se incluyeron 420 pacientes eutímicos y se les realizó una evaluación clínica, neurocognitiva y funcional. Se dividió la muestra en dos grupos de acuerdo a la puntuación total en la escala FAST (remisión vs. afectación funcional). Mediante un análisis de regresión logística multivariante se identificaron factores clínicos, demográficos y neurocognitivos asociados a remisión funcional.

**Resultados:** Los resultados indicaron que la combinación de sexo, edad, cociente intelectual (CI) estimado, síntomas subsindrómicos depresivos, número de episodios maníacos junto a los factores neurocognitivos 1 (memoria verbal) y 2 (velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y fluidez verbal) explicaban un 29,4% de la

varianza observada (estudio 1). En el estudio 2, los análisis de medidas repetidas a los 12 meses de seguimiento revelaron una interacción grupo x tiempo significativa a favor de los pacientes con síntomas subsindrómicos residuales que recibieron la rehabilitación funcional en comparación con el grupo de psicoeducación y el de tratamiento habitual para mejorar el funcionamiento psicosocial. Sin embargo, los síntomas afectivos no experimentaron cambios significativos en ninguno de los tres grupos durante el seguimiento post-intervención. Finalmente, en el estudio 3, la historia de síntomas psicóticos, los síntomas subsindrómicos depresivos y el rendimiento neurocognitivo (memoria verbal y funciones ejecutivas) fueron las variables que contribuyeron de manera significativa en el análisis de regresión logística multivariante.

**Conclusiones:** Las variables que se asociaron al funcionamiento psicosocial fueron las recaídas maníacas, síntomas depresivos residuales, la historia de síntomas psicóticos y alteraciones neurocognitivas. Los pacientes con síntomas subsindrómicos que recibieron rehabilitación funcional mejoraron significativamente su funcionamiento a pesar de la persistencia de los síntomas afectivos residuales. La intervención en personas con trastorno bipolar debería tener en cuenta variables potencialmente modificables como la prevención de síntomas psicóticos como uno de los factores más relevantes para prevenir el declive funcional. Dado que estos síntomas ocurren durante los episodios afectivos, la prevención de recaídas sería un aspecto crucial para garantizar un buen funcionamiento, además de incluir intervenciones más eficaces para tratar los síntomas subdepresivos y las alteraciones neurocognitivas, especialmente memoria verbal, memoria de trabajo y funciones ejecutivas. La clave para la prevención de las alteraciones neurocognitivas y de funcionamiento estaría en realizar una intervención precoz.



## RESUM

**Introducció:** El trastorn bipolar és una malaltia greu i recurrent que pot implicar conseqüències importants en la vida de qui el pateix. S'ha estimat que un percentatge elevat de les persones amb trastorn bipolar pateixen un deteriorament significatiu del funcionament psicosocial global. Es calcula que al voltant d'un 40% dels pacients recuperen la seva funcionalitat premòrbida durant l'eutímia. No obstant això, la qualitat de vida i el benestar es veuen notablement afectats fins i tot en estat d'eutímia. La simptomatologia, fins i tot quan és residual (subsindròmica) i especialment en el cas de simptomatologia del pol depressiu, s'ha associat a posteriors recaigudes, a un pitjor funcionament psicosocial i una pitjor qualitat de vida. Així mateix, hi ha una creixent evidència que aquests pacients presenten disfuncions neurocognitives persistents fonamentalment en tasques que impliquen atenció, memòria i funcions executives, que poden comprometre el pronòstic i el funcionament psicosocial. Hi ha altres factors que poden contribuir en el funcionament de les persones diagnosticades de trastorn bipolar i que han estat escassament investigats. L'avaluació del funcionament resulta complexa, partint de la dificultat per definir el concepte de funcionament i afegint, a més, les discrepàncies que s'obtenen en els resultats dels diferents estudis i que es deriven de la inclusió de mostres heterogènies i l'ús de mesures o instruments d'avaluació diferents, entre altres raons. La investigació sobre els factors que influeixen en el funcionament i que puguin ser modificables està generant un canvi de paradigma pel que fa a la definició de remissió clínica i funcional i això repercuteix clarament tant en la investigació com en el disseny de nous tractaments, de manera que aquests no s'orientin només cap a la prevenció de recaigudes sinó que també se centrin a reduir la simptomatologia afectiva persistent i al restabliment o recuperació funcional, tenint en compte les limitacions i dificultats de funcionament que el pacient presenta en el seu dia a dia.

**Objectius:** Determinar els factors sociodemogràfics, clínics i neurocognitius associats a un baix funcionament en una mostra homogènia de pacients amb trastorn bipolar que presenta alteracions moderades i / o greus de funcionament. Avaluar l'eficàcia de la rehabilitació funcional en pacients amb trastorn bipolar que presentin símptomes subsindròmics al cap de 6 mesos postintervenció i al cap de 12 mesos de seguiment.

Identificar variables clíniques, sociodemogràfiques i neurocognitives que s'associïn a remissió i recuperació funcional en una mostra extensa de pacients eutímics amb trastorn bipolar. Com a objectius secundaris o específics, es pretén examinar si la rehabilitació funcional és efectiva per reduir els símptomes subsindròmics i caracteritzar aquelles variables potencialment modificables que puguin contribuir a millorar el funcionament de les persones amb trastorn bipolar.

**Mètodes:** Es van incloure 239 pacients amb trastorn bipolar I o II que havien participat en un assaig clínic i es van analitzar les dades basals per determinar quins factors s'associaven a un pitjor funcionament. Amb relació a les variables neurocognitives, es va dur a terme una anàlisi de components principals (PCA) per agrupar les variables en factors ortogonals. Es van realitzar correlacions bivariades de Pearson per identificar variables sociodemogràfiques, clíniques i neurocognitives (després del PCA) associades amb funcionament avaluat a través de la puntuació total de la FAST. Finalment es va fer una anàlisi de regressió múltiple jeràrquic per avaluar la contribució d'aquestes variables en el funcionament general (estudi 1). D'una mostra total de 239 pacients inclosos a l'estudi 1, es va seleccionar un total de 99 pacients que presentaven símptomes subsindròmics per a una anàlisi post-hoc, distribuïts de la següent manera: rehabilitació funcional (n = 33); psicoeducació (n = 37) i tractament habitual (n = 29). Es van recollir variables clíniques, neurocognitives i de funcionament en l'avaluació basal, al cap de 6 mesos immediatament després de les intervencions i al cap de 12 mesos, des de l'avaluació basal (estudi 2). En l'estudi 3, es van incloure 420 pacients eutímics i se'ls va realitzar una avaluació clínica, neurocognitiva i funcional. Es va dividir la mostra en dos grups d'acord amb la puntuació total en l'escala FAST (remissió vs. afectació funcional). Mitjançant una anàlisi de regressió logística multivariant es van identificar factors clínics, demogràfics i neurocognitius associats a remissió funcional.

**Resultats:** Els resultats van indicar que la combinació de sexe, edat, quocient intel·lectual (QI) estimat, símptomes subsindròmics depressius, nombre d'episodis maníacs al costat dels factors neurocognitius 1 (memòria verbal) i 2 (velocitat de processament, memòria de treball i fluïdesa verbal) explicaven un 29,4% de la variància observada (estudi 1). En l'estudi 2, les anàlisis de mesures repetides al cap de 12 mesos de seguiment van revelar una interacció grup x temps significativa a favor dels pacients amb símptomes subsindròmics residuals que van rebre la rehabilitació

funcional en comparació amb el grup de psicoeducació i el de tractament habitual per millorar el funcionament psicosocial. No obstant això, els símptomes afectius no van experimentar canvis significatius en cap dels tres grups durant el seguiment postintervenció. Finalment, en l'estudi 3, la història de símptomes psicòtics, els símptomes subsindròmics depressius i el rendiment neurocognitiu (memòria verbal i funcions executives) van ser les variables que van contribuir de manera significativa en l'anàlisi de regressió logística multivariant.

**Conclusions:** Les variables que es van associar al funcionament psicosocial van ser les recaigudes maníacques, símptomes depressius residuals, la història de símptomes psicòtics i alteracions neurocognitives. Els pacients amb símptomes subsindròmics que van rebre rehabilitació funcional van millorar significativament el seu funcionament tot i la persistència dels símptomes afectius residuals. La intervenció en persones amb trastorn bipolar haurien de tenir en compte variables potencialment modificables com la prevenció de símptomes psicòtics com un dels factors més rellevants per prevenir el declivi funcional. Atès que aquests símptomes ocorren durant els episodis afectius, la prevenció de recaigudes seria un aspecte crucial per garantir un bon funcionament, a més d'incloure intervencions més eficaces per tractar els símptomes subdepressius i les alteracions neurocognitives, especialment memòria verbal, memòria de treball i funcions executives. La clau per a la prevenció de les alteracions neurocognitives i de funcionament estaria a fer una intervenció precoç.





## **SUMMARY**

**Introduction:** Bipolar disorder is a serious, recurrent illness that can involve significant consequences in the life of the person who suffers from bipolar disorder. It has been estimated that a high percentage of people with bipolar disorder show significant impairment in global psychosocial functioning. It is estimated that about 40% of patients recover premorbid functioning during euthymia. However, quality of life and well-being are markedly impaired even in euthymia state. Symptomatology, even when residual (subsyndromic) and especially in the case of depressive pole symptomatology, has been associated with later relapses, poorer psychosocial functioning and poorer quality of life. There is also growing evidence that these patients have persistent neurocognitive dysfunctions mainly in tasks involving attention, memory and executive functions, which may compromise prognosis and psychosocial functioning. There are other factors that may contribute to the functioning of people diagnosed with bipolar disorder that have been poorly investigated. The assessment of functioning is complex, starting from the difficulty in defining the concept of functioning and adding, besides, the discrepancies in the results of different studies, which derive from the inclusion of heterogeneous samples and the use of different measures or assessment instruments, among other reasons. Research into the factors that influence functioning and that can be modifiable is generating a paradigm shift with respect to the definition of clinical and functional remission and this clearly has implications both in research and in the design of new treatments, so that these are not only oriented towards relapse prevention but also focus on reducing persistent affective symptomatology and functional restoration or recovery, taking into account the limitations and difficulties of functioning that the patient presents in their day-to-day life.

**Objectives:** To determine the socio-demographic, clinical and neurocognitive factors associated with low functioning in a homogeneous sample of patients with bipolar disorder who present moderate and/or severe alterations in functioning. To assess the efficacy of functional remediation in patients with bipolar disorder presenting with subsyndromal symptoms at 6 months post-intervention and at 12 months follow-up. To identify clinical, socio-demographic and neurocognitive variables associated with

remission and functional recovery in a large sample of euthymic patients with bipolar disorder. As secondary or specific objectives, we aim to examine whether functional remediation is effective in reducing subsyndromal symptoms and to characterise those potentially modifiable variables that may contribute to improving the functioning of people with bipolar disorder.

**Methods:** We included 239 patients with bipolar I or II disorder who had participated in a clinical trial and analysed baseline data to determine which factors were associated with worse functioning. For neurocognitive variables, a principal component analysis (PCA) was performed to group variables into orthogonal factors. Bivariate Pearson correlations were performed to identify sociodemographic, clinical and neurocognitive variables (after PCA) associated with functioning assessed through the FAST total score. Finally, a hierarchical multiple regression analysis was performed to assess the contribution of these variables to overall functioning (study 1). From a total sample of 239 patients included in study 1, a total of 99 patients with subsyndromal symptoms were selected for post-hoc analysis, distributed as follows: functional remediation (n=33); psychoeducation (n=37) and treatment as usual (n=29). Clinical, neurocognitive and functioning variables were collected at baseline, at 6 months immediately after the interventions and at 12 months from baseline (study 2). In study 3, 420 euthymic patients were included and underwent clinical, neurocognitive and functional assessment. The sample was divided into two groups according to the total score on the FAST scale (remission vs. functional impairment). Multivariate logistic regression analysis identified clinical, demographic and neurocognitive factors associated with functional remission.

**Results:** Results indicated that the combination of sex, age, estimated IQ, subsyndromal depressive symptoms, number of manic episodes together with neurocognitive factors 1 (verbal memory) and 2 (processing speed, working memory and verbal fluency) explained 29.4% of the observed variance (study 1). In study 2, repeated measures analyses at 12-month follow-up revealed a significant group x time interaction in favour of patients with residual subsyndromal symptoms who received functional rehabilitation compared to the psychoeducation and treatment as usual group to improve psychosocial functioning. However, affective symptoms did not change significantly in any of the three groups at post-intervention follow-up. Finally,

in study 3, history of psychotic symptoms, subsyndromal depressive symptoms and neurocognitive performance (verbal memory and executive functions) were the significant contributing variables in multivariate logistic regression analysis.

**Conclusions:** Variables that were associated with psychosocial functioning were manic relapses, residual depressive symptoms, history of psychotic symptoms and neurocognitive disturbances. Patients with subsyndromal symptoms who received functional remediation significantly improved their functioning despite the persistence of residual affective symptoms. Intervention in people with bipolar disorder should take into account potentially modifiable variables such as the prevention of psychotic symptoms as one of the most relevant factors in preventing functional decline. Given that these symptoms occur during affective episodes, relapse prevention would be a crucial aspect to ensure good functioning, as well as including more effective interventions to treat subdepressive symptoms and neurocognitive impairments, especially verbal memory, working memory and executive functions. The key to preventing neurocognitive and functioning impairments would be early intervention.



## **JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS**



El estudio del funcionamiento y la discapacidad en el trastorno bipolar, así como de los factores que pueden influir en la recuperación funcional de estos pacientes ha sido hasta hace dos décadas muy escaso. Las personas que padecen este trastorno pueden conseguir una remisión clínica con los tratamientos farmacológicos y psicológicos actuales, pero sigue siendo un reto que una gran proporción de estos pacientes recuperen su funcionamiento premórbido.

Hasta hace poco el trastorno bipolar se situaba en el sexto lugar del ranking de enfermedades responsables de la carga global por enfermedad mental en el mundo (Murray y cols., 2012). Actualmente se encuentra en la posición 17 de causas de carga global de enfermedad evaluada mediante los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (Vigo y cols., 2020). En el momento de iniciar el presente trabajo de investigación para la tesis doctoral, existían escasos estudios que conjugaran estos conceptos: funcionamiento, discapacidad y trastorno bipolar. Prácticamente la mayor parte de estudios se habían llevado a cabo con muestras de pacientes que se encontraban en una fase aguda de la enfermedad o estaban sintomáticos. La evaluación del funcionamiento en estos pacientes en general es muy heterogénea y no se utilizaba sistemáticamente ningún instrumento específico para su evaluación en trastorno bipolar. Además, se habían estudiado algunos factores que podían predecir el funcionamiento y la discapacidad en pacientes con trastorno bipolar pero apenas se había analizado el papel de los factores neurocognitivos o de otros factores menos conocidos o investigados como los factores ambientales y su impacto en el funcionamiento. Entre los factores clínicos que más influyen en el funcionamiento y la discapacidad se encuentran los síntomas subsindrómicos, siendo uno de los más replicados en la literatura científica, especialmente los de tipo depresivo. Por esta razón, en la presente tesis doctoral se hace un especial énfasis en el impacto tanto de síntomas subsindrómicos entre otras variables clínicas, así como de variables neurocognitivas en el funcionamiento psicosocial de las personas que padecen este trastorno. Esto nos permitiría incidir precozmente en aquellas variables o factores predictores que potencialmente sean modificables a través de intervenciones psicológicas que hayan demostrado eficacia para el tratamiento del trastorno bipolar. Los datos que han aportado investigaciones recientes sobre la dificultad para conseguir una recuperación no solo clínica sino también del funcionamiento en esta población



han provocado un cambio de paradigma respecto a la definición de lo que entendemos como remisión del cuadro, e influyen tanto en la investigación como en el diseño de nuevos tratamientos, orientados no solo a prevenir recaídas y reducir la sintomatología asociada a los episodios afectivos, sino al restablecimiento o compensación de las limitaciones que el deterioro funcional de los pacientes impone en su vida cotidiana. Por este motivo, la segunda parte de la tesis se centra en el papel que juegan las intervenciones psicológicas creadas específicamente para el trastorno bipolar, como la psicoeducación y la rehabilitación funcional, que tienen como objetivo la prevención de recaídas y la recuperación funcional, respectivamente. El objetivo prioritario de las intervenciones es alcanzar y mantener en el tiempo los periodos de estabilidad y prevenir las recaídas o hacerlas menos graves, favoreciendo la adaptación al funcionamiento cotidiano y mejorando la calidad de vida. Como lazo de unión entre los estudios que se presentan, uno de los retos es evaluar a pacientes que presentan síntomas subsindrómicos leves pero persistentes a pesar de hallarse eutímicos o estables para establecer, por una parte, cómo afectan dichos síntomas en el funcionamiento y calidad de vida y si influyen en la función cognitiva y, por otra parte, si en estos pacientes las intervenciones psicológicas pueden ayudar a mejorar su funcionamiento, reduciendo el nivel de discapacidad.

Finalmente, uno de los focos de interés de la presente tesis doctoral se centra en elucidar aquellos factores que se asocian a un mejor funcionamiento psicosocial con el fin de identificar las barreras para la recuperación funcional de las personas que presentan trastorno bipolar en estado de eutimia, incluyendo una muestra extensa y representativa de pacientes (más de 400 pacientes) y dividiéndola en dos grupos, uno de ellos con afectación del funcionamiento y el otro con un funcionamiento preservado.

Ha sido un largo recorrido que se inició en la primera década del siglo XXI y que ha supuesto un avance en la investigación del funcionamiento y discapacidad en el trastorno bipolar, comenzando la andadura con instrumentos que procedían de la Clasificación Internacional del Funcionamiento y Discapacidad (CIF) y que permitió el desarrollo de los core sets (conjuntos básicos) para la evaluación del funcionamiento de las personas con trastorno bipolar, lo que nos llevó a la necesidad de la creación de una herramienta que permitiera capturar dificultades de funcionamiento en personas

con trastorno bipolar con aplicabilidad en la práctica clínica y en investigación. A partir de estas investigaciones iniciales surgió la escala breve para la evaluación de funcionamiento, FAST, que actualmente aparece dentro de las recomendaciones de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD) de instrumentos específicos para identificar las dificultades de funcionamiento más frecuentes en esta población. En primer lugar, está diseñada por expertos en trastorno bipolar por lo que los ítems que incorpora exploran las áreas en las que los pacientes presentan más dificultades. En segundo lugar, la evaluación es clínica y no se basa solo en las respuestas del paciente, sino que integra información procedente de otras fuentes (curso clínico, evaluación del psiquiatra e información de los familiares), permitiendo superar el sesgo típico de los instrumentos de autoevaluación que puede afectar a las respuestas que dé el paciente. Finalmente, otra de las ventajas de la escala es la facilidad y rapidez en su aplicación, lo que facilita su administración tanto en la práctica clínica diaria como en contexto de investigación.



## **INTRODUCCIÓN**



## 1.- INTRODUCCIÓN AL TRASTORNO BIPOLAR

El trastorno bipolar es una enfermedad mental grave, crónica y recurrente cuyo espectro total afecta aproximadamente a un 2,4 % de la población (Merikangas y cols., 2011) por lo que afecta a un grueso substancial de la población. El inicio de los trastornos bipolares es independiente de la etnia, nacionalidad o estatus socioeconómico.

El trastorno bipolar se inicia en la juventud con un promedio de edad de inicio a los 20 años. Una edad de inicio más temprana se asocia a una mayor comorbilidad y a un debut en forma de episodio depresivo. El diagnóstico y manejo de la enfermedad suele darse al inicio de la edad adulta, aunque generalmente se produce un retraso en el diagnóstico de aproximadamente 5 años desde el inicio de los primeros síntomas, no obstante, este tiempo puede ser variable dependiendo de los estudios (Vieta y cols., 2018).

Durante los episodios de manía, la hiperactividad, el aumento de autoestima, grandiosidad, reducción de necesidad de sueño, expansividad del ánimo y de la conducta y los síntomas psicóticos son frecuentes, mientras que, durante los episodios depresivos, la tristeza, anergia, inhibición social, hipersomnia y baja autoestima resultan puntos cardinales. Los síntomas psicóticos también pueden aparecer en los episodios depresivos, pero son más frecuentes en la manía. La hipomanía es menos intensa que la manía, por lo que su impacto en el funcionamiento psicosocial es menor y, en contraste con lo que puede ocurrir en la manía o incluso en la depresión, la hipomanía nunca va acompañada de síntomas psicóticos (delirios y/o alucinaciones) ni requiere hospitalización. Con respecto a los episodios depresivos, una característica común es la presencia de un estado de ánimo bajo o una pérdida de interés o sensación de placer, junto con una disminución de la energía, sentimientos de tristeza, de inutilidad o culpa excesivos, agitación o lentitud psicomotora, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, aislamiento social, alteraciones del sueño y baja autoestima. En algunos casos, pueden aparecer pensamientos recurrentes de muerte o suicidio. En cualquier fase, algunos pacientes pueden presentar síntomas de ambos polos simultáneamente (hipomanía/manía y depresión), lo que se conoce como síntomas mixtos (Vieta y cols., 2018; Carvalho y cols., 2020).

En función de la gravedad y duración de los episodios, el trastorno bipolar puede ser clasificado como trastorno bipolar tipo I (por lo menos un episodio maníaco), trastorno bipolar tipo II (episodios de hipomanía y episodios de depresión), una forma más leve en cuanto a intensidad denominada ciclotimia (síntomas de hipomanía y síntomas de depresión durante al menos dos años sin llegar a cumplir criterios de episodio hipomaníaco o depresivo mayor), y una última categoría que contempla trastornos relacionados que no cumplirían la totalidad de criterios requeridos para los subtipos mencionados anteriormente (Vieta y cols., 2018). La prevalencia del trastorno bipolar I es similar en hombres y mujeres, pero el trastorno bipolar II es más común en mujeres (Nivoli y cols., 2011).

Las personas con trastorno bipolar presentan alteraciones del estado de ánimo en forma de episodios de manía, hipomanía y depresión, que se alternan con períodos libres de síntomas (eutimia). Sin embargo, algunos pacientes se quejan de sintomatología leve persistente (Baldessarini y cols., 2010) que, aunque no cumple los criterios clínicos necesarios para ser considerada una recaída, puede tener un impacto negativo en la cognición (procesos como la atención, la memoria y las funciones ejecutivas que son las que intervienen en tareas de planificación, organización y toma de decisiones, entre otras), el funcionamiento psicosocial y la calidad de vida (Bonnin y cols., 2012; Morton y cols., 2018).

Los pacientes con trastorno bipolar pueden conseguir la remisión clínica completa con un manejo óptimo, pero en muchos casos persisten síntomas residuales y subsindrómicos dificultando la recuperación funcional, especialmente después de un segundo, tercero y subsiguientes episodios. El manejo de la enfermedad implica el uso de terapias farmacológicas y no farmacológicas para las fases agudas y para la prevención de recaídas a largo plazo.

### **1.1.- Trastorno bipolar, funcionamiento y discapacidad**

La publicación de estudios de la Carga Global de Enfermedad en el Mundo (CGE) por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el banco Mundial y la Universidad de Harvard (Murray y López 1996,1997) puso en primer plano la importancia de las enfermedades mentales en el campo de la salud pública al integrar en los parámetros

de medida de la salud de la población general datos procedentes tanto de tasas de mortalidad producida por distintos procesos de la enfermedad como de la discapacidad ocasionada por la enfermedad. La publicación de la OMS de un listado de procesos clasificados en función de los años vividos con discapacidad (AVAD) refleja que cuatro enfermedades mentales figuraban entre las 12 primeras: los trastornos depresivos unipolares, la esquizofrenia, el trastorno por uso de alcohol y el trastorno bipolar. La carga vinculada con las enfermedades mentales era de un 10.5% del total en el año 1990 en todo el mundo (Ustun y cols., 2004). El trastorno bipolar se situaba hasta hace pocos años en el sexto lugar del ranking de enfermedades responsables de la carga global por enfermedad mental en el mundo (Murray y cols., 2012), aunque actualmente se sitúa en la posición 17 (Vigo y cols., 2020). A diferencia de la descripción Kraepeliana del trastorno, en la actualidad, el trastorno bipolar se considera como una de las enfermedades más discapacitantes tanto desde el punto de vista físico como psicológico implicando un deterioro significativo de la funcionalidad global en aproximadamente el 60% de aquellos que la padecen, sin que este revierta en los periodos interepisódicos (Rosa y cols., 2009; Bonnin y cols., 2019).

Al igual que en la depresión, el trastorno bipolar produce un impacto negativo en los pacientes, reduciendo su bienestar general, su calidad de vida y su funcionamiento en términos de empleo y productividad laboral. Es más, la naturaleza complicada del trastorno bipolar puede hacer difícil la evaluación de sus repercusiones en el funcionamiento (Dean y cols., 2004; Bonnin y cols., 2019).

Dada la complejidad de esta enfermedad y sus consecuencias, personal clínico e investigador no solo se centran en la remisión clínica si no también en la recuperación funcional y bienestar de los pacientes (Vieta y Torrent, 2016).

Más de mil millones de personas viven en todo el mundo con alguna forma de discapacidad; de ellas alrededor de 200 millones experimentan dificultades considerables en su funcionamiento. En los próximos años, la discapacidad será un motivo de preocupación aún mayor, pues su prevalencia está aumentando. Ello se debe a que la población está envejeciendo y el riesgo de discapacidad es superior entre las personas más mayores, y también debido al aumento mundial de enfermedades crónicas tales como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y los trastornos mentales (OMS, 2011).



El funcionamiento es un concepto complejo, ya que implica capacidad para trabajar, estudiar, vivir de forma independiente y participar en actividades de ocio, así como en las relaciones interpersonales. La discapacidad se define como una dificultad en el funcionamiento a nivel del cuerpo, persona o social, en uno o más dominios de la vida, experimentados por una persona con un problema de salud en interacción con factores contextuales. También podemos definir discapacidad, según la American Psychiatric Association –APA- (1994) como una disfunción moderada o severa del funcionamiento de la persona en los ámbitos laboral, social y familiar.

El problema de la falta de definición y consenso sobre los problemas en la funcionalidad es compartido con la heterogeneidad sobre el concepto de funcionamiento y discapacidad que, históricamente, ha ido variando. Tradicionalmente, desde un modelo orgánico o médico, los problemas de funcionamiento se han definido como la consecuencia de padecer una determinada enfermedad. De esta forma, la discapacidad sería una restricción o ausencia debida a una deficiencia que tiene la persona, la cual afectaría a su capacidad de realizar una actividad dentro del margen que se considera normal para un ser humano. Por el contrario, desde un modelo social, fomentado por las ciencias sociales (Sociología, Pedagogía y Psicología), desde mediados del siglo XX, los problemas de funcionamiento y discapacidad surgirían por el fracaso de la sociedad y del entorno creado por el ser humano para adaptarse a las necesidades de la persona (Ayuso-Mateos y cols., 2006).

Ambos modelos, aunque útiles cada uno de ellos para el desarrollo de tratamientos (modelo médico) y de políticas sociales (modelo social), no resultaban satisfactorios, ya que por separado ninguno de ellos lograba explicar la heterogeneidad de funcionamiento entre personas con una misma condición de salud o la diferencia de problemas en personas con contextos sociales similares.

Es a finales de los años 80, y basándose en la teoría general de sistemas, cuando aparece el modelo biopsicosocial, que considera al ser humano como producto de las interrelaciones de diferentes sistemas: biológicos, físicos, psicológicos y sociales. Amparado en este nuevo modelo, un grupo de personal científico de la OMS trabajó en un nuevo sistema de clasificación que superase las limitaciones de los modelos médico y social. El resultado, aprobado en la 54a Asamblea Mundial de la Salud, es la

Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF) (World Health Organization, 2001). La CIF describe la discapacidad como un fenómeno multidimensional que surge de la interacción entre el estado de salud de una persona y el medio ambiente físico y social.

A la luz de los estudios revisados sobre el funcionamiento y trastorno bipolar, en la primera década del siglo XXI, se hizo necesario investigar el impacto de los trastornos mentales en el funcionamiento de los pacientes mediante estrategias e instrumentos precisos, válidos y adecuados que abordaran el fenómeno de discapacidad desde un punto de vista dimensional y asumiendo que ésta surgiría de la interacción del estado de salud de una persona y el medio físico y social en el que se desenvuelve (Garin y cols., 2010; Guilera y cols., JAD, 2015; Ayuso-Mateos y cols., 2013).

La recuperación en el trastorno bipolar es un concepto multidimensional que incluye tanto recuperación sindrómica y sintomática como recuperación funcional (Harvey y cols., 2006). Mientras que la definición de recuperación sindrómica y sintomática se halla bien establecida y operativizada dentro de los criterios diagnósticos (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V) o Clasificación internacional de enfermedades (ICD-11), la definición de recuperación funcional es más difusa, como ya hemos señalado, ya que se incluyen múltiples dominios como la capacidad para trabajar, estudiar, vivir de forma independiente, mantener relaciones interpersonales y practicar y disfrutar de las actividades lúdicas (Zarate 2000).

Aunque existe una gran variabilidad entre los pacientes con trastorno bipolar, la gran mayoría, entre un 30 y un 60%, puede presentar algún tipo de deterioro funcional (Huxley y Baldessarini, 2007). Este deterioro funcional puede prolongarse e incluso estar presente más allá de los periodos agudos de la enfermedad (Rosa y cols., 2008; Strakowski y cols., 1998; Fagiolini y cols., 2005; Goetz y cols., 2007; Tohen y cols., 2005). Se sabe que más de la mitad de los pacientes no consigue recuperar su funcionamiento previo después de un episodio afectivo, por regla general tan sólo un 40% de los pacientes recuperan el grado de funcionamiento premórbido durante los periodos de remisión clínica (Tohen y cols., 2006). Las dificultades para obtener la remisión funcional parecen estar asociadas con la progresión de la enfermedad. El ajuste psicosocial estaría más preservado en pacientes con un primer episodio que en

pacientes más cronificados, siendo el tratamiento más efectivo en pacientes en estadios más iniciales de la enfermedad (Tohen y cols., 2010; Salagre y cols., 2018).

Diversos estudios longitudinales muestran como la recuperación funcional es mucho más complicada que la remisión clínica. Un estudio europeo de seguimiento a dos años de pacientes después de un episodio agudo muestra como del 64% de los pacientes que se recuperan del episodio solo un 34% consiguen también la remisión funcional, es decir que recuperan el funcionamiento previo antes del inicio de la enfermedad (Haro y cols., 2011). En otro estudio de seguimiento, también a dos años, se encontró que el 98 % de ellos obtuvo la recuperación sintomática, no obstante, tan sólo un 38% alcanzaron una recuperación funcional satisfactoria (Tohen y cols., 2000). Strakowski y cols (2000), en un seguimiento de 8 meses, observaron como casi la totalidad de los pacientes presentaban un deterioro persistente en al menos una de las áreas de funcionamiento exploradas y menos de la mitad llegó a alcanzar un funcionamiento adecuado en tres de las cuatro áreas evaluadas. En otro estudio observacional de seguimiento a dos años se encontró que una mejoría del funcionamiento durante el periodo de seguimiento se asoció a una reducción de los síntomas afectivos residuales, así como a una reducción de las comorbilidades, mejoría del sueño y de la adherencia terapéutica, por lo que estos factores podrían constituir objetivos terapéuticos (Henry y cols., 2017). Recientemente se observó que aquellos pacientes que se encontraban activos laboralmente, presentaban un mejor funcionamiento no solo laboral sino también en las relaciones interpersonales, así como una mejor capacidad de memoria verbal y velocidad de procesamiento (Liu y cols., 2021).

## **1.2.- Áreas de funcionamiento afectadas en el trastorno bipolar**

Las tres grandes áreas más afectadas en las personas con este trastorno son el funcionamiento laboral, social y familiar.

### **1.1.1.- Funcionamiento laboral**

Las dificultades de funcionamiento laboral hacen referencia al impacto de la enfermedad en la capacidad de la persona para trabajar, dificultades en el desarrollo del rol profesional y una reducción en la productividad laboral.

Los pacientes con trastorno bipolar han mostrado dificultades en el área laboral dónde se ha observado una disminución de la productividad, con un mayor número de días perdidos a lo largo de un año y elevadas tasas de desempleo al igual que sucede en el trastorno depresivo mayor (Simon y cols., 2008; MacQueen y cols., 2001; Liu y cols., 2021). Hasta un 65% de los pacientes eutímicos con trastorno bipolar se encuentran en una situación de desempleo (Solé y cols., 2018).

Los síntomas del trastorno bipolar, aunque no configuren un episodio agudo, pueden tener un impacto negativo en la persona reduciendo la calidad de vida y el funcionamiento, especialmente en relación a la productividad y el empleo laboral. El principal problema para comparar las prevalencias en los estudios se deriva de la definición de ocupación laboral que varía en cada estudio, desde "días perdidos ocasionalmente en el trabajo" a "períodos sostenidos de desempleo" hasta la "discapacidad total". Pese a que la metodología no es la misma en todos los estudios, se observa que entre un 22% y un 68% de pacientes presentan algún tipo de dificultad, de intensidad entre moderada y severa, en el funcionamiento laboral (Goetz y cols., 2007). Las dificultades más frecuentemente asociadas a mal funcionamiento laboral son la falta de continuidad en la historia laboral, pérdida del puesto de trabajo, falta de estrategias para el manejo de la enfermedad en el lugar de trabajo, estigma y problemas interpersonales en el contexto laboral (Michalak y cols., 2007). Además, debido a la progresión de la enfermedad, un gran número de pacientes no pueden recuperar sus puestos de trabajo y se ven obligados a adaptarse a otros lugares menos cualificados y que requieren menos exigencia (por ejemplo, un economista trabajando en un puesto de recepcionista) (Sánchez-Moreno y cols., 2009a).

### **1.1.2.- Funcionamiento social**

La mayoría de estos pacientes no logran su nivel de funcionamiento social premórbido después de un episodio, de manera que las dificultades en el funcionamiento social

parecen ser concomitantes a los trastornos afectivos. Existen dificultades en las relaciones interpersonales incluso para aquellos pacientes que se encuentran en remisión clínica. La direccionalidad causa-efecto entre la sintomatología residual y dificultades de funcionamiento social no queda clara, ya que también parece que el deterioro en el funcionamiento social podría dar lugar a más sintomatología depresiva, así como podría acortar el tiempo de recaída.

Rosa y otros colaboradores (2009) utilizaron la escala FAST para estudiar los predictores clínicos asociados al empobrecimiento en las relaciones interpersonales de las personas con trastorno bipolar en estado de eutimia (ver Anexo 1). El dominio de "relaciones interpersonales" de la FAST es una buena medida del funcionamiento social ya que incluye ítems como la capacidad para mantener las amistades, capacidad para participar en los actos sociales, relaciones familiares y conyugales, entre otros. Los autores establecieron que las variables que mejor se asociaban a un empobrecimiento en las relaciones interpersonales eran mayor edad, más sintomatología subdepresiva concomitante en el momento de la evaluación y el número de episodios previos de manía. Cabe destacar la elevada prevalencia de pacientes que fueron catalogados con disfunciones en las relaciones interpersonales, a pesar de estar eutímicos al menos 3 meses antes de la inclusión en dicho estudio, aproximadamente un 50% de los pacientes. Incluso pacientes adolescentes presentan problemas en sus relaciones interpersonales de manera significativa.

Los pacientes a menudo informan de las dificultades que tienen a nivel social, sobre todo en relación a mantener menos relaciones sociales con sus iguales, dificultades para disfrutar del tiempo de ocio y dificultades para mantener relaciones sexuales comparadas con personas que no padecen el trastorno. Los hallazgos son consistentes con respecto a la persistencia del deterioro en el funcionamiento social, observable desde el inicio de la enfermedad y que en algunos casos se mantendría a lo largo del tiempo a pesar de alcanzar la remisión clínica (Sánchez-Moreno y cols., 2009a).

Recientemente, entre los aspectos más importantes asociados a una mayor discapacidad y recogidos en los 'core sets' de la CIF para trastorno bipolar, se encuentran las dificultades en las relaciones íntimas, en las relaciones familiares, en la capacidad para resolver problemas y manejar situaciones de estrés, así como la capacidad para conseguir, mantener y terminar adecuadamente un trabajo o empleo

(Ayuso-Mateos y cols., 2013). El uso y la aplicación de los core sets resumiría los problemas mencionados fundamentalmente en las áreas de funcionamiento laboral, social o interpersonal y familiar. Los core sets cubrirían los aspectos de funcionamiento potencialmente relevantes para las personas que sufren un trastorno bipolar. Los core sets para trastorno bipolar se desarrollaron no sólo para su uso clínico para crear un perfil de categorías que permitan guiar las intervenciones terapéuticas, sino también como base para valorar el outcome o resultado de la eficacia de dichas intervenciones, teniendo en cuenta además la perspectiva del paciente.

Como se ha comentado previamente, el paciente con trastorno bipolar experimenta dificultades en diversas áreas de funcionamiento y dichas dificultades son más evidentes con la progresión del trastorno, por lo que, en estadios más tardíos de la enfermedad, restaurar o restablecer el funcionamiento será más complicado. Por este motivo se hace necesario introducir intervenciones precoces, especialmente aquellas que hayan demostrado ser eficaces en la prevención de recaídas como la psicoeducación (Colom y cols., 2003; 2009).

### **1.1.3.- Funcionamiento familiar**

En cuanto a la interacción familiar, se ha visto que la calidad de las relaciones entre sus miembros puede afectar el grado de funcionamiento psicosocial y aumentar las recaídas (Hammen y cols., 2000; Yan y cols., 2004). La realidad es que una proporción considerable de pacientes van perdiendo vínculos sociales significativos y se pueden ver afectados los lazos familiares, y la probabilidad de separación o divorcio se incrementa (Chen y cols., 2019). Sin embargo, de manera similar a lo que sucede en la depresión unipolar, nos encontramos con limitaciones en el estudio del funcionamiento y la discapacidad en el trastorno bipolar, ya que se trata de una patología altamente compleja con un elevado impacto en el funcionamiento y la calidad de vida de las personas que sufren esta enfermedad, por lo que requiere tener en cuenta el estado de salud y su interacción con variables contextuales, tanto personales como ambientales (Sánchez-Moreno y cols., 2010).

El término de carga familiar hace referencia al impacto que tiene la enfermedad sobre los cuidadores y cuidadoras que conviven con el paciente. Algunas investigaciones

demuestran que las creencias de los cuidadores y cuidadoras sobre la enfermedad pueden predecir la carga familiar y ésta, a su vez, podría influenciar el curso clínico de la enfermedad. Algunos estudios destacan que los aspectos más problemáticos que aumentan la carga son, según los informes de los cónyuges de los pacientes, las dificultades financieras, el desempleo, los problemas conyugales, las recaídas que comportan hospitalización y el aislamiento social debido a la enfermedad (Sánchez-Moreno y cols., 2009a).

Rosa y colaboradores (2007) identificaron que los pacientes con trastorno bipolar tienen más conflictos con los familiares, amigos y amigas, respecto a un grupo de controles sanos. En la misma línea, los pacientes en un episodio de manía, hipomanía o con síntomas maníacos subsindrómicos tienen más problemas conyugales en comparación con un grupo sin trastorno psiquiátrico. También se sabe que las personas con trastorno bipolar presentan una mayor probabilidad de estar viudos/as, separados/as o divorciados/as (Mitchell y cols., 2004).

Goodwin y Jamison (2007) creen que el trastorno bipolar de inicio temprano podría interferir en el desarrollo que normalmente conduce a la independencia y emancipación. Posiblemente las dificultades en las relaciones familiares y conyugales podrían tener un impacto negativo en el funcionamiento social y por extensión en otros dominios del funcionamiento.

No obstante, hay que tener en cuenta que, por una parte, la enfermedad representa una carga familiar importante, pero, por otra parte, las actitudes y el apoyo inmediato de los miembros familiares, así como también las actitudes sociales funcionan igualmente como facilitadores ambientales o barreras en el funcionamiento psicosocial de los pacientes con trastorno bipolar (Sánchez-Moreno y cols., 2010). Por estas razones, es importante involucrar a los familiares en el tratamiento y que puedan beneficiarse de psicoeducación y otras pautas relacionadas con una mejora de la comunicación y resolución de problemas, igual que los pacientes (Reinares y cols., 2016).

## 2.- FACTORES QUE INFLUYEN EN EL FUNCIONAMIENTO DE PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR

Recientemente se investigaron factores que podrían explicar parte del deterioro funcional observado en los pacientes en remisión clínica. Dichos factores han sido agrupados en tres grandes áreas: factores clínicos, los factores neurocognitivos y otros factores (variables sociodemográficas, variables contextuales / ambientales) (Sánchez-Moreno y cols., 2009a; 2010).

Un resumen de los principales factores implicados en el funcionamiento de pacientes con trastorno bipolar se expone en la tabla 1.

<b>Variables Sociodemográficas</b>	Edad, género masculino, bajo funcionamiento
<b>Variables Clínicas</b>	Edad de inicio, núm episodios, hospitalizaciones, sintomatología subsindrómica, ciclación rápida, comorbilidad psiquiátrica y médica
<b>Variables neuropsicológicas</b>	Deterioro neurocognitivo (atención, memoria verbal, funcionamiento ejecutivo)
<b>Variables ambientales</b>	Apoyo social, apoyo familiar, políticas, estigma percibido
<b>Variables farmacológicas</b>	Medicaciones, efectos secundarios

Tabla 1: Predictores de funcionamiento en el trastorno bipolar. Adaptada de Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom.* 2009;78(5):285-97



## **2.1.- Factores clínicos**

### **2.1.1.- Sintomatología subsindrómica**

La presencia de los síntomas subsindrómicos, especialmente los de la polaridad depresiva, ya fueron identificados en los inicios de los años noventa en los pacientes que estaban en tratamiento con carbonato litio. La sintomatología depresiva es la que tiene más impacto en el funcionamiento psicosocial o al menos resulta ser la variable más replicada en la literatura (Kessler y cols., 2006; Judd y cols., 2008; Altshuler y cols., 2006; Bonnin y cols., 2012; Samalin y cols., 2017; Murru y cols., 2018; Jimenez-Lopez y cols., 2018). Este dato es especialmente importante ya que muchos pacientes presentan síntomas depresivos durante la mayor parte de sus vidas (Judd y cols., 2005; Vieta y cols., 2018). (MacQueen y cols., 2001; Sánchez-Moreno y cols., 2009a; Murru y cols., 2018; Samalin y cols., 2016, 2017; Jimenez-Lopez y cols., 2018).

Se estima que entre el 38% y el 53% de pacientes con trastorno bipolar presentan sintomatología subclínica depresiva y esto incrementa por cuatro el riesgo de una nueva recaída (Altshuler y cols., 2006; Perlis y cols., 2006; Vieta y cols., 2010). Aparte del rol predictivo en las recaídas y de la morbilidad clínica asociada, se sabe que los síntomas subdepresivos correlacionan positivamente con la discapacidad y, por tanto, un peor funcionamiento psicosocial. Según Altshuler y sus colaboradores (Altshuler y cols., 2006), los pacientes con sintomatología subclínica depresiva presentan entre 3 y 6 veces más deterioro funcional (en el trabajo, en las tareas del hogar y en las relaciones familiares, de amigos y amigas) respecto aquellos que están libres de síntomas subsindrómicos. A menudo, esta sintomatología subdepresiva está infravalorada por el clínico, pero tiene un impacto suficiente como para interferir en el funcionamiento, en la calidad de vida y aumentar el riesgo de recaída (Vieta y cols., 2010; Bonnin y cols., 2019).

### **2.1.2.- Número de episodios**

Tanto el número de episodios previos como el tipo de episodios se asocian al deterioro en el funcionamiento psicosocial de los pacientes con trastorno bipolar.

La discapacidad asociada a la depresión bipolar afecta a los aspectos externos sociales y a la propia vida de los pacientes. Concretamente, los episodios de depresión están asociados con más deterioro en el funcionamiento laboral, familiar y en la vida social que los episodios maníacos. No obstante, el deterioro funcional se produciría relativamente pronto al inicio de la enfermedad, siendo los primeros episodios de depresión (pero no de manía) los responsables de la mayor parte del declive funcional. El efecto de los episodios maníacos sobre el funcionamiento social es algo controvertido en la literatura ya que los resultados son contradictorios (Rosa y cols., 2009). Una posible explicación podría ser que la toxicidad de los episodios maníacos se produjera a través de dos vías diferentes: directamente sobre el funcionamiento como señalan algunos estudios (Rosa y cols., 2009; Mur y cols., 2009) y de forma indirecta a través de las alteraciones neurocognitivas (Bonnin y cols., 2016). Parece que el número de manías previas se asocia de forma más consistente con los déficits en la memoria verbal y funciones ejecutivas, que a su vez afectarían el funcionamiento psicosocial de los pacientes (López-Jaramillo y cols., 2010). Por otra parte, los episodios mixtos también tienen un impacto negativo en el funcionamiento psicosocial de los pacientes eutímicos (Rosa y cols., 2009). En general, parece ser que un curso más tórpido de la enfermedad, especialmente en relación al número de episodios y las hospitalizaciones estarían asociados a un declive en el funcionamiento psicosocial (López-Villarreal y cols., 2020a).

### **2.1.3.- Comorbilidad**

La comorbilidad del trastorno bipolar con otras enfermedades psiquiátricas es bastante común ya que afecta aproximadamente al 50% (o más) de los pacientes. Los estudios epidemiológicos demuestran que los pacientes con trastorno bipolar presentan comorbilidad, principalmente, con trastornos de ansiedad, trastornos de abuso de sustancias y trastornos de personalidad. La comorbilidad con trastornos de la ansiedad implica peor funcionamiento psicosocial, baja calidad de vida, recaídas frecuentes y una menor probabilidad de alcanzar la eutimia. La importancia de la comorbilidad con abuso de sustancias no sólo puede entorpecer el curso clínico de la enfermedad, sino también tiene un impacto negativo en el funcionamiento. Los

pacientes con abuso de sustancias, en comparación a los que no presentan comorbilidad, ocupan puestos de trabajo menos cualificados, presentan menores niveles de funcionamiento global y un nivel educativo más bajo (Weiss y cols., 2005; van Rossum y cols., 2008).

Sin embargo, no queda claro hasta qué punto todos estos trastornos que suelen ser etiquetados como "comorbilidades" son condiciones biológicamente independientes, antecedentes biológicos de riesgo, manifestaciones prodrómicas de la enfermedad, artefactos de solapamiento de trastornos, subtipos bipolares diferentes o causados por sistemas de clasificaciones rudimentarios. Lo que sí está bien establecido es que tanto la comorbilidad con trastornos de ansiedad como con el abuso de sustancias se relaciona con un peor funcionamiento, altas tasas de intentos de suicidio, retraso en alcanzar la remisión y elevado riesgo de recaída (Sánchez-Moreno y cols., 2009b; Grande y cols., 2016).

Otros trastornos psiquiátricos comórbidos que suelen acompañar al trastorno bipolar son los trastornos de personalidad y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) que también pueden dificultar el diagnóstico y manejo del trastorno bipolar y se asocia a un peor pronóstico funcional (Merikangas, 2007; Vieta y cols., 2018; Kizilkurt y cols., 2018; Torres y cols., 2015, 2018). Entre las comorbilidades no psiquiátricas, cabe destacar el síndrome metabólico, diabetes, osteoporosis y fibromialgia, así como trastornos cardiovasculares y endocrinos. La presencia de estos trastornos comórbidos se asocia a un mayor riesgo de mortalidad prematura que en la población general. La obesidad comórbida se relaciona con un peor pronóstico en aquellos pacientes tratados con carbonato de litio o quetiapina (Vieta y cols., 2018).

#### **2.1.4.- Otras variables clínicas**

La edad de inicio del trastorno bipolar también puede afectar el funcionamiento psicosocial dado que se ha relacionado fundamentalmente con un mayor déficit cognitivo e incumplimiento terapéutico. Se trata de un aspecto relevante ya que aproximadamente un tercio de los pacientes presentan síntomas significativos antes de los 15 años de edad y, además, algunos estudios en adolescentes demuestran el

impacto de la enfermedad en el funcionamiento psicosocial, en el desarrollo y en el rendimiento académico (Goldstein y cols., 2009).

Otras variables clínicas de interés y que han demostrado influir en el funcionamiento psicosocial son las asociadas al mal cumplimiento terapéutico, la psicosis, la ciclación rápida, la historia de conducta suicida, las comorbilidades médicas (Tabares-Seisdedos y cols., 2011,2013), los rasgos desadaptativos de personalidad y los ingresos hospitalarios previos (Sánchez-Moreno y cols., 2009a).

Los hallazgos más consistentes en cuanto al impacto de las variables clínicas sobre el funcionamiento hacen referencia a la sintomatología subdepresiva y la presencia de comorbilidad (sobre todo la asociada al consumo / abuso de sustancias y trastornos de ansiedad). El resto de variables clínicas (subtipo diagnóstico, el efecto de los episodios, historia de síntomas psicóticos, alteraciones del sueño, así como otras variables asociadas al curso de la enfermedad) necesitan ser más investigadas ya que los resultados sobre su efecto en el funcionamiento son contradictorios (Bonnin y cols., 2019).

## **2.2.- Factores neurocognitivos**

Los trabajos realizados sobre funcionamiento hasta hace relativamente poco tiempo no incluían el estudio de alteraciones neurocognitivas de los pacientes con trastorno bipolar. La explicación radica en que antes se pensaba que el impacto de las variables clínicas sobre el funcionamiento era mucho más acentuado que no el impacto de las alteraciones neurocognitivas. Además, el estudio del perfil neurocognitivo en el trastorno bipolar ha revelado que cualitativamente es similar al observado en la esquizofrenia, si bien la intensidad o gravedad de las alteraciones sería de mayor magnitud en esta última. No obstante, la correlación entre aspectos cognitivos y de funcionamiento es muy similar en ambos trastornos (Depp y cols., 2012).

Mientras que en la esquizofrenia estos déficits encajan mejor en la hipótesis del neurodesarrollo, las evidencias que existen hasta el momento en el trastorno bipolar van en la dirección de una hipótesis de neuroprogresión (Salagre y cols., 2018). No obstante, algunos estudios han observado que en las fases tempranas de la enfermedad ya se empezaría a observar alteraciones neurocognitivas incipientes al

menos en un subgrupo de personas con trastorno bipolar, especialmente en funciones ejecutivas (Goodwin y cols., 2008). Estos déficits se irían acentuando y extendiendo a otras funciones (como la memoria verbal) a medida que evoluciona la enfermedad (número de episodios, número de hospitalizaciones, cronicidad, etc.) (Goodwin y cols., 2008, Salagre y cols., 2018)

Las alteraciones neurocognitivas en el trastorno bipolar no son sólo un tema candente sino también un problema de importancia clínica ya que de cada vez más se relaciona con el impacto negativo sobre el funcionamiento psicosocial como puede observarse en la Figura 1 (Sánchez-Moreno y cols., 2009a; Bonnin y cols., 2019; Tsapekos y cols., 2020b).

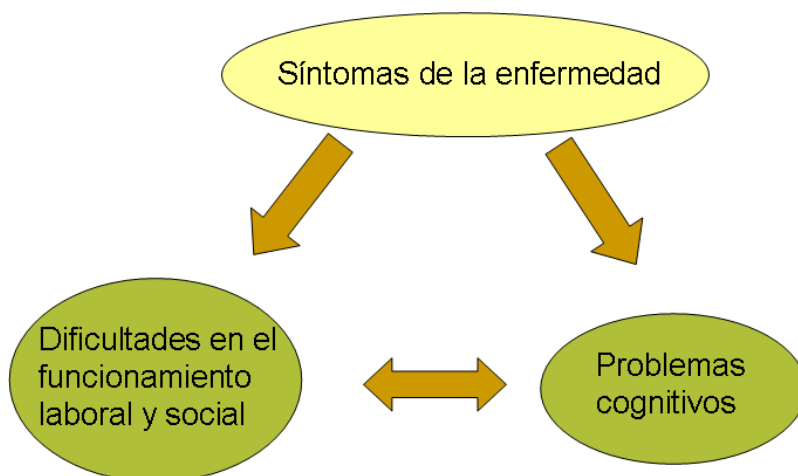


Figura 1: Relación entre alteraciones cognitivas y funcionamiento. Gráfico de diseño propio.

Existe una amplia heterogeneidad cognitiva en los pacientes con trastorno bipolar (Burdick y cols., 2014; Solé y cols., 2016; van Rheenen y cols., 2017) y aquellos pacientes con un perfil de afectación más grave y más generalizado son los que suelen presentar mayores dificultades de funcionamiento, puesto que también asistimos a una heterogeneidad funcional (Solé y cols., 2018). En este último estudio de análisis de

clústers se observó que un grupo de pacientes no experimentó dificultades en ninguno de los dominios de funcionamiento evaluado mediante la FAST, mientras que un segundo grupo presentó una afectación selectiva de carácter leve en diversos dominios, pero grave en el funcionamiento laboral. Finalmente, un tercer grupo incluyó pacientes con una afectación severa en la mayor parte de dominios evaluados que se caracterizó por la presencia de más síntomas subdepresivos y más alteraciones neurocognitivas, especialmente en velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas (Solé y cols., 2018).

La prevalencia de los déficits cognitivos es bastante heterogénea, pero se estima que hasta un 60% de pacientes eutímicos presentan alteraciones neuropsicológicas clínicamente relevantes (Martino y cols., 2008). Martino y colaboradores también introducen la idea de que la heterogeneidad y la gravedad observada de las alteraciones neurocognitivas podrían explicar la variabilidad que presentan los pacientes con trastorno bipolar en el funcionamiento psicosocial. Seguramente, las alteraciones en la memoria verbal y en las funciones ejecutivas contribuyen de alguna manera al deterioro en el funcionamiento observado durante los periodos de eutimia, tal y como se ha observado en los escasos estudios longitudinales disponibles (Tabares-Seisdedos y cols., 2008; Mur y cols., 2008; Torrent y cols., 2012).

Los factores cognitivos deberían ser evaluados y considerados en el tratamiento farmacológico y no farmacológico de los pacientes para mejorar no sólo los déficits cognitivos sino pensando sobre todo en la recuperación funcional.

### **2.3.- El impacto de otros factores en el funcionamiento**

Las variables sociodemográficas como la edad, ser hombre, tener un bajo nivel socioeconómico, haber presentado un nivel bajo de funcionamiento premórbido, estar soltero, no vivir independizado y un nivel educativo bajo, también podrían estar afectando el funcionamiento psicosocial de los pacientes con trastorno bipolar. Las variables relativas a factores ambientales como el apoyo social y familiar, así como los acontecimientos vitales estresantes podrían afectar también en cuanto a nivel de discapacidad o peor funcionamiento (Sánchez-Moreno y cols., 2009a). Un estudio

realizado con pacientes eutímicos demostró la importancia de los factores contextuales en el funcionamiento de personas con trastorno bipolar. Así pues, tanto factores ambientales tales como la falta de apoyo percibido por el paciente (por parte de los profesionales de la salud, los familiares, amistades, los servicios de salud...) como factores personales, incluyendo especialmente actitudes disfuncionales, constituyen barreras que podrían entorpecer el funcionamiento de las personas que sufren trastorno bipolar (Sánchez-Moreno y cols., 2010). De forma complementaria, pacientes que perciben más estigma también presentan peor funcionamiento psicosocial (Vazquez y cols., 2011). Por otra parte, la adherencia terapéutica y otros factores como la polimedicación podrían jugar un papel importante y requieren de mayor estudio. La década pasada se elaboró un documento de consenso de expertos que recoge los core sets (conjuntos básicos) implicados en el funcionamiento en trastorno bipolar. Entre los factores contextuales, se recogieron como los aspectos más relevantes el impacto de la medicación, las actitudes de los familiares cercanos, amigos y amigas, profesionales de la salud y actitudes sociales, cada uno de ellos con una influencia positiva o negativa, actuando como facilitadores o barreras para un adecuado funcionamiento (Ayuso-Mateos y cols., 2013).

En los anexos 2 y 3 se incluyen las variables clínicas y las medidas neuropsicológicas que se recogen en los 3 artículos originales que forman parte de la tesis doctoral.

### **3.- DEFINICIÓN Y MEDIDAS DE FUNCIONAMIENTO**

La definición y evaluación del funcionamiento son complejas debido a la multidimensionalidad de su naturaleza, ya hemos hecho mención al inicio de la introducción, pero vamos a profundizar sobre estos aspectos. La inclusión de medidas de evaluación de funcionamiento como variable principal de eficacia de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas es necesaria especialmente en el contexto de ensayos clínicos.

A pesar de la importancia del funcionamiento psicosocial en el trastorno bipolar, no existe un consenso claro con respecto a su definición. En la 'Task Force' de la

International Society for Bipolar Disorders liderada por Tohen y colaboradores en 2009, se examinaron diferentes definiciones de funcionamiento psicosocial sin alcanzar un consenso. Los expertos destacaron la definición de la Clasificación de Funcionamiento, Discapacidad y Salud (CIF) en la cual el funcionamiento comprende tres componentes diferenciados: estructuras y funciones corporales, actividades y participación y factores personales y ambientales, como se ha mencionado previamente. Los autores de estas guías o directrices (Tohen y cols., 2009) subrayaron que este constructo era complejo de medir y, además de la CIF, propusieron que la escala FAST podía constituir una buena medida de funcionamiento (Rosa y cols., 2007).

Previamente a estas guías, hubo otros intentos de definición del funcionamiento. Como se ha mencionado previamente, Zarate y colaboradores sugirieron que la evaluación del funcionamiento debería implicar diferentes dominios conductuales como la capacidad para funcionar a nivel social y laboral, de vivir independientemente y de mantener relaciones de pareja, siendo la recuperación funcional definida como la restauración del funcionamiento normal de los roles en los dominios bajo evaluación (Zarate y cols., 2000).

Esta definición representó un gran avance en el campo porque en ese momento se midió el funcionamiento psicosocial evaluado mediante la Global Assessment Functioning Scale (GAF), avalada por varias ediciones consecutivas del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM). La GAF proporciona una única puntuación sin diferenciar entre los dominios conductuales señalados por Zarate y sus colegas. A pesar de todo, la GAF sigue siendo la escala más utilizada por los clínicos para medir la evaluación de la discapacidad, al menos en Estados Unidos (Von Korff y cols., 2011 American Psychiatric Publishing). Una proporción importante de ensayos clínicos farmacológicos han utilizado la escala de discapacidad de Sheehan (Sheehan disability scale, SDS) validada para su uso en trastorno bipolar (Arbuckle y cols., 2009), generalmente como medida secundaria de eficacia y con un componente subjetivo importante.

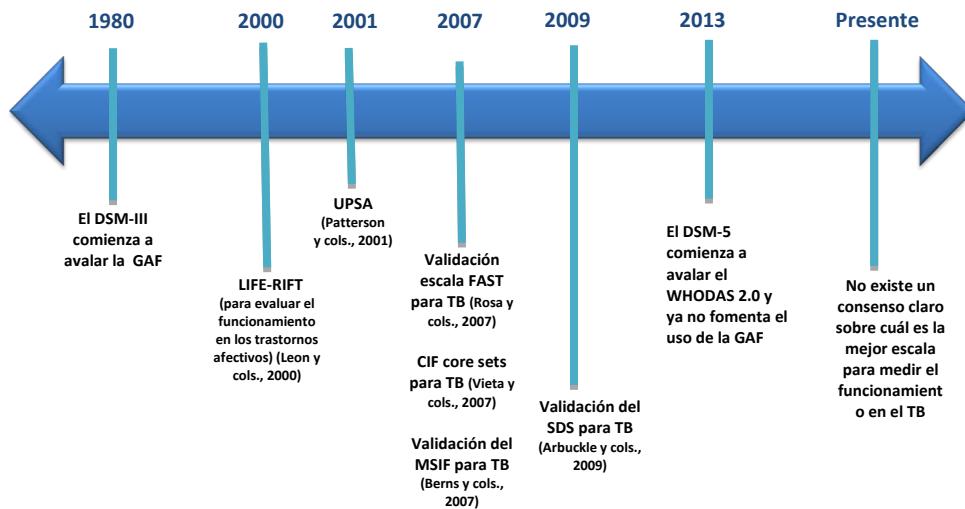
En 2007, Rosa y colaboradores desarrollaron una herramienta para medir el funcionamiento: la escala FAST ya mencionada previamente. Fue creada



específicamente para medir y examinar las dificultades más comunes que experimentan las personas con trastorno bipolar. El fundamento de esta escala está en consonancia con la definición de funcionamiento propuesta por Zarate y sus colegas en 2000, centrada principalmente en la evaluación de diferentes dominios conductuales. Más específicamente, la FAST se enfoca en las siguientes áreas: autonomía, funcionamiento ocupacional, funcionamiento cognitivo, finanzas, funcionamiento interpersonal y tiempo libre. En este sentido, la FAST representó varias ventajas sobre la GAF, principalmente el hecho de que evalúa diferentes dominios funcionales, no evalúa la sintomatología y es específica para trastorno bipolar.

Actualmente el DSM-5 ya no fomenta el uso de la GAF. En cambio, se recomienda el uso de la World Health Organization Disability Assessment Scale (WHODAS 2.0) (Üstün y cols., 2010). La WHODAS 2.0 permite evaluar el funcionamiento y la discapacidad independientemente del diagnóstico, es decir, puede reflejar dificultades debidas a cualquier enfermedad médica o psiquiátrica. Por el contrario, tanto GAF como FAST se limitan al impacto de la enfermedad psiquiátrica en el funcionamiento, excluyendo las limitaciones médicas o ambientales. Tanto GAF como FAST, WHODAS 2.0 o los core sets específicos para trastorno bipolar de la CIF (Vieta y cols., 2007; Ayuso-Mateos y cols., 2013) son herramientas clínicas, administradas por el evaluador (GAF, FAST, CIF core sets) o autoadministradas (WHODAS 2.0), pero existen otros enfoques. Por ejemplo, la Evaluación de habilidades basadas en el desempeño de la Universidad de California en San Diego (USCD Performance-based skills Assessment, UPSA) (Patterson y cols., 2001) se enfoca en el desempeño de tareas y mide la capacidad funcional, evaluando las habilidades involucradas en tareas comunitarias como comprensión y planificación, finanzas, comunicación, movilidad y gestión del hogar.

La Figura 2 representa un resumen de algunas escalas diferentes disponibles para medir la evaluación del funcionamiento en trastorno bipolar durante los últimos 40 años, comenzando en 1980, cuando la GAF fue aprobada por primera vez por el DSM-III hasta la actualidad.



GAF, Global Assessment of Functioning Scale; LIFE-RIFT, The Range of Impaired Functioning Tool; UPSA, the UCSD Performance-based skills Assessment; FAST, Functioning Assessment Short Test; CIF, Clasificación Internacional del Funcionamiento y Discapacidad; MSIF, Multidimensional Scale of Independent Functioning; SDS, Sheehan Disability Scale; DSM, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; WHODAS 2.0, World Health Organization Disability Assessment Schedule; TB, trastorno bipolar

Figura 2. Línea de tiempo que representa algunas escalas para medir el funcionamiento psicosocial en el trastorno bipolar en los últimos cuarenta años.

Las escalas presentadas en la figura 2 son solo una pequeña parte del panorama general de las medidas de evaluación del funcionamiento psicosocial en el trastorno bipolar (Bonnin y cols., 2019). Sin embargo, representa de manera clara la gran variabilidad que existe. Es probable que la forma en que el investigador o el clínico defina el funcionamiento psicosocial determinará la herramienta para medirlo; pero también al revés: el uso de una herramienta u otra implica cómo se entiende el concepto de funcionamiento psicosocial. Para superar este sesgo, sería ideal que el funcionamiento psicosocial pudiera medirse teniendo en cuenta tres perspectivas diferentes:

- a) una visión subjetiva utilizando una escala autoadministrada, como la Escala de discapacidad de Sheehan para Trastorno Bipolar (SDS) (Arbuckle y cols., 2009) o WHODAS 2.0;

b) una escala semi-objetiva, usando FAST, GAF o The Range of Impaired Functioning Tool (LIFE-RIFT) (Leon y cols., 1999), que son administradas por el clínico o investigador en base a las respuestas de los pacientes teniendo en cuenta también la información proporcionada por otros referentes (p. ej. familiar, pareja) e historia clínica;

c) y finalmente una escala objetiva, como la UPSA, que se basa en el desempeño y mide la capacidad funcional.

La combinación de estos tres enfoques diferentes podría ayudar a desentrañar todas las variables asociadas a la afectación funcional observada en trastorno bipolar.

Una revisión sistemática reciente muestra que las escalas más utilizadas hasta la fecha para la evaluación de funcionamiento en el trastorno bipolar tanto en estudios observacionales transversales como en estudios de intervención, son la GAF y la FAST. Los hallazgos indican la necesidad de evaluar dominios funcionales específicos enfatizando el funcionamiento laboral/académico, social, familiar y cognitivo, así como la importancia de determinar las relaciones entre variables clínicas, neurocognitivas y de funcionamiento psicosocial (Chen y cols., 2019). Otro metaanálisis centrado en la evaluación del funcionamiento en pacientes eutímicos con trastorno bipolar utilizando la FAST señala que el dominio más afectado es el laboral y que el factor que más se asocia a esta dificultad de funcionamiento es la presencia de síntomas depresivos residuales (Léda-Rêgo y cols., 2020).

La validación de la escala FAST en 2007 no incluyó puntos de corte para establecer grados de gravedad en el funcionamiento psicosocial, únicamente un punto de corte para diferenciar si había o no afectación funcional. En un ensayo clínico que evaluaba la eficacia de la rehabilitación funcional como intervención para mejorar el funcionamiento, llevado a cabo en el contexto del CIBERSAM, se estableció una puntuación de 18 o más como punto de corte para incluir a los pacientes con dificultades de funcionamiento moderadas o graves (Torrent y cols., 2013). Más recientemente Bonnin y cols (2018) (ver Figura 3) han propuesto ampliar las categorías en la FAST tomando como referencia los puntos de corte de la GAF:



-No afectación (puntuación de 0-11): los pacientes en esta categoría presentan buen funcionamiento en todas las áreas, viven independientemente, trabajan y tienen relaciones sociales significativas. Para pacientes que hubieran mostrado afectación en su funcionamiento, representa recuperación funcional.

-Afectación leve (puntuación de 12-20): Los pacientes presentan dificultades leves o sutiles en algunas áreas de funcionamiento (por ejemplo: conflictos interpersonales intermitentes, dificultades leves en el trabajo o académicas). Para aquellos que hubieran tenido dificultades moderadas o graves, representa remisión.

-Afectación moderada (puntuación de 21-40): en esta categoría los pacientes presentan dificultades en la mayor parte de áreas de funcionamiento (pacientes que no trabajan o si lo hacen, no eficientemente, tienen pocas amistades o dificultades significativas en sus relaciones interpersonales y presentan dificultades para vivir independientemente). Para aquellos que habían presentado dificultades graves de funcionamiento, significa mejoría.

-Afectación grave (puntuaciones superiores a 40): los pacientes tienen dificultades graves en la mayoría de áreas de funcionamiento (no pueden trabajar, no mantienen relaciones sociales y no pueden vivir de manera independiente).

De acuerdo con estas categorías, los pacientes podrían pasar de una categoría a otra especialmente después de una intervención, sea farmacológica o psicológica. Desde esta perspectiva, el objetivo sería que mediante las intervenciones se pudiera alcanzar la remisión y/o recuperación funcional.

#### **4.- TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS PARA MEJORAR EL FUNCIONAMIENTO EN EL TRASTORNO BIPOLAR**

Aunque la medicación es esencial en el trastorno bipolar, en las dos últimas décadas ha habido un interés creciente por el desarrollo de intervenciones psicológicas como complemento al tratamiento farmacológico, que permitan mejorar aspectos que la medicación por sí sola no puede alcanzar, cubriendo una amplia variedad de áreas susceptibles de intervención.

Muchos de los enfoques actuales comparten componentes, pero el énfasis que se otorga a estos y las técnicas empleadas son variables, de manera que la mayoría de tratamientos psicológicos se han centrado en la prevención de recaídas. Sin embargo, en los últimos años se está subrayando la importancia de mejorar otros aspectos afectados por la enfermedad como la cognición, el funcionamiento, la salud física, los síntomas persistentes, las comorbilidades, el bienestar y la calidad de vida (; Solé y cols., 2017; Bonnin y cols., 2019). El artículo 4, que se incluye después de los tres artículos originales de la presente tesis doctoral, es una revisión en la que se expone con mayor detalle los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que podrían mejorar el funcionamiento de las personas con trastorno bipolar (Sánchez-Moreno y cols., 2017).

##### **4.1.- Psicoeducación**

La psicoeducación pretende proporcionar educación y entrenamiento en estrategias de afrontamiento con el objetivo de potenciar todos aquellos recursos que

contribuyan a la prevención de recaídas y fomentar la participación activa de las personas que sufren la enfermedad en el manejo de la misma.

Uno de los primeros estudios rigurosos en el área de la psicoeducación consistió en 7-12 sesiones individuales consistentes en enseñar a los pacientes a identificar los síntomas tempranos y buscar tratamiento precoz. Este componente específico de la psicoeducación resultó útil para aumentar el tiempo hasta la primera recaída maníaca y el funcionamiento sociolaboral a los 18 meses; sin embargo, la intervención no previno la depresión (Perry y cols., 1999). En formato grupal, la eficacia de la psicoeducación quedó demostrada con una muestra de 120 personas con trastorno bipolar eutímicas asignadas al azar a recibir 21 sesiones de psicoeducación grupal versus reuniones grupales de contenido inespecífico. El programa psicoeducativo consistió en cinco módulos centrados en la conciencia de enfermedad, la detección temprana de nuevos episodios, la mejora de la adherencia terapéutica, la prevención del consumo de sustancias, la promoción de hábitos regulares y el manejo del estrés (Ver anexo 4). La psicoeducación redujo el porcentaje de recaídas, el número y duración de las mismas y las hospitalizaciones por paciente, con beneficios observados no sólo a los 2 años de seguimiento (Colom y cols., 2003) sino también a los 5 años (Colom y cols., 2009) cuando, junto con los efectos mencionados anteriormente, también se observó que los sujetos que recibieron psicoeducación se habían mantenido gravemente enfermos durante un período de tiempo más corto que aquellos del grupo control. La psicoeducación implica, además, un ahorro de recursos económicos, básicamente a partir de la reducción del coste asociado a las hospitalizaciones y a las visitas a urgencias (Scott y cols., 2009). Cuando se analizaron los beneficios de la intervención teniendo en cuenta el número de episodios previos, ésta perdía eficacia en pacientes con un curso caracterizado por más episodios (Colom y cols., 2010). En un estudio de 12 meses, con un diseño similar pero con un tratamiento más corto (16 sesiones), De Barros y colaboradores (2013) no encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a síntomas, funcionamiento psicosocial y calidad de vida; los autores sugieren que la ausencia de diferencias podía deberse a la gravedad de la muestra, lo que remarca la importancia de llevar a cabo una intervención precoz. De manera similar, un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico realizado en 8 centros comunitarios de Inglaterra, comparó 21 sesiones

semanales de 2 horas de psicoeducación grupal estructurada con un grupo de apoyo no estructurado para pacientes con trastorno bipolar en remisión (Morriss y cols., 2016). No se observaron diferencias a las 96 semanas en lo referente a nuevos episodios o tiempo transcurrido hasta el siguiente episodio. Sin embargo, cuando los resultados se analizaron en detalle, la psicoeducación se mostró más beneficiosa en los participantes que habían presentado menos de 7 episodios previos, lo que puso de relieve, una vez más, la necesidad de introducir la psicoeducación al inicio de la enfermedad. En Canadá, el grupo de Parikh y colaboradores (2012) obtuvo mejoras clínicas similares cuando se compararon 6 sesiones de psicoeducación grupal con 20 sesiones de Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) individual. Recientemente, también con un programa corto (8 sesiones) y en pacientes con pocos episodios previos (alrededor de 4), Chen y colaboradores (2019) realizaron un estudio en China que señaló los beneficios (menos recurrencias, particularmente en manía, menores tasas de rehospitalización, menos síntomas y mejor funcionamiento) de la psicoeducación grupal en comparación con un grupo de discusión de la misma duración para pacientes hospitalizados con trastorno bipolar tipo I que estaban en remisión tras un episodio maniaco.

Cabe señalar que la psicoeducación también constituye un elemento central de algunos abordajes que engloban diversos componentes o paquetes de atención sanitaria y que han obtenido resultados positivos en la prevención de recaídas (Castle y cols., 2010), la reducción de los síntomas maníacos (Bauer y cols., 2006; Simon y cols., 2006), la mejora del funcionamiento social y de la calidad de vida (Bauer y cols., 2006).

#### **4.2.- Rehabilitación cognitiva y funcional**

De forma bastante consistente se ha establecido la existencia de una estrecha relación entre las disfunciones cognitivas y las dificultades en el funcionamiento psicosocial (Sánchez-Moreno y cols., 2017). En el trastorno bipolar, se han descrito déficits cognitivos en atención, memoria y funciones ejecutivas, no sólo durante las fases agudas sino también en eutimia (Martínez-Arán y cols., 2004), con una alta variabilidad y heterogeneidad conformando subgrupos o perfiles de pacientes en base a su rendimiento cognitivo (Burdick y cols., 2014; Solé y cols., 2016) o su funcionamiento

psicosocial (Reinares y cols., 2018). Dichos hallazgos han derivado en el hecho de que el tratamiento de los déficits cognitivos se haya incorporado como objetivo terapéutico importante en el trastorno bipolar (Miskowiak y cols., 2018). A través de distintas estrategias, el tratamiento pretende mejorar el rendimiento cognitivo y el funcionamiento diario.

Un grupo de la Universidad de Copenhague (Demant y cols., 2015) realizó un ensayo controlado aleatorizado con personas con trastorno bipolar en remisión parcial y afectación cognitiva que fueron asignados a 12 semanas de rehabilitación cognitiva grupal o a tratamiento estándar. La rehabilitación cognitiva no tuvo ningún efecto sobre el funcionamiento cognitivo o psicosocial. Los autores sugirieron que podría ser necesaria una intervención más larga, más intensiva e individualizada para mejorar la cognición. En contraposición a estos resultados, Lewandowski y colaboradores (2017) obtuvieron hallazgos positivos con un programa de rehabilitación cognitiva basado en internet (70 horas) en comparación a un grupo control computarizado que recibió las mismas horas de tratamiento. En el post-tratamiento, el grupo de rehabilitación cognitiva obtuvo un mejor rendimiento en velocidad de procesamiento, aprendizaje visual y memoria, y la puntuación cognitiva global; la superioridad en velocidad de procesamiento y puntuación global se mantuvo 6 meses después de la intervención. Sin embargo, la rehabilitación cognitiva no se asoció a un cambio en el funcionamiento.

En lo referente a la rehabilitación funcional, se trata de una intervención que incluye técnicas y entrenamiento neurocognitivo y también educación sobre la cognición y la resolución de problemas dentro de un marco ecológico con el objetivo principal de mejorar el funcionamiento psicosocial en el trastorno bipolar. En España, Torrent y otros autores (2013) realizaron un estudio aleatorizado multicéntrico, con 239 pacientes eutímicos con problemas moderados-graves en su funcionamiento psicosocial. La muestra se dividió en tres subgrupos dependiendo del tratamiento asignado: 21 sesiones de rehabilitación funcional grupal, 21 sesiones de psicoeducación grupal o tratamiento habitual. El programa de rehabilitación funcional mejoró el funcionamiento psicosocial de los pacientes especialmente los dominios de funcionamiento laboral e interpersonal, pero no demostró ningún efecto significativo sobre las variables clínicas (síntomatología depresiva o maníaca) o neurocognitivas al



final de la intervención (6 meses). Sin embargo, al año de seguimiento, se mantuvieron los beneficios obtenidos sobre el funcionamiento psicosocial y también se objetivaron mejoras en memoria verbal (Bonnin y cols., 2016). Por tanto, este enfoque representa una opción útil para la alta proporción de pacientes con trastorno bipolar que presentan dificultades en su funcionamiento diario (Ver anexo 5).

No obstante, los tratamientos dirigidos a mejorar cognición y funcionamiento se encuentran todavía en estadios iniciales y se necesitan más estudios para identificar los componentes claves de la rehabilitación cognitiva y/o funcional (Tsapekos y cols., 2020a).

#### **4.3.- Otras intervenciones no farmacológicas**

A partir de ensayos clínicos previos, se han ido desarrollando otras intervenciones como la psicoterapia integral breve que incorpora componentes terapéuticos de otros programas elaborados en la Unidad de Trastornos bipolares y depresivos del Hospital Clínic de Barcelona y cuya eficacia, como ya se ha mencionado, había sido evaluada por separado, como la psicoeducación y la rehabilitación funcional. Además, el abordaje integral incluye sesiones relacionadas con la promoción de un estilo de vida saludable y un módulo de sesiones de terapia cognitiva basada en el mindfulness. El formato de esta intervención es grupal, aunque puede llevarse a cabo de manera individual y es más breve, solo 12 sesiones conforman esta psicoterapia integral breve (Reinares, Martínez-Arán y Vieta, 2021). Recientemente se han publicado resultados preliminares de este ensayo clínico que ha demostrado que esta intervención mejora el funcionamiento de los pacientes frente a los que no recibieron este abordaje integral y permite reducir los síntomas subsindrómicos depresivos (Valls y cols., 2021).

Los próximos pasos en este terreno se dirigen hacia la potenciación de la reserva cognitiva especialmente en las fases iniciales del trastorno bipolar, incluso en hijos de pacientes que constituyen una población de alto riesgo genético y en jóvenes con primeros episodios de la enfermedad (De la Serna y cols., 2021). En los últimos años algunos estudios han sugerido que la reserva cognitiva puede ser un predictor del

funcionamiento cognitivo y psicosocial en pacientes eutímicos con trastorno bipolar (Anaya y cols., 2016; Forcada y cols., 2015; Grande y cols., 2016).

Asimismo, se está estudiando la adaptación de diferentes enfoques terapéuticos en el área de los trastornos bipolares, como la terapia dialéctica conductual que podría constituir un tratamiento complementario eficaz para mejorar la regulación de las emociones y los síntomas residuales del estado de ánimo (Goldstein y cols., 2015) o la desensibilización y reprocesamiento por movimientos oculares rápidos (Desensibilización y Reprocesamiento por los Movimientos Oculares, EMDR, siglas en inglés). La aplicación de esta terapia a los trastornos bipolares se basa en el impacto negativo que tienen los eventos traumáticos sobre un curso más disruptivo de la enfermedad, aunque todavía está pendiente el papel que puede desempeñar esta terapia en el trastorno bipolar (Moreno-Alcazar y cols., 2017).

En resumen, existen diferentes estrategias para la prevención de disfunción cognitiva y para mejorar el funcionamiento que deberán adaptarse a las necesidades del paciente, así como en la fase en la que se encuentre (ver Figura 4). Los principales objetivos son:

- Lograr la remisión después de los episodios agudos
- Tratar los síntomas subsindrómicos
- Tratar las comorbilidades
- Potenciar el ejercicio físico
- Fomentar el uso racional de los medicamentos
- Asegurar una buena adherencia al tratamiento
- Implementación de la rehabilitación cognitiva y funcional
- Prevención de recaídas, deterioro cognitivo y funcional:
  - ✓ Psicofarmacología eficaz para la prevención de recaídas
  - ✓ Psicoeducación
  - ✓ Hábitos saludables (dieta, actividad, higiene del sueño, no consumo de tóxicos)
  - ✓ Potenciación de la reserva cognitiva

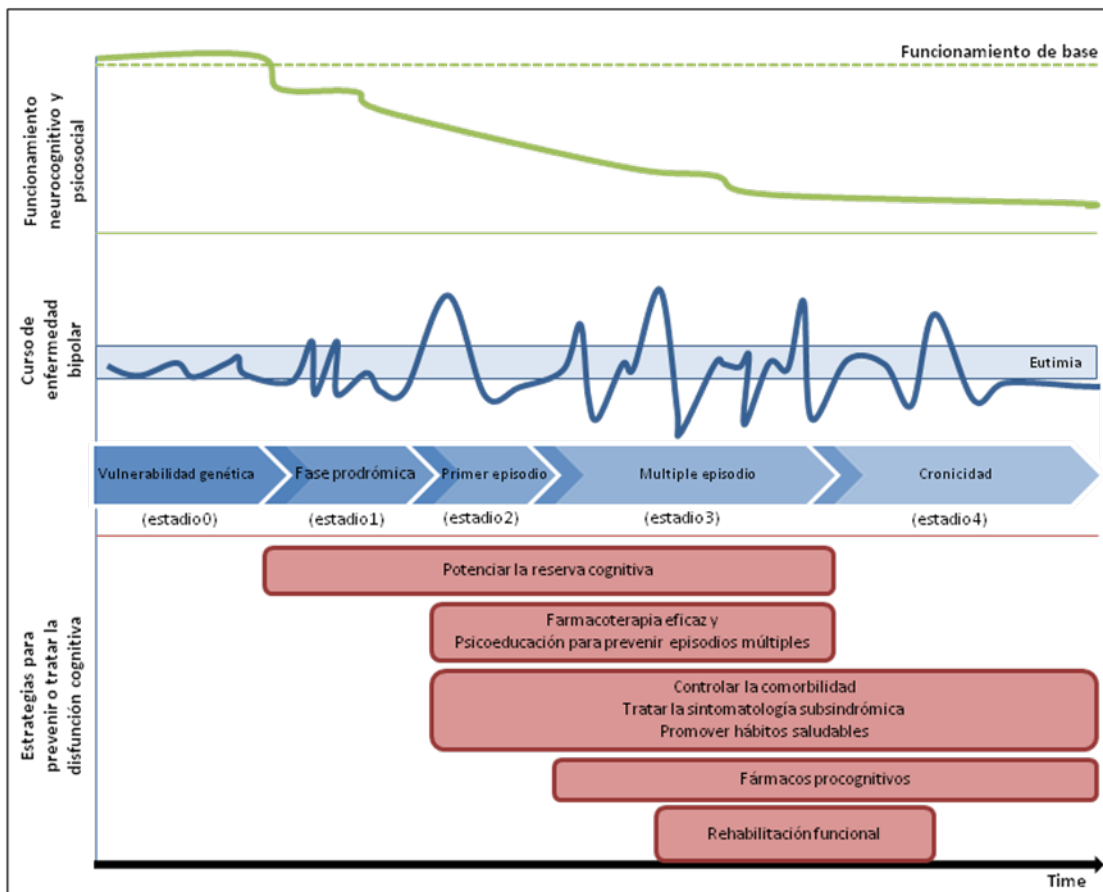


Figura 4. Estrategias para mejorar cognición y funcionamiento en el Trastorno Bipolar (Adaptado de Solé y cols., 2017).

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## Hipótesis

1. Los pacientes eutímicos con trastorno bipolar y con dificultades moderadas o graves de funcionamiento se caracterizarán por presentar un peor curso de la enfermedad y más alteraciones neurocognitivas.
2. Un mejor rendimiento neurocognitivo se asociará a una mayor remisión o recuperación funcional.
3. La identificación de variables asociadas a funcionamiento que sean potencialmente modificables permitirá la aplicación de terapias que contribuyan a modificar dichas variables y a mejorar el funcionamiento de las personas con trastorno bipolar
4. Las personas con trastorno bipolar que participen en el grupo de rehabilitación funcional mejorarán su funcionamiento y reducirán síntomas subsindrómicos después de la intervención (a los 6 meses desde la evaluación basal) y a los 12 meses de seguimiento comparados con los pacientes que reciban tratamiento habitual.
5. La reducción de síntomas subsindrómicos estará relacionada con la mejoría del funcionamiento psicosocial en los pacientes que reciban rehabilitación funcional.

## Objetivos

### *Objetivos principales:*

- Determinar los factores sociodemográficos, clínicos y neurocognitivos asociados a un bajo funcionamiento en una muestra homogénea de pacientes con trastorno bipolar que presenta alteraciones moderadas y/o graves de funcionamiento.
- Evaluar la eficacia de la rehabilitación funcional en pacientes con trastorno bipolar que presenten síntomas subsindrómicos a los 6 meses post-intervención y a los 12 meses de seguimiento.
- Identificar variables clínicas, sociodemográficas y neurocognitivas que se asocien a remisión y/o recuperación funcional en una muestra extensa de pacientes eutímicos con trastorno bipolar.

### *Objetivos secundarios o específicos:*

- Caracterizar aquellas variables potencialmente modificables que puedan contribuir a mejorar el funcionamiento de las personas con trastorno bipolar.
- Examinar si la rehabilitación funcional es efectiva para reducir los síntomas subsindrómicos y analizar hasta qué punto la mejoría del funcionamiento está relacionada con la disminución de síntomas subsindrómicos.

## **METODOLOGÍA Y RESULTADOS**





## Estudio 1

**Sánchez-Moreno J**, Bonnin CM, González-Pinto A, Amann BL, Solé B, Balanzá-Martinez V, Arango C, Jiménez E, Tabarés-Seisdedos R, García-Portilla MP, Ibáñez A, Crespo JM, Ayuso-Mateos JL, Martínez-Aran A, Torrent C, Vieta E; CIBERSAM Functional Remediation Group. **Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables.** Acta Psychiatr Scand. 2018 Aug;138(2):145-154. doi: 10.1111/acps.12894. Epub 2018 May 3. PMID: 29726004.

**Objetivo:** Este estudio se centra en el análisis de factores predictores de funcionamiento incluyendo variables sociodemográficas, clínicas y neurocognitivas, en una muestra homogénea de personas con trastorno bipolar eutímicos con dificultades de funcionamiento moderadas-graves.

**Métodos:** Se seleccionaron 239 pacientes que habían participado en un ensayo clínico y se procedió al análisis de los datos basales para determinar qué factores sociodemográficos, clínicos y neurocognitivos se asociaban a un peor funcionamiento. Los pacientes debían puntuar 18 o más en el Functioning Assessment Short Test (FAST) para su inclusión en el estudio. Se recogieron variables clínicas y sociodemográficas y se administró una batería neuropsicológica extensa. En relación a las variables neurocognitivas, se llevó a cabo un análisis de componentes principales (PCA) para agrupar las variables en factores ortogonales. Se realizaron correlaciones bivariadas de Pearson para identificar variables sociodemográficas, clínicas y neurocognitivas asociadas con el funcionamiento evaluado a través de la puntuación total de la FAST. Finalmente se realizó un análisis de regresión múltiple jerárquico para evaluar la contribución de dichas variables ( $p < 0,05$ ) en el funcionamiento general.

**Resultados:** Los resultados indicaron que la combinación de género, edad, CI estimado, síntomas subsindrómicos depresivos, número de episodios maníacos junto a los factores neurocognitivos 1 (memoria verbal) y 2 (velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y fluidez verbal) explicaban un 29,4% de la varianza observada.

**Conclusiones:** En resumen, las variables que se asociaron a mayor discapacidad en pacientes con trastorno bipolar y bajo funcionamiento psicosocial fueron las recaídas

maníacas, síntomas depresivos residuales y alteraciones neurocognitivas y, por tanto, dichos factores deberían incluirse como objetivos en los tratamientos para mejorar el funcionamiento de estos pacientes.



# Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables







Sanchez-Moreno J, Bonnin CM, González-Pinto A, Amann BL, Solé B, Balanzá-Martinez V, Arango C, Jiménez E, Tabarés-Seisdedos R, Garcia-Portilla MP, Ibáñez A, Crespo JM, Ayuso-Mateos JL, Martínez-Aran A, Torrent C, Vieta E. Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables.

**Objective:** The current investigation aimed at studying the sociodemographic, clinical, and neuropsychological variables related to functional outcome in a sample of euthymic patients with bipolar disorder (BD) presenting moderate-severe levels of functional impairment.

**Methods:** Two-hundred and thirty-nine participants with BD disorders and with Functioning Assessment Short Test (FAST) scores equal or above 18 were administered a clinical and diagnostic interview, and the administration of mood measure scales and a comprehensive neuropsychological battery. Analyses involved preliminary Pearson bivariate correlations to identify sociodemographic and clinical variables associated with the FAST total score. Regarding neuropsychological variables, a principal component analysis (PCA) was performed to group the variables in orthogonal factors. Finally, a hierarchical multiple regression was run.

**Results:** The best fitting model for the variables associated with functioning was a linear combination of gender, age, estimated IQ, Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), number of previous manic episodes, Factor 1 and Factor 2 extracted from the PCA. The model, including all these previous variables, explained up to 29.4% of the observed variance.

**Conclusions:** Male gender, older age, lower premorbid IQ, subdepressive symptoms, higher number of manic episodes, and lower performance in verbal memory, working memory, verbal fluency, and processing speed were associated with lower functioning in patients with BD.

**J. Sanchez-Moreno**<sup>1</sup> ,  
**C. M. Bonnin**<sup>1</sup>, **A. González-Pinto**<sup>2</sup>, **B. L. Amann**<sup>3,4</sup>, **B. Solé**<sup>1</sup>,  
**V. Balanzá-Martinez**<sup>5,6</sup> ,  
**C. Arango**<sup>7</sup>, **E. Jiménez**<sup>1</sup>,  
**R. Tabarés-Seisdedos**<sup>5</sup>,  
**M. P. Garcia-Portilla**<sup>8</sup> ,  
**A. Ibáñez**<sup>9</sup>, **J. M. Crespo**<sup>10</sup>,  
**J. L. Ayuso-Mateos**<sup>11</sup>,  
**A. Martínez-Aran**<sup>1</sup> ,  
**C. Torrent**<sup>1</sup> , **E. Vieta**<sup>1</sup> ,  
**CIBERSAM Functional Remediation Group**<sup>†</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Bipolar Disorders Program, Institute of Neurosciences, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, <sup>2</sup>Álava University Hospital, CIBERSAM, BIOARABA, University of the Basque Country, Vitoria, <sup>3</sup>Centre Fòrum Research Unit, Institute of Neuropsychiatry and Addictions, Parc de Salut Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Parc de Salut Mar, CIBERSAM, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, <sup>5</sup>Department of Medicine, CIBERSAM, INCLIVA, University of Valencia, <sup>6</sup>Department of Psychiatry, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, <sup>7</sup>Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital Universitario Gregorio Marañón School of Medicine, IISGM, CIBERSAM, Universidad Complutense, Madrid, <sup>8</sup>Department of Psychiatry, School of Medicine, CIBERSAM Instituto de Neurociencias del Principado de Asturias, INEUROPA, Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), University of Oviedo, Oviedo, <sup>9</sup>Department of Psychiatry, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERSAM, Universidad de Alcalá, Madrid, <sup>10</sup>Department of Psychiatry, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), CIBERSAM, University Hospital of Bellvitge, Barcelona, and <sup>11</sup>Department of Psychiatry, IIS-IP, CIBERSAM, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

Key words: bipolar disorder; depressive symptoms; functional impairment; neurocognition

Caterina del Mar Bonnin and Anabel Martínez-Aran, Bipolar Disorder Program, Clinical Institute of Neuroscience, Hospital Clinic of Barcelona, Villarroel, 170. 08036 Barcelona, Spain.

E-mails: cbonnin@clinic.cat (C. M. Bonnin);  
amartiar@clinic.cat (A. Martínez-Aran)

†The CIBERSAM Functional Remediation Group consists of: Analucía Alegría, Susana Al-Halabi, Silvia Alonso-Lana, Celia Anaya, Purificación López, Julio Bobes, Guadalupe Chiclana, Esther Cerrillo, Patricia Correa, Núria Custal, Patricia Fernández, Sainza García, Inmaculada Fuentes-Durá, Gonzalo Galván, Itxaso González-Ortega, Ana Ibáñez, Sandra Isella, Ramon Landín-Romero, José Manuel Menchón, Jessica Merchan-Naranjo, Jordi Ortiz-Gil, Isabella Pacchiarotti, Raquel Reyes, Marta Rapado-Castro, Maria Reinares, José María Rodao, Pilar A Saiz, Bárbara Segura, Gabriel Selva-Vera, Jerónimo Saiz-Ruiz, Virginia Soria, Iñaki Zorrilla, Jesús Valle, Elia Valls, Cristina Varo

Accepted for publication April 10, 2018

### Significant outcomes

- This is the first study to examine potential sociodemographic, clinical, and neurocognitive factors associated with functioning in a homogenous sample of patients with BD with marked functional impairment.
- The identification of the variables associated with severe functional impairment, such as manic relapses, subsyndromal depressive symptoms, and neurocognitive impairment, may stimulate further treatment trials to restore functional outcome.
- Early interventions including prevention of manic relapses through psychoeducation and cognitive enhancement by means of functional and cognitive remediation require further research to reduce disability.

### Limitations

- The cross-sectional nature of this study does not allow drawing precise conclusions regarding contributing pathways involved in psychosocial functioning in bipolar disorders.
- Other variables not studied, as medical comorbidity, or environmental factors could also explain functionality. In this study, pharmacological treatment was not controlled for, so that we cannot rule out its potential impact on functioning and cognitive outcomes.

### Introduction

Bipolar disorder (BD) is one of the leading causes of disability worldwide and implies a tremendous burden on patients and the healthcare system (1, 2). It is well known that patients with clinical remission present difficulties in reaching full functional recovery despite having achieved syndromal recovery (3). Functional recovery in role expectation at home, functioning in school, or interpersonal relationships might take longer than syndromal recovery as they involve different and more complex processes in the real world. Hence, it is not surprising that the gap between clinical remission and functional outcome comprises many factors that go beyond 'being well'. It includes

variables related to the course of the illness/illness severity, genetics, comorbidities, and cognitive impairment (4,5). Probably, one of the most consistent results across different studies is the role of subthreshold symptoms on functioning (6–10). Results from research with regard to other clinical and neuropsychological variables are still inconsistent. These inconsistencies could be due to differences in methodology of studies, for instance, as some of them are longitudinal (9–12), while some others are cross-sectional (7,8,13). Another critical factor is the outcome measure which is in some studies the Global Assessment Functioning (GAF) (9, 10, 14, 15), whereas in others, the Multidimensional Scale of Independent Functioning (MSIF)

(9) or the Functioning Assessment Short Test (FAST) (12–14).

Finally, the sample composition of studies also differs, with some including first-episode patients (9, 16–18), bipolar I type patients (10), or mixed samples (7, 12). It is likely that the latter studies include mixed patients with and without functional impairment, which may also generate different results, with discrepancies among findings.

A homogenous group could help to disentangle the predictors associated with functional impairment in BD. In this line, it is probably useful to differentiate patients with no or mild impairment (high functioning group) from those patients with moderate to severe impairment (low functioning group). The present report aimed at studying the sociodemographic, clinical, and neuropsychological factors associated with low functional outcome in a homogeneous sample of patients with BD.

### Methods

#### Participants

Data from 239 remitted BD patients were pooled from a previous multicenter study including different centers across Spain. The original study was performed between 2009 and 2011. It was a randomized, rater-blind out-patient trial including three parallel arms (1 : 1 : 1) to evaluate the efficacy of functional remediation as an add-on therapy compared to psychoeducation and treatment as usual in bipolar disorder. For this study, the baseline variables of 239 patients were analyzed only to avoid the confounding effect of the subsequent interventions. For all details of the original study about the efficacy of the therapies, see Torrent et al., 2013 (19); Bonnin et al., 2016 (20). The trial was registered at Clinicaltrials.gov (identification number NCT01370668).

Inclusion criteria were patients aged between 18 and 55 years and with a diagnosis of bipolar I or II disorder according to DSM-IV-TR criteria. Patients were required to have had 3 months of clinical remission before entering the randomization phase. Euthymia was defined as Young Mania Rating Scale  $\leq 6$  (YMRS) (21,22) and a Hamilton Depression Rating Scale  $\leq 8$  (HAM-D) (23, 24). All patients had to show a moderate to severe degree of functional impairment, as score above or equal 18 was required on the FAST (25).

#### Assessments

*Clinical assessment.* All participants went through a clinical interview based on the Structured Clinical

Interview for DSM-IV to confirm diagnosis of BD. Clinical and sociodemographic data included age, gender, education level, diagnosis, number and type of episodes, illness duration, age at first hospitalization, age at illness onset, history of psychosis, family psychiatric history, and comorbidities.

*Functional assessment.* Psychosocial functioning was evaluated by means of the FAST (25). This scale is an interviewer-administered instrument developed to assess the main difficulties in daily life that patients with BD may experience. The FAST is a reliable instrument, easy to apply, and requires short time to administer. It comprises 24 items that allow for evaluation of functioning in six specific different areas: autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, interpersonal relationships, financial issues, and leisure time. Each item is rated using a 4-point scale, that ranges from 0 (no difficulty) to 3 (severe difficulty). The global score results from the addition of all the items of the scale. The FAST total score can range from 0 to 72, and higher scores indicate greater disability, the cutoff score indicating functional impairment was established in 11 or higher scores in the original study of validation (25).

*Neuropsychological assessment.* Patients were tested with a neuropsychological battery exploring different cognitive domains: processing speed, working memory, executive functions, verbal learning/memory, visual memory, and attention. For a more detailed description of the neuropsychological battery, see Torrent et al., 2013 (19).

#### Data analysis

Descriptive analyses of sociodemographic variables including age, gender, and education level were conducted. Regarding the clinical variables, family psychiatric history, lifetime psychotic symptoms, lifetime rapid cycling, age of onset, and number and type of episodes were also analyzed. Categorical variables were analyzed by their frequencies and percentages; quantitative variables were described by their means and standard deviations.

Regarding the neuropsychological variables, a principal component analysis (PCA) followed by an orthogonal rotation (varimax) was used to accomplish two purposes: first, to reduce the number of neurocognitive variables to a smaller number of components, each of them consisted of several correlated variables; and second, to ensure the creation of uncorrelated factors to be further introduced on a hierarchical regression model.

After the PCA, preliminary Pearson bivariate correlations of the variables associated with the FAST total score were run. They included the sociodemographic and the clinical variables and the factors derived from the PCA. Only those variables with a  $P$  value  $\leq 0.05$  were then entered in the regression model. Besides these variables, the authors considered to introduce other relevant factors that have been identified in literature to influence psychosocial outcome such as gender, diagnosis subtype (5), and number of previous depressive episodes (26).

The hierarchical multiple regression evaluated the contribution of the clinical, sociodemographic, and neuropsychological variables to the functional outcome. Sociodemographic variables were included at step 1, then the clinical variables at step 2, and finally, all the neurocognitive factors at step 3. Tests for multicollinearity in all variables were run. Variables were required not to exceed variance inflation factor (VIF) values above 10. Moreover, outliers were explored by applying the casewise diagnosis (more than three standard deviations below or above mean). All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics version 23.0. Statistical significance was set at  $P < 0.05$ .

**Results**

Sociodemographic and clinical characteristics of the sample

Mean age for the total sample ( $n = 239$ ) was 40.1 years ( $SD = 8.8$ ). Women were slightly more prevalent than men ( $n = 138$ ; 57.7%). Most of the participants were diagnosed with BD type I ( $n = 179$ ; 77.2%). As shown by the FAST total score (mean = 29.9;  $SD = 9.9$ ), the sample presented moderate to severe levels of functional impairment. Finally, the mean for illness duration was 14.6 years. Table 1 for detailed information regarding all the variables.

Principal components analysis

Examination of the Kaiser–Meyer–Olkin (KMO) measure of sampling adequacy suggested that the sample was factorable, as the value was  $>0.5$  (KMO = 0.85). In the same line, Bartlett’s sphericity test was significant (Chi = 2132.96;  $df = 120$ ;  $P < 0.001$ ). The visual examination of the scree plot revealed four factors to retain, as four eigenvalues exceeded 1. The first four components in the PCA explained up to 69.9% of the data variance. The components of the PCA are shown in Table 2 along with the variables that loaded the

Table 1. Clinical and sociodemographic variables of the sample

	Mean (SD)
Age (years)	40.1 (8.8)
Education (years)	13.1 (3.7)
FAST total score	29.9 (9.9)
HAM-D total score	4.2 (2.5)
YMRS total score	1.5 (1.9)
Estimated IQ	105.6 (12.9)
Age at illness onset (years)	25.5 (8.3)
Illness duration (years)	14.6 (9.1)
Total number of episodes	11.42 (11.6)
Number of manic episodes	3 (3.6)
Number of hypomanic episodes	2.6 (5.1)
Number of depressive episodes	4.9 (5.9)
Number of mixed episodes	1.4 (4.5)
	<i>n</i> (%)
Gender (female)	138 (57.7)
Diagnosis (bipolar type I)	179 (77.2)
Lifetime psychotic symptoms	153 (65.7)
Lifetime rapid cycling	37 (16.2)
Family affective psychiatric history	143 (61.4)

Table 2. Results of PCA after varimax rotation

Neurocognitive variables	PC1: Verbal memory	PC2: Processing speed, and working memory fluencies	PC3: Frontal executive	PC4: Logic memory
CVLT† short free recall	0.93			
CVLT† short cued recall	0.9			
CVLT† delayed free recall	0.9			
CVLT† delayed cued recall	0.87			
CVLT† total number recall	0.69			
COWAT‡: phonemic fluency		0.76		
COWAT‡: animal naming		0.7		
Processing Speed IQ§		0.64		
Working Memory IQ§		0.62		
TMT¶- part A		-0.57		
TMT¶- part B		-0.53		
WCST†† categories			0.87	
WCST†† perseverative errors			-0.86	
SCWT‡‡ interference index			0.46	
Logic memory immediate recall				0.88
Logic memory delayed recall				0.83
Explained variance	26.11%	17.60%	13.30%	12.90%

†CVLT: California Verbal Learning Test.

‡COWAT: Controlled Oral Word Association Test.

§IQ: Intelligence Quotient.

¶TMT: Trail Making Test.

††WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

‡‡SCWT: Stroop Color Word Test.

highest (i.e., had the highest association) with each component.

As shown in Table 2, loadings of the five cognitive scores in Factor 1 were from verbal memory, specifically, the California Verbal Learning Test (CVLT) including short and delayed recall



## Predictors of low functioning in bipolar disorder

and the total words recalled; thus, we named this factor ‘verbal memory’. Factor 2 received high loadings from Processing Speed IQ; psychomotor speed (TMT-A,B); Working-Memory IQ and verbal fluency (animal naming and phonemic fluency). Therefore, we labeled this factor as ‘processing speed, working memory and fluencies’. Factor 3 received loadings from Wisconsin Card Sorting Test (WCST) categories, WCST perseverative errors and Stroop Color Word Test (SCWT) interference index; this factor was labeled ‘frontal-executive’. Finally, Factor 4 included two variables assessing logical memory and it was tagged ‘logical memory’. Table 2 for detailed information.

### Pearson correlations

Several variables were found to correlate with the FAST total score: HAM-D total score ( $r = 0.304$ ;  $P < 0.001$ ); age ( $r = 0.190$ ;  $P = 0.03$ ); years of education ( $r = -0.214$ ;  $P = 0.001$ ); years of illness ( $r = -0.233$ ;  $P = 0.04$ ); number of previous manic episodes ( $r = 0.186$ ;  $P = 0.004$ ); and estimated IQ ( $r = -0.223$ ;  $P = 0.001$ ). Factors from the PCA also correlated significantly with the FAST total score: Factor 1 ( $r = -0.218$ ;  $P = 0.001$ ); Factor 2 ( $r = -0.240$ ;  $P < 0.001$ ), Factor 3 ( $r = -0.156$ ;  $P = 0.022$ ), and Factor 4 ( $r = -0.17$ ;  $P = 0.01$ ).

### Hierarchical regression model

To test the hypothesis that functional outcome was associated with sociodemographic, clinical, and neuropsychological variables, a hierarchical multiple regression analysis was performed. The variables that correlated significantly with functional outcome were introduced in the regression model as independent variables. They included the significant ( $P \leq 0.05$ ) Pearson correlations (clinical and sociodemographic variables), the significant neurocognitive variables derived from the PCA and the variables already identified in the literature, which are described in the methods section. Regarding the tests for multicollinearity, none of the VIF values exceeded 10. Results of the regression analysis provided that the best fitting model for the variables associated with functional outcome was a linear combination of gender, age, estimated IQ, HAM-D total score, number of previous manic episodes, Factor 1 (verbal memory) and Factor 2 (processing speed, working memory and fluencies). The model, including all these previously mentioned variables, explained up to 29.4% of the variance observed in data ( $R^2 = 0.294$ ;  $F_{(13,105)} = 6.14$ ;  $P < 0.001$ ). Table 3 for detailed information.

Table 3. Hierarchical regression analysis of the relationship between clinical, sociodemographic, and neuropsychological variables on functional outcome

Predictor Variable	$\beta$	$t$	$P$
Step 1: Sociodemographic variables			
Gender	-0.144	-2.17	0.031
Age	0.2	3.02	0.003
Estimated premorbid IQ	-0.21	-2.9	0.004
Step 2: Clinical variables			
HAM-D total score	0.31	4.74	<0.001
Number of manic episodes	0.2	2.92	0.004
Step 3: Neuropsychological variables			
Factor 1: Verbal memory	-0.13	-2.63	0.044
Factor 2: Processing speed and fluencies	-0.2	-2.63	0.009

IQ: Intelligence Quotient.

HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale.

## Discussion

This study aimed at identifying which variables were most associated with functional outcome in a sample of euthymic bipolar patients with poor functioning. After controlling for clinical and sociodemographic variables, functional impairment was partly accounted by neurocognitive variables. To the best of our knowledge, this is the first study to examine potential sociodemographic, clinical, and neurocognitive factors associated with functioning in a homogenous sample of patients with BD with marked functional impairment.

### The role of sociodemographic factors

Sociodemographic variables associated with poorer outcome included male gender, older age, and lower estimated IQ. The former two variables have already been described as factors influencing functioning in previous studies both in cross-sectional and longitudinal studies (7, 27, 28). Actually, a recent study (7) and others (29, 30) found that age and gender together with other non-modifiable factors (such as diagnosis and illness duration) were variables that could predict impaired functioning in a sample of euthymic patients with bipolar disorder. In this sense, age may modify individual patients’ perceptions of their capacity/ability to perform daily activities, being the older patients more inclined to perceive themselves as more impaired and to report more difficulties in their day to day functioning. There is also one study pointing out that the impact of increasing age on a poorer functioning is regardless of the diagnosis (schizophrenia, bipolar disorder, or schizoaffective disorder) (31).

Even though we controlled both for educational level and estimated IQ, only the latter variable remained significant in the final model. IQ was also



found as a predictive factor in a previous study on functional outcome in BD (32). Estimated IQ is thought to be one of the main contributors of cognitive reserve. Patients with higher cognitive reserve present compensation mechanisms that are supposed to be more effective when compared to patients with lower cognitive reserve. These mechanisms allow a better social, occupational, and cognitive outcome, as it has been shown in recent literature (13, 33–35). Although both years of education and estimated IQ correlated with functioning, in the present study, only estimated IQ was significant, and the results are in line with the aforementioned studies, suggesting that those patients with higher estimated IQ would present better functional outcome. It is also worth mentioning that some studies have not found this association; for instance, Leeson et al. (36) suggested that social adaptation would not be related to pre-morbid IQ but of current intelligent abilities.

#### The role of clinical factors

The number of previous episodes is a variable that has been traditionally reported to influence functional outcome. However, to date, there has been no agreement whether it is the previous manic or the previous depressive episodes that have more deleterious effect on psychosocial functioning. Several studies point at a negative effect of manic episodes specifically on work functioning (37–39), while others noted that the burden of previous depressive episodes would be negatively impacting on job performance (28, 40, 41). When it comes to general functioning, results are contradictory as well. Some studies point out to the role of previous depressive episodes (26, 42–44), while some others report the negative effect of manic episodes (27, 45–47). In the present study, we found an effect of previous manic episodes but not a significant impact from previous depressive episodes. Currently, the role of the type of episodes on functioning is still unclear, although more episodes may cause long-lasting changes in different brain pathways that may impact global functioning in patients with BD (48, 49). Another possible explanation is that patients with multiple episodes, especially manic episodes, are more prone to neurocognitive impairment that may in turn worsen psychosocial functioning (50–52).

Subthreshold depressive symptoms seem to be one of the central factors involved in functional impairment, as it is a variable that consistently appears in literature (7, 12, 18, 32, 53–55). Subthreshold symptoms are one of the main contributors for relapse and functional impairment

(46, 56) representing a challenge in the treatment of BD. It is known that even low levels of sub-threshold depressive symptoms can impact on functional outcome (12, 39, 57). However, some studies suggest that the relationship between sub-threshold symptoms and functional outcome should be considered as circular: patients with sub-threshold symptoms might be prone to poorer functional outcome, but patients with more functional impairment may be also more likely to present greater mood instability (46, 56, 58). Moreover, the present results seem to indicate that subthreshold symptoms are more related to functional outcome rather than diagnosis subtype, which is in line with previous findings (7, 59). This means that subthreshold depressive symptoms are equally disabling for both bipolar I and II subtypes. Despite the burden of these symptoms, its treatment is still immature: Neither pharmacological nor psychological interventions have been developed so far to specifically target them. Some evidence of a positive effect on subsyndromal symptoms derives from cognitive remediation (60), functional remediation in a subsample of patients with bipolar II disorder (54), and eye movement desensitization therapy in traumatized patients with BD (61). However, only one of the above-mentioned interventions (60) focused a part of the intervention to target subthreshold symptoms. If the circular relationship between subsyndromal and functional outcome is certain, it would make sense to focus the interventions on both domains in order to improve them (46, 62).

Coupled with the above-mentioned findings, it seems that in BD, various connections exist between subsyndromal depressive symptoms, psychosocial functioning, and neurocognitive performance. Understanding these linkages may be important for clinical considerations including illness management, treatment, and rehabilitation.

#### The role of neurocognitive factors

Neurocognitive impairment together with sub-threshold depressive symptoms might be the two key factors related to the functional impairment observed in BD (5, 46). Nevertheless, to date, it is difficult to ascertain which neuropsychological domain (verbal memory, executive functions, psychomotor speed, working memory, etc.) mostly influences on functional impairment. For this reason, PCA was carried out in our study in order to reduce the number of neurocognitive variables to a smaller number of components, each of them consisted of several correlated variables and secondly, to ensure the production of uncorrelated factors to

be further introduced on the hierarchical regression model. In the present study, we found an effect of verbal memory, processing speed, verbal fluency, and working memory, which represents an implication of several neurocognitive domains. Nevertheless, this finding is not surprising as this non-specific profile might be more associated with patients presenting poor functioning. It has been shown in previous reports that global neurocognitive impairment in BD patients is associated with more functional disabilities than those who were cognitively intact (63, 64). In the same line, a prospective study found that a global composite cognitive score (CNSC) at baseline could predict changes in functioning at one-year follow-up, measured by means of GAF (10). However, that sample was comprised only of BD type I patients and the mean scores of the GAF were 70, which would correspond with a FAST total score around 15–18 (25).

Cognitive deficits appear to be a strong limiting factor of everyday functioning not only in late stages of illness but also in early phases (8, 17, 51). Some approaches have been carried out to improve functioning and neurocognition in BD with some encouraging results, including both psychological and pharmacological interventions (19, 20, 60, 62, 65–69) and another one with negative findings (70). The treatment of neurocognitive impairment is still an area of development and innovation and, maybe, different treatments might be required depending on the stage of the illness (34, 71).

Among the limitations of the study, it should be noted its cross-sectional nature which does not allow drawing precise conclusions regarding contributing pathways involved in psychosocial functioning in BD. Therefore, it is not possible to draw final conclusions on predictors or mediators of functional impairment. In the same line, the factors analyzed explain almost one-third of the variance. Other factors not studied, as medical comorbidity, or use of drugs could explain also functionality. On the other hand, the inclusion of a homogenous sample regarding the level of functioning helps identifying best those factors related to functional impairment. A further limitation might include the fact that the results of this work were not the primary objective of the RCT (19). A follow-up of possible variables acting on functioning was not possible as 75% of the sample received, after baseline, different psychological treatment that had an impact on functional outcome. Finally, in the current study, pharmacological treatment was not controlled for, whereas we cannot rule out its potential impact on functioning and cognitive outcomes.

Although previous limitations warrant attention, the results of the present study are relevant from a clinical perspective. Patients with BD presenting significant functional impairment (34) support the relevance of finding effective ways to improve those modifiable variables, such as neurocognitive impairment, number of manic episodes, and subthreshold depressive symptoms. Some other non-modifiable variables that have also been identified such as male gender, older age, lower estimated premorbid IQ should be taken into account to enhance cognitive reserve or promote interventions in earlier stages of the illness. The identification of the variables associated with severe functional impairment, such as manic relapses, subsyndromal depressive symptoms, and neurocognitive impairment, including verbal memory, working memory, verbal fluency, and processing speed, may stimulate further treatment trials to restore functional outcome (72). In this regard, prevention of manic relapses through psychoeducation and cognitive enhancement by means of functional and cognitive remediation, for instance, requires further research to reduce disability (73). Early detection and early intervention in subjects at high risk and first-episode patients (74) appear paramount to tackle on the variables that may eventually lead into poor psychosocial functioning.

### Acknowledgements

The authors thank the support of the Spanish Ministry of Economy, Industry and Competitiveness, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM, the Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2017 SGR 1365) and the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya. Dr. Anabel Martínez-Aran's project is supported, in part, by a 2013 NARSAD, Independent Investigator Grant from the Brain & Behavior Research Foundation. Dr. Torrent's project was also supported in part by a 2014 NARSAD, Independent Investigator Grant from the Brain & Behavior Research Foundation (Grant number 22039). Dr. Amann received also a NARSAD Independent Investigator Award (24397) from the Brain & Behavior Research Foundation. Dr. Bonnín would like to thank the Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya with PERIS grant (SLT002/16/00331).

### Declaration of interest

Dr. Vieta has received grants and served as consultant, advisor, or CME speaker for the following entities: AB-Biotics, Actavis, Allergan, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, Telefónica, the Brain and Behaviour Foundation, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Seventh European Framework Programme (ENBREC), and the Stanley Medical Research Institute. Dr. Martínez-Aran has served as speaker

or advisor for the following companies: Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Lundbeck, and Pfizer. Dr. BL Amann has served as speaker for Janssen, Lundbeck, and Otsuka. Dr. Balanza-Martinez has received grants and has served as a consultant, advisor, or Continuing Medical Education (CME) speaker over the last 4 years for the following entities: Angelini Spain; Angelini Portugal; Bristol-Myers-Squibb; Ferrer; Janssen; Juste; Lundbeck; Nutrición Médica; and Otsuka. Dr. Arango has been a consultant to or has received honoraria or grants from Acadia, Abbot, AMGEN, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Caja Navarra, CIBERSAM, Fundación Alicia Koplowiths, Forum, Instituto de Salud Carlos III, Gedeon Richter, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck, Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad, Ministerio de Economía y Competitividad, Mutua Madrileña, Otsuka, Pfizer, Roche, Servier, Shire, Schering Plough, Sumitomo Dainippon Pharma, Sunovio, and Takeda. Dr. González-Pinto has received grants and served as consultant, advisor, or CME speaker for the following entities: Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Ferrer, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), and the Basque Government. Dr. Ibáñez has received grants and served as speaker or advisor from Bristol-Myers Squibb, CIBERSAM, Ferrer, Instituto de Salud Carlos III, Lundbeck, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, Otsuka Pharmaceutical SA, and Servier. Maria Paz Garcia-Portilla has been a consultant to and/or has received honoraria/grants from Alianza Otsuka-Lundbeck, CIBERSAM, European Commission, Instituto de Salud Carlos III, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Servier, Roche, and Rovi. The other authors report no financial relationships with commercial interests.

### Funding

This work was supported by grants from the Spanish Ministry of Economy, Industry and Competitiveness grant numbers (PI080180, PI08/90825, PI08/90327, PI08/90675, PI08/90224, PI08/90654, PI08/90189, PI08/90916, PI08/90416, PI08/90094, PI11/00637, PI12/00912, PI15/00330, PI15/00283) PN 2008–2011, Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación, Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Unión Europea, ‘Una manera de hacer Europa’, CIBERSAM; and the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2017 SGR 1365 to the Bipolar Disorders Group).

### References

- CATALÁ-LÓPEZ F, GÈNOVA-MALERAS R, VIETA E, TABARÉS-SEISDEDOS R. The increasing burden of mental and neurological disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;**23**:1337–1339.
- GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;**390**:1260–1344.
- GRANDE I, BERK M, BIRMAHER B, VIETA E. Bipolar disorder. *Lancet* 2016;**9**:1561–1572.
- LEVY B, MANOVE E, WEISS RD. Recovery of cognitive functioning in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence during early remission from an acute mood episode. *Ann Clin Psychiatry* 2012;**24**:143–154.
- SANCHEZ-MORENO J, MARTINEZ-ARAN A, TABARÉS-SEISDEDOS R, TORRENT C, VIETA E, AYUSO-MATEOS JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom* 2009;**78**:285–297.
- BONNIN CM, SANCHEZ-MORENO J, MARTINEZ-ARÁN A et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord* 2012;**136**:650–659.
- MURRU A, PACCHIAROTTI I, VERDOLINI N et al. Modifiable and non-modifiable factors associated with functional impairment during the inter-episodic periods of bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0811-0>.
- MARTINEZ-ARAN A, VIETA E, TORRENT C et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007;**9**:103–113.
- TORRES IJ, DEFREITAS VG, DEFREITAS CM et al. Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode. *J Clin Psychiatry* 2010;**71**:1234–1242.
- TABARÉS-SEISDEDOS R, BALANZÁ-MARTINEZ V, SANCHEZ-MORENO J et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord* 2008;**109**:286–299.
- MARTINO DJ, MARENGO E, IGOA A et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord* 2009;**116**:37–42.
- BONNIN CM, MARTINEZ-ARÁN A, TORRENT C et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 2010;**121**:156–160.
- FORCADA I, MUR M, MORA E, VIETA E, BARTRÉS-FAZ D, PORTELLA MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;**25**:214–222.
- ALBERICH S, BARBEITO S, GONZÁLEZ-ORTEGA I et al. Psychometric properties and validation of a four-item version of the Strauss-Carpenter scale in bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord* 2016;**4**:22.
- MUR M, PORTELLA MJ, MARTINEZ-ARAN A, PIFARRE J, VIETA E. Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of remitted bipolar patients. *Psychopathology* 2009;**42**:148–156.
- TOHEN M, HENNEN J, ZARATE CM Jr et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000;**157**:220–228.
- JAEGER J, VIETA E. Functional outcome and disability in bipolar disorders: ongoing research and future directions. *Bipolar Disord* 2007;**9**:1–2.
- GONZÁLEZ-ORTEGA I, ALBERICH S, ECHEBURÚA E et al. Subclinical depressive symptoms and continued cannabis use: predictors of negative outcomes in first episode psychosis. *PLoS One* 2015;**10**:e0123707.
- TORRENT C, BONNIN CDEL M, MARTINEZ-ARÁN A et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry* 2013;**170**:852–859.
- BONNIN CM, TORRENT C, ARANGO C et al. Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of



- neurocognitive and functional outcome. *Br J Psychiatry* 2016;**208**:87–93.
21. YOUNG RC, BIGGS JT, ZIEGLER VE, MEYER DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatr* 1978;**133**:429–435.
  22. COLOM F, VIETA E, MARTINEZ-ARAN A et al. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med Clin (Barc)* 2002;**119**:366–371.
  23. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;**23**:56–62.
  24. RAMOS-BRIEVA JA, CORDERO VA. Validation of the Castillian version of the hamilton rating scale for depression. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1986;**14**:324–334.
  25. ROSA AR, SANCHEZ-MORENO J, MARTINEZ-ARAN A et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007;**3**:5.
  26. MACQUEEN GM, YOUNG LT, ROBB JC et al. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;**101**:374–381.
  27. FEKIH-ROMDHANE F, HOMRI W, MRABET A, LABBANE R. Factors predicting functioning in type I bipolar patients during remission period. *Pan Afr Med J* 2016;**25**:66.
  28. ARVILOMMI P, SUOMINEN K, MANTERE O, VALTONEN H, LEPPÄMÄKI S, ISOMETSÄ E. Predictors of long-term work disability among patients with type I and II bipolar disorder: a prospective 18-month follow-up study. *Bipolar Disord* 2015;**17**:821–835.
  29. GONZÁLEZ-PINTO A, BARBEITO S, ALONSO M et al. Poor long-term prognosis in mixed bipolar patients: 10-year outcomes in the Vitoria prospective naturalistic study in Spain. *J Clin Psychiatry* 2011;**72**:671–676.
  30. PARELLADA M, GOMEZ-VALLEJO S, BURDEUS M, ARANGO C. Developmental differences between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 2017;**43**:1176–1189.
  31. MARTIN EA, ÖNGÜR D, COHEN BM, LEWANDOWSKI KE. Social functioning and age across affective and nonaffective psychoses. *J Nerv Ment Dis* 2015;**203**:37–42.
  32. REINARES M, PAPACHRISTOU E, HARVEY P et al. Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disord* 2013;**144**:65–71.
  33. AMORETTI S, BERNARDO M, BONNIN CM et al. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;**26**:1638–1648.
  34. GRANDE I, SANCHEZ-MORENO J, SOLE B et al. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J Affect Disord* 2017;**208**:621–627.
  35. JIMÉNEZ E, SOLÉ B, ARIAS B et al. Impact of childhood trauma on cognitive profile in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2017;**19**:363–374.
  36. LEESON VC, BARNES TR, HUTTON SB, RON MA, JOYCE EM. IQ as a predictor of functional outcome in schizophrenia: a longitudinal, four-year study of first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2009;**107**:55–60.
  37. GRANDE I, GOIKOLEA JM, de DIOS C et al. Occupational disability in bipolar disorder: analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatr Scand* 2013;**127**:403–411.
  38. GUTIÉRREZ-ROJAS L, JURADO D, GURPEGUI M. Factors associated with work, social life and family life disability in bipolar disorder patients. *Psychiatry Res* 2011;**186**:254–260.
  39. BONNIN CM, TORRENT C, GOIKOLEA JM et al. The impact of repeated manic episodes and executive dysfunction on work adjustment in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;**264**:247–254.
  40. SCHOEYEN HK, MELLE I, SUNDET K et al. Occupational outcome in bipolar disorder is not predicted by premorbid functioning and intelligence. *Bipolar Disord* 2013;**15**:294–305.
  41. MACQUEEN GM, YOUNG LT, JOFFE RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2001;**103**:163–170.
  42. ROSA AR, BONNIN CM, VAZQUEZ GH et al. Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord* 2010;**127**:71–76.
  43. HELLVIN T, SUNDET K, AMINOFF SR, ANDREASSEN OA, MELLE I. Social functioning in first contact mania: clinical and neurocognitive correlates. *Compr Psychiatry* 2013;**54**:432–438.
  44. BONNIN CM, REINARES M, HIDALGO-MAZZEI D et al. Predictors of functional outcome after a manic episode. *J Affect Disord* 2015;**182**:121–125.
  45. TOHEN M, ZARATE CA Jr, HENNEN J et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003;**160**:2099–2107.
  46. GITLIN MJ, MIKLOWITZ DJ. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: a review of functional outcomes and their implications for treatment. *J Affect Disord* 2017;**209**:147–154.
  47. CAVANAGH JT, Van BECK M, MUIR W, BLACKWOOD DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002;**180**:320–326.
  48. KAPCZINSKI F, VIETA E, ANDREAZZA AC et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;**32**:675–692.
  49. KAPCZINSKI F, DIAS VV, KAUER-SANT’ANNA M et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2009;**9**:957–966.
  50. WINGO AP, BALDESSARINI RJ, HOLTZHEIMER PE, HARVEY PD. Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2010;**12**:319–326.
  51. LÓPEZ-JARAMILLO C, LOPERA-VÁSQUEZ J, GALLO A et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord* 2010;**12**:557–567.
  52. MARTINO DJ, IGOA A, MARENGO E, SCÁPOLA M, STREJILEVICH SA. Longitudinal relationship between clinical course and neurocognitive impairments in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2018;**225**:250–255.
  53. ROSA AR, GONZÁLEZ-ORTEGA I, GONZÁLEZ-PINTO A et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2012;**125**:335–341.
  54. SOLÉ B, BONNIN CM, MAYORAL M et al. Functional remediation for patients with bipolar II disorder: improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;**25**:257–264.
  55. GARRIGA M, SOLÉ E, GONZÁLEZ-PINTO A et al. Efficacy of quetiapine XR vs. placebo as concomitant treatment to mood stabilizers in the control of subthreshold symptoms of bipolar disorder: results from a pilot, randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;**27**:959–969.
  56. WEINSTOCK LM, MILLER IW. Functional impairment as a predictor of short-term symptom course in bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2008;**10**:437–442.
  57. SAMALIN L, de CHAZERON I, VIETA E, BELLIVIER F, LLORCA PM. Residual symptoms and specific functional

- impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2016;**18**:164–173.
58. GITLIN MJ, SWENDSEN J, HELLER TL, HAMMEN C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;**152**:1635–1640.
  59. PALLASKORPI S, SUOMINEN K, KETOKIVI M et al. Five-year outcome of bipolar I and II disorders: findings of the Jorvi Bipolar Study. *Bipolar Disord* 2015;**17**:363–374.
  60. DECKERSBACH T, NIERENBERG AA, KESSLER R et al. RESEARCH: cognitive rehabilitation for bipolar disorder: an open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neurosci Ther* 2010;**16**:298–307.
  61. NOVO P, LANDIN-ROMERO R, RADUA J et al. Eye movement desensitization and reprocessing therapy in subsyndromal bipolar patients with a history of traumatic events: a randomized, controlled pilot-study. *Psychiatry Res* 2014;**219**:122–128.
  62. SANCHEZ-MORENO J, BONNIN C, GONZÁLEZ-PINTO A et al. Do patients with bipolar disorder and subsyndromal symptoms benefit from functional remediation? A 12-month follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;**27**:350–359.
  63. SOLÉ B, JIMÉNEZ E, TORRENT C et al. Cognitive variability in bipolar II disorder: who is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disord* 2016;**18**:288–299.
  64. JENSEN JH, KNORR U, VINBERG M, KESSING LV, MISKOWIAK KW. Discrete neurocognitive subgroups in fully or partially remitted bipolar disorder: associations with functional abilities. *J Affect Disord* 2016;**205**:378–386.
  65. ZYTO S, JABBEN N, SCHULTE PF, REGEER BJ, KUPKA RW. A pilot study of a combined group and individual functional remediation program for patients with bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2016;**194**:9–15.
  66. LEWANDOWSKI KE, SPERRY SH, COHEN BM et al. Treatment to Enhance Cognition in Bipolar Disorder (TREC-BD): efficacy of a randomized controlled trial of cognitive remediation versus active control. *J Clin Psychiatry* 2017;**78**:e1242–e1249.
  67. VEEH J, KOPF J, KITTEL-SCHNEIDER S, DECKERT J, REIF A. Cognitive remediation for bipolar patients with objective cognitive impairment: a naturalistic study. *Int J Bipolar Disord* 2017;**5**:8.
  68. MISKOWIAK KW, EHRENREICH H, CHRISTENSEN EM, KESSING LV, VINBERG M. Recombinant human erythropoietin to target cognitive dysfunction in bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *J Clin Psychiatry* 2014;**75**:1347–1355.
  69. YATHAM LN, MACKALA S, BASIVIREDDY J et al. Lurasidone versus treatment as usual for cognitive impairment in euthymic patients with bipolar I disorder: a randomised, open-label, pilot study. *Lancet Psychiatry* 2017;**4**:208–221.
  70. DEMANT KM, VINBERG M, KESSING LV, MISKOWIAK KW. Effects of short-term cognitive remediation on cognitive dysfunction in partially or fully remitted individuals with bipolar disorder: results of a randomised controlled trial. *PLoS ONE* 2015;**12**:e0127955.
  71. SOLÉ B, JIMÉNEZ E, TORRENT C et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: treatment and prevention strategies. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;**20**:670–680.
  72. BONNIN CM, TORRENT C, VIETA E, MARTINEZ-ARÁN A. Restoring functioning in bipolar disorder: functional remediation. *Harv Rev Psychiatry* 2014;**22**:326–330.
  73. SANCHEZ-MORENO J, MARTINEZ-ARAN A, VIETA E. Treatment of functional impairment in patients with bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2017;**19**:3.
  74. VIETA E, SALAGRE E, GRANDE I et al. Early intervention in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2018. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17090972>.

## Estudio 2

**Sánchez-Moreno J**, Bonnín C, González-Pinto A, Amann BL, Solé B, Balanzá-Martínez V, Arango C, Jimenez E, Tabarés-Seisdedos R, Garcia-Portilla MP, Ibáñez A, Crespo JM, Ayuso-Mateos JL, Vieta E, Martínez-Aran A, Torrent C; CIBERSAM Functional Remediation Group. **Do patients with bipolar disorder and subsyndromal symptoms benefit from functional remediation? A 12-month follow-up study.** Eur Neuropsychopharmacol. 2017 Apr;27(4):350-359. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.01.010. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28126401.

**Objetivo:** Este estudio tuvo como objetivo analizar la eficacia de un programa de rehabilitación funcional en una muestra de pacientes con trastorno bipolar I o II que presentaban síntomas subsindrómicos.

**Métodos:** De una muestra total de 239 pacientes con trastorno bipolar I o II procedentes de un ensayo clínico, se seleccionaron un total de 99 pacientes con síntomas subsindrómicos, para este análisis post-hoc distribuidos de la siguiente manera: rehabilitación funcional (n=33), psicoeducación (n=37) y tratamiento habitual (n=29). Aquellos pacientes con síntomas subsindrómicos se seleccionaron en base a un método ya descrito previamente por Berk y colaboradores, que consistió en utilizar la Clinical Global Impression-Bipolar version (CGI-BP) para establecer las puntuaciones de la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) y la Young Mania Rating Scale (YMRS) que se correspondían con la puntuación de 1 en la CGI-BP. Se recogieron variables clínicas, neurocognitivas y de funcionamiento en la evaluación basal, a los 6 meses inmediatamente después de las intervenciones y a los 12 meses, desde la evaluación basal.

**Resultados:** Los análisis de medidas repetidas a los 12 meses de seguimiento revelaron una interacción grupo x tiempo significativa a favor de los pacientes que recibieron la rehabilitación funcional en comparación con el grupo de psicoeducación y el de tratamiento habitual ( $F=2,93$ ;  $p= 0,02$ ) para mejorar el funcionamiento psicosocial. Sin embargo, los síntomas afectivos no experimentaron cambios significativos en ninguno de los tres grupos durante el seguimiento post-intervención (a los 6 meses) y final (12

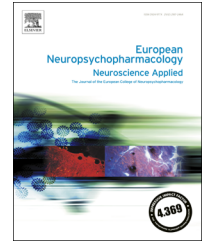
meses), como reflejan los efectos de interacción grupo x tiempo en las puntuaciones de síntomas depresivos en HAM-D ( $F=1,57$ ;  $p=0,18$ ) y las puntuaciones de síntomas de manía de la YMRS ( $F=1,51$ ;  $p=0,20$ ).

**Conclusiones:** Las personas con trastorno bipolar con síntomas subsindrómicos mejoran su funcionamiento general cuando realizan el programa de rehabilitación funcional independientemente de la persistencia de la sintomatología subsindrómica.



ELSEVIER

[www.elsevier.com/locate/euroneuro](http://www.elsevier.com/locate/euroneuro)



# Do patients with bipolar disorder and subsyndromal symptoms benefit from functional remediation? A 12-month follow-up study

Jose Sanchez-Moreno<sup>a</sup>, Caterina Bonnín<sup>a</sup>,  
Ana González-Pinto<sup>b</sup>, Benedikt L. Amann<sup>c</sup>, Brisa Solé<sup>a</sup>,  
Vicent Balanzá-Martínez<sup>d,e</sup>, Celso Arango<sup>f</sup>, Esther Jimenez<sup>a</sup>,  
Rafael Tabarés-Seisdedos<sup>d</sup>, M. Paz Garcia-Portilla<sup>g</sup>,  
Angela Ibáñez<sup>h</sup>, Jose Manuel Crespo<sup>i</sup>, Jose Luis Ayuso-Mateos<sup>j</sup>,  
Eduard Vieta<sup>a,\*</sup>, Anabel Martínez-Arán<sup>a,\*</sup>, Carla Torrent<sup>a</sup>,  
CIBERSAM Functional Remediation Group<sup>1</sup>

<sup>a</sup>Barcelona Bipolar Disorders Program, Institute of Neurosciences, University of Barcelona, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>b</sup>Álava University Hospital, CIBERSAM, University of the Basque Country, BIOARABA, Vitoria, Spain

<sup>c</sup>FIDMAG Hermanas Hospitalarias Research Foundation, CIBERSAM, Barcelona, Spain

<sup>d</sup>Department of Medicine, University of Valencia, CIBERSAM, INCLIVA, Valencia, Spain

<sup>e</sup>Department of Psychiatry, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain

<sup>f</sup>Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital Universitario Gregorio Marañón School of Medicine, Universidad Complutense, IISGM, CIBERSAM, Madrid, Spain

<sup>g</sup>Department of Psychiatry, University of Oviedo, CIBERSAM, Oviedo, Spain

<sup>h</sup>Department of Psychiatry, University Hospital Ramon y Cajal, University of Alcalá, IRYCIS, CIBERSAM, Madrid, Spain

<sup>i</sup>Department of Psychiatry, University Hospital of Bellvitge, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), CIBERSAM, Barcelona, Spain

<sup>j</sup>Department of Psychiatry, Universidad Autónoma de Madrid, IIS-IP, CIBERSAM, Madrid, Spain

Received 24 June 2016; received in revised form 15 November 2016; accepted 5 January 2017

\*Correspondence to: Bipolar Disorder Program, Clinical Institute of Neuroscience, Hospital Clinic of Barcelona, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain. Fax: +34 93 227 9228.

E-mail addresses: [evieta@clinic.ub.es](mailto:evieta@clinic.ub.es) (E. Vieta), [amartiar@clinic.ub.es](mailto:amartiar@clinic.ub.es) (A. Martínez-Arán).

<sup>1</sup>The CIBERSAM Functional Remediation Group consists of: Analucía Alegría, Susana Al-Halabi, Silvia Alonso-Lana, Celia Anaya, Sara Barbeito, Julio Bobes, Guadalupe Chiclana, Esther Cerrillo, Francesc Colom, Patricia Correa, Núria Custal, Patricia Fernández, Miryam Fernández, Inmaculada Fuentes-Durá, Gonzalo Galván, Itxaso González-Ortega, Sandra Isella, Ramon Landín-Romero, José Manuel Menchón, Jessica Merchan-Naranjo, Jordi Ortiz-Gil, Isabella Pacchiarotti, Raquel Reyes, Adriane R Rosa, Marta Rapado-Castro, José Maria Rodao, Pilar A Saiz, Bárbara Segura, Gabriel Selva-Vera, Jerónimo Saiz-Ruiz, Virginia Soria, Marta Subirá, Amaia Ugarte, Jesús Valle, Elia Valls, Cristina Varo.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.01.010>

0924-977X/© 2017 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.



**KEYWORDS**

Bipolar disorder;  
Functional remediation;  
Subsyndromal symptoms;  
Treatment

**Abstract**

We analyzed the efficacy of functional remediation, in a sample of patients with bipolar disorder who presented with subsyndromal symptoms. From a total sample of 239 patients with bipolar I and II disorder, according to DSM-IV-TR diagnostic criteria, entering a randomized clinical trial, those patients who presented with subsyndromal symptoms were selected based on a method already described by Berk and colleagues was applied. It consists of using the Clinical Global Impression-Bipolar version (CGI-BP) to establish the scores of the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) and of the Young Mania Rating Scale (YMRS) that correspond with 1 in the CGI-BP. Functional outcome and mood symptoms were assessed at 6 and at 12-month follow-up.

A total of 99 patients were selected for this post-hoc analysis, allocated as follows: functional remediation ( $n=33$ ); psychoeducation ( $n=37$ ) and treatment as usual (TAU,  $n=29$ ). The repeated-measures analyses at 12-month follow-up revealed a significant group  $\times$  time interaction in favour of the patients who received functional remediation when compared to psychoeducation and TAU ( $F=2.93$ ;  $p=0.02$ ) at improving psychosocial functioning. Finally, mood symptoms did not significantly change in any of the three groups at any time of follow-up, as shown by the non-significant group  $\times$  time interaction effect in HAM-D scores ( $F=1.57$ ;  $p=0.18$ ) and YMRS scores ( $F=1.51$ ;  $p=0.20$ ). Bipolar patients with subsyndromal symptoms improve their functional outcome when exposed to functional remediation regardless of the persistence of mood symptomatology.

© 2017 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

## 1. Introduction

Subsyndromal symptoms, especially subsyndromal depressive symptoms, have an impact on psychosocial functioning and on neurocognition (Bonnin et al., 2012, 2014; Gitlin et al., 2011; Bourne et al., 2013) in patients with bipolar disorder (BD). How to treat subsyndromal depressive symptoms is an unresolved matter in psychiatry representing a hindrance in the restoration of normal functioning. Hence, in stable patients, it is still unknown whether these types of symptoms are amenable to treatment or maybe they are present in a more severe subsample of bipolar patients. Hence, there is a need to study the efficacy of therapies in patients with subsyndromal symptoms, as well as to design interventions (both pharmacological and psychosocial) to diminish this type of symptomatology (Grande et al., 2016). So far, some studies have proven the reduction of depressive symptoms after an intervention. For instance, Deckersbach and colleagues found a reduction in the Hamilton Depression Scale (HAM-D) in patients with bipolar disorder after receiving cognitive rehabilitation (Deckersbach et al., 2010). Another cognitive-behavioral intervention based on nutrition, exercise and wellness also found a reduction in depressive scores (a four-point change in the MADRS) after treatment (Sylvia et al., 2013). With respect to hypomanic symptoms, Novo et al. (2014) found a statistical significant reduction of subsyndromal hypomanic symptoms after an EMDR intervention in bipolar patients with a history of traumatic events (Novo et al., 2014). However, all these three previous studies included patients mildly symptomatic, and maybe for that reason the reduction in symptomatology were more likely to be found. There exists a subanalysis focused on bipolar II patients reporting an improvement of subsyndromal depressive symptoms in

patients who received functional remediation (FR) (Sole et al., 2015). In that sample patients were required to be stable with strict euthymia criteria (Hamilton Depression Rating Scale =  $<8$  (HAM-D); Young Mania Rating Scale =  $<6$  (YMRS)), they improve almost a mean of two points in the HAM-D. In the present subanalysis we focused in euthymic patients with subsyndromal symptoms, that is, those with scores between 3 and 8 in the HAM-D and between 1 and 6 in the Young Mania Rating Scale (YMRS). In contrast to the previous studies (Torrent et al., 2013; Bonnin et al., 2016b) where all the sample was included, in this subanalysis the main objective is to test the efficacy of functional remediation in patients with subsyndromal symptoms both at 6-month and at 12-month follow-up. As a secondary objective, we aimed to explore if the therapy was effective at reducing the HAM-D or YMRS scores and to what extent the improvement in functioning was related to the reduction of HAM-D or YMRS. Finally, changes in neurocognition were also assessed.

We hypothesized that functional remediation will be effective at improving both psychosocial functioning and subsyndromal depressive symptoms at 6-month and at 12-month follow-up. Moreover, the reduction of subsyndromal symptoms will be related to the functional improvement.

## 2. Experimental procedures

### 2.1. Participants

The current study is based on a sample of 99 participants from a larger multicentre study conducted in Spain (Torrent et al., 2013) and was registered with the number NCT 01370668 in [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). In that original study three groups were compared (functional remediation, psychoeducation and TAU) with the objec

tive to test the efficacy of the functional remediation to improve psychosocial functioning. The present study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice. The study protocol was approved by an independent ethics committee or an institutional review board at each study centre.

From a total sample of 239 patients with bipolar I and II disorder, according to DSM-IV-TR diagnostic criteria, entering a randomized clinical trial, those patients who presented with subsyndromal symptoms were selected. Patients in this study fulfilled the following inclusion criteria: 1) Diagnosis of bipolar I or II disorder according to DSM-IV-TR. 2) Euthymia for three consecutive months, defined as Young Mania Rating Scale (YMRS) score  $\leq 6$  (Colom et al., 2002; (Colom et al., 2002; Young et al., 1978) and Hamilton Depression Rating Scale-17 (HAM-D) score  $\leq 8$  (Hamilton, 1960; Ramos-Brieva and Cordero, 1986). 3) Finally, they had to present at least a moderate level of functional impairment measured by means of FAST scale (FAST  $\geq 18$ ) (Rosa et al., 2007).

Exclusion criteria were: 1) an IQ  $< 85$  or any medical condition that could affect neuropsychological performance (such as neurological diseases); 2) any comorbid psychiatric condition (including substance abuse or dependence within the past 3 months); 3) Electroconvulsive therapy within the past year or 4) participation in any structured psychological intervention, such as psychoeducation or cognitive remediation, within the past 2 years.

## 2.2. Data collection: clinical, sociodemographic and functional assessment

Clinical and functional variables were collected for all patients both at baseline (T0), at 6-month follow-up (T1) and at 12-month follow-up (T2). A clinical interview was administered and clinical records were also revised at the three time points. Age, gender, education level, diagnosis, number and type of episodes, chronicity (years of illness), age at first hospitalization, age at onset, number of hospitalizations, suicide attempts, history of psychosis, and family history of affective disorders were collected. In addition to this, HAM-D and YMRS were administered to assess mood symptoms at the entry of the study enrolment.

The same comprehensive neuropsychological battery was administered at T0, T1 and T2. It was grouped into six neurocognitive domains: processing speed, working memory, executive functions, verbal learning/memory, visual memory, and attention. For a more detailed description of the neuropsychological battery see Torrent et al. (2013).

## 2.3. Selecting patients with subsyndromal symptomatology

In order to select those patients with subsyndromal symptomatology, we replicated the method already described by Berk and colleagues (Berk et al., 2008) to establish the cut-off score for HAM-D and YMRS in this sample. This method was already applied by our group in another study to explore the effect of subsyndromal symptomatology in psychosocial functioning, quality of life and neurocognition (Bonnin et al., 2012). This procedure consists of using the Clinical Global Impression-Bipolar version (CGI-BP) (Spearing et al., 1997) to establish HAM-D and YMRS scores that corresponded with 1 (normal, not at all ill) in the CGI-BP. In this sample, it was found that the HAM-D and YMRS scores that corresponded with 1 in the CGI-BP were 3 and 1, respectively. Hence, all patients scoring 3 or more in the HAM-D and scoring 1 or more in the YMRS were selected to conduct this post-hoc analysis. Note that patients had to fulfill both criteria to enter in this analysis.

## 2.4. Data analysis

Data was analyzed using the SPSS v.18 for Windows (Chicago, IL, USA). After applying Berk and colleagues' criteria (Berk et al., 2008), we proceeded with the following analysis. As a first step, sociodemographic and clinical variables were analyzed using one-way ANOVA for continuous variables and Chi Square for categorical variables in order to ensure that the three groups were comparable in terms of baseline variables.

Second, to examine functional changes over the 12-month follow-up in the three groups (functional remediation, psychoeducation and TAU), repeated-measures ANOVA were performed with the three time points (T0, T1, T2) in order to study the functional, the clinical and the neuropsychological outcomes.

To study changes in psychosocial functioning, the FAST total score was examined. Moreover, additional analyses were performed for each domain of the FAST (autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships and leisure). The same procedure was applied to examine changes in subsyndromal symptomatology (measured by means of the HAM-D scores and the YMRS scores) as well as changes in neurocognition. A total of six neurocognitive domains were analyzed, which included the following variables: 1) processing speed (IQ processing speed index-WAIS-III); 2) working memory (IQ working memory index-WAIS-III); 3) executive functions: WCST perseverative errors, the Trail Making Test, part B, SCWT interference, the phonemic (F-A-S) and categorical (animal naming) components of the Controlled Oral Word Association Test; 4) verbal learning/memory assessed with the California Verbal Learning Test (CVLT); 5) visual memory: the Rey-Osterrieth Complex Figure, immediate recall; and 6) attention which was tested with the Trail Making Test, part A, administered together with the Continuous Performance Test-II, version 5. For a more detailed description of the clinical, neuropsychological and functional assessment see (Torrent et al., 2013 and Bonnin et al., 2016a, 2016b). Statistical significance for all variables was set at  $p < 0.05$  level.

## 3. Results

### 3.1. Sample for the present study

After selecting those patients who scored HAM-D  $\geq 3$  and YMRS  $\geq 1$  at baseline, a total of 99 patients were analyzed for this post-hoc analysis. Patients were allocated in the three different groups as described: functional remediation ( $n=33$ ); psychoeducation ( $n=37$ ) and TAU ( $n=29$ ).

### 3.2. Description of the sample: clinical and sociodemographic variables

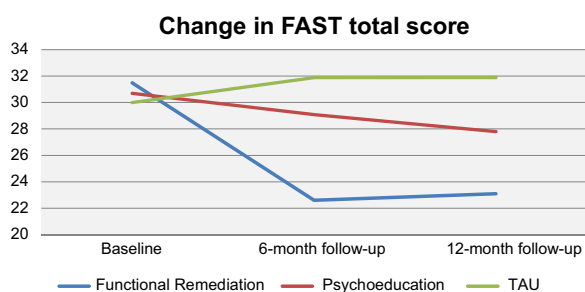
As shown in Table 1, patient groups did not differ in terms of sociodemographic or clinical features at baseline. However, they were not equivalent in terms of age at illness onset ( $F_{(2,95)}=3.35$ ;  $p=0.04$ ). Nevertheless, when Tukey post-hoc comparisons were performed, no significant differences were found between groups regarding this variable.

### 3.3. Functional outcome: changes in the FAST scale over 12-month follow-up

The repeated-measures analysis at 12-month follow-up revealed a significant group $\times$ time interaction in favor of the patients who received functional remediation when

**Table 1** Clinical and sociodemographic characteristics of the sample.

	Functional remediation (n=33) Mean (SD)	Psychoeducation (n=37) Mean (SD)	TAU (n=29) Mean (SD)	Statistics F (p)
Age	40,6 (8,5)	40,5 (9,6)	39,0 (6,7)	0,30 (0,74)
Premorbid IQ	105,0 (13,9)	100,2 (11,2)	105,7 (15,3)	1,62 (0,20)
Years of education	13,3 (4,6)	12,6 (3,2)	13,0 (3,7)	0,27 (0,76)
Age at onset	24,4 (7,2)	29,1 (9,4)	24,4 (9,1)	3,35(0,04)*
Number of previous hospitalizations	2,6 (3,4)	2,0 (2,1)	2,8 (2,3)	0,76 (0,47)
Number of previous manias	2,8 (4,1)	2,2 (2,1)	2,4 (2,9)	0,32 (0,72)
Number of previous depressions	4,7 (7,1)	2,9 (2,3)	5,1 (6,5)	1,51 (0,22)
Chronicity (years of illness)	16,0 (10,7)	11,4 (8,7)	14,6 (9,1)	2,15 (0,12)
HAM-D scores	5,8 (1,8)	5,4 (1,9)	5,6 (1,7)	0,27 (0,76)
YMRS scores	2,6 (1,6)	3,2 (1,9)	2,7 (1,5)	1,3 (0,30)
FAST scores	31,1 (9,7)	32,9 (10,6)	29,8 (7,7)	0,87 (0,42)
	N (%)	N (%)	N (%)	Statistics Chi (p)
Gender (female)	15 (45,5)	18 (48,6)	14 (48,3)	0,08 (0,96)
Bipolar Subtype (type I)	19 (61,3)	27 (75)	18 (62,1)	1,80 (0,40)
Lifetime psychotic symptoms (Yes)	18 (58,1)	23 (63,9)	20 (69)	0,77 (0,68)
Family history of affective disorders (Yes)	9 (30)	13 (35,1)	11 (37,9)	0,42 (0,80)
<i>Pharmacological treatment</i>				8,42 (0,39)
Mood stabilizer+antipsychotic	14 (43,8)	11 (29,7)	15 (51,7)	
Mood stabilizer +antidepressant	5 (15,6)	8 (21,6)	3 (10,3)	
Mood stabilizer+antipsychotic +antidepressant	3 (9,4)	10 (27)	5 (17,2)	
Double mood stabilizer	4 (12,5)	5 (13,5)	2 (6,9)	
Mood stabilizer alone	6 (18,8)	3 (8,1)	4 (13,8)	

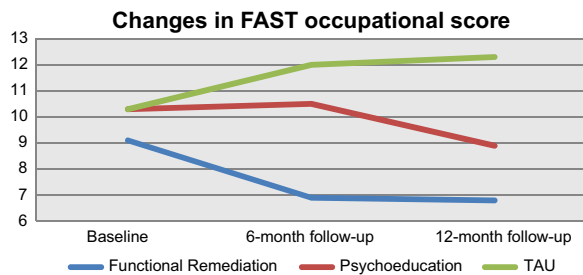
**Figure 1** Change in the FAST total score at 6- and 12-month follow-up.

compared to psychoeducation and TAU ( $F=2.93$ ;  $p=0.02$ ). When examining closer these changes across 12-month follow-up, it was found that the improvement in psychosocial functioning was already significant at 6-month follow-up, that is from T0 to T1 ( $F=4.65$ ;  $p=0.012$ ). Specifically, patients in the functional remediation group reduced the FAST total score from 31.5 to 22.6 points, patients in the psychoeducation group reduced their scores from 30.7 to 29.1 and finally, patients in the TAU group remained practically the same over time and scored 30 and 31.9

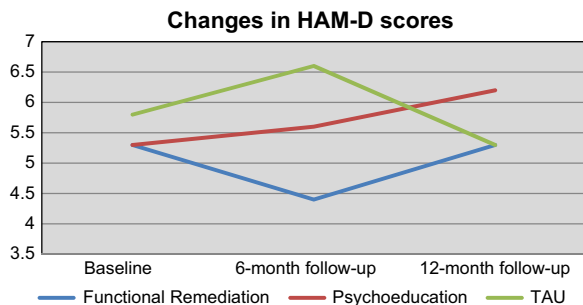
points, at baseline and at 6-month follow-up, respectively. Tukey post-hoc analyses revealed significant differences between functional remediation and TAU ( $p=0.009$ ), however no significant differences were found when compared to psychoeducation ( $p=0.18$ ). Nevertheless, psychoeducation was not superior to TAU either ( $p=0.31$ ). No significant changes were found when comparing T1 and T2 in the FAST total score, as shown by the group $\times$ time interaction effect ( $F=0.29$ ;  $p=0.74$ ). Changes at the three time points are shown in [Figure 1](#).

Moreover, an important domain in the FAST scale was found to improve significantly in the functional remediation group when compared with the remaining groups: occupational functioning improved significantly at 6-month follow-up, that is, when comparing T0 and T1 ( $F=4.9$ ;  $p=0.01$ ). When Tukey post-hoc analyses were performed, the functional remediation group was superior to TAU ( $p=0.007$ ) but not superior to psychoeducation ( $p=0.13$ ). However, once again, psychoeducation did not show superiority when compared to TAU ( $p=0.35$ ).

When comparing changes between T1 and T2, a significant group $\times$ time interaction was found ( $F=3.51$ ;  $p=0.03$ ). Tukey post-hoc revealed that the functional remediation group remained stable over time with no significant changes



**Figure 2** Changes in the FAST occupational scores at 6- and 12-month follow-up.



**Figure 3** Changes in the HAM-D scores at 6- and at 12-month follow-up.

when compared to TAU ( $p=0.14$ ) nor psychoeducation ( $p=0.93$ ). However, a significant improvement was found in the psychoeducation group when compared to TAU ( $p=0.04$ ). For further details on changes at the three time points, with regard to the occupational functioning domain of the FAST, see [Figure 2](#).

Finally, the remaining domains of the FAST did not show any significant group $\times$ time interaction effect at 12-month follow-up: autonomy ( $F=1.31$ ;  $p=0.27$ ); cognitive functioning ( $F=1.48$ ;  $p=0.21$ ); financial issues ( $F=0.76$ ;  $p=0.55$ ) interpersonal relationships ( $F=0.88$ ;  $p=0.47$ ) and leisure ( $F=1.06$ ;  $p=0.37$ ).

### 3.4. Clinical outcome: changes in symptomatology at 12-month follow-up

Even though patients in the functional remediation reduced subsyndromal symptomatology after the intervention, HAM-D scores did not change significantly in any of the three groups, as shown by the non-significant group $\times$ time interaction effect ( $F=1.57$ ;  $p=0.18$ ). See [Figure 3](#) for further details on the changes of HAM-D scores. Similarly, YMRS scores did not show significant group $\times$ time interaction effect ( $F=1.51$ ;  $p=0.20$ ).

### 3.5. Neuropsychological outcome: changes in neurocognitive variables at 12 month follow-up

A total of six neurocognitive domains were studied. None of the variables in these domains were found to change significantly at 12-month follow-up. At 6-month follow-up,

two variables showed a trend in favor of the functional remediation group: number of retrieved words from trial 1 to 5 in the CVLT ( $F=2.85$ ;  $p=0.06$ ) and number of perseverative errors of the WCST ( $F=2.82$ ;  $p=0.06$ ); however both trends disappeared at 12-month follow-up ( $F=2.1$ ;  $p=0.08$  and  $F=1.57$ ;  $p=0.18$ , respectively). With respect to the remaining domains, no significant differences were found at 12-month follow-up.

1) Verbal learning and memory (CVLT): immediate free recall ( $F=0.13$ ;  $p=0.97$ ); immediate cued recall ( $F=0.83$ ;  $p=0.50$ ); delayed free recall ( $F=0.86$ ;  $p=0.48$ ); delayed cued recall ( $F=0.57$ ;  $p=0.68$ ); 2) IQ Processing Speed Index ( $F=0.95$ ;  $p=0.43$ ); 3) IQ Working Memory Index ( $F=1.32$ ;  $p=0.26$ ); 4) Executive functions: Trail Making Test -part B ( $F=0.12$ ;  $p=0.97$ ); animal naming ( $F=0.80$ ;  $p=0.52$ ); FAS fluency ( $F=1.24$ ;  $p=0.29$ ). 5) Visual memory: Rey Figure immediate free recall ( $F=0.28$ ;  $p=0.88$ ). 6) Attention: CPT reaction time ( $F=0.68$ ;  $p=0.60$ ), Trail Making Test -part A ( $F=0.83$ ;  $p=0.50$ ).

See [Table 2](#) for further information on the outcome variables (functional, neuropsychological and clinical).

## 4. Discussion

This study confirmed that functional remediation improves overall functioning in patients with bipolar disorder with subsyndromal symptoms but not the severity of mood symptoms or neurocognitive deficits. Moreover, patients in the functional remediation group also improved in the occupational domain of the FAST scale. Contrary to our hypothesis, HAM-D scores remained practically the same during follow-up; and scores in YMRS did not change either. Finally, neurocognitive performance was not significantly improved over time either. The fact that functional remediation improved overall psychosocial functioning immediately after finishing the therapy (from T0 to T1) is in line with the findings of the primary report ([Torrent et al., 2013](#)), moreover this improvement is maintained up to 12-months ([Bonnin et al., 2016b](#)). All together, our results indicate that the functional remediation intervention is a fast, effective and long-lasting treatment. The same can be applied to the occupational domain, which improved at 6-month follow-up and up to the 12-month follow-up in the functional remediation group. Interestingly, the psychoeducation group improved their occupational outcome after 12-month follow-up. It is worth mentioning that the main objective of psychoeducation is not to improve psychosocial functioning but to prevent recurrences ([Colom et al., 2009](#); [Colom et al., 2003](#); [Reinares et al., 2008](#)). Patients receiving psychoeducation may improve their psychosocial functioning as a consequence of preventing relapses. Hence, in psychoeducation, the improvement of functional outcome may appear at a slower pace as a consequence of training and improvement in the management of the illness. It may be hypothesized that a longer follow-up would have led to better results in the overall functioning in the psychoeducation group.

The lack of significant changes in HAM-D and YMRS scores was an unpredicted result since we hypothesized that a reduction would be found. There is no clear data in

**Table 2** Changes in the outcome variables at 6- and at 12-month follow-up.

	Functional Remediation (n=33)			Psychoeducation (n=37)			TAU (n=29)			Statistics (Group × time interaction) F (p)
	Baseline	Follow-up (6 month)	Follow-up (12-month)	Baseline	Follow-up (6-month)	Follow-up (12-month)	Baseline	Follow-up (6-month)	Follow-up (12-month)	
<b>Functional outcome</b>										
FAST total Score	31,5 (10,5)	22,6 (13,8)	23,1 (14,8)	30,7 (9,9)	29,1 (14,9)	27,8 (14,9)	30,0 (8,4)	31,9 (9,4)	31,9 (8,6)	2,93 (0,02)
FAST Autonomy	4,1 (2,7)	3,1 (2,8)	2,8 (3,3)	3,5 (2,8)	3,9 (3,4)	3,5 (3,1)	3,0 (1,6)	3,7 (3,1)	3,3 (2,6)	1,31 (0,27)
FAST Occupational	9,06 (5,3)	6,9 (5,9)	6,8 (6,2)	10,3 (5,6)	10,5 (5,9)	8,9 (6,1)	10,3 (4,7)	12,0 (3,7)	12,3 (4,4)	3,76 (0,006)
FAST Cognitive Functioning	8,0 (3,3)	5,3 (3,7)	6,3 (4,1)	7,2 (2,5)	6,1 (3,4)	6,6 (3,2)	7,5 (2,6)	7,2 (2,9)	7,2 (2,7)	1,48 (0,21)
FAST Financial	1,7 (1,6)	1,2 (1,6)	0,9 (1,6)	1,7 (1,8)	1,3 (1,8)	1,4 (1,8)	1,4 (1,5)	1,1 (1,5)	1,2 (1,3)	0,76 (0,55)
FAST Interpersonal	6,4 (3,0)	5,4 (3,6)	4,5 (2,6)	5,7 (3,4)	4,9 (4,1)	5,1 (3,7)	5,5 (3,6)	5,5 (3,9)	4,8 (3,7)	0,88 (0,47)
FAST Leisure	2,7 (1,6)	1,7 (1,5)	2,4 (1,9)	2,2 (1,7)	2,2 (1,9)	2,3 (1,8)	2,2 (1,8)	2,1 (2,1)	2,6 (2,0)	1,06 (0,37)
<b>Clinical outcome</b>										
HAM-D total score	5,5 (1,9)	4,4 (3,8)	5,3 (4,3)	5,3 (1,9)	5,6 (5,5)	6,3 (5,5)	5,8 (1,5)	6,6 (3,4)	5,3 (3,7)	1,57 (0,18)
YMRS total score	2,5 (1,3)	1,7 (2,7)	2,8 (5,7)	2,9 (1,6)	2,1 (2,1)	2,8 (3,1)	2,6 (1,5)	2,7 (2,6)	2,1 (2,5)	1,51 (0,20)
<b>Neuropsychological outcome</b>										
<i>IQ index processing speed</i>	97,1 (11,4)	102,4 (14,7)	101,8 (19,1)	87,7 (13,7)	88,5 (14,1)	93,8 (14,7)	93,9 (29,7)	92,8 (16,6)	96,3 (16,1)	0,95 (0,43)
<i>IQ index working memory</i>	97,6 (14,4)	99,5 (16,3)	90,1 (24,9)	90,7 (13,2)	91,3 (14,4)	92,0 (13,7)	90,9 (13,7)	93,3 (12,7)	93,8 (15,1)	1,32 (0,26)
<b>Executive functions</b>										
WCST perseverative errors	21,1 (22,6)	12,1 (8,6)	12,7 (12,1)	20,1 (15,4)	20,3 (14,6)	19,8 (14,7)	21,3 (13,4)	21,9 (19,9)	15,1 (11,6)	1,57 (0,18)
TMT-B (seconds)	105,1 (86,4)	96,7 (44,8)	88,1 (43,7)	145,4 (103,1)	143,9 (99,5)	125,2 (92,5)	118,4 (61,8)	106,5 (46,1)	98,4 (52,0)	0,12 (0,97)
SCWT (interference)	-3,3 (11,6)	3,9 (10,2)	8,1 (9,4)	-2,5 (7,6)	6,6 (12,7)	1,5 (5,6)	2,1 (8,3)	7,3 (9,5)	3,4 (9,1)	2,8 (0,03)
Animal Naming	19,1 (7,6)	16,5 (6,2)	19,5 (5,7)	16,9 (5,0)	16,9 (5,3)	18,8 (6,3)	17,7 (4,8)	18,4 (6,5)	19,2 (5,7)	0,80 (0,52)
FAS fluency	37,2 (13,8)	38,4 (11,3)	39,8 (11,7)	31,7 (10,2)	32,5 (9,9)	33,0 (11,1)	31,5 (12,5)	31,5 (16,1)	36,6 (12,4)	1,24 (0,29)
<b>Attention</b>										
TMT-A (seconds)	44,2 (19,7)	34,7 (12,1)	32,6 (12,4)	53,8 (30,0)	49,2 (28,1)	45,0 (23,1)	38,7 (21,2)	41,2 (18,7)	34,5 (14,0)	0,83 (0,50)
CPT-II reaction time (corrects)	58,7 (24,4)	96,4 (137,1)	55,4 (14,3)	58,7 (24,4)	58,7 (26,2)	61,6 (22,5)	57,7 (16,1)	86,2 (105,8)	55,3 (12,1)	0,68 (0,60)
<b>Verbal learning and memory</b>										
CVLT (total list)	46 (15,6)	56,2 (13,9)	59,1 (15,1)	47,2 (8,4)	46,7 (9,6)	51,5 (13,5)	45,5 (9,6)	51,0 (11,6)	56,6 (10,5)	2,1 (0,08)
Immediate free recall	9,8 (4,1)	11,0 (4,1)	11,4 (4,7)	8,9 (2,7)	10,0 (2,9)	10,8 (3,5)	10,1 (2,8)	11,3 (3,6)	12,4 (2,8)	0,13 (0,97)
Immediate cued recall	10,6 (3,8)	12,3 (3,2)	13,1 (3,4)	10,7 (2,1)	11,4 (2,6)	12,5 (2,7)	11,1 (2,8)	12,7 (3,3)	13,0 (3,2)	0,83 (0,50)
Delayed free recall	9,8 (4,2)	12,3 (3,6)	12,7 (4,0)	9,7 (2,8)	11,0 (2,9)	11,4 (3,1)	10,7 (3,4)	11,7 (3,4)	12,8 (2,9)	0,86 (0,48)
Delayed cued recall	10,7 (3,9)	12,8 (2,8)	13,0 (3,6)	10,6 (3,2)	11,7 (2,8)	12,1 (3,3)	11,3 (3,2)	12,4 (3,3)	13,2 (3,1)	0,57 (0,68)
<b>Visual memory</b>										
Rey Figure immediate recall	18,8 (14,3)	20,4 (7,8)	20,6 (5,7)	15,3 (7,6)	16,0 (8,2)	17,3 (8,2)	15,8 (4,2)	16,6 (6,5)	18,6 (5,4)	0,28 (0,88)



literature regarding the impact of subthreshold hypomanic symptoms on functioning. In fact, it has been found that in bipolar II patients this type of symptoms is not disabling (Judd et al., 2005). Since our study included a mix sample of bipolar I and II we hypothesized that a reduction in these symptoms may be related to an increase in functioning, however, at the end of follow-up no clinical or significant changes were found in the YMRS. In the same line, HAM-D scores did not change either; this is in contrast to another recent sub-analysis with bipolar II disorder, found that the patients receiving functional remediation improved the HAM-D total score (Solé et al., 2015). In addition to this, there exists evidence in the literature pointing out the relationship between subsyndromal symptoms, especially from the depressive pole, and functional impairment (Martino et al., 2009; Martinez-Aran and Vieta, 2015; Sole et al., 2016). Moreover, some other studies have shown that this relationship can be the other way round, that is, functional impairment can predict mood symptoms (Weinstock and Miller, 2008; Weinstock and Miller, 2010). That is the reason why we expected to find not only significant changes in HAM-D total score, but also a significant correlation between functional improvement and mood changes. We believe that this lack of relationship may be due to different reasons. The first explanation is related to the type of therapy: maybe more focused and tailored therapies are needed to reduce these subsyndromal symptoms that seem enduring and resistant to treatment. Hence, the functional remediation program may not be the best choice to implement with the objective to improve subclinical depressive symptoms alone. Of note is that our interest was focused on the impact of mild subsyndromal symptoms on the functioning of our patients, since at least persistent subdepressive symptomatology has been found to be one of the best predictors of low functioning and this finding has been replicated repeatedly in the literature. The directionality of this association is unclear, but probably those patients with lower functioning would be less cognitively stimulated and consequently, in this context, sustained subclinical symptoms as well as cognitive impairment are more likely. Another explanation could be related to the complexity of the construct itself. Psychosocial functioning, as stated by Zarate et al. (2000). Zarate et al. (2000), is a construct difficult to measure involving many behavioural domains (autonomy, maintaining social and romantic relationships, work/study...). Given that, many variables can influence in the outcome besides neurocognition and subthreshold symptoms. It is likely that psychosocial functioning relies also on other factors related to sociodemographic variables, family support, social environment or even the policies applied in each (Sanchez-Moreno et al., 2009, 2010) country.

Finally, the last explanation could be related to statistical power: the sample was not large enough to detect significant changes across time. And finally, another reason could be attributed to the fact that the patients were practically euthymic at baseline (none of them scored above 8 in the HAM-D or above 6 in the YMRS) making it difficult to find changes within this narrow ranges of variability, e.g. a floor effect. This would explain why our results differ from other studies (Sylvia et al., 2013; Deckersbach et al., 2010) that found an improvement in depressive symptoms after including

mildly to moderately symptomatic patients. Anyway, it seems that, even though subsyndromal symptoms remain the same, there is a significant improvement in functional outcome that lasts even at 12-month follow-up, not only in overall functioning, but also in the occupational outcome. A third explanation could be related to the rate of bipolar I subtype (e.g. 61.3% in FR) in the current study which might play a relevant role, since changes in subsyndromal symptoms were found in the subanalysis including patients with bipolar II subtype (Sole et al., 2016).

Regarding neurocognition, no significant changes were found in any of the tested variables. Moreover, the trends detected in verbal learning and in cognitive flexibility were detected in favor of the functional remediation group at 6-month follow-up were not maintained at the end of the study (12-month). Hence, these trends might be attributed to a type II error. Another possible explanation for this lack of improvement in all the neuropsychological variables may be due to the heterogeneity in neuropsychological performance present in bipolar patients (Burdick et al., 2014; Martino et al., 2014; Martino et al., 2008; Sole et al., 2016)) and this may difficult the chance to find differences. In fact, a recent analysis (Bonnin et al., 2016a) has proven that after selecting those patients with neurocognitive impairment, an improvement in verbal memory was found in patients who received the functional remediation program. So far, the improvement in neuropsychological outcome in BD is not clear yet (Fuentes-Durá et al., 2012). Few studies have found improvement in neuropsychological variables in BD and these findings have been mostly confined to patients at the early stages of the illness after one-year follow-up (Kozicky et al., 2014; Torres et al., 2014; Vieta, 2015). In this sense, functional remediation is a therapy that was designed to be implemented in late stages of the illness (Grande et al., 2016), however the efficacy of this therapy in early stages as a preventive tool has not been tested yet. The literature so far, points out that the improvement of neurocognition in chronic patients may be more difficult or take more time compared to patients in earlier stages. In this regard, probably there is a critical period in bipolar disorder, similar to that described in schizophrenia, so that the biggest therapeutical approach should be carried out during this early stage in order to prevent, stop or reduce neurocognitive and functional impairment. The neurocognitive stability found especially in chronic patients points at complex and nonlinear associations among clinical, neurocognitive and functional factors. In bipolar disorder, as in schizophrenia, patients with persistent and refractory symptoms may improve their functioning independently of subsyndromal symptoms and cognitive deficits (Harrow and Jobe, 2007). Nevertheless, more research is needed in this field to better understand the evolution and the possible treatments for neurocognitive impairment.

This study has several limitations worth to be mentioned. First, the sample size is relatively small, potentially causing some type-II errors. Second, the cut-offs we found for YMRS and HAM-D scores might have been too low, especially for the YMRS cut-off, and this may not

be realistic and difficult to extrapolate to subjects with BD in clinical practice; in this regard, less restrictive criteria for inclusion in this kind of interventions should be considered in order to ensure external validity and ecological value, taking into account that most patients show persistent subsyndromal symptoms. There are other relevant variables such as cognitive reserve that have not been analysed but are the focus of our interest in related studies (Forcada et al., 2015; Anaya et al., 2015).

Despite the limitations, the clinical implications of these data suggest that the improvement of psychosocial functioning in patients with subthreshold symptoms is not necessarily related to an improvement in the symptomatology (either from the manic or depressive pole) nor to the improvement in neurocognition. This study indicates that functional remediation may be effectively applied to patients with BD and subclinical symptomatology. Further research is needed to design adequate pharmacological and psychosocial interventions to cope with subthreshold symptoms, especially the refractory symptoms of the depressive pole.

## Role of funding source

Supported by a grant from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (PI080180, PI08/90825, PI08/90327, PI08/90675, PI08/90224, PI08/90654, PI08/90189, PI08/90916, PI08/90416, PI08/90094, PI11/00637, PI12/00912) integrated into the Plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); CIBERSAM; and the Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014\_SGR\_398)". Anabel Martínez-Aran's project is supported, in part, by a 2013 NARSAD, Independent Investigator Grant from the Brain & Behavior Research Foundation (Grant no. 20288).

## Contributors

All the authors have been sufficiently involved in the submitted study and have approved the final paper.

## Conflict of interest

Dr. Vieta has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker for the following entities: AB-Biotics, Actavis, Allergan, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, Telefónica, the Brain and Behaviour Foundation, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Seventh European Framework Programme (ENBREC), and the Stanley Medical Research Institute.

Dr. Martínez-Aran has served as speaker or advisor for the following companies: Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Lundbeck and Pfizer.

Dr. BL Amann has served as speaker for Janssen, Lundbeck and Otsuka.

Dr. Arango. has been a consultant to or has received honoraria or grants from Abbot, AMGEN, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Caja Navarra, CIBERSAM, Fundación Alicia Koplowitz, Forum, Instituto de Salud Carlos III, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck, Ministerio de

Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad, Ministerio de Economía y Competitividad, Mutua Madrileña, Otsuka, Pfizer, Roche, Servier, Shire, Schering Plough and Takeda.

Dr. González-Pinto has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker for the following entities: Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Ferrer, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), and the Basque Government.

Dr. Ibáñez has served as speaker or advisor for the following companies: Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Lundbeck, Otsuka Pharmaceutical SA, and Servier.

Maria Paz García-Portilla has been a consultant to and/or has received honoraria/grants from Alianza Otsuka-Lundbeck, CIBERSAM, European Commission, Instituto de Salud Carlos III, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Servier, Roche, and Rovi.

The other authors report no financial relationships with commercial interests.

## Acknowledgments

The authors thank the support of the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM, the Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014\_SGR\_398) and the 2013 NARSAD, Independent Investigator Grant from the Brain & Behavior Research Foundation.

## References

- Anaya, C., Torrent, C., Caballero, F.F., Vieta, E., Bonnin, C.D., Ayuso-Mateos, J.L., 2015. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr. Scand.*
- Berk, M., Ng, F., Wang, W.V., Calabrese, J.R., Mitchell, P.B., Malhi, G.S., Tohen, M., 2008. The empirical redefinition of the psychometric criteria for remission in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 106, 153-158.
- Bonnin, C.M., Sanchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Sole, B., Reinares, M., Rosa, A.R., Goikolea, J.M., Benabarre, A., Ayuso-Mateos, J.L., Ferrer, M., Vieta, E., Torrent, C., 2012. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J. Affect. Disord.* 136, 650-659.
- Bonnin, C.M., Gonzalez-Pinto, A., Sole, B., Reinares, M., Gonzalez-Ortega, I., Alberich, S., Crespo, J.M., Salamero, M., Vieta, E., Martínez-Aran, A., Torrent, C., 2014. Verbal memory as a mediator in the relationship between subthreshold depressive symptoms and functional outcome in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 160, 50-54.
- Bonnin, C.M., Reinares, M., Martínez-Aran, A., Balanza-Martinez, V., Sole, B., Torrent, C., Tabares-Seisdedos, R., García-Portilla, M.P., Ibanez, A., Amann, B.L., Arango, C., Ayuso-Mateos, J.L., Crespo, J.M., Gonzalez-Pinto, A., Colom, F., Vieta, E., 2016a. Effects of functional remediation on neurocognitively impaired bipolar patients: enhancement of verbal memory. *Psychol. Med.* 46, 291-301.
- Bonnin, C.M., Torrent, C., Arango, C., Amann, B.L., Sole, B., Gonzalez-Pinto, A., Crespo, J.M., Tabares-Seisdedos, R., Reinares, M., Ayuso-Mateos, J.L., García-Portilla, M.P., Ibanez, A., Salamero, M., Vieta, E., Martínez-Aran, A., 2016b. Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *Br. J. Psychiatry* 208, 87-93.
- Bourne, C., Aydemir, O., Balanza-Martinez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J.T., Clark, L., Cubukcuoglu, Z., Dias, V.V., Dittmann, S., Ferrier, I.N., Fleck, D.E., Frangou, S., Gallagher, P., Jones, L., Kiesepa, T., Martínez-Aran, A., Melle, I., Moore, P.B., Mur,

- M., Pfennig, A., Raust, A., Senturk, V., Simonsen, C., Smith, D.J., Bio, D.S., Soeiro-de-Souza, M.G., Stoddart, S.D., Sundet, K., Szoke, A., Thompson, J.M., Torrent, C., Zalla, T., Craddock, N., Andreassen, O.A., Leboyer, M., Vieta, E., Bauer, M., Worhunsky, P.D., Tzagarakis, C., Rogers, R.D., Geddes, J.R., Goodwin, G.M., 2013. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 128, 149-162.
- Burdick, K.E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R.J., Shanahan, M., Malhotra, A.K., 2014. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol. Med.* 44, 3083-3096.
- Colom, F., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Garcia-Garcia, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J.M., Banus, S., Salamero, M., 2002. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med. Clin.* 119, 366-371.
- Colom, F., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Reinares, M., Goikolea, J.M., Benabarre, A., Torrent, C., Comes, M., Corbella, B., Parramon, G., Corominas, J., 2003. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 402-407.
- Colom, F., Vieta, E., Sanchez-Moreno, J., Palomino-Otiniano, R., Reinares, M., Goikolea, J.M., Benabarre, A., Martinez-Aran, A., 2009. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br. J. Psychiatry* 194, 260-265.
- Deckersbach, T., Nierenberg, A.A., Kessler, R., Lund, H.G., Ametrano, R.M., Sachs, G., Rauch, S.L., Dougherty, D., 2010. RESEARCH: cognitive rehabilitation for bipolar disorder: an open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neurosci. Ther.* 16, 298-307.
- Forcada, I., Mur, M., Mora, E., Vieta, E., Bartres-Faz, D., Portella, M.J., 2015. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 214-222.
- Fuentes-Durá, I., Balanzá-Martínez, V., Ruiz-Ruiz, J.C., Martínez-Arán, A., Girón, M., Solé, B., Sánchez-Moreno, J., Gómez-Beneyto, M., Vieta, E., Tabarés-Seisdedos, R., 2012. Neurocognitive training in patients with bipolar disorders - current status and perspectives (letter). *Psychother. Psychosom.* 81, 250-252.
- 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. *J. Clin. Psychiatry* 72, 692-697.
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., Vieta, E., 2016. Bipolar disorder. *Lancet* 387, 1561-1572.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56-62.
- Harrow, M., Jobe, T.H., 2007. Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: a 15-year multifollow-up study. *J. Nerv. Ment. Dis.* 195, 406-414.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Endicott, J., Leon, A.C., Solomon, D.A., Coryell, W., Maser, J.D., Keller, M.B., 2005. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 1322-1330.
- Kozicky, J.M., Torres, I.J., Silveira, L.E., Bond, D.J., Lam, R.W., Yatham, L.N., 2014. Cognitive change in the year after a first manic episode: association between clinical outcome and cognitive performance early in the course of bipolar I disorder. *J. Clin. Psychiatry* 75, e587-e593.
- Martino, D.J., Strojilevich, S.A., Marengo, E., Ibanez, A., Scapola, M., Igoa, A., 2014. Toward the identification of neurocognitive subtypes in euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 167, 118-124.
- Martino, D.J., Strojilevich, S.A., Scapola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E.D., Perinot, L., 2008. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 109, 149-156.
- Novo, P., Landin-Romero, R., Radua, J., Vicens, V., Fernandez, I., Garcia, F., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P.J., Shapiro, F., Amann, B.L., 2014. Eye movement desensitization and reprocessing therapy in subsyndromal bipolar patients with a history of traumatic events: a randomized, controlled pilot-study. *Psychiatry Res.* 219, 122-128.
- Ramos-Brieva, J.A., Cordero, V.A., 1986. [Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines* 14, 324-334.
- Reinares, M., Colom, F., Sanchez-Moreno, J., Torrent, C., Martinez-Aran, A., Comes, M., Goikolea, J.M., Benabarre, A., Salamero, M., Vieta, E., 2008. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord.* 10, 511-519.
- Rosa, A.R., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van, R.W., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 3, 5.
- 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. *Psychother. Psychosom.* 78, 285-297.
- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Gadelrab, H.F., Cabello, M., Torrent, C., Bonnin Cdel, M., Ferrer, M., Leonardi, M., Ayuso-Mateos, J.L., Vieta, E., 2010. The role and impact of contextual factors on functioning in patients with bipolar disorder. *Disabil. Rehabil.* 32 (Suppl. 1), S94-S104.
- Sole, B., Bonnin, C.M., Mayoral, M., Amann, B.L., Torres, I., Gonzalez-Pinto, A., Jimenez, E., Crespo, J.M., Colom, F., Tabarés-Seisdedos, R., Reinares, M., Ayuso-Mateos, J.L., Soria, S., Garcia-Portilla, M.P., Ibanez, A., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Torrent, C., 2015. Functional remediation for patients with bipolar II disorder: improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 257-264.
- Sole, B., Jimenez, E., Torrent, C., Bonnin, C.M., Torres, I., Reinares, M., Priego, A., Salamero, M., Colom, F., Varo, C., Vieta, E., Martinez-Aran, A., 2016. Cognitive variability in bipolar II disorder: who is impaired and who is preserved. *Bipolar Disord.*
- Spearing, M.K., Post, R.M., Leverich, G.S., Brandt, D., Nolen, W., 1997. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res.* 73, 159-171.
- Sylvia, L.G., Salcedo, S., Bernstein, E.E., Baek, J.H., Nierenberg, A.A., Deckersbach, T., 2013. Nutrition, Exercise, and Wellness Treatment in bipolar disorder: proof of concept for a consolidated intervention. *Int. J. Bipolar Disord.* 1, 24.
- Torrent, C., Bonnin, C.M., Martinez-Aran, A., Valle, J., Amann, B.L., Gonzalez-Pinto, A., Crespo, J.M., Ibanez, A., Garcia-Portilla, M.P., Tabarés-Seisdedos, R., Arango, C., Colom, F., Sole, B., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Ayuso-Mateos, J.L., Anaya, C., Fernandez, P., Landin-Romero, R., Alonso-Lana, S., Ortiz-Gil, J., Segura, B., Barbeito, S., Vega, P., Fernandez, M., Ugarte, A., Subira, M., Cerrillo, E., Custal, N., Menchon, J.M., Saiz-Ruiz, J., Rodao, J.M., Isella, S., Alegria, A., Al-Halabi, S., Bobes, J., Galvan, G., Saiz, P.A., Balanza-Martinez, V., Selva, G., Fuentes-Dura, I., Correa, P., Mayoral, M., Chiclana, G., Merchan-Naranjo, J., Rapado-Castro, M., Salamero, M., Vieta, E., 2013a. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am. J. Psychiatry* 170, 852-859.



- Torres, I.J., Kozicky, J., Popuri, S., Bond, D.J., Honer, W.G., Lam, R.W., Yatham, L.N., 2014. 12-month longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 16, 159-171.
- Vieta, E., 2015. Staging and psychosocial early intervention in bipolar disorder. *Lancet Psychiatry* 2, 483-485.
- Weinstock, L.M., Miller, I.W., 2008. Functional impairment as a predictor of short-term symptom course in bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 10, 437-442.
- Weinstock, L.M., Miller, I.W., 2010. Psychosocial predictors of mood symptoms 1 year after acute phase treatment of bipolar I disorder. *Compr. Psychiatry* 51, 497-503.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429-435.
- Zarate Jr, C.A., Tohen, M., Land, M., Cavanagh, S., 2000. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr. Q.* 71, 309-329.

### Estudio 3

Bonnín CM, Jiménez E, Solé B, Torrent C, Radua J, Reinares M, Grande I, Ruíz V, **Sánchez-Moreno J**, Martínez-Arán A, Vieta E. **Lifetime Psychotic Symptoms, Subthreshold Depression and Cognitive Impairment as Barriers to Functional Recovery in Patients with Bipolar Disorder.** J Clin Med. 2019 Jul 18;8(7):1046. doi: 10.3390/jcm8071046. PMID: 31323795; PMCID: PMC6679346.

**Objetivo:** Identificar variables clínicas, sociodemográficas y neurocognitivas que se asocien a remisión y/o recuperación funcional en una muestra extensa de pacientes eutímicos con trastorno bipolar de acuerdo con las categorías de afectación funcional establecidas con la escala FAST.

**Métodos:** Se incluyeron en el estudio 420 pacientes eutímicos procedentes de la Unidad de trastornos bipolares y depresivos del Hospital Clínic de Barcelona y se les realizó una evaluación clínica, neurocognitiva y funcional. Se dividió la muestra en dos grupos de acuerdo a la puntuación de corte en la FAST indicando remisión funcional (puntuaciones por debajo de 21 que indican que no existen dificultades de funcionamiento o las dificultades son leves) y afectación funcional (puntuaciones iguales o superiores a 21 que indican dificultades moderadas o graves de funcionamiento). A continuación, se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariante para identificar factores clínicos, demográficos y neurocognitivos asociados a remisión funcional.

**Resultados:** Los pacientes se distribuyeron en dos grupos en función del punto de corte establecido en la escala FAST para remisión funcional, un grupo en remisión funcional (n=201) y otro grupo con afectación funcional (n=199). El análisis de regresión logística multivariante reveló que las variables que contribuyeron significativamente al modelo fueron la historia previa de síntomas psicóticos, los síntomas subsindrómicos depresivos, funciones ejecutivas y memoria verbal. El modelo clasificó correctamente al 77,5% de los casos.

**Conclusiones:** Los tratamientos en trastorno bipolar para garantizar un buen funcionamiento deberían tener en cuenta variables potencialmente modificables como

la prevención de síntomas psicóticos mediante la prevención de episodios afectivos, e incluir intervenciones más eficaces para tratar los síntomas subdepresivos y mejorar y/o prevenir alteraciones neurocognitivas, especialmente en memoria verbal y funciones ejecutivas.



Article

# Lifetime Psychotic Symptoms, Subthreshold Depression and Cognitive Impairment as Barriers to Functional Recovery in Patients with Bipolar Disorder

Caterina Mar Bonnín <sup>1</sup>, Esther Jiménez <sup>1</sup>, Brisa Solé <sup>1</sup>, Carla Torrent <sup>1</sup>,  
Joaquim Radua <sup>1,2,3</sup>, María Reinares <sup>1</sup>, Iria Grande <sup>1</sup>, Victoria Ruíz <sup>1</sup>, Jose Sánchez-Moreno <sup>1</sup>,  
Anabel Martínez-Arán <sup>1,\*</sup> and Eduard Vieta <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Barcelona Bipolar Disorders and Depressive Unit, Hospital Clinic, Institute of Neurosciences, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, 08036 Catalonia, Spain

<sup>2</sup> Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London SE5 8AF, UK

<sup>3</sup> Department of Clinical Neuroscience, Centre for Psychiatry Research, Karolinska Institutet, 113 30 Stockholm, Sweden

\* Correspondence: amartiar@clinic.cat

Received: 3 June 2019; Accepted: 16 July 2019; Published: 18 July 2019



**Abstract:** (1) Background: bipolar disorder (BD) is a chronic disease that often leads to functional impairment. The objective of this study is to elucidate which variables are associated with better functional outcomes in a sample of euthymic patients with BD. (2) Methods: patients were recruited at the Hospital Clinic of Barcelona and they underwent a clinical interview, a functional assessment, and a comprehensive neuropsychological evaluation. After that, patients were divided into two groups according to the Functioning Assessment Short Test total score: functionally remitted vs. functionally impaired. Following this, a multivariate logistic regression was run in order to identify clinical, demographic and cognitive factors associated with functional remission. (3) Results: a total of 420 euthymic patients with BD were assessed for this study, distributed as follows: functionally remitted ( $n = 221$ ) and functionally impaired ( $n = 199$ ). Finally, the multivariate logistic regression revealed that only five variables significantly contributed to the model, including: lifetime history of psychotic symptoms (the variable that contributed the most to the model), followed by the Hamilton Depression total score, and cognitive performance (executive functions and verbal memory). (4) Conclusions: treatments to ensure a good functional outcome in BD should specially prevent psychosis, target subthreshold depressive symptoms and enhance cognition, more specifically executive functions and verbal memory.

**Keywords:** bipolar disorder; psychosocial functioning; psychotic symptoms; depressive symptoms

## 1. Introduction

Bipolar disorder (BD) is a lifelong illness that often results in functional impairment [1,2]. Clinical outcomes in BD have been traditionally defined in the context of response, partial response and nonresponse. However, over the last years functional recovery has become a major issue and one of the most desired outcomes in clinical settings [3]. It is expected that after the resolution of an acute episode patients regain their functioning in all areas of their lives, including household tasks, performance at school/work, and interpersonal relationships. Nonetheless, the reality is quite different from this and researchers have been reporting for many years that a substantial proportion of patients with BD suffer from functional impairment. It has been found that between 30–60% of patients do not reach functional recovery during euthymia [4–6]. In this regard, a recent study has investigated

the factors associated with poor functional outcome in a sample of patients with marked functional impairment. The authors found that male gender, older age, lower premorbid intelligence quotient (IQ), subclinical depressive symptoms, a higher number of manic episodes and lower performance in some neuropsychology tests (working memory, verbal fluency, verbal memory and processing speed) were associated with poorer functional outcomes [7]. Similarly, another study reported that patients with low psychosocial functioning exhibited an impaired cognitive profile characterized by deficits in processing speed and some variables of executive functions, together with high levels of residual symptomatology and higher rates of unemployment [5]. Identifying the variables associated with functional impairment might be crucial to prevent the functional decline typically seen in some patients with BD and improve their quality of life. To achieve this objective, an adequate tool to assess functioning is also essential as a way to capture the functional outcome in BD. In 2007, the Bipolar Disorders and Depression Unit at the Hospital Clinic (Barcelona) developed a scale called The Functioning Assessment Short Test (FAST). The FAST tackles the most frequent difficulties reported by patients with BD covering up to six different domains including autonomy, occupational and cognitive functioning, interpersonal relationships, financial issues and leisure time. It also provides a total global score of functional impairment [8]. More recently, the same group of research has provided a classification of severity based on the total global score of the FAST which were estimated taking into account the Global Assessment of Functioning (GAF) scores as a reference, and as a result, four categories were identified: none, mild, moderate and severe impairment [6]. Indeed, this classification may be useful not only to measure clinically meaningful changes in functioning after a given treatment, but also to study the variables associated to each of the above-mentioned categories. So far, no studies have focused on the variables associated with functional recovery using the classification of severity provided by the FAST scale and most studies to date are limited as regards to sample size. The aim of the present report is to study demographic, clinical and neurocognitive variables associated with functional recovery and remission in a large sample (more than 400 patients) of euthymic patients suffering from BD.

## 2. Experimental Section

### 2.1. Participants

Participants with BD were recruited at the Bipolar Disorders and Depression Unit from the Hospital Clinic of Barcelona. This hospital-based program provides integrated care for difficult-to-treat patients with BD from across Catalonia, as well as care to patients with BD from a specific catchment area in Barcelona [9,10]. The patients fulfilled the following inclusion criteria: (a) diagnosed with BD according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Text Revision (DSM-IV-TR) criteria; (b) assessed during euthymia, defined as the Young Mania Rating Scale (YMRS) [11,12] score < 6 and Hamilton Depression Rating Scale-17 (HAM-D) [13,14] score < 8; (c) aged between 18 and 70 years old. Exclusion criteria were: (a) current diagnosis of substance abuse or dependence; (b) history of mental retardation or any clinical condition that could interfere in the interview; (c) estimated IQ lower than 85.

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice and the study protocol was approved by the ethics committee of the Hospital Clinic. All participants received extensive information on the study and provided written informed consent prior to enrolment.

### 2.2. Clinical and Functional Assessments

After providing written informed consent, all participants went through a structured clinical interview of the Program's protocol based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR [15]. Variables such as age, gender, diagnosis, number and type of episodes, chronicity (illness duration in years), number of hospitalizations, history of psychosis, history of rapid cycling and family affective

psychiatric history were collected. All the information provided by the patients was complemented with information from the clinical records.

After collecting these data, patients were assessed with several clinical scales: first, the HAM-D and the YMRS were administered to ensure that patients met criteria for euthymia at the time of the assessment. Psychosocial functioning was assessed by means of the FAST [8]. As explained in the introduction, the FAST scale is an interviewer-administered instrument developed to assess the main difficulties in daily life of patients with BD. The global score is the addition of the score from the 24 items comprising the scale. The total score can range from 0 to 72 with higher scores indicating greater disability. A recent study has provided different cut-offs scores to classify patients in none, mild, moderate and severe impairment depending on the total score of the FAST scale [6]. More specifically, in that study, the cut-offs for each category of severity were established as follows: patients scoring from 0 to 11 in the global score were classified as non-impaired; patients scoring between 12 and 20 were mildly impaired; patients scoring from 21 to 40 exhibited moderate impairment; finally, patients scoring above 40 were classified as severely impaired. For the present study, patients were divided into two groups following this classification: (1) the functionally remitted group comprised the first two categories, that is the non and mild impairment; hence, this category included patients who scored between 0 and 20 in the FAST global score; (2) the functionally impaired group comprised patients from the moderate and severe category, that is, patients scoring between 21 and 72 in the FAST global score.

### 2.3. Neuropsychological Assessment

Participants were assessed using a comprehensive neuropsychological battery. This assessment involved different tests described as follows: estimated IQ was evaluated with the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) [16], vocabulary subtest. The processing speed index consisted of two subtests of the WAIS-III [16]: the digit-symbol coding and symbol search. The working memory index comprised the arithmetic, digits, and letter-number sequencing subtests of the WAIS-III [16]. Verbal memory was assessed with the California Verbal Learning Test (CVLT) [17]. Executive functions were tested by several tests assessing set shifting, planning, verbal fluencies, and response inhibition, namely the computerized version of the Wisconsin Card Sorting Test [18], the Stroop Color-Word Interference Test (SCWT) [19], the Trail Making Test-part B (TMT-B) [20], phonemic fluency (F-A-S) and categorical fluency (animal naming), both components of the Controlled Oral Word Association Test (COWAT) [21]. Visual learning and memory were assessed by means of the Rey–Osterrieth Complex Figure (ROCF) [22]. Finally, attention was examined with the Trail Making Test-part A (TMT-A) [20].

### 2.4. Statistical Analyses

The first step of these analyses was to calculate the total global score of the FAST for each participant in the study. After that, they were classified as functionally remitted (whenever the score was twenty or below) or as functionally impaired (when the participant scored twenty-one or above). Then, descriptive analyses of the two groups were performed using Chi-square tests for categorical variables and Student *t* tests for continuous variables. These analyses included demographic, clinical and neuropsychological variables. The raw scores from the neurocognitive variables were converted into z-scores for a better comparison in the different tests applied. Since there is no control group, z scores were performed taking into account the mean and the standard deviation of the whole sample of patients with BD.

After the descriptive analyses, the multivariate logistic regression model was performed. Logistic regression was used to estimate the effects of the risk factors associated with functional impairment. Variables were selected for inclusion in logistic regression when significance at  $p < 0.05$  in the univariate analysis was met (including clinical, demographic or neuropsychological variables). Data were analyzed using SPSS v.23 for Windows (Chicago, IL, USA). All analyses were two-tailed with alpha set at  $p < 0.05$ .

### 3. Results

#### 3.1. Demographic and Clinical Features

A total of 420 participants were recruited for this study. According to the severity criteria they were classified in the functionally remitted group ( $n = 221$ ) vs. the functionally impaired group ( $n = 199$ ). As shown in Table 1, both patient groups differed in terms of age, gender, HAM-D total score, number of previous depressive episodes, years of illness, and number of hospitalizations. In this regard, patients in the functionally impaired group presented higher scores in HAM-D total score, had suffered from more depressive episodes and previous hospitalizations; the impaired group also presented more years of illness duration (chronicity) Regarding demographic variables, patients in the impaired group were older and more prevalent in male gender. For further details, see Table 1.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the sample. IQ—intelligence quotient; HAM-D—Hamilton Depression Rating Scale-17; FAST—Functioning Assessment Short Test.

	Functionally Remitted ( $n = 221$ ) Mean (SD)	Functionally Impaired ( $n = 199$ ) Mean (SD)	<i>t</i> Student ( <i>p</i> Value)
Age	38.4 (11.1)	44.5 (10.1)	−5.85 (<0.001)
Years of education	14.3 (3.3)	14.1 (3.9)	1.38 (0.16)
Estimated IQ	108.4 (8.8)	108.6 (9.7)	−0.16 (0.52)
YOUNG total score	1.2 (1.7)	1.4 (1.8)	−1.29 (0.19)
HAM-D total score	2.1 (2.2)	5.1 (2.9)	−11.11 (<0.001)
FAST total score	10.5 (6.6)	32.6 (8.9)	−28.5 (<0.001)
Chronicity (years of illness)	14.2 (10.3)	17.5 (11.1)	−3.1 (0.02)
Number of manic episodes	2.1 (2.6)	2.4 (3.1)	−1.10 (0.27)
Number of depressive episodes	4.6 (8.3)	6.7 (10.8)	−2.17 (0.03)
Number of hospitalizations	1.6 (1.7)	2.1 (2.4)	−2.36 (0.02)
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	Chi ( <i>p</i> )
<b>Gender (women)</b>	116 (52.5)	80 (40.6)	5.9 (0.01)
Diagnosis (type I)	173 (79.7)	142 (72.1)	3.31 (0.08)
Lifetime rapid cycling	15 (9)	26 (15.9)	3.5 (0.07)
Lifetime psychotic symptoms	142(66)	131 (67.2)	0.06 (0.83)
Family affective psychiatric history	109 (66.9)	118 (71.5)	0.83 (0.40)

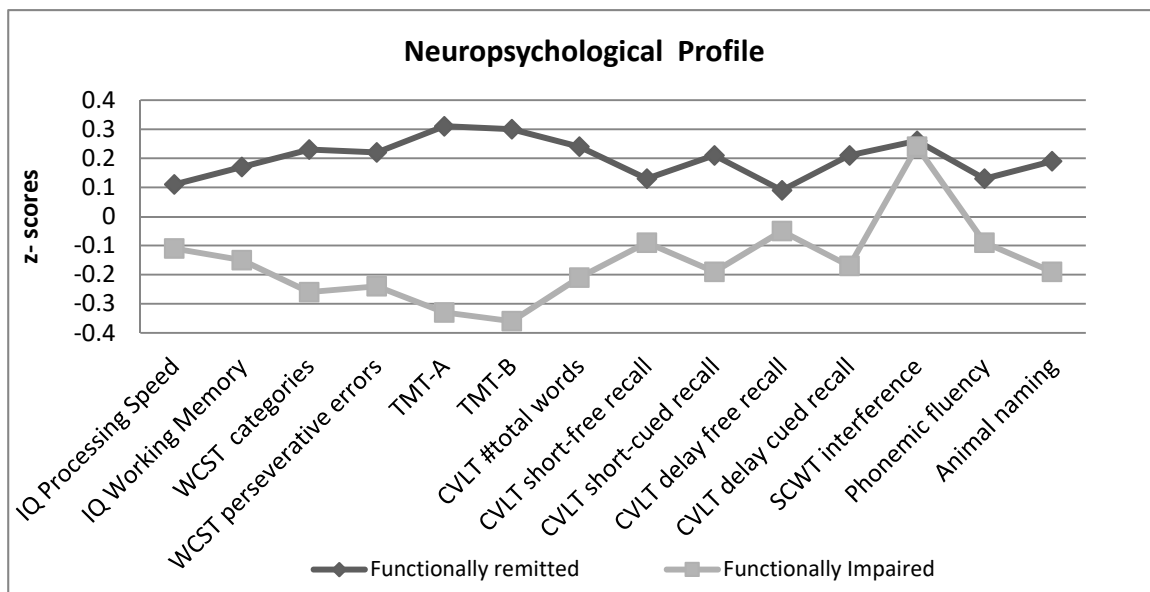
#### 3.2. Neuropsychological Performance

In general, the neuropsychological performance of the patients in the functionally impaired group was significantly lower compared to those with no functional impairment, except for two variables: the CVLT delay free recall ( $t = 1.4, p = 0.15$ ) and SCWT interference ( $t = 0.47; p = 0.63$ ), where patients in both groups performed similarly. Table 2 shows the scores in all the assessed variables, and Figure 1 compares the neuropsychological performance between the two groups using standardized variables (z-scores).



**Table 2.** Neuropsychological performance in the two patient groups. TMT-A—Trail Making Test-part A; TMT-B—Trail Making Test-part B; CVLT—California Verbal Learning Test; SCWT—Stroop Color-Word Interference Test; WCST—Wisconsin Card Sorting Test.

	Functionally Remitted (n = 221) Mean (SD)	Functionally Impaired (n = 199) Mean (SD)	t Student (p)
IQ Processing Speed	104.3 (17.3)	100.7 (14.3)	2.2 (0.02)
IQ Working Memory	100.5 (12.9)	95.6 (14.9)	3.5 (<0.01)
WCST categories	5.4 (1.4)	4.5 (1.9)	5.1 (<0.01)
WCST perseverative errors	11.8 (10.6)	18.1 (14.9)	4.8 (<0.01)
TMT-A	27.8 (9.5)	37.6 (18.1)	4.8 (<0.01)
TMT-B	70.7 (37.6)	110.6 (75.8)	6.7 (<0.01)
CVLT #total words	56.5 (10.8)	50.9 (13.7)	4.6 (<0.01)
CVLT short-free recall	12.1 (2.9)	11.1 (6.1)	2.2 (0.02)
CVLT short-cued recall	12.1 (2.9)	11.8 (3.2)	4.2 (<0.01)
CVLT delay free recall	12.6 (2.8)	11.8 (7.3)	1.4 (0.15)
CVLT delay cued recall	13.2 (2.4)	12.1 (3.1)	4.1 (<0.01)
SCWT interference	52.6 (6.4)	52.3 (7.6)	0.47 (0.63)
OST with Rey figure	19.2 (4.8)	17.3 (5.3)	3.7 (<0.01)
OST without Rey figure	36.0 (9.7)	33.7 (10.2)	2.3 (0.02)
Phonemic fluency	20.2 (4.5)	18.3 (5.6)	3.9 (<0.01)
Animal naming	20.2 (4.5)	18.3 (5.6)	3.9 (<0.01)



**Figure 1.** Neuropsychological profile in the two patient groups (normalized z-scores).

3.3. Identifying Factors Associated with Functional Recovery

A logistic regression analysis was performed to assess the role of the variables on the likelihood that patients presented functional impairment. The variables included in the model comprised of all those that were found to be statistically significant in both the univariate and multivariate analyses. Besides these variables, (see Tables) included other neuropsychological performance (see Table 2). Besides these variables, the authors included other relevant variables in the analysis that have been found to be related with psychiatric impairment type according to literature, psychosis, variables previously included in diagnosis of type I vs. type II), presence of lifetime psychosis, and variables previously included in diagnosis of type I vs. type II). After running the logistic regression with all the variables, the model explained 47.6% of the variance (Nagelkerke's R-squared = 0.476). The model correctly classified 77.5% of the cases. As shown in Table 3, the variables contributing to the model were: HAM-D total score (Beta = 0.39; Wald 32.56;  $p < 0.01$ ; OR = 1.48), lifetime psychotic symptoms (Beta = 1.07; Wald = 4.77;  $p = 0.03$ ; OR = 2.91), working memory IQ (Beta = -0.04; Wald = 7.52;  $p < 0.01$ ; OR =



(Beta = 0.39; Wald 32.56;  $p < 0.01$ ; OR = 1.48), lifetime psychotic symptoms (Beta = 1.07; Wald = 4.77;  $p = 0.03$ ; OR = 2.91), working memory IQ (Beta =  $-0.04$ ; Wald = 7.52;  $p < 0.01$ ; OR = 0.95), Wisconsin Card Sorting Test (WCST) number of categories (Beta =  $-0.35$ ; Wald = 4.17;  $p = 0.04$ ; OR = 0.70) and CVLT short cued recall (Beta =  $-0.38$ ; Wald = 5.52;  $p = 0.02$ ; OR = 0.68). Table 3 summarizes all the significant variables in the model.

**Table 3.** Logistic regression to identify the variables that best predict functional recovery.

Variables	Wald	$p$ Value	OR	95% CI
Hamilton Depression total score	32.56	<0.01	1.48	1.29–1.70
Lifetime psychotic symptoms	4.77	0.03	2.91	1.11–7.54
Working Memory IQ	7.57	<0.01	0.95	0.93–0.98
WCST number of categories	4.17	0.04	0.7	0.50–0.98
CVLT short-cued recall	5.52	0.02	0.68	0.49–0.93

WCST: Wisconsin Card Sorting Test; CVLT: California Verbal Learning Test; OR: Odds ratio; CI: Confidence Interval.

#### 4. Discussion

This report aimed at identifying factors associated with functional recovery in a sample of euthymic patients with BD. Among all the clinical variables introduced in the model, lifetime psychotic symptoms is the one with the highest odds ratio, followed by the total score in the HAM-D. The present results also highlight the importance of preserving cognition in order to ensure better functional outcomes, since patients with lower scores in some executive functions (working memory index and WCST number of categories) and in verbal memory (CVLT short cued recall) are less likely to achieve functional recovery.

Lifetime psychosis appears as the most determinant variable in the model. In the present study, patients with lifetime psychotic symptoms were less likely to achieve a good functional outcome when compared to patients who had not experienced these symptoms. Psychosis occurs frequently in BD, approximately between 60–90% of patients have a lifetime history of psychotic symptoms [23,24], which is in line with the prevalence found in the present sample (up to 67%). Psychotic symptoms vary between patients and several factors could play a role including genetic predisposition, brain structure, substance abuse and family history of BD, among others [25,26]. The presence of active psychosis seems an important cross-diagnostic factor in BD that not only impacts on functional outcome, but also can be associated with poor cognitive performance [27,28]. However, the role of lifetime psychotic symptoms is still a matter under discussion with some authors reporting a negative impact of psychotic history both on psychosocial functioning and on cognition [29–33]; while others could not report this association [34–37]. Also, some scientists suggest that the two groups (patients with lifetime psychosis vs. non-psychosis) could be neuropathologically distinct, with smaller medial temporal, cingulate and lateral prefrontal volumes seen in patients with lifetime psychotic symptoms compared to those without [38]. Probably, the best way to prevent psychotic symptoms in BD and to ensure a good psychosocial functioning is to provide an adequate prophylactic treatment that prevents relapses, especially manic episodes, which are more frequently associated with psychotic symptoms than depressive episodes. In this regard, lithium [39–41] together with psychoeducation [42,43] appear to be the most effective strategy to prevent both manic and depressive relapses.

Another clinical significant variable contributing to the model includes subthreshold depressive symptoms, which is probably the most consistently reported variable across literature as a key factor that influences functional outcome [44–53]. Even though patients were euthymic when evaluated, scoring 8 or below in the HAM-D, the presence of subthreshold symptoms represents a barrier to achieving good functional adjustment. This is in line with previous literature reporting that low levels of depressive symptoms can interfere with concentration, increase fatigue, diminish motivation, increase social withdrawal and weaken social relationships [45,49]. Moreover, subthreshold depressive symptoms, which are more common than subthreshold hypomanic symptoms, are also a major

cause of relapse [54–56] and can increase the risk of suicide [57]. Hence, it is not surprising that this variable appears systematically related to functional outcome. The burden of subthreshold depressive symptoms goes beyond psychosocial functioning and can also interfere in quality of life, preventing patients from living their lives to the fullest [45,58]. Hence, approaches that tackle this kind of symptomatology are urgently needed. Patients with pervasive subthreshold depressive symptoms are a huge challenge in clinical practice. Adding further medication, like an antidepressant, might worsen the scenario, increasing the risk of causing a switch to mania [59,60]. To the best of our knowledge, only one atypical antipsychotic (quetiapine extended release 300mg) has shown to be effective at improving subthreshold depressive symptoms, however with no effects on psychosocial functioning [61]. Besides, few non-pharmacological studies have found to improve these subthreshold depressive symptoms. One pilot RCT study assessed the effect of a therapy (Eye Movement Desensitization and Reprocessing, EMDR) and it found that patients in the EMDR group improved both in depressive and hypomanic subthreshold symptoms [62]. Other results from a secondary study suggests that interventions aiming at improving psychosocial functioning, like functional remediation, could be a good option to reduce subthreshold depressive symptoms, at least in patients with bipolar II disorder [63]. Finally, other reports point out the beneficial effects of healthy life styles (nutrition, exercise and wellness) to improve the outcome of patients with BD, including the treatment of depressive symptoms [64,65]. Hence, the ingredients of the therapy to treat these persistent symptoms, along with the improvement of functional outcome, are still unknown. It is likely that involves a combination of several approaches following the model of marginal gains originally designed by the Team Sky [66] and adapted to BD by Nierenberg and colleagues [67]. This method consists of implementing a wide variety of small changes that have a substantial aggregated positive impact in the long-term [67]. In this regard, it is expected that little changes executed at different areas (pharmacotherapy, psychological interventions, etc.) could lead to the improvement of this symptomatology, and as a consequence, increase psychosocial functioning. Introducing multicomponent programs, which allow tackling different areas to improve at the same time, represent a promising tool to fight against subthreshold depressive symptoms. One example of these multicomponent programs is the integrative therapy, recently introduced by Reinares and colleagues [68], which, with the aim to cover different areas affected by the illness, combines therapeutic components of broader treatments in the same program, including psychoeducation for patients and family members, mindfulness training, promotion of healthy life style and cognitive/functional enhancement. This comprehensive and integrative approach may be a fair reflection of the principle above-mentioned: little changes in different areas can exert a significant positive impact in the long-term [67].

In relation to the neuropsychological performance, a total of three variables were found to significantly contribute to the logistic regression: two variables related with executive functions (working memory IQ and WCST number of categories) and another one related with verbal memory (CVLT short cued recall). In BD, neurocognitive impairment can appear practically in all cognitive domains and in a large proportion of patients with effect sizes ranging from small to medium effects [69]; moreover, many studies have linked neurocognitive impairment with functional outcome in euthymic patients with BD [7,44,70,71]; nonetheless, there is no consistency across studies as to which neurocognitive variables could best explain functional outcome. The most reported neurocognitive areas in literature include verbal learning and memory [7,44,70,72–75], executive functions [5,52,70,76–81] and attention [73,75,82,83]. More recently, the role of premorbid IQ has also been highlighted as a key neurocognitive variable playing a role in psychosocial functioning [7,51,84–87]. In some of these studies premorbid IQ is associated to the concept of cognitive reserve (CR). It is hypothesized that higher CR could protect against functional decline [87–89]. In fact, the introduction of the CR concept raises the possibility of developing novel therapies based on intellectually stimulating activities directed to provide resilience against disease progression, and more specifically to prevent cognitive decline if they are implemented in early stages of the disease [90,91]. Ultimately, the enhancement of cognition (or by guaranteeing its preservation) could also prevent from functional decline [90].

The lack of consistency across different studies when reporting which neurocognitive variables influence functional outcome could be in part attributed to the tools used to evaluate both neurocognitive performance and functional outcome. In this regard, the standardization of the tools to assess these different features of BD is urgently needed. In 2010, Yatham and colleagues already proposed a preliminary battery of cognitive tests to be used in research. Among the recommended tests, they included the CVLT to assess verbal learning and memory, or the use of the SCWT and WCST to assess executive functions [92]. More recently, the Targeting Cognition Task Force from the International Society for Bipolar Disorders (ISBD) led by Dr. Miskowiak (2017) [93] encouraged using the tests already proposed in 2010 by the ISBD-BANC (Battery for Assessment of Neurocognition) [92] and also added some recommendations as to measure psychosocial functioning. In this regard, the FAST, the Brief UCSD Performance-based Skills Assessment (UPSA-B) and the Virtual Reality Functional Capacity Assessment Tool (VRFCAT) are proposed as the best tools to track changes in this area. Even though these recommendations were done in the context of cognition trials, they could also be applicable to clinical research in BD. If all researchers followed the above-mentioned guidelines, it is likely that more consistent results could be reported in this field.

Of note is that in the present study no demographic variable has been linked with functional recovery. Gender and age were significantly different between the two groups in the univariate analysis and in line with previous literature male gender and older age were associated with poorer functional outcome [7]; however, when entered in the logistic regression model these variables were no longer significant. Our data suggest that the clinical course, specifically lifetime psychotic symptoms and subthreshold depressive symptoms, along with the preservation of the cognitive skills are more important to avoid functional decline than other demographic non-modifiable variables that include, for instance, gender or age.

The results derived from the present study should be interpreted with caution in light of several limitations. First, the cross-sectional nature of the study does not allow establishing causal relationships between the independent and dependent variables. In contrast, and to the best of our knowledge, this is one of the largest studies assessing a broad range of variables that could influence functional outcome in a sample of euthymic patients with BD and the present results might be taken into account to design future studies and interventions. Another limitation is that pharmacotherapy was not controlled for; hence, treatment effects on cognition and functioning have not been studied. Third, the evaluators who performed the functional assessment were blind to the neuropsychological outcome for the vast majority of patients comprising this sample; unfortunately, we cannot ensure that this condition was accomplished for all the participants assessed in this study. Finally, it is worth mentioning that the FAST scale is not a performance-based tool, like the UPSA-B. Instead, the FAST could be classified as a semi-objective scale since it is interviewer-administered and the scores are partially based on patients' reports but also takes into account relevant information about psychosocial functioning reported by relatives, the clinician and/or clinical reports [91].

## 5. Conclusions

Despite these limitations, we might conclude that long-term therapeutic interventions to enhance psychosocial functioning should focus on two targets: the clinical course and the preservation of cognition. As regards to the clinical course, avoiding psychotic symptoms appears to be the most important factor to prevent functional decline. Given that these symptoms occur during mood episodes, it might be suggested that the prevention of relapses is crucial to guarantee good functional outcomes. Lithium, together with specific adjunctive psychological treatments such as psychoeducation appear to be the most effective strategy to prevent relapses and ensure good functional outcomes [26,41,42]. Another critical clinical variable is the presence of subthreshold depressive symptoms, its management still represents a challenge in clinical practice; it is likely that they might be addressed through multicomponent programs that allow tackling different areas, following the principle of implementing small accumulative changes [67]. Finally, the preservation of cognition might be achieved by enhancing

CR from the very beginning of the illness, and specially focusing on executive functions and verbal memory, as they seem to play a critical role in psychosocial functioning. Future longitudinal studies are needed in order to confirm the present results. Moreover, including the assessment of genetics and neuroimaging of these two groups (functionally remitted vs. impaired) might help us to better understand the biological underpinnings that could occur under these two phenotypically distinct groups.

**Author Contributions:** Conceptualization, C.M.B., A.M.-A., E.V.; Data curation, C.M.B., E.J., B.S., C.T., M.R., I.G., V.R. and J.S.-M.; Formal analysis, J.R.; Methodology, E.J., J.R., A.M.-A. and E.V.; Supervision, A.M.-A., E.V.; Writing first draft: C.M.B., E.J.; Writing—review & editing, B.S., C.T., J.R., I.G., V.R., J.S.-M.

**Funding:** This study has been funded by Instituto de Salud Carlos III through the projects “PI15/00283, PI15/00330, PI16/00187, PI17/00941” integrated into the Plan Nacional de I+D+I and Co-funded by European Regional Development Fund (“Investing in your future”) and the CIBER of Mental Health (CIBERSAM), This work has also been supported by the project SLT006/17/00357 in the “Pla estrategic de Recerca i Innovacio en Salut 2016–2020” (Health Department). CERCA Programme/Generalitat de Catalunya.

**Acknowledgments:** The authors would like to thank the support of the Spanish Ministry of Science, Universities and Innovation (FIS PI17/01066); the CIBER of Mental Health (CIBERSAM); the Secretaria d’Universitats i Recerca del Departament d’Economia i Coneixement (2017 SGR 1365) and the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya. Caterina Mar Bonnín would like to thank the Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya for the PERIS grant (SLT002/16/00331). Carla Torrent would like to thank the Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya for the PERIS grant (SLT 006/17/1352).

**Conflicts of Interest:** E.V. has received grants and served as consultant, advisor or C.M.E. speaker for the following identities: AB-Biotics, Abbott, Allergan, Angelini, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Dainippon Sumitomo Pharma, Farindustria, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, SAGE, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, the Brain and Behaviour Foundation, the Generalitat de Catalunya (PERIS), the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), EU Horizon 2020, and the Stanley Medical Research Institute. IG has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker for the following identities: AstraZeneca, Ferrer, Jansen Cilag, Lundbeck, Lundbeck-Otsuka, the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness and Instituto de Salud Carlos III. AMA has received funding for research projects and/or honoraria as a consultant or speaker for the following companies and institutions: Otsuka, Pfizer, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Lundbeck, the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness and Instituto de Salud Carlos III. The remaining authors declare no conflicts of interest related to this manuscript.

## References

- Whiteford, H.A.; Degenhardt, L.; Rehm, J.; Baxter, A.J.; Ferrari, A.J.; Erskine, H.E.; Charlson, F.J.; Norman, R.E.; Flaxman, A.D.; Johns, N.; et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* **2013**, *382*, 1575–1586. [[CrossRef](#)]
- Vieta, E.; Berk, M.; Schulze, T.G.; Carvalho, A.F.; Suppes, T.; Calabrese, J.R.; Gao, K.; Miskowiak, K.W.; Grande, I. Bipolar disorders. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2018**, *4*, 18008. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Vieta, E.; Torrent, C. Functional remediation: The pathway from remission to recovery in bipolar disorder. *World Psychiatry* **2016**, *15*, 288–289. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- MacQueen, G.M.; Young, L.T.; Joffe, R.T. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* **2001**, *103*, 163–170. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Solé, B.; Bonnín, C.M.; Jiménez, E.; Torrent, C.; Torres, I.; Varo, C.; Valls, E.; Montejo, L.; Gómez-Ocaña, C.; Tomioka, Y.; et al. Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: A cluster-analytic approach. *Acta Psychiatr. Scand.* **2018**, *137*, 516–527. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bonnín, C.M.; Martínez-Arán, A.; Reinares, M.; Valentí, M.; Solé, B.; Jiménez, E.; Montejo, L.; Vieta, E.; Rosa, A.R. Thresholds for severity, remission and recovery using the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* **2018**, *240*, 57–62. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sanchez-Moreno, J.; Bonnín, C.M.; González-Pinto, A.; Amann, B.L.; Solé, B.; Balanzá-Martinez, V.; Arango, C.; Jiménez, E.; Tabarés-Seisdedos, R.; Garcia-Portilla, M.P.; et al. Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: Sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatr. Scand.* **2018**, *138*, 145–154. [[CrossRef](#)]
- Rosa, A.R.; Sánchez-Moreno, J.; Martínez-Arán, A.; Salamero, M.; Torrent, C.; Reinares, M.; Comes, M.; Colom, F.; Van Riel, W.; Ayuso-Mateos, J.L.; et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* **2007**, *3*, 5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



9. Vieta, E. Bipolar units and programmes: Are they really needed? *World Psychiatry* **2011**, *10*, 152. [[CrossRef](#)]
10. Salagre, E.; Dodd, S.; Aedo, A.; Rosa, A.; Amoretti, S.; Pinzon, J.; Reinares, M.; Berk, M.; Kapczinski, F.P.; Vieta, E.; et al. Toward Precision Psychiatry in Bipolar Disorder: Staging 2.0. *Front. Psychiatry* **2018**, *9*, 641. [[CrossRef](#)]
11. Colom, F.; Vieta, E.; Martínez-Arán, A.; Garcia-Garcia, M.; Reinares, M.; Torrent, C.; Goikolea, J.M.; Banús, S.; Salamero, M. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: Validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med. Clin. (Barc.)* **2002**, *119*, 366–371. [[CrossRef](#)]
12. Young, R.C.; Biggs, J.T.; Ziegler, V.E.; Meyer, D.A. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* **1978**, *133*, 429–435. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Cordero Villafáfila, A.; Ramos-Brieva, J.A. [Factor structure of the Castillian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines* **1986**, *14*, 339–342. [[PubMed](#)]
14. Hamilton, M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1960**, *23*, 56–62. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. First, M.B.; Spitzer, R.; Gibbon, M. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*; Biometric Research Department, Ed.; American Psychiatric Press Inc.: Washington, DC, USA, 1997.
16. Wechsler, D. *The Wechsler Adult Intelligence Scale—III (WAIS-III)*; The Psychological Corporation: San Antonio, TX, USA, 1997.
17. Delis, D.C.; Kramer, J.H.; Kaplan, E. *California Verbal Learning Test*; Psychological Corporation: New York, NY, USA, 1987.
18. Heaton, R.K. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*; Psychological Assessment Resources: Odessa, FL, USA, 1981.
19. Golden, C. *Stroop Color and Word Test*; Stoelting: Chicago, IL, USA, 1978.
20. Reitan, R. Validity of the trail making test as a indication of organic brain damage. *Percept. Mot. Skills* **1958**, *8*, 271–276. [[CrossRef](#)]
21. Benton, A.; Hamsher, K. *Multilingual Aphasia Examination*; University of Iowa: Iowa City, IA, USA, 1976.
22. Rey, A. *Test de Copia de una Figura Compleja. MANUAL Adaptación Española*; TEA Ediciones: Madrid, Spain, 1997.
23. Dunayevich, E.; Keck, P.E. Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. *Curr. Psychiatry Rep.* **2000**, *2*, 286–290. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Keck, P.E.; McElroy, S.L.; Havens, J.R.; Altshuler, L.L.; Nolen, W.A.; Frye, M.A.; Suppes, T.; Denicoff, K.D.; Kupka, R.; Leverich, G.S.; et al. Psychosis in bipolar disorder: Phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr. Psychiatry* **2003**, *44*, 263–269. [[CrossRef](#)]
25. Manji, H.K.; Quiroz, J.A.; Payne, J.L.; Singh, J.; Lopes, B.P.; Viegas, J.S.; Zarate, C.A. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry* **2003**, *2*, 136–146.
26. Vieta, E.; Salagre, E.; Grande, I.; Carvalho, A.F.; Fernandes, B.S.; Berk, M.; Birmaher, B.; Tohen, M.; Suppes, T. Early Intervention in Bipolar Disorder. *Am. J. Psychiatry* **2018**, *175*, 411–426. [[CrossRef](#)]
27. Bowie, C.R.; Best, M.W.; Depp, C.; Mausbach, B.T.; Patterson, T.L.; Pulver, A.E.; Harvey, P.D. Cognitive and functional deficits in bipolar disorder and schizophrenia as a function of the presence and history of psychosis. *Bipolar Disord.* **2018**, *20*, 604–613. [[CrossRef](#)]
28. Nehme, E.; Obeid, S.; Hallit, S.; Haddad, C.; Salame, W.; Tahan, F. Impact of psychosis in bipolar disorder during manic episodes. *Int. J. Neurosci.* **2018**, *128*, 1128–1134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Levy, B.; Medina, A.M.; Weiss, R.D. Cognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder with and without psychosis during early remission from an acute mood episode: A comparative longitudinal study. *Compr. Psychiatry* **2013**, *54*, 618–626. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Tohen, M.; Wateraux, C.M.; Tsuang, M.T. Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* **1990**, *47*, 1106–1111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Van Riel, W.G.; Vieta, E.; Martínez-Arán, A.; Haro, J.M.; Bertsch, J.; Reed, C.; Van Os, J. For The Emblem Advisory Board Chronic mania revisited: Factors associated with treatment non-response during prospective follow-up of a large European cohort (EMBLEM). *World J. Biol. Psychiatry* **2008**, *9*, 313–320. [[CrossRef](#)]
32. Carlson, G.A.; Kotov, R.; Chang, S.-W.; Ruggero, C.; Bromet, E.J. Early determinants of four-year clinical outcomes in bipolar disorder with psychosis. *Bipolar Disord.* **2012**, *14*, 19–30. [[CrossRef](#)]
33. Bora, E.; Yücel, M.; Pantelis, C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J. Affect. Disord.* **2010**, *127*, 1–9. [[CrossRef](#)]

34. Sánchez-Morla, E.M.; López-Villarreal, A.; Jiménez-López, E.; Aparicio, A.I.; Martínez-Vizcaíno, V.; Roberto, R.-J.; Vieta, E.; Santos, J.-L. Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: A 5-year follow-up study. *Psychol. Med.* **2018**, *49*, 1299–1307. [[CrossRef](#)]
35. Jiménez-López, E.; Sánchez-Morla, E.M.; Aparicio, A.I.; López-Villarreal, A.; Martínez-Vizcaíno, V.; Rodríguez-Jimenez, R.; Vieta, E.; Santos, J.L. Psychosocial functioning in patients with psychotic and non-psychotic bipolar I disorder. A comparative study with individuals with schizophrenia. *J. Affect. Disord.* **2018**, *229*, 177–185. [[CrossRef](#)]
36. Goldberg, J.F.; Harrow, M.; Grossman, L.S. Course and outcome in bipolar affective disorder: A longitudinal follow-up study. *Am. J. Psychiatry* **1995**, *152*, 379–384.
37. Burton, C.Z.; Ryan, K.A.; Kamali, M.; Marshall, D.F.; Harrington, G.; McInnis, M.G.; Tso, I.F. Psychosis in bipolar disorder: Does it represent a more “severe” illness? *Bipolar Disord.* **2018**, *20*, 18–26. [[CrossRef](#)]
38. Tost, H.; Ruf, M.; Schmä, C.; Schulze, T.G.; Knorr, C.; Vollmert, C.; Bößhenz, K.; Ende, G.; Meyer-Lindenberg, A.; Henn, F.A.; et al. Prefrontal-temporal gray matter deficits in bipolar disorder patients with persecutory delusions. *J. Affect. Disord.* **2010**, *120*, 54–61. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Geddes, J.R.; Goodwin, G.M.; Rendell, J.; Azorin, J.-M.; Cipriani, A.; Ostacher, M.J.; Morriss, R.; Alder, N.; Juszczak, E. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): A randomised open-label trial. *Lancet* **2010**, *375*, 385–395. [[PubMed](#)]
40. Popovic, D.; Reinares, M.; Goikolea, J.M.; Bonnín, C.M.; Gonzalez-Pinto, A.; Vieta, E. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2012**, *22*, 339–346. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Grande, I.; Berk, M.; Birmaher, B.; Vieta, E. Bipolar disorder. *Lancet* **2016**, *387*, 1561–1572. [[CrossRef](#)]
42. Colom, F.; Vieta, E.; Martínez-Arán, A.; Reinares, M.; Goikolea, J.M.; Benabarre, A.; Torrent, C.; Comes, M.; Corbella, B.; Parramon, G.; et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch. Gen. Psychiatry* **2003**, *60*, 402–407. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Reinares, M.; Sánchez-Moreno, J.; Fountoulakis, K.N. Psychosocial interventions in bipolar disorder: What, for whom, and when. *J. Affect. Disord.* **2014**, *156*, 46–55. [[CrossRef](#)]
44. Bonnín, C.M.; Martínez-Arán, A.; Torrent, C.; Pacchiarotti, I.; Rosa, A.R.; Franco, C.; Murru, A.; Sánchez-Moreno, J.; Vieta, E. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *J. Affect. Disord.* **2010**, *121*, 156–160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Bonnín, C.M.; Sánchez-Moreno, J.; Martínez-Arán, A.; Solé, B.; Reinares, M.; Rosa, A.R.; Goikolea, J.M.; Benabarre, A.; Ayuso-Mateos, J.L.; Ferrer, M.; et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: Impact on neurocognition, quality of life and disability. *J. Affect. Disord.* **2012**, *136*, 650–659. [[CrossRef](#)]
46. Murru, A.; Pacchiarotti, I.; Verdolini, N.; Reinares, M.; Torrent, C.; Geoffroy, P.-A.; Bellivier, F.; Llorca, P.-M.; Vieta, E.; Samalin, L. Modifiable and non-modifiable factors associated with functional impairment during the inter-episodic periods of bipolar disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2017**, *268*, 749–755. [[CrossRef](#)]
47. Gitlin, M.J.; Mintz, J.; Sokolski, K.; Hammen, C.; Altshuler, L.L. Subsyndromal depressive symptoms after symptomatic recovery from mania are associated with delayed functional recovery. *J. Clin. Psychiatry* **2011**, *72*, 692–697. [[CrossRef](#)]
48. Samalin, L.; Boyer, L.; Murru, A.; Pacchiarotti, I.; Reinares, M.; Bonnín, C.M.; Torrent, C.; Verdolini, N.; Pancheri, C.; de Chazeron, I.; et al. Residual depressive symptoms, sleep disturbance and perceived cognitive impairment as determinants of functioning in patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* **2017**, *210*, 280–286. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Samalin, L.; de Chazeron, I.; Vieta, E.; Bellivier, F.; Llorca, P.-M. Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* **2016**, *18*, 164–173. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Gitlin, M.J.; Miklowitz, D.J. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment. *J. Affect. Disord.* **2017**, *209*, 147–154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Reinares, M.; Papachristou, E.; Harvey, P.; Mar Bonnín, C.; Sánchez-Moreno, J.; Torrent, C.; Ayuso-Mateos, J.L.; Ploubidis, G.B.; Vieta, E.; Frangou, S. Towards a clinical staging for bipolar disorder: Defining patient subtypes based on functional outcome. *J. Affect. Disord.* **2013**, *144*, 65–71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

52. Soni, A.; Singh, P.; Shah, R.; Bagotia, S. Impact of Cognition and Clinical Factors on Functional Outcome in Patients with Bipolar Disorder. *East Asian Arch. Psychiatry* **2017**, *27*, 26–34. [[PubMed](#)]
53. Best, M.W.; Bowie, C.R.; Naiberg, M.R.; Newton, D.F.; Goldstein, B.I. Neurocognition and psychosocial functioning in adolescents with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* **2017**, *207*, 406–412. [[CrossRef](#)]
54. Judd, L.L.; Akiskal, H.S.; Schettler, P.J.; Endicott, J.; Leon, A.C.; Solomon, D.A.; Coryell, W.; Maser, J.D.; Keller, M.B. Psychosocial Disability in the Course of Bipolar I and II Disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* **2005**, *62*, 1322–1330. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Radua, J.; Grunze, H.; Amann, B.L. Meta-Analysis of the Risk of Subsequent Mood Episodes in Bipolar Disorder. *Psychother. Psychosom.* **2017**, *86*, 90–98. [[CrossRef](#)]
56. Weinstock, L.M.; Miller, I.W. Psychosocial predictors of mood symptoms 1 year after acute phase treatment of bipolar I disorder. *Compr. Psychiatry* **2010**, *51*, 497–503. [[CrossRef](#)]
57. Jiménez, E.; Arias, B.; Mitjans, M.; Goikolea, J.M.; Ruiz, V.; Brat, M.; Sáiz, P.A.; García-Portilla, M.P.; Burón, P.; Bobes, J.; et al. Clinical features, impulsivity, temperament and functioning and their role in suicidality in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* **2016**, *133*, 266–276. [[CrossRef](#)]
58. Michalak, E.E.; Yatham, L.N.; Lam, R.W. Quality of life in bipolar disorder: A review of the literature. *Health Qual. Life Outcomes* **2005**, *3*, 72. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Vieta, E.; Garriga, M. Adjunctive antidepressants in bipolar depression. *Lancet Psychiatry* **2016**, *3*, 1095–1096. [[CrossRef](#)]
60. Pacchiarotti, I.; Bond, D.J.; Baldessarini, R.J.; Nolen, W.A.; Grunze, H.; Licht, R.W.; Post, R.M.; Berk, M.; Goodwin, G.M.; Sachs, G.S.; et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force Report on Antidepressant Use in Bipolar Disorders. *Am. J. Psychiatry* **2013**, *170*, 1249–1262. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Garriga, M.; Solé, E.; González-Pinto, A.; Selva-Vera, G.; Arranz, B.; Amann, B.L.; Saiz-Ruiz, J.; Pérez-Blanco, J.; Vieta, E. Efficacy of quetiapine XR vs. placebo as concomitant treatment to mood stabilizers in the control of subthreshold symptoms of bipolar disorder: Results from a pilot, randomized controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2017**, *27*, 959–969. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Novo, P.; Landin-Romero, R.; Radua, J.; Vicens, V.; Fernandez, I.; Garcia, F.; Pomarol-Clotet, E.; McKenna, P.J.; Shapiro, F.; Amann, B.L. Eye movement desensitization and reprocessing therapy in subsyndromal bipolar patients with a history of traumatic events: A randomized, controlled pilot-study. *Psychiatry Res.* **2014**, *219*, 122–128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Rosa, A.R.; Mercadé, C.; Sánchez-Moreno, J.; Solé, B.; Bonnin, C.D.M.; Torrent, C.; Grande, I.; Sugranyes, G.; Popovic, D.; Salamero, M.; et al. Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). *J. Affect. Disord.* **2013**, *150*, 29–36. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Sylvia, L.G.; Salcedo, S.; Bernstein, E.E.; Baek, J.H.; Nierenberg, A.A.; Deckersbach, T. Nutrition, Exercise, and Wellness Treatment in bipolar disorder: Proof of concept for a consolidated intervention. *Int. J. Bipolar Disord.* **2013**, *1*, 24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Hearing, C.M.; Chang, W.C.; Szuhany, K.L.; Deckersbach, T.; Nierenberg, A.A.; Sylvia, L.G. Physical Exercise for Treatment of Mood Disorders: A Critical Review. *Curr. Behav. Neurosci. Reports* **2016**, *3*, 350–359. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Team Sky. *A Winning Advantage*; Team Sky: Manchester, UK, 2010.
67. Nierenberg, A.A.; Hearing, C.M.; Sande Mathias, I.; Young, L.T.; Sylvia, L.G. Getting to wellness: The potential of the athletic model of marginal gains for the treatment of bipolar disorder. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* **2015**, *49*, 1207–1214. [[CrossRef](#)]
68. Reinares, M.; Martínez-Arán, A.; Vieta, E. *Psychotherapy for Bipolar Disorders: An Integrative Approach*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2019.
69. Bourne, C.; Aydemir, Ö.; Balanzá-Martínez, V.; Bora, E.; Brissos, S.; Cavanagh, J.T.O.; Clark, L.; Cubukcuoglu, Z.; Dias, V.V.; Dittmann, S.; et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: An individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* **2013**, *128*, 149–162. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Tse, S.; Chan, S.; Ng, K.L.; Yatham, L.N. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* **2014**, *16*, 217–229. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

71. Tabarés-Seisdedos, R.; Balanzá-Martínez, V.; Sánchez-Moreno, J.; Martínez-Aran, A.; Salazar-Fraile, J.; Selva-Vera, G.; Rubio, C.; Mata, I.; Gómez-Beneyto, M.; Vieta, E. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J. Affect. Disord.* **2008**, *109*, 286–299. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Bonnín, C.D.M.; González-Pinto, A.; Solé, B.; Reinares, M.; González-Ortega, I.; Alberich, S.; Crespo, J.M.; Salamero, M.; Vieta, E.; Martínez-Arán, A.; et al. Verbal memory as a mediator in the relationship between subthreshold depressive symptoms and functional outcome in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* **2014**, *160*, 50–54. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Martino, D.J.; Marengo, E.; Igoa, A.; Scápola, M.; Ais, E.D.; Perinot, L.; Strejilevich, S.A. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study. *J. Affect. Disord.* **2009**, *116*, 37–42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Mora, E.; Portella, M.J.; Forcada, I.; Vieta, E.; Mur, M. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: A 6-year follow-up study. *Psychol. Med.* **2013**, *43*, 1187–1196. [[CrossRef](#)]
75. Andreou, C.; Bozikas, V.P. The predictive significance of neurocognitive factors for functional outcome in bipolar disorder. *Curr. Opin. Psychiatry* **2013**, *26*, 54–59. [[CrossRef](#)]
76. Dias, V.V.; Brissos, S.; Frey, B.N.; Kapczinski, F. Insight, quality of life and cognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* **2008**, *110*, 75–83. [[CrossRef](#)]
77. Mur, M.; Portella, M.J.; Martínez-Arán, A.; Pifarré, J.; Vieta, E. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: A 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J. Clin. Psychiatry* **2008**, *69*, 712–719. [[CrossRef](#)]
78. Bonnín, C.M.; Torrent, C.; Goikolea, J.M.; Reinares, M.; Solé, B.; Valentí, M.; Sánchez-Moreno, J.; Hidalgo, D.; Tabarés-Seisdedos, R.; Martínez-Arán, A.; et al. The impact of repeated manic episodes and executive dysfunction on work adjustment in bipolar disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2014**, *264*, 247–254. [[CrossRef](#)]
79. O'Donnell, L.A.; Deldin, P.J.; Grogan-Kaylor, A.; McInnis, M.G.; Weintraub, J.; Ryan, K.A.; Himle, J.A. Depression and executive functioning deficits predict poor occupational functioning in a large longitudinal sample with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* **2017**, *215*, 135–142. [[CrossRef](#)]
80. Miguélez-Pan, M.; Pousa, E.; Cobo, J.; Duño, R. Cognitive executive performance influences functional outcome in euthymic type I bipolar disorder outpatients. *Psicothema* **2014**, *26*, 166–173. [[PubMed](#)]
81. Martino, D.J.; Igoa, A.; Marengo, E.; Scápola, M.; Strejilevich, S.A. Neurocognitive Impairments and Their Relationship With Psychosocial Functioning in Euthymic Bipolar II Disorder. *J. Nerv. Ment. Dis.* **2011**, *199*, 459–464. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Sarapas, C.; Shankman, S.A.; Harrow, M.; Faull, R.N. Attention/Processing Speed Prospectively Predicts Social Impairment 18 Years Later in Mood Disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.* **2013**, *201*, 824–827. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Mahmood, Z.; Burton, C.Z.; Vella, L.; Twamley, E.W. Neuropsychological predictors of performance-based measures of functional capacity and social skills in individuals with severe mental illness. *J. Psychiatr. Res.* **2018**, *102*, 201–206. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Martino, D.J.; Strejilevich, S.A.; Scápola, M.; Igoa, A.; Marengo, E.; Ais, E.D.; Perinot, L. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* **2008**, *109*, 149–156. [[CrossRef](#)]
85. Martino, D.J.; Valerio, M.P.; Szmulewicz, A.G.; Strejilevich, S.A. The effect of premorbid intelligence on neurocognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* **2017**, *210*, 226–229. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Mora, E.; Portella, M.J.; Martínez-Alonso, M.; Teres, M.; Forcada, I.; Vieta, E.; Mur, M. The Impact of Obesity on Cognitive Functioning in Euthymic Bipolar Patients. *J. Clin. Psychiatry* **2017**, *78*, e924–e932. [[CrossRef](#)]
87. Forcada, I.; Mur, M.; Mora, E.; Vieta, E.; Bartrés-Faz, D.; Portella, M.J. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2015**, *25*, 214–222. [[CrossRef](#)]
88. Anaya, C.; Torrent, C.; Caballero, F.F.; Vieta, E.; Bonnín, C.d.M.; Ayuso-Mateos, J.L.; CIBERSAM Functional Remediation Group. Cognitive reserve in bipolar disorder: Relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr. Scand.* **2016**, *133*, 386–398. [[CrossRef](#)]



89. Amoretti, S.; Bernardo, M.; Bonnin, C.M.; Bioque, M.; Cabrera, B.; Mezquida, G.; Solé, B.; Vieta, E.; Torrent, C. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2016**, *26*, 1638–1648. [[CrossRef](#)]
90. Solé, B.; Jiménez, E.; Torrent, C.; Reinares, M.; Bonnin, C.d.M.; Torres, I.; Varo, C.; Grande, C.d.M.; Valls, E.; Salagre, E.; et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2017**, *20*, 670–680. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
91. Bonnín, C.D.M.; Reinares, M.; Martínez-Arán, A.; Jiménez, E.; Sánchez-Moreno, J.; Solé, B.; Montejo, L.; Vieta, E. Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients With Bipolar Disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2019**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
92. Yatham, L.N.; Torres, I.J.; Malhi, G.S.; Frangou, S.; Glahn, D.C.; Bearden, C.E.; Burdick, K.E.; Martínez-Arán, A.; Dittmann, S.; Goldberg, J.F.; et al. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord.* **2010**, *12*, 351–363. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Miskowiak, K.; Burdick, K.; Martinez-Aran, A.; Bonnin, C.; Bowie, C.; Carvalho, A.; Gallagher, P.; Lafer, B.; López-Jaramillo, C.; Sumiyoshi, T.; et al. Methodological recommendations for cognition trials in bipolar disorder by the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force. *Bipolar Disord.* **2017**, *19*, 614–626. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

#### **Estudio 4**

**Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Vieta E.** Treatment of Functional Impairment in Patients with Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2017 Jan;19(1):3. doi: 10.1007/s11920-017-0752-3. PMID: 28097635.



# Treatment of Functional Impairment in Patients with Bipolar Disorder

Jose Sanchez-Moreno<sup>1</sup> · Anabel Martinez-Aran<sup>1</sup> · Eduard Vieta<sup>1</sup>

Published online: 17 January 2017  
© Springer Science+Business Media New York 2017

**Abstract** Traditionally, functional impairment has received little attention in bipolar disorder, despite the fact that many patients experience significant impairments in daily life. In the last decade, research has changed its focus from clinical remission to functional recovery in bipolar patients as a priority. A literature review of this topic will allow us provide an overview of the relevance of functional impairment as well as the potential factors that can predict or contribute to low functioning in bipolar disorder (BD). Treatment approaches should consider not only euthymia as a goal but also cognitive and functional improvement of patients with such a complex disorder. Functional remediation and psychoeducation among psychological interventions may help to enhance functioning. The combination of cognitive enhancers and cognitive/functional remediation programs may help in improving cognitive and functional impairments. Early interventions are essential to prevent cognitive deficits and disability.

**Keywords** Bipolar disorder · Functional impairment · Treatment · Neurocognitive impairment · Functional remediation · Psychoeducation

## Introduction

Bipolar disorder (BD) is a highly prevalent [1, 2] and disabling illness [3–5, 6••]. Patients with bipolar disorder may experience significant impairments in general functioning and a reduction in quality of life despite euthymia and adequate treatment [7–11]. There is a substantial gap between clinical and functional recovery in patients with bipolar disorder, which leads to the need for improving assessment of functioning as well as investigating on efficacious pharmacological and psychosocial interventions to achieve functional recovery. WHO's World Mental Health surveys has ranked BD as the illness with the second greatest effect on days out of role [12]. BD affects mainly the economically active population, which represents high costs to society [13].

Functional impairment involves multiple areas or domains such as independent living, occupational and educational achievement, ability to establish interpersonal relationships and engage romantic life, and recreational ability [14–16]. Variability in functioning associated with bipolar disorder appears to be high, and disability may be observed even after a first episode of bipolar disorder. A longitudinal study of patients participating in the McLean-Harvard First Episode Project showed that, 2 years after a first hospitalization, 43% of patients were considered recovered while 57% showed variable functional impairment [17]. In the same line, 62% of patients with multiple episodes enrolled in a longitudinal follow-up by the Stanley Foundation Bipolar Network reported moderate to severe functional deficits [18]. Moreover, in the EMBLEM study, nearly 3500 patients with mania were

---

This article is part of the Topical Collection on *Bipolar Disorders*

✉ Eduard Vieta  
evieta@clinic.ub.es

Jose Sanchez-Moreno  
jsanche1@clinic.ub.es

Anabel Martinez-Aran  
amartiar@clinic.ub.es

<sup>1</sup> Bipolar Disorder Unit. Hospital Clinic, Clinical Institute of Neurosciences, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain

enrolled and functional impairment was assessed. The clinician was asked to rate the patient's impairment in work activities over the previous year, and 68% of patients were found to show high work impairment, with moderate to severe difficulties, including 21% of patients who were unable to work [19].

Huge efforts have been done on examining the potential predictors of functional outcome in the last years, but there is still a long way to establish which would be the best predictors for functional impairment. High variability in functioning may derive from a wide range of factors, such as sociodemographic, clinical, pharmacological, and neurocognitive variables, which have been associated with functional outcome [15]. However, more research is required to determine the weight of these factors, since data are still inconclusive, in spite of the amount of recent studies. Moreover, studying the factors related to functional outcome is relevant since it could help to elucidate potential targets for both pharmacological and psychological treatments [20].

In this review, we discuss the factors influencing functional outcome in BD, the relevance of an adequate assessment of functioning, and, finally, the pharmacological and non-pharmacological interventions that may enhance functioning in patients with BD.

### Factors Influencing Functioning in Bipolar Disorder

Significant heterogeneity in functional outcome has been found not only in bipolar disorder but also in other severe psychiatric disorders. Variability in functioning can be captured by at least two dimensions representing clinical severity and cognitive impairment [21]. With regard to clinical factors, the presence of persistent subsyndromal symptoms, and especially residual depressive symptoms, has been reported as the strongest predictor of psychosocial functioning and this constitutes one of the most replicated findings in previous literature [5, 15, 21, 22–24, 25]. Other clinical factors that could be related to functional impairment are episode density, history of psychosis, number of admissions, and psychiatric comorbidities [15, 21, 26, 27]. Nevertheless, clinical variables may account for up to 60% of variance in outcome [28] despite neither symptomatic nor syndromal remission necessarily lead to functional enhancement [29]. In a 6-month follow-up study, including syndromic and subsyndromic patients, Rosa et al. [8] reported that patients without functional recovery were older, had more number of previous episodes, and more years of illness duration. Bonnin et al. [25] also suggested that the effective prevention of depressive episodes may be crucial to prevent further disability, in the same way that early treatment of psychotic symptoms is important to avoid the progression and further worsening of the manic episode. Moreover, life-time cannabis or other substance abuse as well as poor premorbid adjustment

and negative symptoms have been considered predictors of low functioning in bipolar disorder [30].

There is a consensus in the literature that cognitive deficits have an adverse impact on functional outcome in schizophrenia and, to a lesser degree, in bipolar disorder [31, 32]. Verbal memory and executive functions may be considered other important determinants of functioning [5, 21, 25, 33, 34]. Verbal intelligence and inhibitory control were the cognitive predictors of “good” and “poor” functional outcome subtypes of BD in a recent study [21]. The contribution of intellectual ability to the functional outcome has been previously reported by other authors [35, 36] and, in view of results, probably cognitive reserve plays an important role in the functioning of patients with BD [37, 38] but still requires further research. Higher cognitive research was associated with better cognitive functioning and better psychosocial functioning [38]. Moreover, inhibitory control was another cognitive variable that differentiated between good and poor outcome [21]. Deficits in response inhibition are related to executive function impairment, linked to ventrolateral prefrontal cortex dysfunction, which would be the most consistent brain functional abnormality reported in BD patients compared to healthy subjects. Studies by our team and others suggest that verbal memory represents a core deficit of the illness and has been linked to functional outcome as one of the best predictors of functioning [25, 33, 34]. Actually, Bonnin et al. [25] confirmed previous findings suggesting the disabling role of subthreshold depressive symptoms and verbal memory impairment on functional outcome in BD. Verbal memory acted as a mediator in the relationship of subthreshold depressive symptoms predicting the functional outcome. In previous literature, verbal memory was one of the most consistent factors predicting functional outcome [5, 33, 34], suggesting that difficulties in the long-term recovery of the information may predict social and occupational functioning.

More recently, a study including reasonably large samples of patients with schizophrenia and bipolar disorder aiming at understanding the link between cognition and functional capacity in both disorders suggested that the relationship between cognitive function and functional capacity was relatively weak, at least in those patients without cognitive deficits or with mild deficits, even after controlling for markers of cognitive reserve and clinical symptoms [32]. These discrepancies in literature research may be due to the high variability in both cognitive and functional outcomes, so it is mandatory to determine how deficits in cognitive functioning relate to functional disability in people with severe mental illnesses. This is of great interest since a differential relationship on treatment outcome seems to exist as a result of the association between cognition and functioning. One of the main contributions of Moore et al. [32] is that the relationship between functional capacity and cognition in patients with schizophrenia and bipolar disorder may be best understood in the context of

quadratic relationships rather than the wide held current practice to capture this cognitive/functional link using linear models. These authors showed that the correlation between cognition and functional capacity was significantly weaker among patients with cognition within the normal range or the mild impairment range than among those with moderate-severe cognitive impairment.

Probably, there are other factors that may be related to functioning and disability that have been understudied. Some contextual (personal and environmental) factors including dysfunctional attitudes, motivation, resilience, self-efficacy, or poor perceived social support may be influencing the functional outcome [27, 32••]. In this regard, new constructs (e.g., social cognition) are being taken into account in order to explain this complex relationship between neurocognition, clinical variables, and functioning.

The factors associated with functioning vary among studies and have been difficult to replicate, firstly, because of the use of different instruments to assess functional outcome; secondly, in most studies cognitive function was not routinely or scarcely examined and, finally, probably because clinical variables have been thought to impact functioning more than cognition [26].

### The Relevance of Measuring Cognition and Functioning

The definition and assessment of functioning is complex due to the multidimensionality of its nature. Since the relationship between improvement in specific neurocognitive tasks and the functional outcomes is not well established, the inclusion of measures to assess functioning as a primary outcome of pharmacological and non-pharmacological interventions in the context of clinical trials should be taken into consideration. The use of specific neurocognitive measures are required to establish the efficacy of cognitive enhancers or cognitive remediation, for instance. In the same line, the use of instruments measuring functioning and disability (Table 1) are needed to assess the efficacy of interventions combining pharmacological and psychological strategies in new trial designs [31].

**Table 1** Some instruments to assess functioning

- Global Assessment of Functioning (GAF)
- Functioning Assessment Short Test (FAST)
- The clinician-rated longitudinal Interval follow-up Evaluation-Range of Impaired Functioning (LIFE-RIFT)
- World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS-2)
- Sheehan Disability Scale (SDS)
- Social Functioning Scale (SFS)
- Life Functioning Questionnaire (LFQ)
- USCD Performance-Based Skills Assessment, Brief versión (UPSA-B)

The first studies examining the relationship between cognition and functioning in bipolar disorder tended to use the GAF as the most commonly used instrument to assess functionality, but one of the main disadvantages is that it does not provide information on different domains of functioning and symptoms and functioning are mixed. Most trials on pharmacological treatments measuring functional improvement use the Sheehan disability scale (SDS) validated for use in bipolar disorder [39], generally as a secondary outcome.

The Barcelona Bipolar Disorders Program developed a scale, the *Functioning Assessment Short Test* (FAST) [40], to examine psychosocial functioning in patients with bipolar disorder due to the need to create a specific instrument to capture functioning in this population for both clinical practice and research, providing a total score and information on specific domains (autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships, and leisure). This test constitutes a measure of real-world functioning, whereas there are other instruments, such as the UPSA-B [41], that are considered measures of functional capacity.

A new and integrative approach to the understanding of recovery is currently necessary, addressing not only functioning but also quality of life and well-being, to cover the patient's perspective within the goals of treatment, with focus on care planning and optimization of personalized treatment.

### Treatment of Cognitive and Functional Impairment: from Medication to Psychosocial Interventions, Better Combined

Nowadays, cognitive deficits are recognized as a rate-limiting factor in functional recovery among individuals with bipolar disorder. One of the main aims is to restore cognition and functioning, so that to get this goal, there are several steps that should be taken into account (Table 2).

After achieving clinical remission, it will be necessary to treat those subclinical symptoms that may also impact

**Table 2** How to restore cognition and functioning in bipolar disorder

- Achieving remission after acute episodes
- Treating sub-threshold depression
- Treating comorbidities
- Rational use of drugs
- Physical exercise
- Prescribing cognitive enhancers
- Implementing cognitive and functional remediation
- Preventing cognitive impairment
  - Effective pharmacotherapy for relapse prevention
  - Psychoeducation
  - Healthy habits (diet, exercise, sleep, non smoking)
  - Enhancing cognitive reserve

cognition and functioning. The treatment of some comorbidities affecting cognitive functioning will be also needed and clinicians should keep in mind a rational use of drugs in order to minimize the potential influence of specific medications on cognition. Nevertheless, despite the heavy impact of cognitive impairment in the life of bipolar patients, research on pharmacological and non-pharmacological treatments to restore cognition and functioning in bipolar disorder is still in its earlier stages and, unfortunately, treatment options for these deficits are limited. One of the main goals should be to promote the prevention of cognitive impairment through cognitive reserve enhancement, especially in the early stages of the illness [20].

With regard to pharmacological interventions focused on the treatment of cognitive impairment in bipolar disorder, some cholinesterase inhibitors have been proved (galantamine, donepezil), with some limited evidence and a lack of well-designed studies [42]. Other agents, such as NMDA glutamate receptor antagonists (e.g., memantine) or mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, may have a potential role in the treatment of cognitive deficits although its side-effect profile limits its clinical routine use [43••]. Other strategies that have been considered include intranasal insulin showing improvement in executive function or pramipexole as an augmentation strategy (dopaminergic agonist) with no high effects on cognition, just some cognitive improvement for patients without residual mood symptoms [44]. Antioxidants as *N*-acetyl cysteine without positive effects and EPO with some improvements in attention and executive functions [45] are some of the still limited reported findings.

Meanwhile, other promising drugs with potential pro-cognitive effects are being investigated, including D-cycloserine, L-carnosine, modafinil, lurasidone, vortioxetine or ketamine [46•]. Caffeine, Omega-3 fatty acids and some herbal agents (e.g., extract of *Withania somnifera*) have yielded inconclusive results.

Randomized controlled trials focused on the impact of pharmacological treatments on the functional recovery of patients with bipolar disorder are very scant. Rajagopalan et al. [47•] showed significant improvement in functioning among patients with bipolar depression on lurasidone monotherapy compared to placebo, and this improvement was largely mediated through a reduction in depression symptoms. However, lurasidone had a medium and statistically significant independent direct effect in improving functioning measured using the Sheehan disability scale (SDS). Vortioxetine has shown some advantage as well over other compounds regarding cognitive outcomes in major depression [48], but these findings have to be confirmed in further studies.

With respect to non-pharmacological interventions addressed at restoring cognition and functioning, research is scant with a recent meta-analysis suggesting benefits of cognitive remediation in mood disorders, similar to those found in schizophrenia [49]. First of all, functional improvement may

be achieved through effective prophylaxis from the very first stages of BD. Early measures should include mood-stabilizing agents and standard psychological treatments such as psychoeducation [50, 51]. Nevertheless, to our knowledge, the first study focused on the improvement of cognitive and functional impairment was an open-trial using a program called Cognitive Rehabilitation [52]. The authors showed some improvement of subsyndromal depressive symptoms and occupational functioning in a small sample of 18 patients with bipolar disorder who received 14 sessions of cognitive remediation. Moreover, changes in executive function accounted, in part, for the improvements in occupational functioning.

The first multicenter, randomized controlled trial (RCT) focused on the functional improvement as the main outcome was based on Functional Remediation [53, 54••]. The Functional Remediation (FR) Program was created with the aim of enhancing functioning in bipolar patients with functional impairment. During the 21 weekly group sessions, patients are trained on the use of cognitive strategies related to attention, memory, and executive functions for coping with challenges and difficulties of daily life in order to improve functional outcome. The efficacy of FR was proven in this RCT (Clinicaltrials.gov: NCT01370668) with the participation of 10 CIBERSAM Spanish sites and a total sample of 239 bipolar patients. To be enrolled in the study, patients had to be euthymic and to present “moderate to severe” functional difficulties assessed by means of the FAST with scores higher or equal to 18 points. It included three parallel arms (1:1:1) to evaluate the efficacy of FR as an add-on therapy compared with psychoeducation and TAU in bipolar disorder. The primary outcome variable in this study was functional improvement measured as the mean change in the FAST scale from baseline to endpoint. Just after finishing intervention, at 6-month follow-up after baseline, the functional remediation group showed an improved functional outcome when compared with the TAU group, especially noted in occupational and interpersonal functioning [54••]. Moreover, in those participants showing significant cognitive impairment, FR was effective not only at improving psychosocial functioning, but also at enhancing verbal memory, supporting the notion that neurocognitive enhancement is an active ingredient of FR [55••]. Hence, when we focused on patients with bipolar II disorder (BPII), FR seemed to be effective not only in improving the overall functional outcome in BPII patients but also in reducing subsyndromal depressive symptoms [56]. Finally, improvement in psychosocial functioning was maintained after a 1-year follow-up in patients with bipolar disorder receiving FR, with a significant enhancement of autonomy and verbal memory [55••]. Patients included in this study were chronic, with an average age of 40 years. Probably, younger patients, earlier in the course of the illness, may have greater potential for cognitive and functional improvement.



Recently, another randomized trial evaluated the effects of cognitive remediation (12 group sessions with 30 min of cognitive training computer-based) in 46 BP in full or partial remission with persistent cognitive difficulties, showing no positive effects on cognition and functioning [57]. In this line, a pilot study of a combined group and individual functional remediation program carried out in a small sample of 12 BP, reported significant treatment effect for FAST total as well as for autonomy and occupational functioning domains [58]. Finally, a RCT has been registered and is ongoing, but results are not still available. It includes Internet-based Cognitive Remediation treatment + Face-to-face “bridging” sessions to improve access to training, especially for patients who are even partially engaged in work/school roles, and to generalize the effect of CR to daily functioning [59].

With regard to studies focused on the improvement of functional impairment, not on cognition, Bauer et al. [60] found that collaborative care, a psychosocial intervention based on the patient, provider and systems aspects of care, showed a positive effect in the long term.

Other forms of enhancing cognition and functioning including education and physical exercise should be promoted [61]. Studies combining pharmacological compounds with cognitive remediation may be feasible in clinical trials [62]. Finally, enhancing cognitive reserve would be helpful to prevent the impact of cognitive dysfunctions on functional outcome, especially in the earlier stages of bipolar disorder.

In the near future, innovative therapies such as transcranial magnetic stimulation could help to modulate neuroplasticity processes in bipolar depression. Metacognitive skills will be probably included as one of the main compounds or ingredients of cognitive and functional remediation programs, similarly as occurs in schizophrenia [63••]. Further research is warranted to identify the key ingredients of cognitive and functional remediation, to evaluate the duration of effects of interventions and, finally, to determine the predictors of response.

## Conclusions

Reducing the impact of BD on a person’s functioning is critical to improving that person’s well-being and to reducing costs and burdens to society. Studying the factors associated with functional impairment is relevant to elucidate potential targets for both pharmacological and psychological treatments. Despite the negative impact of cognitive impairment on the functioning of patients with bipolar disorder, there are no approved pharmacological agents for the management of cognitive deficits among

these patients. Several agents with potential pro-cognitive effects have been tested (cholinesterase inhibitors, dopaminergic agonists, glucocorticoids antagonists), among others, some of them with promising results but, up to now, none of them with enough evidence to be approved as a cognitive enhancer. Meanwhile, other drugs with potential pro-cognitive effects are being tested.

Regarding non-pharmacological interventions, psychoeducation as well as educating patients in healthy lifestyle, including exercise and eating habits may also help to improve functioning, especially in the early stages. Functional Remediation has proven its efficacy improving verbal memory and the general functioning of bipolar patients, with small but sustained effect at a 1-year follow-up, enhancing their autonomy.

Next steps on research are being done regarding the enhancement of cognitive reserve to prevent the impact of cognitive deficits on functional impairment, as well as combined pharmacological and psychological interventions tailored to each stage of the illness, emphasizing personalized management. The combination of pro-cognitive enhancers and cognitive/functional remediation programs together with psychosocial interventions are needed to prevent cognitive and functional impairments. In the near future, the development of interventions that aim at preventing cognitive and functional impairment in the early stages of the illness are needed.

**Acknowledgements** The authors thank the support of the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, (PI 11/00637, PI12/00912) integrated into the Plan Nacional de I + D + I y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), CIBERSAM, the Secretaria d’Universitats i Recerca del Departament d’Economia i Coneixement (2014\_SGR\_398) and the 2013 NARSAD, Independent Investigator Grant from the Brain & Behavior Research Foundation.

## Compliance with Ethical Standards

**Conflict of Interest** Jose Sanchez-Moreno declares no conflict of interest.

Anabel Martínez-Aran has served as speaker or advisor for Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Lundbeck, and Pfizer.

Eduard Vieta has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker for the following entities: AB-Biotics, Actavis, Allergan, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, Telefónica, the Brain and Behaviour Foundation, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Seventh European Framework Programme (ENBREC), and the Stanley Medical Research Institute.

**Human and Animal Rights and Informed Consent** This article does not contain any studies with human or animal subjects performed by any of the authors.



## References

Papers of particular interest, published recently, have been highlighted as:

- Of importance
- Of major importance

1. Catalá-López F, Gènova-Maleras R, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. The increasing burden of mental and neurological disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(11):1337–9.
2. Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:241–51.
3. Rosa AR, Franco C, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, et al. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychother Psychosom*. 2008;77(6):390–2.
4. Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord*. 2009;11(4):401–9.
5. Bonnin CM, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Sole B, Reinares M, Rosa AR, et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord*. 2012;136(3):650–59.
6. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387(10027):1561–72. **Current knowledge about research and future directions on bipolar disorder.**
7. Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:72.
8. Rosa AR, Reinares M, Amann B, Popovic D, Franco C, Comes M, et al. Six-month functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program. *Bipolar Disord*. 2011;13(7–8):679–86.
9. Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnin CM, Sole B, Franco C, et al. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value Health*. 2010;13(8):984–8.
10. Moreno C, Hasin DS, Arango C, Oquendo MA, Vieta E, Liu S, et al. Depression in bipolar disorder versus major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Bipolar Disord*. 2012;14(3):271–82.
11. van der Voort TY, Seldenrijk A, van Meijel B, Goossens PJ, Beekman AT, Penninx BW, et al. Functional versus syndromal recovery in patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(6):e809–14.
12. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün TB, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry*. 2011;16(12):1234–4.
13. Grande I, Goikolea JM, de Dios C, González-Pinto A, Montes JM, Saiz-Ruiz J, et al. Occupational disability in bipolar disorder: analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(5):403–11.
14. Zarate Jr CA, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q*. 2000;71(4):309–29.
15. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom*. 2009;78(5):285–97.
16. Rosa AR, González-Ortega I, González-Pinto A, Echeburúa E, Comes M, Martínez-Aran A, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(4):335–41.
17. Tohen M, Zarate Jr CA, Hennen J, Khalsa HM, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry*. 2003;160(12):2099–107.
18. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord*. 2001;67(1–3):45–59.
19. Goetz I, Tohen M, Reed C, Lorenzo M, Vieta E, EMBLEM Advisory Board. Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disord*. 2007;9(1–2):45–52.
20. Vieta E. The bipolar maze: a roadmap through translational psychopathology. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(5):323–7.
21. Reinares M, Papachristou E, Harvey P, et al. Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disord*. 2013;144(1–2):65–71. **This study shows the first empirically derived staging classification of bipolar disorder based on illness severity and cognitive function dimensions.**
22. Bonnin CM, Martinez-Aran A, Torrent C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord*. 2010;121(1–2):156–60.
23. Bowie CR, Depp C, McGrath JA, Wolyniec P, Mausbach BT, Thornquist MH, et al. Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: a comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167(9):1116–24.
24. Streljevic SA, Martino DJ, Murru A, Teitelbaum J, Fassi G, Marengo E, et al. Mood instability and functional recovery in bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(3):194–202.
25. Bonnin CM, Gonzalez-Pinto A, Sole B, Reinares M, Gonzalez-Ortega I, Alberich S, et al. Verbal memory as a mediator in the relationship between subthreshold depressive symptoms and functional outcome in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014;160:50–4. **This study demonstrates the role of verbal memory as a mediator of the relationship of subthreshold symptoms predicting the functional outcome.**
26. Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 2007;9(1–2):183–96.
27. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Gadelrab HF, Cabello M, Torrent C, Bonnin Cdel M, et al. The role and impact of contextual factors on functioning in patients with bipolar disorder. *Disabil Rehabil*. 2010;32 Suppl 1:S94–S104.
28. Gyulai L, Bauer MS, Marangell LB, Dennehy EB, Thase ME, Otto MW, et al. Correlates of functioning in bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2008;41(4):51–64.
29. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2009;11(5):453–73.
30. Gade K, Malzahn D, Anderson-Schmidt H, Strohmaier J, Meier S, Frank J, et al. Functional outcome in major psychiatric disorders and associated clinical and psychosocial variables: a potential cross-diagnostic phenotype for further genetic investigations? *World J Biol Psychiatry*. 2015;16(4):237–48. **This study demonstrates the relevance of functional outcome in major psychiatric disorders.**
31. Martinez-Aran A, Vieta E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):151–7.
32. Moore RC, Harmell AL, Harvey PD, Bowie CR, Depp CA, Pulver AE, et al. Improving the understanding of the link between cognition and functional capacity in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2015;169(1–3):121–7. **This study demonstrates**

- the complex relationship between cognitive and functional impairments in schizophrenia and bipolar disorder.**
33. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*. 2004;6:224–32.
  34. Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord*. 2007;9(1–2):103–13.
  35. Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;109(1–2):149–56.
  36. Forcada I, Papachristou E, Mur M, Christodoulou T, Jogia J, Reichenberg A, et al. The impact of general intellectual ability and white matter volume on the functional outcome of patients with Bipolar Disorder and their relatives. *J Affect Disord*. 2011;130(3):413–20.
  37. Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):214–22. **This study demonstrates the relevance of cognitive reserve on the functional outcome in bipolar disorder.**
  38. Anaya C, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Bonnin CD, Ayuso-Mateos JL. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133(5):386–98. **This study demonstrates the relationship between cognitive reserve, cognitive impairment and functional outcome in bipolar disorder.**
  39. Arbuckle R, Frye MA, Brecher M, Paulsson B, Rajagopalan K, Palmer S, et al. The psychometric validation of the Sheehan Disability Scale (SDS) in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2009;165(1–2):163–74.
  40. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007;3:5.
  41. Mausbach BT, Harvey PD, Goldman SR, Jeste DV, Patterson TL. Development of a brief scale of everyday functioning in persons with serious mental illness. *Schizophr Bull*. 2007;33(6):1364–72.
  42. Ghaemi SN, Gilmer WS, Dunn RT, Hanlon RE, Kemp DE, Bauer AD, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of galantamine to improve cognitive dysfunction in minimally symptomatic bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(3):291–5.
  43. Sanches M, Bauer IE, Galvez JF, Zunta-Soares GB, Soares JC. The management of cognitive impairment in bipolar disorder: current status and perspectives. *Am J Ther*. 2015;22(6):477–86. **This study reviews mainly the pharmacological treatments for cognitive impairment in bipolar disorder.**
  44. Burdick KE, Braga RJ, Nnadi CU, Shaya Y, Stearns WH, Malhotra AK. Placebo-controlled adjunctive trial of pramipexole in patients with bipolar disorder: targeting cognitive dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(1):103–12.
  45. Miskowiak KW, Vinberg M, Glerup L, Paulson OB, Knudsen GM, Ehrenreich H, et al. Neural correlates of improved executive function following erythropoietin treatment in mood disorders. *Psychol Med*. 2016;46(8):1679–91.
  46. Solé B, Bonnin CM, Mayoral M, Amann BL, Torres I, González-Pinto A, et al. Functional remediation for patients with bipolar II disorder: improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):257–64. **This study demonstrates the efficacy of functional remediation in patients with bipolar II disorder at improving functioning.**
  47. Rajagopalan K, Bacci ED, Ng-Mak D, Wyrwich K, Pikalov A, Loebel A. Effects on health-related quality of life in patients treated with lurasidone for bipolar depression: results from two placebo controlled bipolar depression trials. *BMC Psychiatry*. 2016;16:157. **This study demonstrates improvements in functioning of patients with bipolar depression treated with lurasidone.**
  48. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(10):1557–67.
  49. Anaya C, Martínez-Arán A, Ayuso-Mateos JL, Wykes T, Vieta E, Scott J. A systematic review of cognitive remediation for schizo-affective and affective disorders. *J Affect Disord*. 2012;142(1–3):13–2.
  50. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(4):402–7.
  51. Bonnin CM, Torrent C, Vieta E, Martínez-Arán A. Restoring functioning in bipolar disorder: functional remediation. *Harv Rev Psychiatry*. 2014;22(6):326–30.
  52. Deckersbach T, Nierenberg AA, Kessler R, et al. Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: an open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neurosci Ther*. 2010;16:298–307.
  53. Martínez-Arán A, Torrent C, Solé B, Bonnin CM, Rosa AR, Sánchez-Moreno J, et al. Functional remediation for bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2011;7:112–6.
  54. Torrent C, Bonnin Cdel M, Martínez-Arán A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*. 2013;170(8):852–9. **This study demonstrates the efficacy of a novel adjunctive intervention for bipolar disorder patients with low functioning.**
  55. Bonnin CM, Torrent C, Arango C, Amann BL, Solé B, González-Pinto A, et al. Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *Br J Psychiatry*. 2016;208(1):87–93. **This a 1-year follow-up of the previous study showing the maintenance of duration of effects of functional remediation on psychosocial functioning.**
  56. Solé B, Jiménez E, Martínez-Arán A, Vieta E. Cognition as a target in major depression: new developments. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):231–47.
  57. Demant KM, Vinberg M, Kessing LV, Miskowiak KW. Assessment of subjective and objective cognitive function in bipolar disorder: correlations, predictors and the relation to psychosocial function. *Psychiatry Res*. 2015;229(1–2):565–71.
  58. Zyto S, Jabben N, Schulte PF, Regeer BJ, Kupka RW. A pilot study of a combined group and individual functional remediation program for patients with bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2016;194:9–15.
  59. Lewandowski KE, Sperry SH, Ongur D, Cohen BM, Norris LA, Keshavan MS. Cognitive remediation versus active computer control in bipolar disorder with psychosis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):136.
  60. Bauer MS, McBride L, Williford WO, Glick H, Kinoshian B, Altshuler L, et al. Collaborative care for bipolar disorder: part I. Intervention and implementation in a randomized effectiveness trial. *Psychiatr Serv*. 2006;57(7):927–36.
  61. Greer TL, Grannemann BD, Chansard M, Karim A, Trivedi MH. Dose-dependent changes in cognitive function with exercise augmentation for major depression: results from the TREAD study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):248–56.
  62. Breitborde NJ, Dawson SC, Woolverton C, Dawley D, Bell EK, Norman K, et al. A randomized controlled trial of cognitive remediation and d-cycloserine for individuals with bipolar disorder. *BMC Psychol*. 2014;2(1):41.
  63. Cella M, Reeder C, Wykes T. Group cognitive remediation for schizophrenia: exploring the role of therapist support and metacognition. *Psychol Psychother*. 2016;89(1):1–14. **This study demonstrates the key role of metacognition for cognitive remediation.**



## **DISCUSIÓN**



En las últimas dos décadas ha sido creciente el número de estudios acerca de la importancia de mejorar el funcionamiento y conseguir la remisión funcional en pacientes con trastorno bipolar. A pesar de los progresos en investigación en esta área, existen todavía varias cuestiones fundamentales sin resolver como la propia definición de funcionamiento, las medidas óptimas de evaluación, los factores que contribuyen en la remisión y/o recuperación funcional y la importancia de desarrollar y demostrar la eficacia de tratamientos para mejorar o prevenir las dificultades de funcionamiento en estos pacientes.

Este trabajo de tesis doctoral se ha centrado en la importancia de esclarecer factores asociados al funcionamiento, enfatizando aquellos factores que entorpecen o interfieren en la recuperación funcional de los pacientes y analizando también aquellas variables que se asociarían a remisión funcional. Para ello, hemos utilizado como referencia la escala de funcionamiento FAST, un instrumento de evaluación desarrollado en la Unidad de Trastornos bipolares y depresivos del Hospital Clínic de Barcelona y validado por la comunidad científica internacional como una de las escalas que permite obtener además de una puntuación total, puntuaciones para cada uno de los dominios específicos evaluados (Rosa y cols., 2007; Chen y cols., 2019; Miskowiak y cols., 2017; Léda-Rêgo y cols., 2020). Además, se pone a prueba la eficacia de la rehabilitación funcional para mejorar el funcionamiento de los pacientes y que evalúa su posible utilidad en la reducción de síntomas subsindrómicos ya que estos constituyen uno de los factores determinantes y más replicados en la literatura con clara influencia negativa en el funcionamiento de personas con diagnóstico de trastorno bipolar. En cualquier caso, comprender mejor los factores implicados en el funcionamiento especialmente aquellos que son potencialmente modificables nos permite diseñar e implementar nuevas estrategias terapéuticas que mejoren no solo el funcionamiento si no también la calidad de vida y el bienestar de los pacientes.

### **Factores sociodemográficos, clínicos y neurocognitivos asociados a bajo funcionamiento psicosocial y a recuperación funcional en trastorno bipolar**

Entre *los factores sociodemográficos* que se asociaron a peor funcionamiento destacaron, ser hombre, de mayor edad y con un CI estimado más bajo. Tanto el sexo como la edad aparecen en la literatura como factores que influyen en el

funcionamiento, en estudios transversales y longitudinales (Sánchez-Moreno y cols., 2009a; Murru y cols., 2018; Arvilommi y cols., 2015). Ambas variables constituyen factores no modificables y junto a otras variables no modificables como el diagnóstico y la duración de la enfermedad impactan en la funcionalidad de los pacientes (Murru y cols., 2018; Parellada y cols., 2017; Gonzalez-Pinto y cols., 2011). La edad puede modificar la percepción de la persona acerca de su capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria, de manera que, a mayor edad, mayor dificultad referida en el funcionamiento cotidiano, independientemente del diagnóstico (esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno esquizoafectivo). En esta línea, ser mujer y más joven, se asocia a remisión funcional. En los dos estudios relacionados con factores asociados a funcionamiento se replican estas dos variables (estudios 1 y 3).

Además, tanto el nivel educativo como el CI estimado correlacionaron significativamente con el funcionamiento, pero solo éste último permaneció significativo en el modelo de regresión. En estudios previos se ha observado que el CI premórbido estimado podría ser un factor de riesgo de mal funcionamiento (Reinares y cols., 2013). En cualquier caso, un peor funcionamiento intelectual premórbido se ha vinculado a peor funcionamiento psicosocial en pacientes con esquizofrenia más que en pacientes con trastorno bipolar y parece que podría estar relacionado con la presencia de psicosis (Cannon y cols., 2002; Reichenberg y cols., 2002). Los hallazgos de nuestro estudio sugieren que un menor CI estimado se asociaría a más dificultades de funcionamiento. Tanto el CI premórbido como el nivel de estudios constituyen dos proxies de reserva cognitiva que a su vez podría considerarse un factor predictor de funcionamiento en trastorno bipolar y en primeros episodios psicóticos (Forcada y cols., 2015, Amoretti y cols., 2016, Grande y cols., 2017) y que requiere de mayor investigación por sus implicaciones clínicas y terapéuticas en el pronóstico funcional de estos pacientes. Por este motivo, en el equipo de investigación hemos empezado a trabajar en esta línea para potenciar la reserva cognitiva en hijos de personas con trastorno bipolar así como en primeros episodios psicóticos tanto afectivos como no afectivos.

El *rol de los factores clínicos* en el funcionamiento psicosocial ha sido algo más estudiado, especialmente el papel de los episodios de la enfermedad y si tenían mayor

o menor peso los episodios de manía o de depresión, con resultados discrepantes. En nuestro trabajo de investigación encontramos que los episodios de manía tienen un mayor impacto en el funcionamiento mientras que no hallamos un impacto significativo de los episodios depresivos en los pacientes eutímicos que presentan un peor funcionamiento. Diversos estudios previos sugieren un efecto negativo de los episodios de manía en el ámbito laboral de funcionamiento (Grande y cols., 2013; Gutierrez-Rojas y cols., 2011; Bonnín y cols., 2014) mientras otros señalan un mayor peso de los episodios depresivos en el rendimiento laboral (Arvilommi y cols., 2015; Schoeyen y cols., 2013; MacQueen y cols., 2001). Si nos centramos en el funcionamiento general, los hallazgos vuelven a ser contradictorios, con una mayor influencia de los episodios depresivos en algunos estudios (MacQueen y cols., 2000; Rosa y cols., 2010; Hellvin y cols., 2013; Bonnín y cols., 2016b) mientras que en otros se incide más en el efecto negativo de los episodios de manía (Fekih-Romdhane y cols., 2016; Tohen y cols., 2003; Gitlin y cols., 2017; Cavanagh y cols., 2002; López-Villarreal y cols., 2020b), e incluso algunos autores han enfatizado el papel de la polaridad predominante maníaca en la afectación de la funcionalidad en trastorno bipolar (Murru y cols., 2018). En cualquier caso, la recurrencia de episodios puede contribuir al desarrollo de cambios neurobiológicos que podrían explicar la presencia y progresión de la afectación o declive funcional que se observa en pacientes con trastorno bipolar (Post y cols., 2012; Kapczinski y cols., 2017; Solé y cols., 2017; Vieta y cols., 2018).

Otra posible explicación es que los episodios múltiples y especialmente los de manía puede afectar más el rendimiento neurocognitivo y la afectación de las funciones cognitivas podrían empeorar el funcionamiento (Wingo y cols., 2010; Lopez-jaramillo 2010; Martino y cols., 2018). Estos datos apoyan la hipótesis de neuroprogresión que se asociaría a un incremento de los procesos inflamatorios y estrés oxidativo que se produce durante las recaídas de la enfermedad (Passos y cols., 2016; Kapczinski y cols., 2017).

Otro hallazgo relevante estaría relacionado con la importancia de los síntomas subsindrómicos sobre todo los de tipo depresivo que parece constituir uno de los factores centrales de la afectación del funcionamiento y es una de las variables que de manera consistente se replica en la literatura sobre el tema (Samalin y cols., 2016, 2017; Gitlin y Miklowitz, 2017; Murru y cols., 2018; Bonnín y cols., 2010; Rosa y cols.,



2012; Reinares y cols., 2013), aunque con algunas excepciones (López-Villarreal y cols., 2020a). La presencia de síntomas residuales depresivos pone en mayor riesgo de recaída al paciente y a la vez incrementa el riesgo de suicidio e interfiere en un adecuado funcionamiento, representando todo un reto en el tratamiento del trastorno bipolar (Bonnin y cols., 2012; Jimenez y cols., 2016; Radua y cols., 2017). La presencia de síntomas subdepresivos representa una barrera para conseguir la remisión funcional, algo que, de nuevo, se replica en los dos estudios que forman parte de esta tesis doctoral (estudios 1 y 3).

Además, la relación entre ambas variables, síntomas subdepresivos y funcionamiento, también podría ser circular de manera que los pacientes que presentan síntomas residuales depresivos tienen un peor funcionamiento y a la vez, aquellos que tienen más dificultades de funcionamiento a medio-largo plazo van a presentar probablemente más sintomatología subclínica depresiva persistente (Gitlin y Miklowitz, 2017). Se trata de una variable potencialmente modificable, si bien el tratamiento de estos síntomas constituye todo un reto terapéutico. Hasta la fecha contamos con escasas intervenciones (farmacológicas y no-farmacológicas) que tengan como target el tratamiento de los síntomas subsindrómicos. Existe alguna evidencia utilizando rehabilitación cognitiva en un estudio piloto (Deckersbach y cols., 2010), con EMDR en pacientes con trastorno bipolar que habían experimentado experiencias traumáticas (Novo y cols., 2014) y con rehabilitación funcional en pacientes eutímicos con trastorno bipolar II (Solé y cols., 2016). En estos estudios se observó que los síntomas subsindrómicos depresivos se reducían de manera significativa, aunque solo en uno de ellos enfocaba parte de la intervención específicamente a estos síntomas (Deckersbach y cols., 2010). Generalmente no se recomienda el uso de antidepresivos que conllevarían mayor riesgo de viraje a manía, aunque el uso de un antipsicótico atípico, quetiapina, se ha asociado a mejoría de estos síntomas, pero no del funcionamiento (Garriga y cols., 2017). Recientemente se están introduciendo programas multicomponente en los que se espera que pequeños cambios ejecutados en diferentes áreas (farmacoterapia, intervenciones psicológicas...) permitan una mejoría de esta sintomatología y consecuentemente del funcionamiento a largo plazo (Nierenberg y cols., 2015). De hecho, un abordaje más integral (Reinares y cols., 2019; 2021), que incorpora componentes de psicoeducación para pacientes y familiares,

rehabilitación funcional, estilo de vida saludable y mindfulness, ha demostrado mejorar el funcionamiento y reducir los síntomas subsindrómicos depresivos (Valls y cols., 2021).

Además, en el estudio 3 se identificó otra variable clínica de interés implicada en el funcionamiento de los pacientes con trastorno bipolar. Los pacientes que han presentado historia previa de psicosis tienen menor probabilidad de conseguir remisión funcional que los pacientes que no han presentado nunca síntomas psicóticos. De hecho, en el tercer artículo ésta es una de las variables clínicas que parece ser más relevantes, y en nuestra muestra es una variable prevalente ya que sucede con frecuencia en el trastorno bipolar. Entre un 60 y 90% de los pacientes presentan historia previa de psicosis (Keck y cols., 2003) y en muestra hasta un 67%. La presencia activa de psicosis constituye un factor transdiagnóstico importante en el trastorno bipolar que no solo influye en la recuperación funcional, sino que también se asocia a peor rendimiento neurocognitivo (Bowie y cols., 2018; Nehme y cols., 2018). No obstante, el rol de los síntomas psicóticos y su impacto en neurocognición y funcionamiento sigue generando debate puesto que existen estudios que reportan una influencia negativa tanto en funcionamiento neurocognitivo como psicosocial en trastorno bipolar (Levy y cols., 2013; Carlson y cols., 2012; Martínez-Arán y cols., 2008; Bora y cols., 2010) mientras que otros estudios no encuentran esta asociación (Sanchez-Morla y cols., 2019; Jimenez-Lopez y cols., 2018; Burton y cols., 2018). Probablemente la mejor manera de prevenir síntomas psicóticos teniendo en cuenta su potencial impacto en el curso, evolución y pronóstico funcional de los pacientes sea previniendo episodios de manía ya que se asocia más frecuentemente con estos que con los de depresión y, en este sentido, tratamientos profilácticos como el carbonato de litio y la psicoeducación pueden jugar un papel clave como estrategias para prevenir ambos tipos de episodios (Reinares y cols., 2014; Grande y cols., 2016; Sánchez-Moreno y cols., 2017).

Las conexiones entre síntomas subsindrómicos, neurocognición y funcionamiento pueden conllevar importantes consideraciones clínicas especialmente en cuanto al manejo de la enfermedad, su tratamiento y estrategias de rehabilitación. Tanto los

síntomas subsindrómicos como las *alteraciones neurocognitivas* representan factores claves relacionados con las dificultades de funcionamiento y, por tanto, con la remisión y/o recuperación funcional. Resulta complicado esclarecer qué áreas cognitivas son las que más se asocian a afectación de la funcionalidad y si afectan más a unos dominios u otros de funcionamiento. En el estudio 1 fueron la memoria verbal, la velocidad de procesamiento, fluencia verbal y memoria de trabajo las que mejor predecían las dificultades de funcionamiento, por lo que cabe destacar la implicación de diferentes dominios cognitivos. Este perfil de mayor afectación cognitiva podría encontrarse en aquellos pacientes con más problemas de funcionamiento. En la misma línea, generalmente cuando se observa una afectación cognitiva global, ésta suele ir asociada a peor funcionamiento que si las habilidades neurocognitivas están preservadas (Solé y cols., 2018). En un estudio prospectivo longitudinal se observó en pacientes con trastorno bipolar I que el índice cognitivo global basal predecía cambios en el funcionamiento al año de seguimiento utilizando la GAF (Tabares y cols., 2008). En algún estudio más reciente, con un seguimiento más prolongado a 5 años, se observó que la memoria verbal basal y en menor grado la memoria de trabajo también basal, junto con los cambios en atención durante el seguimiento tuvieron un impacto significativo en el funcionamiento de los pacientes con trastorno bipolar tipo I (López-Villarreal y cols., 2020a).

Una de las variables neurocognitivas que más afecta el funcionamiento y que se ha replicado de manera bastante consistente es la memoria verbal (Bonnin y cols., 2010; 2014; 2016a; Martínez-Arán y cols., 2004; 2007; Martino y cols., 2009; López-Villarreal y cols., 2020a) aunque algunos estudios no replican este hallazgo (Tabarés y cols., 2008; Solé y cols., 2018). En general, la literatura apunta a que son diversos los dominios cognitivos que pueden estar afectando el funcionamiento, desde la velocidad de procesamiento (Mur y cols., 2008; Solé y cols., 2018) a las funciones ejecutivas (Martínez-Arán y cols., 2007; O'Donnell y cols., 2017; Soni y cols., 2017), memoria de trabajo (Martínez-Arán y cols., 2008; Bearden y cols., 2011; López-Villarreal y cols., 2020a) o la atención (Andreou y Bozikas, 2013; López-Villarreal y cols., 2020a).

Se confirma también la relevancia de las variables neurocognitivas en la remisión y/o recuperación funcional de los pacientes eutímicos con trastorno bipolar en el estudio 3. Desde el punto de vista neurocognitivo, el grupo de remisión funcional se encontraba más preservado mientras que el grupo con afectación funcional obtuvo diferencias significativas en todas las medidas administradas excepto en dos variables (recuerdo libre diferido en Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT) e interferencia en el test de Stroop). Mantener preservadas las funciones neurocognitivas juega un papel clave en la recuperación funcional. Los pacientes que no tenían afectación de la memoria verbal, memoria de trabajo y funciones ejecutivas tenían una mayor probabilidad de mantener un buen funcionamiento psicosocial, resultado que está en la línea de estudios previos. No obstante falta consistencia con respecto a los dominios cognitivos que podrían estar influyendo más en la funcionalidad de los pacientes (Bourne y cols., 2013; Sánchez-Moreno y cols., 2017; Bonnin y cols., 2019). En parte las discrepancias en los hallazgos entre estudios pueden deberse a tamaños de muestra pequeños, así como a la heterogeneidad y falta de consenso en los instrumentos utilizados para medir funcionamiento y neurocognición. Recientemente en el contexto de la International Society for Bipolar Disorders, se ha creado la Targeting Cognition Task Force y se recomienda el uso de la batería propuesta por Yatham y cols (2010) que recomienda la CVLT para evaluar aprendizaje y memoria verbal, así como el Stroop y el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST) para la evaluación de funciones ejecutivas. Se añaden además recomendaciones para la evaluación del funcionamiento como la FAST, la Brief UCSD Performance-based Skills Assessment (UPSA-B) y el uso de la Virtual Reality Functional Capacity Assessment Tool (VRFCAT) para detectar cambios en la funcionalidad de los pacientes (Miskowiak y cols., 2017). Este último instrumento se encuentra en proceso de validación para evaluación de la capacidad funcional para trastorno bipolar en español.

En esquizofrenia se ha sugerido que la rehabilitación cognitiva puede mejorar el funcionamiento de los pacientes cuando forma parte de un programa de rehabilitación más generalizado (Wykes y cols., 2012; Vita y cols., 2021). Probablemente la rehabilitación funcional para pacientes con trastorno bipolar necesite complementarse

con otras intervenciones psicológicas para mejorar el declive funcional y en este caso aproximaciones como el abordaje integral puedan ser eficaces (Valls y cols., 2020). La evidencia científica sugiere que una intervención precoz puede ser útil para prevenir las dificultades cognitivas y funcionales, incluyendo la potenciación de reserva cognitiva en las fases iniciales de la enfermedad o incluso en hijos de pacientes que representan un grupo de alto riesgo genético (de la Serna y cols., 2020; Solé y cols., 2017; 2020). Un mejor perfil neurocognitivo basal probablemente se asocie a mejor respuesta a intervenciones como la rehabilitación cognitiva tal y como se ha observado en pacientes con esquizofrenia (Lindenmayer y cols., 2017; Medalia y Richarson, 2005) y rehabilitación funcional en pacientes con trastorno bipolar (Solé y cols., 2020). Identificar factores neurocognitivos que se asocian a recuperación funcional, como en nuestro estudio 3, memoria verbal y funciones ejecutivas va en la línea de los factores predictores de funcionamiento a largo plazo en aquellos pacientes que han recibido rehabilitación funcional, coincidiendo los dominios cognitivos implicados (Solé y cols., 2020).

Además, los pacientes con afectación cognitiva, objetivada con una exploración neuropsicológica, que realizaron el grupo de rehabilitación funcional mejoraron su memoria verbal y los efectos se prolongaron al año de seguimiento (Bonnin y cols., 2016a, 2016b). Estos resultados sugieren que los pacientes con una mayor capacidad de memoria verbal pueden retener mejor lo que han aprendido y son más capaces de implementar este aprendizaje y nuevas habilidades o estrategias en su vida cotidiana, contribuyendo a mejorar el funcionamiento. Probablemente se trate de uno de los dominios cognitivos que requieran de evaluación cuando se realice screening o cribaje de deterioro cognitivo ya que compromete la funcionalidad de los pacientes y puede diferenciar de manera efectiva y rápida a aquellos pacientes cognitivamente preservados de los que no lo están (Tsapekos y cols., 2020b). Además, en nuestro estudio se utilizó el test de aprendizaje verbal de California que evalúa memoria verbal pero que también tiene un componente ejecutivo ya que implica el uso de categorías (recuerdo con claves). En este sentido tanto memoria verbal como funciones ejecutivas son áreas claves en la predicción del funcionamiento tal y como señalábamos anteriormente.

En resumen, el estudio 3 constituye uno de los pocos estudios con una muestra extensa que evalúa un rango amplio de variables que pueden influir en la recuperación funcional y servir como referencia para el diseño de futuros estudios de investigación sobre intervenciones farmacológicas y no farmacológicas que tengan como objetivo principal o secundario la remisión y/o recuperación funcional. El sexo y la edad, como se ha mencionado al inicio de la discusión, se asocian de nuevo al funcionamiento, aunque dejan de ser significativas en el modelo de regresión, a diferencia del estudio 1. Por lo tanto, en este estudio son las variables de curso clínico, la ausencia de historia de síntomas psicóticos y menor presencia de síntomas subsindrómicos, así como variables neurocognitivas intactas o más preservadas, fundamentalmente memoria verbal, memoria de trabajo y funciones ejecutivas, las que mejor explicarían la remisión y/o recuperación funcional.

El interés de estos dos estudios recae en su aplicabilidad clínica: a través de la identificación de los factores potencialmente modificables se puede evaluar la eficacia de intervenciones psicológicas como la rehabilitación funcional o la psicoeducación y desarrollar y probar la eficacia de intervenciones específicas o más personalizadas.

### **Eficacia de la rehabilitación funcional en pacientes con trastorno bipolar y síntomas subsindrómicos**

Uno de los objetivos principales del presente trabajo de tesis doctoral se refiere a si los pacientes eutímicos pero que presentaran más síntomas subsindrómicos podían beneficiarse de rehabilitación funcional para mejorar su funcionamiento y reducir la sintomatología subsindrómica. Los resultados señalan que las puntuaciones en el grupo de rehabilitación funcional disminuyeron de manera significativa las puntuaciones en la FAST, lo que sugiere una reducción no solo estadística sino también clínicamente significativa en las dificultades de funcionamiento a los 6 meses, comparado con el grupo de psicoeducación y el grupo de tratamiento habitual y la mejoría del funcionamiento se mantuvo a los 12 meses de seguimiento. Estos hallazgos obtenidos en el estudio 2 confirman que la rehabilitación funcional mejora el funcionamiento general de aquellos pacientes con dificultades de funcionamiento

moderadas-graves y con mayor presencia de síntomas subsindrómicos. Contrariamente a nuestra hipótesis, esta intervención no consigue mejorar los síntomas subsindrómicos ni depresivos ni maníacos. Probablemente la ausencia de cambios en esta variable se deba a que los puntos de corte en las escalas de evaluación de síntomas de manía y depresión eran ya muy bajos, además del tamaño de la muestra que era pequeño.

Cabe destacar que, si se analizan los diferentes dominios de funcionamiento, uno de los más relevantes y más afectados en trastorno bipolar es el dominio laboral, que refleja cambios positivos, es decir, se reducen en este ámbito las dificultades para el grupo que recibió rehabilitación funcional y se mantiene la mejoría a lo largo del seguimiento. Sin embargo, en relación a la ausencia de cambios en los síntomas subsindrómicos, que constituye un target para las intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas, con escaso éxito hasta la fecha, la literatura avala el impacto negativo especialmente de los síntomas subsindrómicos depresivos en el funcionamiento. No obstante, los hallazgos no son tan claros con respecto a la influencia de los síntomas subsindrómicos hipomaníacos ya que en pacientes con trastorno bipolar II podrían ser adaptativos y mejorar la funcionalidad (Judd y cols., 2005). En nuestro estudio se incluyen pacientes con trastorno bipolar I y II y no se observan cambios ni en los síntomas subsindrómicos de depresión ni en los de manía. Sin embargo, en un subanálisis del mismo ensayo clínico realizado solo con pacientes con trastorno bipolar II (Solé y cols., 2015) se halló que los pacientes que recibieron rehabilitación funcional mejoraron su funcionamiento y redujeron los síntomas subsindrómicos depresivos de manera significativa en comparación a los grupos con tratamiento habitual y psicoeducativo. Sorprendentemente los síntomas subsindrómicos no actuaron como factores predictores de funcionamiento a largo plazo en pacientes tratados con rehabilitación funcional (Solé y cols., 2020), si bien en el estudio 2, los pacientes en la rama de rehabilitación funcional son capaces de mejorar su funcionamiento independientemente de la presencia de síntomas residuales depresivos.

Por otra parte, la afectación funcional podría a su vez predecir la presencia y persistencia de sintomatología residual, ya que como habíamos mencionado resulta complicado establecer la direccionalidad de la asociación entre estas variables (Weinstock y Miller, 2008; 2010). Esta era una de las razones por las que se esperaba no solo una disminución en las puntuaciones de la HAM-D sino también una correlación significativa entre la mejoría de la funcionalidad y los cambios en la sintomatología afectiva. La relación entre variables probablemente sea mucho más compleja, puesto que aquellos pacientes con peor funcionamiento probablemente estén menos estimulados desde un punto de vista neurocognitivo y, en este contexto, es más probable encontrarse alteraciones neurocognitivas y síntomas subclínicos persistentes. En cualquier caso, a modo de reflexión, no solo los pacientes sino también los propios clínicos pueden encontrarse con dificultades para diferenciar entre síntomas subdepresivos y neurocognitivos, ya que existe un cierto solapamiento en las escalas de evaluación y síntomas relacionados con la capacidad de concentración o el enlentecimiento psicomotor, por ejemplo, son valorados como síntomas depresivos. Otras variables además de los síntomas subsindrómicos y neurocognitivos pueden influir en el funcionamiento psicosocial como variables sociodemográficas, el apoyo familiar y social, así como las políticas socio-sanitarias aplicadas en cada país que constituirían factores psicosociales y se han analizado en estudios previos (Sánchez-Moreno y cols., 2009; 2010). Otra posible explicación estaría relacionada con una cuestión de poder estadístico puesto que el tamaño de la muestra no es suficientemente grande como para detectar cambios a lo largo del tiempo. Cabe destacar que los pacientes tenían que estar eutímicos para ser incluidos en el ensayo clínico, cumpliendo criterios estrictos de eutimia durante al menos tres meses, dificultando, por tanto, encontrar cambios dentro de un rango tan estrecho de variabilidad. Esto podría explicar el hecho de que nuestros resultados difieran de otros estudios que sí encontraron una mejoría de los síntomas depresivos al incluir pacientes con sintomatología leve-moderada (Deckersbach y cols., 2010; Sylvia y cols., 2013). Finalmente, a diferencia de los pacientes con trastorno bipolar II incluidos en otro subanálisis (Solé y cols., 2015), en los que sí se observaron cambios en funcionamiento y sintomatología residual, en la muestra analizada en el estudio 2 el 61,3% de los pacientes en rehabilitación funcional tenían diagnóstico de trastorno bipolar I. Por lo



general los síntomas subsindrómicos depresivos suelen ser más prevalentes en el subtipo diagnóstico II que en el I.

En relación a las variables neurocognitivas, no se observaron cambios significativos en ninguna de las medidas, aunque se detectó una tendencia a mejorar el rendimiento en el aprendizaje verbal y la flexibilidad cognitiva en el grupo de pacientes que había recibido rehabilitación funcional a los 6 meses, sin embargo, esta tendencia a mejorar en estas medidas de aprendizaje verbal y funciones ejecutivas no se mantuvieron a los 12 meses de seguimiento y, por tanto, podrían atribuirse a error tipo II. Por otra parte, es probable que no se hayan encontrado diferencias significativas en neurocognición debido a la heterogeneidad en el rendimiento neurocognitivo en los pacientes con trastorno bipolar (Burdick y cols., 2014; Van Rheenen y cols., 2017; Solé y cols., 2016), lo que puede dificultar la probabilidad de hallar diferencias. Recientemente se evaluó la eficacia de la rehabilitación funcional en un grupo de pacientes con afectación cognitiva y aquellos que estaban asignados a la rama de rehabilitación funcional mejoraron significativamente su capacidad de memoria verbal (Bonnin y cols., 2016a, b). La rehabilitación funcional tal y como originalmente fue diseñada, estaba pensada para pacientes con múltiples episodios y mayor cronicidad o evolución del trastorno, para mejorar su funcionamiento psicosocial (Vieta y cols., 2014). Probablemente debería probarse su eficacia en las fases más tempranas de la enfermedad con un carácter más preventivo del declive funcional. Además, posiblemente sea más difícil conseguir una mejoría de las funciones cognitivas en fases más tardías que en estadios iniciales ya que pueden ser necesarios tratamientos más prolongados e intensivos (Grande y cols., 2016; Salagre y cols., 2018). Otro aspecto relevante a tener en cuenta es la agrupación de pacientes teniendo en cuenta perfiles de afectación cognitiva similares, por ejemplo, aquellos que tienen una afectación en memoria verbal y ejecutiva o aquel subgrupo de pacientes que puedan tener una afectación más global o generalizada pueden necesitar intervenciones que contemplen esta heterogeneidad cognitiva y la existencia de perfiles cognitivos diferenciados. Esta sería una de las sugerencias que se propone como un reto metodológico en el marco de la ISBD Targeting Cognition Task Force. De manera similar a la esquizofrenia, podemos pensar que también existiría un periodo crítico durante los primeros años de la enfermedad

en el que es importante implementar intervenciones psicológicas que contribuyan a prevenir recaídas, tratar los síntomas subsindrómicos y reducir o prevenir las dificultades neurocognitivas y de funcionamiento. En trastorno bipolar, como en esquizofrenia, el funcionamiento de los pacientes puede mejorar a pesar de la presencia de síntomas residuales y de alteraciones neurocognitivas (Harrow y Jobe, 2007). En esta dirección irían los resultados obtenidos en el estudio 2 de la presente tesis doctoral. La rehabilitación funcional permite mejorar la funcionalidad de los pacientes con trastorno bipolar a pesar de no producirse cambios en síntomas subsindrómicos ni neurocognitivos. En una revisión sistemática reciente, destacan un efecto del tamaño grande para rehabilitación funcional en el funcionamiento psicosocial comparado con psicoeducación y con tratamiento habitual en este subgrupo de pacientes con síntomas subsindrómicos (Tsapekos y cols., 2020a).

Estos hallazgos abren la puerta a la posibilidad de ampliar los criterios de inclusión, siendo menos restrictivos y permitiendo incorporar pacientes con un mayor rango de síntomas subsindrómicos, que representan a una amplia mayoría de pacientes, garantizando, por tanto, una mayor validez ecológica. Además, la asociación entre mejoría cognitiva y cambios en el funcionamiento psicosocial todavía es poco clara y son muy pocos los estudios que han encontrado una translación de los beneficios cognitivos en la recuperación funcional (Medalia y cols., 2000; Bonnin y cols., 2016b), por lo que es necesario seguir investigando sobre aquellos componentes o ingredientes de una intervención que puedan contribuir de manera más efectiva favoreciendo cambios neurocognitivos y funcionales en nuestros pacientes y que además mejoren su calidad de vida y bienestar.



## LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Una de las principales limitaciones de los tres estudios que forman parte de la presente tesis doctoral es su naturaleza transversal que no permite establecer relaciones causales entre las variables estudiadas.

Los factores estudiados explican entre un tercio y aproximadamente la mitad de la varianza observada (estudios 1 y 3) pero existen variables de interés que podrían actuar como factores protectores (adherencia terapéutica, soporte familiar y social o las políticas sociosanitarias) o de riesgo (comorbilidades médicas, consumo de sustancias o estigma) entre otros muchos que no se han analizado.

No se controló el efecto de la medicación en ninguno de los tres estudios y por tanto los efectos de los fármacos en neurocognición y funcionamiento no se han podido evaluar. En nuestras muestras resulta difícil poder establecer los efectos de los fármacos ya que la mayor parte de los pacientes están polimedicados y es complicado estudiar el efecto de la combinación de fármacos. Por tanto, no podemos descartar su potencial impacto en el funcionamiento ya que la mayor parte de los fármacos cuentan con efectos adversos, que podrían constituir una barrera, pero, a su vez, también pueden ser un facilitador para el funcionamiento de los pacientes por sus efectos beneficiosos en la prevención de recaídas y tratamiento de los episodios agudos de la enfermedad.

La escala FAST no es un instrumento basado en el desempeño (performance-based) como la UPSA-B, si bien podría clasificarse como una escala semi-objetiva ya que es administrada por el evaluador y las puntuaciones se basan en la información aportada por el paciente, pero también tiene en cuenta información relevante que pueden aportar familiares, el terapeuta referente o encontrarse en la historia clínica. Deberían tenerse en cuenta además variables objetivas o 'duras' que reflejen el funcionamiento del paciente en el mundo real como el estatus laboral, marital, logros académicos y apoyo social, entre otras. Complementar la información relativa al funcionamiento con

otras medidas subjetivas relacionadas con la calidad de vida, el bienestar y la satisfacción de los pacientes aportaría mayor riqueza y permitiría una visión más holística y contribuiría a mejorar la calidad de nuestras intervenciones.

En la misma línea existen variables de interés que pueden tener un impacto en la neurocognición y el funcionamiento, como la cognición social y la reserva cognitiva, que no han sido estudiadas en este trabajo de tesis doctoral y que han sido objeto de estudio en otros trabajos de tesis doctorales. En cualquier caso, en nuestros estudios se sugiere la importancia de intervenir en fases tempranas potenciando la reserva cognitiva para prevenir el declive cognitivo y funcional.

En el estudio 1, no se pudo realizar un seguimiento de posibles variables que puedan estar influyendo en el funcionamiento longitudinalmente porque el 75% de la muestra recibió, después de la evaluación basal, intervenciones psicológicas que pueden tener un impacto en el funcionamiento.

En el estudio 2, el tamaño de la muestra es relativamente pequeño lo que puede generar error de tipo II. Además, los puntos de corte de las escalas de evaluación de síntomas de manía (YMRS) y de depresión (HAM-D) son muy bajos, especialmente el de la escala YMRS para equipararse a la CGI-BP, esto implica que se pierda representatividad de la población con la que estamos trabajando y sea más difícil generalizar o extrapolar los resultados a los pacientes con trastorno bipolar que vemos en la práctica clínica diaria. En esta línea se ha propuesto ampliar los criterios de inclusión de manera que puedan participar en los grupos de intervención (rehabilitación funcional y abordaje integral) pacientes con síntomas subsindrómicos más amplios, con puntuaciones iguales o inferiores a 12 en la escala de manía YMRS e iguales o inferiores a 14 en la escala de depresión de HAM-Damilton.

En el estudio 3, los evaluadores que administraron la FAST fueron ciegos a la evaluación neuropsicológica para la mayoría de pacientes evaluados, pero no se puede asegurar que esta condición se cumpla para todos los participantes.

Entre las fortalezas de los estudios que forman parte de esta tesis doctoral, cabe destacar la inclusión de una muestra extensa y homogénea de pacientes eutímicos con trastorno bipolar y dificultades de funcionamiento moderadas-graves para evaluar los factores asociados a bajo funcionamiento por sus implicaciones clínicas y terapéuticas ya que permiten detectar variables potencialmente modificables que contribuyan a mejorar el funcionamiento de pacientes con trastorno bipolar. Es importante centrarse en variables que caractericen a los pacientes con buen funcionamiento o remisión funcional y que constituyen el principal objetivo del estudio 3 puesto que esto facilita analizar las complejas interrelaciones entre factores implicados en la funcionalidad, de manera que se contemplen en las intervenciones incrementando la eficacia de las mismas. En esta misma dirección una de las fortalezas del estudio 2 recae en proporcionar evidencia de la eficacia de la rehabilitación funcional y por tanto de la mejoría del funcionamiento en pacientes con síntomas subsindrómicos. Por esta razón, la rehabilitación funcional podría aplicarse a pacientes con mayor presencia y persistencia de síntomas subsindrómicos lo que es frecuente además de constituir todo un reto terapéutico.



## LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

El estudio de factores que puedan asociarse al funcionamiento psicosocial y facilitar la recuperación funcional de pacientes con trastorno bipolar es relevante a la hora de generar nuevas líneas de investigación o continuar con las ya existentes:

Los hallazgos de estos estudios han contribuido a ampliar los criterios de inclusión en grupos de intervención para que sean menos restrictivos y puedan beneficiarse no solo los pacientes eutímicos sino también aquellos que se encuentran en remisión parcial o presentan síntomas subsindrómicos significativos, pero sin llegar a cumplir criterios de episodio agudo. Esto ha permitido que tanto en rehabilitación funcional como en abordaje integral puedan participar un mayor número de pacientes. En resultados preliminares se ha observado que el abordaje integral puede mejorar no solo el funcionamiento sino también los síntomas subsindrómicos depresivos.

Se pueden adaptar programas existentes hacia un enfoque más personalizado ajustándose a fases iniciales de la enfermedad ya que estos pacientes podrían responder a tratamientos más sencillos mientras que los que se encuentran en etapas más crónicas pueden precisar de tratamientos más complejos (Salagre y cols., 2018). En este sentido, se abren nuevas líneas de investigación para adaptar la rehabilitación funcional tanto para pacientes jóvenes que hayan experimentado un primer episodio psicótico afectivo o no afectivo, se encuentren en el periodo crítico (los 5 primeros años) y que hayan visto reducida su funcionalidad para que se puedan beneficiar de intervenciones tempranas y más breves (12 sesiones con frecuencia semanal). Del mismo modo se amplía el rango de edad para mayores de 55 años, teniendo en cuenta aquellos pacientes con trastorno bipolar de mayor edad que experimentan alteraciones neurocognitivas y de funcionamiento, por tanto, se va a adaptar también para este grupo el programa de rehabilitación funcional, que será más intensivo en cuanto a número y frecuencia de sesiones. De hecho, la escala FAST se ha validado ya para primeros episodios psicóticos (Gonzalez-Ortega y cols., 2010; Amoretti y cols., 2021) y se encuentra en proceso de validación para población española de edad avanzada (Orham y cols., 2020).



Es importante evaluar el funcionamiento psicosocial pero también para futuros estudios se hace necesario, cada vez más, incorporar la perspectiva del paciente, así como la perspectiva de género, y especialmente, al evaluar la eficacia de las intervenciones psicológicas. Por tanto, medidas de satisfacción resultarán claves, además de aspectos relacionados con la calidad de vida y bienestar. Igualmente, variables duras o más objetivas de funcionamiento como el status laboral y de convivencia deben tenerse en cuenta además de las escalas de evaluación.

La identificación de patrones de factores predictores sociodemográficos, clínicos y neurocognitivos de buena respuesta al tratamiento permitirían potenciar los beneficios que pueden obtenerse de este tipo de intervención y a la vez optimizar los recursos sanitarios. Es algo que hemos empezado a explorar en terapias como la rehabilitación funcional (Solé y cols., 2020) y se plantea para la terapia de abordaje integral cuando la situación pandémica por Covid-19 lo permita y se pueda proseguir con el ensayo clínico (Valls y cols., 2020).

La propia situación que se ha generado por esta pandemia también plantea el reto para el futuro de realizar sesiones telemáticas o seguir un formato híbrido que permita la continuidad de las intervenciones psicológicas tanto grupales como individuales sin restar eficacia al programa de intervención. Después de los resultados positivos preliminares obtenidos con la terapia de abordaje integral (Valls y cols., 2021) se está procediendo a preparar el material para poder realizar, en caso de prolongarse la situación de pandemia los grupos de intervención online, de manera virtual.

## **CONCLUSIONES**



1. Los pacientes eutímicos con trastorno bipolar y con dificultades moderadas o graves de funcionamiento se caracterizan por ser de género masculino y presentar una mayor edad, un CI estimado más bajo, más síntomas subsindrómicos depresivos, más episodios previos de manía y más alteraciones en las funciones cognitivas, especialmente en memoria verbal, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y fluidez verbal.
2. Los pacientes eutímicos con trastorno bipolar y con síntomas subsindrómicos que recibieron rehabilitación funcional mejoraron significativamente su funcionamiento psicosocial comparados con los pacientes que se encontraban en los grupos de psicoeducación y tratamiento habitual y esta mejoría del funcionamiento se mantuvo 6 meses después de finalizar la intervención.
3. Los pacientes con trastorno bipolar y con más síntomas subsindrómicos que recibieron rehabilitación funcional mejoraron sus dificultades en el dominio de funcionamiento laboral comparados con los pacientes del grupo que permaneció con su tratamiento habitual tanto en la evaluación a los 6 meses post-intervención como a los 12 meses de seguimiento.
4. Los pacientes con trastorno bipolar y con síntomas subsindrómicos que realizaron el grupo de rehabilitación funcional no mejoraron la sintomatología subsindrómica ni las dificultades neurocognitivas y, a pesar de ello, mejoraron su funcionamiento psicosocial.
5. La historia de síntomas psicóticos, los síntomas subsindrómicos depresivos y las alteraciones neurocognitivas, principalmente dificultades en memoria verbal, memoria de trabajo y funciones ejecutivas, constituyen barreras para la recuperación funcional de los pacientes con trastorno bipolar.
6. La intervención sobre las variables identificadas, potencialmente modificables, como la prevención de episodios de manía y de síntomas psicóticos, junto con

tratamientos que permitan reducir síntomas subsindrómicos y alteraciones neurocognitivas puede contribuir a mejorar el funcionamiento psicosocial en pacientes con trastorno bipolar.

**ANEXOS**



## ANEXO 1

### Variables e instrumentos de evaluación

#### 1. Evaluación de funcionamiento.

**PRUEBA BREVE DE EVALUACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO (FAST)**  
¿Cuál es el grado de dificultad del paciente en relación con los siguientes aspectos?  
Interrogue al paciente respecto a las áreas de funcionamiento que se especifican a continuación, utilizando la siguiente escala: (0): Ninguna, (1): Poca, (2): Bastante o (3): Mucha.

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





## ANEXO 2

### Variables clínicas y diagnóstico.

**Diagnóstico clínico.** El diagnóstico de los participantes se determinó mediante la clinical interview based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (First y cols., 1997), diseñada como instrumento de entrevista semi-estructurada para el diagnóstico psiquiátrico con fines de investigación.

**Evaluación clínica.** Se evaluó a través de diferentes instrumentos:

- *Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D*, Hamilton 1960; Ramos-Brieva y Cordero-Villafafila 1986). Escala heteroadministrada de 17 ítems dirigida a cuantificar la gravedad del episodio depresivo. Una puntuación inferior o igual a 8 refleja la remisión del episodio.
- *Young Mania Rating Scale (YMRS*, Young y cols., 1978; Colom y cols., 2002). Escala heteroadministrada de 11 ítems dirigida a cuantificar la gravedad de los episodios maníacos e hipomaníacos. Una puntuación inferior o igual a 6 indicará remisión del episodio.
- *Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar modificada (CGI-BP-M)* (Vieta y cols., 2002). La escala CGI-BP-M consta de 3 subescalas. Dos de ellas evalúan la gravedad de los síntomas agudos de manía y de depresión. La tercera evalúa la gravedad longitudinal de la enfermedad. Cada subescala tiene 7 escalones que valoran del 1 al 7 la gravedad de la enfermedad como: Normal, Mínima, Ligera, Moderada, Marcada, Grave o Muy Grave.

Otras variables clínicas (duración del episodio depresivo, edad de inicio del trastorno, número de recaídas, número de episodios previos, historia de intentos de suicidio y número), así como variables farmacológicas (número, tipo y dosis de fármacos). La información de estas variables se recogió de la historia clínica en un protocolo específico de evaluación para estas variables.



### **ANEXO 3**

Variables neuropsicológicas. Para su exploración se empleó la siguiente batería de instrumentos, basada en la revisión de la literatura y que ha seleccionado aquellos tests mejor documentados (Lezak, 2004; Spreen y Strauss, 1998) y utilizados más frecuentemente en personas con trastorno bipolar (Goodwin y Jamison, 2007; Martínez-Arán y cols., 2000; Torrent y cols., 2013):

La batería de tests neuropsicológicos se administró para evaluar el CI estimado, atención, velocidad de procesamiento, memoria verbal y visual, memoria de trabajo y las funciones frontales ejecutivas. La exploración neuropsicológica tiene una duración aproximada de 120 minutos y puede incluir una pausa breve si es necesario.

La batería de pruebas está formada por:

#### **CI estimado**

*Subtest de Vocabulario de la Wechsler Adult Intelligence Scale-Third edition (WAIS-III; Wechsler, 1997):* Se pregunta al sujeto el significado de 33 palabras en orden creciente de dificultad. Se considera una de las medidas que mejor evalúa tanto la capacidad intelectual verbal como general e incluso puede considerarse una adecuada estimación del CI premórbido (Lezak, 2004; Spreen & Strauss, 1998).

#### **CI de velocidad de procesamiento (WAIS-III; Wechsler, 1997)**

Se evalúa la capacidad del sujeto para procesar rápidamente información visual. Está formado por los subtests de Búsqueda de símbolos y Clave de números.

- *Búsqueda de símbolos:* Consta de 60 elementos y, en cada elemento, el sujeto analiza visualmente el grupo clave y el grupo de búsqueda e indica, marcando Sí o No, si algún símbolo del grupo clave se encuentra entre los del grupo de búsqueda. La puntuación total a registrar es el número de símbolos correctamente realizados menos los realizados incorrectamente durante 120 segundos.
- *Clave de números:* El paciente deberá dibujar debajo de cada número el símbolo que le corresponda durante un tiempo de 120 segundos.

## **Atención**

- *Trail Making Test (TMT-A)* (Reitan and Wolfson, 1985). Test que evalúa principalmente atención y rapidez visomotora y consiste en conectar lo más rápidamente posible números (Trazo A). No se contabiliza el número de errores sino el tiempo utilizado para concluir la tarea, las funciones cognitivas implicadas son básicamente rapidez, coordinación visomotora y atención.
- *Continuous Performance Test (CPT-II, Conners)*: Para la evaluación de la atención sostenida y la velocidad psicomotora, con una duración de 14 minutos. El sujeto debe presionar la barra espaciadora cuando se presente cualquier letra excepto la X. Existen 6 bloques, cada uno de ellos con 3 sub-bloques que contienen 20 ensayos. Se incluirán como medidas de evaluación los errores de omisión, errores de comisión, tiempo de reacción, variabilidad del error estándar, tiempo de reacción cambio bloque.

## **CI de memoria de trabajo (WAIS-III; Wechsler, 1997)**

Incluye un conjunto de tareas que exigen del sujeto atender a la información, recordar brevemente y procesar esa información en la memoria, y luego formular una respuesta. Los tests que lo componen incluyen sólo elementos presentados verbalmente.

- *Aritmética*: Se le pide al sujeto que resuelva mentalmente una serie de problemas numéricos. La puntuación total a registrar será la suma de los puntos de todos los ítems que haya completado el sujeto.
- *Dígitos*: El sujeto ha de repetir series de números de longitud creciente en orden directo y en orden inverso. La puntuación a registrar es la suma de los ítems que haya completado correctamente el sujeto en orden directo y en orden inverso, por separado.
- *Letras y números*: Se trata de cadenas de letras y números mezclados que se le presentan al sujeto oralmente y él debe repetir, primero los números en orden ascendente y luego las letras en orden alfabético. La puntuación a registrar es la suma de los ítems que haya completado correctamente el sujeto.

## **Memoria verbal**

- *Test de aprendizaje verbal de California* (Delis, Kramer, Kaplan y Ober, 1987)  
El test se compone de dos listas -A y B-. La lista A se administra 5 veces seguida de una administración de la lista B. A partir de la lista A se valora la capacidad de aprendizaje (5 ensayos), el recuerdo libre y el recuerdo guiado por categorías, tanto inmediatamente como demorado (a los 20 minutos).

## **Memoria visual**

- *Rey-Osterreith Complex Figure Test* (Osterreith, 1944; Rey, 1941, 1964, 1995) evalúa la capacidad visoconstructiva y visoespacial, así como la memoria visual. La Figura Compleja evalúa habilidades de planificación y organización y estrategias de resolución de problemas, así como funciones perceptivas, motoras y mnésicas. En este test el sujeto copia una figura compleja y unos minutos después debe reproducirla de memoria. La variable dependiente es la puntuación total de la condición de recuerdo demorado. Además, como medida relacionada con la función frontal se recogía la puntuación de planificación y el tiempo que tarda en completar ambas condiciones (copia y reproducción de memoria).

## **Funciones frontales ejecutivas**

- *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)* (Heaton y cols., 1981, 2003): Consta de 128 tarjetas con figuras que varían en la forma, en el color y en el número. El paciente debe clasificar las cartas en función de la información que le proporciona el evaluador que se rige por un criterio (categoría) variable, es decir, después de 10 aciertos en una categoría se cambia de criterio sin avisar al paciente. A través de esta prueba se pueden observar déficit de flexibilidad cognitiva y en la formación de conceptos. Se registran el número de categorías, número de respuestas correctas, respuestas perseverativas y errores perseverativos. Se trata de un test sensible a lesiones prefrontales. Se ha administrado la versión computarizada.
- *Stroop Colour-Word Interference Test (SCWT)* (Golden y cols., 1995). Se evalúa principalmente atención selectiva y función ejecutiva. Se utiliza para evaluar la capacidad de atención voluntaria y la capacidad de inhibición de estímulos que

desencadenan respuestas automáticas. Consiste en denominar el color de la tinta con que está escrito el nombre de un color distinto (p. ej. rojo escrito en tinta azul). Esta tarea refleja la capacidad de atención selectiva para mantener un curso de respuestas a pesar de la intrusión de otros estímulos no relevantes y la habilidad para resistir interferencias.

- *FAS (Controlled Oral Word Association Test)* (Benton & Hamser, 1976). Se trata de un test de fluidez verbal que implica la recuperación de información de la memoria semántica. Los sujetos han de producir tantas palabras como puedan que comiencen por las letras F, A y S durante 60 segundos. Las respuestas son puntuadas de acuerdo con cuatro categorías: respuestas correctas, errores de perseveración (repetir palabras), errores de intrusión (p. ej. por similitud fonética) y errores de variación (por derivación). Además, para evaluar la fluidez semántica se utiliza una categoría (*Animales*) (*Controlled Oral Word Association Test*) (Benton & Hamser, 1976). Se analiza el total de respuestas correctas, recogándose además errores y repeticiones.
- *Trail Making Test (TMT-B)* (Reitan and Wolfson, 1985). Esta tarea consiste en conectar lo más rápidamente posible estímulos en este caso alternando números y letras (Trazo B). No se contabiliza el número de errores sino el tiempo utilizado para concluir la tarea, las funciones cognitivas implicadas en el Trazo B requieren flexibilidad cognitiva para los cambios en los rastros conceptuales.

## ANEXO 4

Programa de 21 sesiones de psicoeducación para pacientes.  
(Unidad de Trastornos bipolares y depresivos del Hospital Clinic de Barcelona)







## ANEXO 5

### Programa de 21 sesiones de rehabilitación funcional (Unidad de Trastornos bipolares y depresivos del Hospital Clínic de Barcelona)





## **BIBLIOGRAFIA**



Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Frye MA, Suppes T, Grunze H, Kupka RW, Leverich GS, McElroy SL, Walden J, Mintz J. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry*. 2006 Oct;67(10):1551-60. doi: 10.4088/jcp.v67n1009. PMID: 17107246.

Amoretti S, Bernardo M, Bonnin CM, Bioque M, Cabrera B, Mezquida G, Solé B, Vieta E, Torrent C. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Oct;26(10):1638-48. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.07.003. Epub 2016 Aug 7. PMID: 27511320.

Amoretti S, Mezquida G, Rosa AR, Bioque M, Cuesta MJ, Pina-Camacho L, Garcia-Rizo C, Barcones F, González-Pinto A, Merchán-Naranjo J, Corripio I, Vieta E, Baeza I, Cortizo R, Bonnin CM, Torrent C, Bernardo M; PEPs Group. The functioning assessment short test (FAST) applied to first-episode psychosis: Psychometric properties and severity thresholds. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021 Jun;47:98-111. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.02.007. Epub 2021 Feb 28. PMID: 33658165.

Anaya C, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Bonnin Cdel M, Ayuso-Mateos JL; CIBERSAM Functional Remediation Group. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand*. 2016 May;133(5):386-98. doi: 10.1111/acps.12535. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26719018.

Andreou C, Bozikas VP. The predictive significance of neurocognitive factors for functional outcome in bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2013 Jan;26(1):54-9. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835a2acf. PMID: 23154642.

Arbuckle R, Frye MA, Brecher M, Paulsson B, Rajagopalan K, Palmer S, Degl' Innocenti A. The psychometric validation of the Sheehan Disability Scale (SDS) in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2009 Jan 30;165(1-2):163-74. doi: 10.1016/j.psychres.2007.11.018. Epub 2008 Nov 29. PMID: 19042030.

Arvilommi P, Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Leppämäki S, Isometsä E. Predictors of long-term work disability among patients with type I and II bipolar disorder: a prospective 18-month follow-up study. *Bipolar Disord*. 2015 Dec;17(8):821-35. doi: 10.1111/bdi.12349. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26621076.

Ayuso-Mateos JL, Nieto-Moreno M, Sánchez-Moreno J, Vázquez-Barquero JL. Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF): aplicabilidad y utilidad en la práctica clínica [The International Classification of Functioning, Disability and Health: applicability and usefulness in clinical practice]. *Med Clin (Barc)*. 2006 Apr 1;126(12):461-6. Spanish. doi: 10.1157/13086326. PMID: 16620734.

Ayuso-Mateos JL, Avila CC, Anaya C, Cieza A, Vieta E; Bipolar Disorders Core Sets Expert Group. Development of the International Classification of Functioning, Disability and Health core sets for bipolar disorders: results of an international consensus process. *Disabil Rehabil*. 2013;35(25):2138-46. doi: 10.3109/09638288.2013.771708. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23586666.

Baldessarini RJ, Salvatore P, Khalsa HM, Gebre-Medhin P, Imaz H, González-Pinto A, Perez J, Cruz N, Maggini C, Tohen M. Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord*. 2010 May;12(3):264-70. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00812.x. PMID: 20565433.

Bauer MS, McBride L, Williford WO, Glick H, Kinosian B, Altshuler L, Beresford T, Kilbourne AM, Sajatovic M; Cooperative Studies Program 430 Study Team. Collaborative care for bipolar disorder: Part II. Impact on clinical outcome, function, and costs. *Psychiatr Serv*. 2006 Jul;57(7):937-45. doi: 10.1176/ps.2006.57.7.937. PMID: 16816277.

Bauer MS, McBride L, Williford WO, Glick H, Kinosian B, Altshuler L, Beresford T, Kilbourne AM, Sajatovic M; Cooperative Studies Program 430 Study Team. Collaborative care for bipolar disorder: part I. Intervention and implementation in a

randomized effectiveness trial. *Psychiatr Serv.* 2006 Jul;57(7):927-36. doi: 10.1176/ps.2006.57.7.927. PMID: 16816276.

Bearden CE, Shih VH, Green MF, Gitlin M, Sokolski KN, Levander E, Marusak S, Hammen C, Sugar CA, Altshuler LL. The impact of neurocognitive impairment on occupational recovery of clinically stable patients with bipolar disorder: a prospective study. *Bipolar Disord.* 2011 Jun;13(4):323-33. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00928.x. PMID: 21843272; PMCID: PMC3157039.

Benton AL, Hamsher K. *Multilingual Aphasia Examination.* Iowa City: University of Iowa, 1976.

Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, Murru A, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord.* 2010 Feb;121(1-2):156-60. doi: 10.1016/j.jad.2009.05.014. Epub 2009 Jun 7. PMID: 19505727.

Bonnín CM, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Solé B, Reinares M, Rosa AR, Goikolea JM, Benabarre A, Ayuso-Mateos JL, Ferrer M, Vieta E, Torrent C. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord.* 2012 Feb;136(3):650-9. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.012. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22051075.

Bonnín CM, Torrent C, Goikolea JM, Reinares M, Solé B, Valentí M, Sánchez-Moreno J, Hidalgo D, Tabarés-Seisdedos R, Martínez-Arán A, Vieta E. The impact of repeated manic episodes and executive dysfunction on work adjustment in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 Apr;264(3):247-54. doi: 10.1007/s00406-013-0431-2. Epub 2013 Aug 3. PMID: 23912643.

Bonnin CM, Reinares M, Martínez-Arán A, Balanzá-Martínez V, Solé B, Torrent C, Tabarés-Seisdedos R, García-Portilla MP, Ibáñez A, Amann BL, Arango C, Ayuso-Mateos



JL, Crespo JM, González-Pinto A, Colom F, Vieta E; CIBERSAM Functional Remediation Group. Effects of functional remediation on neurocognitively impaired bipolar patients: enhancement of verbal memory. *Psychol Med*. 2016a Jan;46(2):291-301. doi: 10.1017/S0033291715001713. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26387583.

Bonnin CM, Torrent C, Arango C, Amann BL, Solé B, González-Pinto A, Crespo JM, Tabarés-Seisdedos R, Reinares M, Ayuso-Mateos JL, García-Portilla MP, Ibañez Á, Salamero M, Vieta E, Martínez-Arán A; CIBERSAM Functional Remediation Group. Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *Br J Psychiatry*. 2016b Jan;208(1):87-93. doi: 10.1192/bjp.bp.114.162123. Epub 2015 Nov 5. PMID: 26541692.

Bonnin CM, Martínez-Arán A, Reinares M, Valentí M, Solé B, Jiménez E, Montejo L, Vieta E, Rosa AR. Thresholds for severity, remission and recovery using the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2018 Nov;240:57-62. doi: 10.1016/j.jad.2018.07.045. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30053684.

Bonnin CDM, Reinares M, Martínez-Arán A, Jiménez E, Sánchez-Moreno J, Solé B, Montejo L, Vieta E. Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients With Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 Aug 1;22(8):467-477. doi: 10.1093/ijnp/pyz018. PMID: 31093646; PMCID: PMC6672628.

Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, Clark L, Cubukcuoglu Z, Dias VV, Dittmann S, Ferrier IN, Fleck DE, Frangou S, Gallagher P, Jones L, Kieseppä T, Martínez-Arán A, Melle I, Moore PB, Mur M, Pfennig A, Raust A, Senturk V, Simonsen C, Smith DJ, Bio DS, Soeiro-de-Souza MG, Stoddart SD, Sundet K, Szöke A, Thompson JM, Torrent C, Zalla T, Craddock N, Andreassen OA, Leboyer M, Vieta E, Bauer M, Worhunsky PD, Tzagarakis C, Rogers RD, Geddes JR, Goodwin GM. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Sep;128(3):149-62. doi: 10.1111/acps.12133. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23617548.

Bowie CR, Best MW, Depp C, Mausbach BT, Patterson TL, Pulver AE, Harvey PD. Cognitive and functional deficits in bipolar disorder and schizophrenia as a function of the presence and history of psychosis. *Bipolar Disord*. 2018 Nov;20(7):604-613. doi: 10.1111/bdi.12654. Epub 2018 May 18. PMID: 29777563.

Bora E, Yücel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord*. 2010 Dec;127(1-3):1-9. doi: 10.1016/j.jad.2010.02.117. Epub 2010 Mar 15. PMID: 20231037.

Burdick KE, Russo M, Frangou S, Mahon K, Braga RJ, Shanahan M, Malhotra AK. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol Med*. 2014 Oct;44(14):3083-96. doi: 10.1017/S0033291714000439. Epub 2014 Mar 11. PMID: 25065409; PMCID: PMC4797987.

Burton CZ, Ryan KA, Kamali M, Marshall DF, Harrington G, McInnis MG, Tso IF. Psychosis in bipolar disorder: Does it represent a more "severe" illness? *Bipolar Disord*. 2018 Feb;20(1):18-26. doi: 10.1111/bdi.12527. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28833984; PMCID: PMC5807194.

Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, Poulton R. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 May;59(5):449-56. doi: 10.1001/archpsyc.59.5.449. PMID: 11982449.

Carlson GA, Kotov R, Chang SW, Ruggero C, Bromet EJ. Early determinants of four-year clinical outcomes in bipolar disorder with psychosis. *Bipolar Disord*. 2012 Feb;14(1):19-30. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.00982.x. PMID: 22329469; PMCID: PMC3281503.

Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. *N Engl J Med*. 2020 Jul 2;383(1):58-66. doi: 10.1056/NEJMra1906193. PMID: 32609982.

Castle D, White C, Chamberlain J, Berk M, Berk L, Lauder S, Murray G, Schweitzer I, Piterman L, Gilbert M. Group-based psychosocial intervention for bipolar disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2010 May;196(5):383-8. doi: 10.1192/bjp.bp.108.058263. PMID: 20435965.

Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry*. 2002 Apr;180:320-6. doi: 10.1192/bjp.180.4.320. PMID: 11925354.

Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, Goikolea JM, Banús S, Salamero M. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med Clin (Barc)*. 2002 Sep 28;119(10):366-71. Spanish. doi: 10.1016/s0025-7753(02)73419-2. PMID: 12372167.

Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Apr;60(4):402-7. doi: 10.1001/archpsyc.60.4.402. PMID: 12695318.

Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Martínez-Arán A. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*. 2009 Mar;194(3):260-5. doi: 10.1192/bjp.bp.107.040485. Erratum in: *Br J Psychiatry*. 2009 Jun;194(6):571. PMID: 19252157.

Colom F, Reinares M, Pacchiarotti I, Popovic D, Mazarini L, Martínez-Arán A, Torrent C, Rosa A, Palomino-Otiniano R, Franco C, Bonnin CM, Vieta E. Has number of previous episodes any effect on response to group psychoeducation in bipolar patients? A 5-

year follow-up post hoc analysis. *Acta Neuropsychiatr.* 2010 Apr;22(2):50-3. doi: 10.1111/j.1601-5215.2010.00450.x. PMID: 25385029.

Chen M, Fitzgerald HM, Madera JJ, Tohen M. Functional outcome assessment in bipolar disorder: A systematic literature review. *Bipolar Disord.* 2019 May;21(3):194-214. doi: 10.1111/bdi.12775. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30887632; PMCID: PMC6593429.

Dean, B.B., Gerner, D., y Gerner, R. A systematic review evaluating health-related quality, work impairment, and health-care costs and utilization in bipolar disorder. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(2):139-54.

de Barros Pellegrinelli K, de O Costa LF, Silval KI, Dias VV, Roso MC, Bandeira M, Colom F, Moreno RA. Efficacy of psychoeducation on symptomatic and functional recovery in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2013 Feb;127(2):153-8. doi: 10.1111/acps.12007. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22943487.

Deckersbach T, Nierenberg AA, Kessler R, Lund HG, Ametrano RM, Sachs G, Rauch SL, Dougherty D. RESEARCH: Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: An open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neurosci Ther.* 2010 Oct;16(5):298-307. doi: 10.1111/j.1755-5949.2009.00110.x. PMID: 19895584; PMCID: PMC2888654.

De la Serna E, Camprodon-Boadas P, Ilzarbe D, Sugranyes G, Baeza I, Moreno D, Díaz-Caneja CM, Rosa-Justicia M, Llorente C, Ayora M, Borrás R, Torrent C, Bernardo M, Castro-Fornieles J. Neuropsychological development in the child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: A two-year follow-up comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020 Dec 20;103:109972. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109972. Epub 2020 May 23. PMID: 32454164.

de la Serna E, Montejo L, Solé B, Castro-Fornieles J, Camprodon-Boadas P, Sugranyes G, Rosa-Justicia M, Martínez-Arán A, Vieta E, Vicent-Gil M, Serra-Blasco M, Cardoner N, Torrent C. Effectiveness of enhancing cognitive reserve in children, adolescents and young adults at genetic risk for psychosis: Study protocol for a randomized controlled trial. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2021 Feb 22:S1888-9891(21)00029-X. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2021.02.003. Epub ahead of print. PMID: 33631372.

Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober B. California Verbal Learning Test. New York, Psychological Corporation, 1987

Demant KM, Vinberg M, Kessing LV, Miskowiak KW. Effects of Short-Term Cognitive Remediation on Cognitive Dysfunction in Partially or Fully Remitted Individuals with Bipolar Disorder: Results of a Randomised Controlled Trial. *PLoS One*. 2015 Jun 12;10(6):e0127955. doi: 10.1371/journal.pone.0127955. PMID: 26070195; PMCID: PMC4467086.

Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, Savla GN, Bowie CR, Harvey PD, Patterson TL. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012 May;14(3):217-26. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01011.x. PMID: 22548895; PMCID: PMC3396289.

Fagiolini A, Kupfer DJ, Masalehdan A, Scott JA, Houck PR, Frank E. Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005 Jun;7(3):281-5. doi: 10.1111/j.1399-5618.2005.00207.x. PMID: 15898966.

Fekih-Romdhane F, Homri W, Mrabet A, Labbane R. Facteurs prédictifs du fonctionnement chez les patients bipolaires de type 1 en période de rémission [Factors predicting functioning in type 1 bipolar patients during remission period]. *Pan Afr Med J*. 2016 Oct 3;25:66. French. doi: 10.11604/pamj.2016.25.66.8532. PMID: 28292029; PMCID: PMC5324157.

Garriga M, Solé E, González-Pinto A, Selva-Vera G, Arranz B, Amann BL, Saiz-Ruiz J, Pérez-Blanco J, Vieta E. Efficacy of quetiapine XR vs. placebo as concomitant treatment to mood stabilizers in the control of subthreshold symptoms of bipolar disorder: Results from a pilot, randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Oct;27(10):959-969. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.08.429. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28882405.

Garin O, Ayuso-Mateos JL, Almansa J, Nieto M, Chatterji S, Vilagut G, Alonso J, Cieza A, Svetskova O, Burger H, Racca V, Francescutti C, Vieta E, Kostanjsek N, Raggi A, Leonardi M, Ferrer M; MHADIE consortium. Validation of the "World Health Organization Disability Assessment Schedule, WHODAS-2" in patients with chronic diseases. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 May 19;8:51.

First, M.B.; Spitzer, R.; Gibbon, M. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders; Biometric Research Department, Ed.; American Psychiatric Press Inc.: Whashington, DC, USA, 1997.

Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Feb;25(2):214-22. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.07.018. Epub 2014 Aug 15. PMID: 25172270.

Gitlin MJ, Miklowitz DJ. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment. *J Affect Disord*. 2017 Feb;209:147-154. doi: 10.1016/j.jad.2016.11.021. Epub 2016 Nov 22. PMID: 27914248; PMCID: PMC7213058.

Goetz I, Tohen M, Reed C, Lorenzo M, Vieta E; EMBLEM Advisory Board. Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disord*. 2007 Feb-Mar;9(1-2):45-52. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00325.x. PMID: 17391349.

Golden CJ. Stroop Colour and Word Test. Chicago, Stoelting, 1978. Edición española: TEA ediciones S.A, 1995

Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry*. 1995 Mar;152(3):379-84. doi: 10.1176/ajp.152.3.379. PMID: 7864263.

Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Goldstein BI, Gill MK, Esposito-Smythers C, Ryan ND, Strober MA, Hunt J, Keller M. Psychosocial functioning among bipolar youth. *J Affect Disord*. 2009 Apr;114(1-3):174-83. doi: 10.1016/j.jad.2008.07.001. Epub 2008 Aug 20. PMID: 18715651; PMCID: PMC2709452.

Goldstein TR, Fersch-Podrat RK, Rivera M, Axelson DA, Merranko J, Yu H, Brent DA, Birmaher B. Dialectical behavior therapy for adolescents with bipolar disorder: results from a pilot randomized trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015 Mar;25(2):140-9. doi: 10.1089/cap.2013.0145. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25010702; PMCID: PMC4367513.

González-Ortega I, Rosa A, Alberich S, Barbeito S, Vega P, Echeburúa E, Vieta E, González-Pinto A. Validation and use of the functioning assessment short test in first psychotic episodes. *J Nerv Ment Dis*. 2010 Nov;198(11):836-40. doi: 10.1097/NMD.0b013e3181f97bf9. PMID: 21048476.

González-Pinto A, Barbeito S, Alonso M, Alberich S, Haidar MK, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R, Zorrilla I, González-Pinto MA, López P. Poor long-term prognosis in mixed bipolar patients: 10-year outcomes in the Vitoria prospective naturalistic study in Spain. *J Clin Psychiatry*. 2011 May;72(5):671-6. doi: 10.4088/JCP.09m05483yel. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20868631.

Goodwin GM, Martínez-Arán A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report.

Eur Neuropsychopharmacol. 2008 Nov;18(11):787-93. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.07.005. Epub 2008 Aug 24. PMID: 18725178.

Gutiérrez-Rojas L, Jurado D, Gurpegui M. Factors associated with work, social life and family life disability in bipolar disorder patients. *Psychiatry Res.* 2011 Apr 30;186(2-3):254-60. doi: 10.1016/j.psychres.2010.06.020. Epub 2010 Jul 19. PMID: 20647154.

Grande I, Goikolea JM, de Dios C, González-Pinto A, Montes JM, Saiz-Ruiz J, Prieto E, Vieta E; PREBIS group. Occupational disability in bipolar disorder: analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatr Scand.* 2013 May;127(5):403-11. doi: 10.1111/acps.12003. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22924855.

Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1561-1572. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26388529.

Grande I, Sánchez-Moreno J, Solé B, Jimenez E, Torrent C, Bonnín CM, Varo C, Tabares-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Valls E, Morilla I, Carvalho AF, Ayuso-Mateos JL, Vieta E, Martínez-Arán A. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J Affect Disord.* 2017 Jan 15;208:621-627. doi: 10.1016/j.jad.2016.10.012. Epub 2016 Oct 18. PMID: 28029429.

Guilera G, Gómez-Benito J, Pino Ó, Rojo E, Vieta E, Cuesta MJ, Purdon SE, Bernardo M, Crespo-Facorro B, Franco M, Martínez-Arán A, Safont G, Tabarés-Seisdedos R, Rejas J; Spanish Working Group in Cognitive Function. Disability in bipolar I disorder: the 36-item World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *J Affect Disord.* 2015 Mar 15;174:353-60. doi: 10.1016/j.jad.2014.12.028. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25553398.

HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960 Feb;23(1):56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56. PMID: 14399272; PMCID: PMC495331.



Hammen C, Gitlin M, Altshuler L. Predictors of work adjustment in bipolar I patients: a naturalistic longitudinal follow-up. *J Consult Clin Psychol.* 2000 Apr;68(2):220-5. doi: 10.1037//0022-006x.68.2.220. PMID: 10780121.

Haro JM, Reed C, Gonzalez-Pinto A, Novick D, Bertsch J, Vieta E; EMBLEM Advisory Board. 2-Year course of bipolar disorder type I patients in outpatient care: factors associated with remission and functional recovery. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011 Apr;21(4):287-93. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.08.001. Epub 2010 Oct 16. PMID: 20956071.

Harrow M, Jobe TH. Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: a 15-year multifollow-up study. *J Nerv Ment Dis.* 2007 May;195(5):406-14. doi: 10.1097/01.nmd.0000253783.32338.6e. PMID: 17502806.

Harvey PD. Defining and achieving recovery from bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 9:14-8; discussion 36-42. PMID: 16965184.

Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test Manual.* Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc, 1981.

Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test: Computer version 4.* Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, 2003

Hellvin T, Sundet K, Aminoff SR, Andreassen OA, Melle I. Social functioning in first contact mania: clinical and neurocognitive correlates. *Compr Psychiatry.* 2013 Jul;54(5):432-8. doi: 10.1016/j.comppsy.2012.12.016. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23351832.

Henry C, Godin O, Courtet P, Azorin JM, Gard S, Bellivier F, Polosan M, Kahn JP, Roux P, Aubin V, Costagliola D, Leboyer M, Etain B; FACE-BD collaborators. Outcomes for bipolar patients assessed in the French expert center network: A 2-year follow-up

observational study (FondaMental Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorder [FACE-BD]). *Bipolar Disord.* 2017 Dec;19(8):651-660. doi: 10.1111/bdi.12539. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28944553.

Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2007 Feb-Mar;9(1-2):183-96. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00430.x. PMID: 17391360.

Jiménez E, Arias B, Mitjans M, Goikolea JM, Ruíz V, Brat M, Sáiz PA, García-Portilla MP, Burón P, Bobes J, Oquendo MA, Vieta E, Benabarre A. Clinical features, impulsivity, temperament and functioning and their role in suicidality in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2016 Apr;133(4):266-76. doi: 10.1111/acps.12548. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26726104.

Jiménez-López E, Sánchez-Morla EM, Aparicio AI, López-Villarreal A, Martínez-Vizcaíno V, Rodríguez-Jimenez R, Vieta E, Santos JL. Psychosocial functioning in patients with psychotic and non-psychotic bipolar I disorder. A comparative study with individuals with schizophrenia. *J Affect Disord.* 2018 Mar 15;229:177-185. doi: 10.1016/j.jad.2017.12.094. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29316520.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Coryell W, Maser JD, Keller MB. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Dec;62(12):1322-30. doi: 10.1001/archpsyc.62.12.1322. PMID: 16330720.

Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, Akiskal HS. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord.* 2008 May;108(1-2):49-58. doi: 10.1016/j.jad.2007.06.014. Epub 2007 Nov 19. PMID: 18006071.

Kapczinski NS, Mwangi B, Cassidy RM, Librenza-Garcia D, Bermudez MB, Kauer-Sant'anna M, Kapczinski F, Passos IC. Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2017 Mar;17(3):277-285. doi: 10.1080/14737175.2017.1240615. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27659841.

Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, Bourne ML, Haggard P. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry.* 1998 May;155(5):646-52. doi: 10.1176/ajp.155.5.646. PMID: 9585716.

Keck PE Jr, McElroy SL, Havens JR, Altshuler LL, Nolen WA, Frye MA, Suppes T, Denicoff KD, Kupka R, Leverich GS, Rush AJ, Post RM. Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr Psychiatry.* 2003 Jul-Aug;44(4):263-9. doi: 10.1016/S0010-440X(03)00089-0. PMID: 12923703.

Kessler RC, Akiskal HS, Angst J, Guyer M, Hirschfeld RM, Merikangas KR, Stang PE. Validity of the assessment of bipolar spectrum disorders in the WHO CIDI 3.0. *J Affect Disord.* 2006 Dec;96(3):259-69. doi: 10.1016/j.jad.2006.08.018. Epub 2006 Sep 25. PMID: 16997383; PMCID: PMC1821426.

Kizilkurt OK, Gulec MY, Giynas FE, Gulec H. Effects of personality functioning on the global functioning of patients with bipolar disorder I. *Psychiatry Res.* 2018 Aug;266:309-316. doi: 10.1016/j.psychres.2018.03.028. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29598836.

Léda-Rêgo G, Bezerra-Filho S, Miranda-Scippa Â. Functioning in euthymic patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis using the Functioning Assessment Short Test. *Bipolar Disord.* 2020 Sep;22(6):569-581. doi: 10.1111/bdi.12904. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32243046.

Leon AC, Solomon DA, Mueller TI, Turvey CL, Endicott J, Keller MB. The Range of Impaired Functioning Tool (LIFE-RIFT): a brief measure of functional impairment.

Psychol Med. 1999 Jul;29(4):869-78. doi: 10.1017/s0033291799008570. PMID: 10473314.

Levy B, Medina AM, Weiss RD. Cognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder with and without psychosis during early remission from an acute mood episode: a comparative longitudinal study. *Compr Psychiatry*. 2013 Aug;54(6):618-26. doi: 10.1016/j.comppsy.2012.12.018. Epub 2013 Jan 26. PMID: 23357126; PMCID: PMC4076957.

Lewandowski KE, Sperry SH, Cohen BM, Norris LA, Fitzmaurice GM, Ongur D, Keshavan MS. Treatment to Enhance Cognition in Bipolar Disorder (TREC-BD): Efficacy of a Randomized Controlled Trial of Cognitive Remediation Versus Active Control. *J Clin Psychiatry*. 2017 Nov/Dec;78(9):e1242-e1249. doi: 10.4088/JCP.17m11476. PMID: 29045770.

Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. (4rd ed) New York: Oxford University Press, 2004.

Lindenmayer JP, Fregenti S, Kang G, Ozog V, Ljuri I, Khan A, Goldring A, McGurk SR. The relationship of cognitive improvement after cognitive remediation with social functioning in patients with schizophrenia and severe cognitive deficits. *Schizophr Res*. 2017 Jul;185:154-160. doi: 10.1016/j.schres.2017.01.007. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28094171.

Liu X, Ma X, Wang W, Zhang J, Sun X, Luo X, Zhang Y. The functional impairment of different subtypes and occupational states in euthymic patients with bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2021 May 7;21(1):240. doi: 10.1186/s12888-021-03242-x. PMID: 33957876; PMCID: PMC8103625.

López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Ospina-Duque J, García J, Gallo A, Cortez V, Palacio C, Torrent C, Martínez-Arán A, Vieta E. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*.

2010 Aug;71(8):1055-60. doi: 10.4088/JCP.08m04673yel. Epub 2010 Mar 23. PMID: 20361895.

López-Villarreal A, Sánchez-Morla EM, Jiménez-López E, Martínez-Vizcaíno V, Aparicio AI, Mateo-Sotos J, Rodríguez-Jimenez R, Vieta E, Santos JL. Predictive factors of functional outcome in patients with bipolar I disorder: a five-year follow-up. *J Affect Disord*. 2020a Jul 1;272:249-258. doi: 10.1016/j.jad.2020.03.140. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32553365.

López-Villarreal A, Sánchez-Morla EM, Jiménez-López E, Martínez-Vizcaíno V, Aparicio AI, Mateo-Sotos J, Rodríguez-Jimenez R, Vieta E, Santos JL. Progression of the functional deficit in a group of patients with bipolar disorder: a cluster analysis based on longitudinal data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020b Dec;270(8):947-957. doi: 10.1007/s00406-019-01050-9. Epub 2019 Aug 17. PMID: 31422453.

MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2000 May;101(5):374-81. doi: 10.1034/j.1600-0447.2000.101005374.x. PMID: 10823297.

MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2001 Mar;103(3):163-70. doi: 10.1034/j.1600-0447.2001.00059.x. PMID: 11240572.

Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2):262-70. doi: 10.1176/appi.ajp.161.2.262. PMID: 14754775.

Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, Malhi GS, Gonzalez-Pinto A, Daban C, Alvarez-Grandi S, Fountoulakis K, Kaprinis G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL. Functional outcome in bipolar disorder: the

role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 2007 Feb-Mar;9(1-2):103-13. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x. PMID: 17391354.

Martínez-Arán A, Vieta E, Chengappa KN, Gershon S, Mullen J, Paulsson B. Reporting outcomes in clinical trials for bipolar disorder: a commentary and suggestions for change. *Bipolar Disord.* 2008 Jul;10(5):566-79. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00611.x. PMID: 18657241.

Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, Perinot L. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008 Jul;109(1-2):149-56. doi: 10.1016/j.jad.2007.12.232. Epub 2008 Jan 30. PMID: 18234352.

Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, Strejilevich SA. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord.* 2009 Jul;116(1-2):37-42. doi: 10.1016/j.jad.2008.10.023. Epub 2008 Nov 25. PMID: 19033081.

Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Strejilevich SA. Longitudinal relationship between clinical course and neurocognitive impairments in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2018 Jan 1;225:250-255. doi: 10.1016/j.jad.2017.08.011. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28841488.

Medalia A, Dorn H, Watras-Gans S. Treating problem-solving deficits on an acute care psychiatric inpatient unit. *Psychiatry Res.* 2000 Dec 4;97(1):79-88. doi: 10.1016/s0165-1781(00)00214-6. PMID: 11104859.

Medalia A, Richardson R. What predicts a good response to cognitive remediation interventions? *Schizophr Bull.* 2005 Oct;31(4):942-53. doi: 10.1093/schbul/sbi045. Epub 2005 Aug 24. PMID: 16120830.

Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 May;64(5):543-52. doi: 10.1001/archpsyc.64.5.543. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Sep;64(9):1039. PMID: 17485606; PMCID: PMC1931566.

Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar;68(3):241-51. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12. PMID: 21383262; PMCID: PMC3486639.

Michalak EE, Yatham LN, Maxwell V, Hale S, Lam RW. The impact of bipolar disorder upon work functioning: a qualitative analysis. *Bipolar Disord*. 2007 Feb-Mar;9(1-2):126-43. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00436.x. PMID: 17391356.

Miskowiak KW, Burdick KE, Martínez-Arán A, Bonnin CM, Bowie CR, Carvalho AF, Gallagher P, Lafer B, López-Jaramillo C, Sumiyoshi T, McIntyre RS, Schaffer A, Porter RJ, Torres IJ, Yatham LN, Young AH, Kessing LV, Vieta E. Methodological recommendations for cognition trials in bipolar disorder by the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force. *Bipolar Disord*. 2017 Dec;19(8):614-626. doi: 10.1111/bdi.12534. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28895274; PMCID: PMC6282834.

Miskowiak KW, Burdick KE, Martínez-Arán A, Bonnin CM, Bowie CR, Carvalho AF, Gallagher P, Lafer B, López-Jaramillo C, Sumiyoshi T, McIntyre RS, Schaffer A, Porter RJ, Purdon S, Torres IJ, Yatham LN, Young AH, Kessing LV, Vieta E. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disord*. 2018 May;20(3):184-194. doi: 10.1111/bdi.12595. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29345040.

Mitchell PB, Slade T, Andrews G. Twelve-month prevalence and disability of DSM-IV bipolar disorder in an Australian general population survey. *Psychol Med*. 2004 Jul;34(5):777-85. doi: 10.1017/s0033291703001636. PMID: 15500298.

Moreno-Alcázar A, Radua J, Landín-Romero R, Blanco L, Madre M, Reinares M, Comes M, Jiménez E, Crespo JM, Vieta E, Pérez V, Novo P, Doñate M, Cortizo R, Valiente-Gómez A, Lupo W, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Amann BL. Eye movement desensitization and reprocessing therapy versus supportive therapy in affective relapse prevention in bipolar patients with a history of trauma: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 Apr 4;18(1):160. doi: 10.1186/s13063-017-1910-y. PMID: 28376919; PMCID: PMC5379519.

Morriss R, Lobban F, Riste L, Davies L, Holland F, Long R, Lykomitrou G, Peters S, Roberts C, Robinson H, Jones S; NIHR PARADES Psychoeducation Study Group. Clinical effectiveness and acceptability of structured group psychoeducation versus optimised unstructured peer support for patients with remitted bipolar disorder (PARADES): a pragmatic, multicentre, observer-blind, randomised controlled superiority trial. *Lancet Psychiatry*. 2016 Nov;3(11):1029-1038. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30302-9. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27688021.

Morton E, Murray G, Michalak EE, Lam RW, Beaulieu S, Sharma V, Cervantes P, Parikh SV, Yatham LN. Quality of life in bipolar disorder: towards a dynamic understanding. *Psychol Med*. 2018 May;48(7):1111-1118. doi: 10.1017/S0033291717002495. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28918761.

Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2008 May;69(5):712-9. PMID: 18435565.

Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarre J, Vieta E. Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of



remitted bipolar patients. *Psychopathology*. 2009;42(3):148-56. doi: 10.1159/000207456. Epub 2009 Mar 10. PMID: 19276630.

Murray CJ, López A. (1996). *Global Health Statistics: a compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions*. Cambridge: Harvard School of Public Health.

Murray CJ, Lopez A. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 17;349(9063):1436–42.

Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fèvre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gonzalez-Medina D, Gosselin R, Grainger R, Grant B, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL,

Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Laden F, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Levinson D, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mock C, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leòn FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiebe N, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, AlMazroa MA, Memish ZA. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2197-223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4. Erratum in: *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A [added]. PMID: 23245608.

Murru A, Pacchiarotti I, Verdolini N, Reinares M, Torrent C, Geoffroy PA, Bellivier F, Llorca PM, Vieta E, Samalin L. Modifiable and non-modifiable factors associated with functional impairment during the inter-episodic periods of bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Dec;268(8):749-755. doi: 10.1007/s00406-017-0811-0. Epub 2017 May 22. PMID: 28534186.

Nehme E, Obeid S, Hallit S, Haddad C, Salame W, Tahan F. Impact of psychosis in bipolar disorder during manic episodes. *Int J Neurosci*. 2018 Dec;128(12):1128-1134. doi: 10.1080/00207454.2018.1486833. Epub 2018 Aug 29. PMID: 29888994.

Nierenberg AA, Hearing CM, Sande Mathias I, Young LT, Sylvia LG. Getting to wellness: The potential of the athletic model of marginal gains for the treatment of bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015 Dec;49(12):1207-14. doi: 10.1177/0004867415607364. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26460331.

Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, Bonnin CM, Grande I, Sánchez-Moreno J, Vieta E, Colom F. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord*. 2011 Oct;133(3):443-9. doi: 10.1016/j.jad.2011.04.055. Epub 2011 May 26. PMID: 21620480.

Novo P, Landin-Romero R, Radua J, Vicens V, Fernandez I, Garcia F, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ, Shapiro F, Amann BL. Eye movement desensitization and reprocessing therapy in subsyndromal bipolar patients with a history of traumatic events: a randomized, controlled pilot-study. *Psychiatry Res*. 2014 Sep 30;219(1):122-8. doi: 10.1016/j.psychres.2014.05.012. Epub 2014 May 15. PMID: 24880581.

O'Donnell LA, Deldin PJ, Grogan-Kaylor A, McInnis MG, Weintraub J, Ryan KA, Himle JA. Depression and executive functioning deficits predict poor occupational functioning in a large longitudinal sample with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2017 Jun;215:135-142. doi: 10.1016/j.jad.2017.03.015. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28319690.

Organización Mundial de la Salud (2001). Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud. IMSERSO.

Orhan M, Korten N, Kupka R, van Oppen P, Stek M, Vieta E, Schouws S, van Ballegooijen W, Dols A. Reliability and validity of the functioning assessment short test for older adults with bipolar disorder (FAST-O). *Int J Bipolar Disord*. 2020 Oct 2;8(1):28. doi: 10.1186/s40345-020-00193-2. PMID: 33006669; PMCID: PMC7532249.

Osterreith PA. Le test de copie d'une figure complexe; contribution de la perception et de la memoire (Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory). *Archives of Psychologie* 1944; 30: 206-356.

Parikh SV, Zaretsky A, Beaulieu S, Yatham LN, Young LT, Patelis-Siotis I, Macqueen GM, Levitt A, Arenovich T, Cervantes P, Velyvis V, Kennedy SH, Streiner DL. A randomized controlled trial of psychoeducation or cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: a Canadian Network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) study [CME]. *J Clin Psychiatry*. 2012 Jun;73(6):803-10. doi: 10.4088/JCP.11m07343. PMID: 22795205.

Parellada M, Gomez-Vallejo S, Burdeus M, Arango C. Developmental Differences Between Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull*. 2017 Oct 21;43(6):1176-1189. doi: 10.1093/schbul/sbx126. PMID: 29045744; PMCID: PMC5737496.

Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2016 Aug;134(2):91-103. doi: 10.1111/acps.12581. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27097559.

Patterson TL, Goldman S, McKibbin CL, Hughs T, Jeste DV. UCSD Performance-Based Skills Assessment: development of a new measure of everyday functioning for severely mentally ill adults. *Schizophr Bull*. 2001;27(2):235-45. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a006870. PMID: 11354591.

Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L, Reilly-Harrington NA, Nierenberg AA, Sachs GS, Thase ME. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):217-24. doi: 10.1176/appi.ajp.163.2.217. PMID: 16449474.

Perry BD, Azad I. Posttraumatic stress disorders in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 1999 Aug;11(4):310-6. doi: 10.1097/00008480-199908000-00008. PMID: 10439203.

Post RM, Fleming J, Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. *J Psychiatr Res*. 2012 May;46(5):561-73. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.02.004. Epub 2012 Mar 23. PMID: 22444599.

Radua J, Grunze H, Amann BL. Meta-Analysis of the Risk of Subsequent Mood Episodes in Bipolar Disorder. *Psychother Psychosom*. 2017;86(2):90-98. doi: 10.1159/000449417. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28183076.

Ramos-Brieva JA, Cordero Villafáfila A. Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión [Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1986 Jul-Aug;14(4):324-34. Spanish. PMID: 3776732.

Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J, Caspi A, Schmeidler J, Mark M, Kaplan Z, Davidson M. A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002 Dec;159(12):2027-35. doi: 10.1176/appi.ajp.159.12.2027. PMID: 12450952.

Reinares M, Papachristou E, Harvey P, Mar Bonnín C, Sánchez-Moreno J, Torrent C, Ayuso-Mateos JL, Ploubidis GB, Vieta E, Frangou S. Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect*

Disord. 2013 Jan 10;144(1-2):65-71. doi: 10.1016/j.jad.2012.06.005. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22862890.

Reinares M, Sánchez-Moreno J, Fountoulakis KN. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when. *J Affect Disord.* 2014 Mar;156:46-55. doi: 10.1016/j.jad.2013.12.017. Epub 2013 Dec 25. PMID: 24439829.

Reinares M, Bonnín CM, Hidalgo-Mazzei D, Sánchez-Moreno J, Colom F, Vieta E. The role of family interventions in bipolar disorder: A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2016 Feb;43:47-57. doi: 10.1016/j.cpr.2015.11.010. Epub 2015 Dec 3. PMID: 26691629.

Reinares M, Martínez-Arán y Vieta *Psychotherapy for Bipolar Disorders; An integrative approach*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2019

Reinares M, Martínez-Arán y Vieta *Psicoterapia en el Trastorno Bipolar: Un abordaje integral*. Editorial Médica Panamericana, 2021

Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tucson: Neuropsychological Press, 1985.

Rey A. *Test de copia de una figura compleja. Manual de adaptación española*, Ed. Tea Ediciones. Madrid, 1997

Rey A. *L'examen Clinique en Psychologie*. Press Universitaire de France, Paris, 1964.

Rey A. *L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. (The psychological examination in cases of traumatic encephalopathy)*. *Archives de Psychologie* 1941; 28:215-285.

Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F, Vieta E. Validity and

reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007 Jun 7;3:5.

Rosa AR, Franco C, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M, Arango C, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F, Vieta E. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychother Psychosom*. 2008;77(6):390-2. doi: 10.1159/000151520. Epub 2008 Aug 21. PMID: 18716425.

Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salamero M, Kapczinski F, Vieta E. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord*. 2009 Jun;11(4):401-9. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00698.x. PMID: 19500093.

Rosa AR, Bonnín CM, Vázquez GH, Reinares M, Solé B, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, González-Pinto A, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord*. 2010 Dec;127(1-3):71-6. doi: 10.1016/j.jad.2010.05.014. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20538343.

Salagre E, Dodd S, Aedo A, Rosa A, Amoretti S, Pinzon J, Reinares M, Berk M, Kapczinski FP, Vieta E, Grande I. Toward Precision Psychiatry in Bipolar Disorder: Staging 2.0. *Front Psychiatry*. 2018 Nov 29;9:641. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00641. PMID: 30555363; PMCID: PMC6282906.

Samalin L, de Chazeron I, Vieta E, Bellivier F, Llorca PM. Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2016 Mar;18(2):164-73. doi: 10.1111/bdi.12376. Epub 2016 Mar 6. PMID: 26946486.

Samalin L, Boyer L, Murru A, Pacchiarotti I, Reinares M, Bonnín CM, Torrent C, Verdolini N, Pancheri C, de Chazeron I, Boucekine M, Geoffroy PA, Bellivier F, Llorca PM, Vieta E. Residual depressive symptoms, sleep disturbance and perceived cognitive impairment as determinants of functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect*

Disord. 2017 Mar 1;210:280-286. doi: 10.1016/j.jad.2016.12.054. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28068616.

Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom*. 2009a;78(5):285-97

Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Colom F, Scott J, Tabares-Seisdedos R, Sugranyes G, Torrent C, Daban C, Benabarre A, Goikolea JM, Franco C, González-Pinto A, Ayuso-Mateos JL, Vieta E. Neurocognitive dysfunctions in euthymic bipolar patients with and without prior history of alcohol use. *J Clin Psychiatry*. 2009b Aug;70(8):1120-7. doi: 10.4088/JCP.08m04302. PMID: 19758523.

Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Gadelrab HF, Cabello M, Torrent C, Bonnin Cdel M, Ferrer M, Leonardi M, Ayuso-Mateos JL, Vieta E. The role and impact of contextual factors on functioning in patients with bipolar disorder. *Disabil Rehabil*. 2010;32 Suppl 1:S94-S104. doi: 10.3109/09638288.2010.520810. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20883145.

Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Vieta E. Treatment of Functional Impairment in Patients with Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Jan;19(1):3. doi: 10.1007/s11920-017-0752-3. PMID: 28097635.

Sánchez-Morla EM, López-Villarreal A, Jiménez-López E, Aparicio AI, Martínez-Vizcaíno V, Roberto RJ, Vieta E, Santos JL. Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: a 5-year follow-up study. *Psychol Med*. 2019 Jun;49(8):1299-1307. doi: 10.1017/S0033291718001885. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30043716.

Simon GE, Ludman EJ, Bauer MS, Unützer J, Operskalski B. Long-term effectiveness and cost of a systematic care program for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 May;63(5):500-8. doi: 10.1001/archpsyc.63.5.500. PMID: 16651507.



Simon GE, Ludman EJ, Unützer J, Operskalski BH, Bauer MS. Severity of mood symptoms and work productivity in people treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2008 Sep;10(6):718-25. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00581.x. PMID: 18837866.

Schoeyen HK, Melle I, Sundet K, Aminoff SR, Hellvin T, Auestad BH, Morken G, Andreassen OA. Occupational outcome in bipolar disorder is not predicted by premorbid functioning and intelligence. *Bipolar Disord*. 2013 May;15(3):294-305. doi: 10.1111/bdi.12056. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23527993.

Scott J, Colom F, Popova E, Benabarre A, Cruz N, Valenti M, Goikolea JM, Sánchez-Moreno J, Asenjo MA, Vieta E. Long-term mental health resource utilization and cost of care following group psychoeducation or unstructured group support for bipolar disorders: a cost-benefit analysis. *J Clin Psychiatry*. 2009 Mar;70(3):378-86. doi: 10.4088/jcp.08m04333. Epub 2009 Mar 10. PMID: 19284929.

Solé B, Bonnin CM, Mayoral M, Amann BL, Torres I, González-Pinto A, Jimenez E, Crespo JM, Colom F, Tabarés-Seisdedos R, Reinares M, Ayuso-Mateos JL, Soria S, Garcia-Portilla MP, Ibañez Á, Vieta E, Martínez-Arán A, Torrent C; CIBERSAM Functional Remediation Group. Functional remediation for patients with bipolar II disorder: improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Feb;25(2):257-64. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.05.010. Epub 2014 May 20. PMID: 24906790.

Solé B, Jiménez E, Torrent C, Del Mar Bonnin C, Torres I, Reinares M, Priego Á, Salamero M, Colom F, Varo C, Vieta E, Martínez-Arán A. Cognitive variability in bipolar II disorder: who is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disord*. 2016 May;18(3):288-99. doi: 10.1111/bdi.12385. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27112120.

Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Bonnin CDM, Torres I, Varo C, Grande I, Valls E, Salagre E, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Carvalho AF, Vieta E. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *Int J*

Neuropsychopharmacol. 2017 Aug 1;20(8):670-680. doi: 10.1093/ijnp/pyx032. PMID: 28498954; PMCID: PMC5570032.

Solé B, Bonnín CM, Jiménez E, Torrent C, Torres I, Varo C, Valls E, Montejo L, Gómez-Ocaña C, Tomioka Y, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M. Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Jun;137(6):516-527. doi: 10.1111/acps.12871. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29508379.

Solé B, Vieta E. What else is needed for a full functional recovery in bipolar disorder? *Bipolar Disord*. 2020 Jun;22(4):411-412. doi: 10.1111/bdi.12866. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31724258.

Solé B, Bonnín CM, Radua J, Montejo L, Hogg B, Jimenez E, Reinares M, Valls E, Varo C, Pacchiarotti I, Valentí M, Garriga M, Torres I, Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C. Long-term outcome predictors after functional remediation in patients with bipolar disorder. *Psychol Med*. 2020 Jun 16:1-9. doi: 10.1017/S0033291720001968. Epub ahead of print. PMID: 32539879.

Soni A, Singh P, Shah R, Bagotia S. Impact of Cognition and Clinical Factors on Functional Outcome in Patients with Bipolar Disorder. *East Asian Arch Psychiatry*. 2017 Mar;27(1):26-34. PMID: 28387210.

Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. Administration, Norms and Commentary. (2nd ed) New York, Oxford University Press, 1998

Strakowski, S.M., Keck, P.E. Jr., McElroy, S.L., West, S.A., Sax, K.W., Hawkins, J.M., Kmetz, G.F., Upadhyaya, V.H., Tugrul, K.C. y Bourne, M.L. Twelve-month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Jan;55(1):49-55.

Strakowski SM, Williams JR, Fleck DE, Delbello MP. Eight-month functional outcome from mania following a first psychiatric hospitalization. *J Psychiatr Res.* 2000 May-Jun;34(3):193-200. doi: 10.1016/s0022-3956(00)00015-7. PMID: 10867114.

Sylvia LG, Salcedo S, Bernstein EE, Baek JH, Nierenberg AA, Deckersbach T. Nutrition, Exercise, and Wellness Treatment in bipolar disorder: proof of concept for a consolidated intervention. *Int J Bipolar Disord.* 2013 Oct 1;1(1):24. doi: 10.1186/2194-7511-1-24. PMID: 24660139; PMCID: PMC3961757.

Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Rubio C, Mata I, Gómez-Beneyto M, Vieta E. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord.* 2008 Aug;109(3):286-99. doi: 10.1016/j.jad.2007.12.234. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18289698.

Tabarés-Seisdedos R, Dumont N, Baudot A, Valderas JM, Climent J, Valencia A, Crespo-Facorro B, Vieta E, Gómez-Beneyto M, Martínez S, Rubenstein JL. No paradox, no progress: inverse cancer comorbidity in people with other complex diseases. *Lancet Oncol.* 2011 Jun;12(6):604-8. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70041-9. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21498115.

Tabarés-Seisdedos R, Rubenstein JL. Inverse cancer comorbidity: a serendipitous opportunity to gain insight into CNS disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2013 Apr;14(4):293-304. doi: 10.1038/nrn3464. PMID: 23511909.

Tabarés-Seisdedos R, Valderas JM. Inverse comorbidity: the power of paradox in the advancement of science. *J Comorb.* 2013 Mar 22;3:1-3. doi: 10.15256/joc.2013.3.19. PMID: 29090139; PMCID: PMC5636022.

Tohen, M., Hennen, J., Zarate, C.M. Jr, Baldessarini, R.J., Strakowski, S.M., Stoll, A.L., Faedda, G.L., Suppes, T., Gebre-Medhin, P. y Cohen, B.M. Two-year syndromal and

functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry*. 2000 Feb;157(2):220-8

Tohen M, Zarate CA Jr, Hennen J, Khalsa HM, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, Salvatore P, Baldessarini RJ. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry*. 2003 Dec;160(12):2099-107. doi: 10.1176/appi.ajp.160.12.2099. PMID: 14638578.

Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, Koukopoulos A, Cassano GB, Grunze H, Licht RW, Dell'Osso L, Evans AR, Risser R, Baker RW, Crane H, Dossenbach MR, Bowden CL. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2005 Jul;162(7):1281-90. doi: 10.1176/appi.ajp.162.7.1281. PMID: 15994710.

Tohen M, Bowden CL, Calabrese JR, Lin D, Forrester TD, Sachs GS, Koukopoulos A, Yatham L, Grunze H. Influence of sub-syndromal symptoms after remission from manic or mixed episodes. *Br J Psychiatry*. 2006 Dec;189:515-9. doi: 10.1192/bjp.bp.105.020321. PMID: 17139035.

Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, Malhi GS, Calabrese JR, Nolen WA, Vieta E, Kapczinski F, Goodwin GM, Suppes T, Sachs GS, Chengappa KR, Grunze H, Mitchell PB, Kanba S, Berk M. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2009 Aug;11(5):453-73. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00726.x. PMID: 19624385.

Tohen M, Vieta E, Gonzalez-Pinto A, Reed C, Lin D; European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) Advisory Board. Baseline characteristics and outcomes in patients with first episode or multiple episodes of acute mania. *J Clin Psychiatry*. 2010 Mar;71(3):255-61. doi: 10.4088/JCP.08m04580. Epub 2009 Aug 25. PMID: 19709503.

Torrent C, Martínez-Arán A, del Mar Bonnín C, Reinares M, Daban C, Solé B, Rosa AR, Tabarés-Seisdedos R, Popovic D, Salamero M, Vieta E. Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012 Jul;73(7):e899-905. doi: 10.4088/JCP.11m07471. PMID: 22901360.

Torrent C, Bonnín Cdel M, Martínez-Arán A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A, Crespo JM, Ibáñez Á, García-Portilla MP, Tabarés-Seisdedos R, Arango C, Colom F, Solé B, Pacchiarotti I, Rosa AR, Ayuso-Mateos JL, Anaya C, Fernández P, Landín-Romero R, Alonso-Lana S, Ortiz-Gil J, Segura B, Barbeito S, Vega P, Fernández M, Ugarte A, Subirà M, Cerrillo E, Custal N, Menchón JM, Saiz-Ruiz J, Rodao JM, Isella S, Alegría A, Al-Halabi S, Bobes J, Galván G, Saiz PA, Balanzá-Martínez V, Selva G, Fuentes-Durá I, Correa P, Mayoral M, Chiclana G, Merchan-Naranjo J, Rapado-Castro M, Salamero M, Vieta E. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*. 2013 Aug;170(8):852-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12070971. PMID: 23511717.

Torres I, Gómez N, Colom F, Jiménez E, Bosch R, Bonnín CM, Martínez-Aran A, Casas M, Vieta E, Ramos-Quiroga JA, Goikolea JM. Bipolar disorder with comorbid attention-deficit and hyperactivity disorder. Main clinical features and clues for an accurate diagnosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Nov;132(5):389-99. doi: 10.1111/acps.12426. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25900393.

Torres I, Garriga M, Sole B, Bonnín CM, Corrales M, Jiménez E, Sole E, Ramos-Quiroga JA, Vieta E, Goikolea JM, Martínez-Aran A. Functional impairment in adult bipolar disorder with ADHD. *J Affect Disord*. 2018 Feb;227:117-125. doi: 10.1016/j.jad.2017.09.037. Epub 2017 Sep 25. PMID: 29055259.

Tsapekos D, Strawbridge R, Cella M, Wykes T, Young AH. Do we really need a "new" cognitive therapy for bipolar disorder? Paradigm refinements and treatment mechanisms for cognitive remediation. *Bipolar Disord*. 2020a May;22(3):213-215. doi: 10.1111/bdi.12890. Epub 2020 Jan 30. PMID: 31965658.

Tsapekos D, Strawbridge R, Mantingh T, Cella M, Wykes T, Young AH. Role of cognitive reserve in cognitive variability in euthymic individuals with bipolar disorder: cross-sectional cluster analysis. *BJPsych Open*. 2020b Oct 30;6(6):e133. doi: 10.1192/bjo.2020.111. PMID: 33121561; PMCID: PMC7745228.

Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*. 2004 May;184:386-92. doi: 10.1192/bjp.184.5.386. PMID: 15123501.

Ustün TB, Chatterji S, Kostanjsek N, Rehm J, Kennedy C, Epping-Jordan J, Saxena S, von Korff M, Pull C; WHO/NIH Joint Project. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bull World Health Organ*. 2010 Nov 1;88(11):815-23. doi: 10.2471/BLT.09.067231. Epub 2010 May 20. PMID: 21076562; PMCID: PMC2971503.

Valls È, Sánchez-Moreno J, Bonnín CM, Solé B, Prime-Tous M, Torres I, Brat M, Gavin P, Morilla I, Montejo L, Jiménez E, Varo C, Torrent C, Hidalgo-Mazzei D, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M. Effects of an integrative approach to bipolar disorders combining psychoeducation, mindfulness-based cognitive therapy and functional remediation: Study protocol for a randomized controlled trial. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2020 Jul-Sep;13(3):165-173. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2020.05.005. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32651030.

Valls È, Bonnín CM, Torres I, Brat M, Prime-Tous M, Morilla I, Segú X, Solé B, Torrent C, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Sánchez-Moreno J. Efficacy of an integrative approach for bipolar disorder: preliminary results from a randomized controlled trial. *Psychol Med*. 2021 Apr 16:1-12. doi: 10.1017/S0033291721001057. Epub ahead of print. PMID: 33858527.

van Os J, van Rossum I, Boomsma M, Vieta E, Goetz I, Reed C, Haro JM; EMBLEM Advisory Board. The social, psychopathological and consumer context of rate of

symptom improvement in acute mania. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2007 Aug;42(8):631-8. doi: 10.1007/s00127-007-0215-y. Epub 2007 Jun 27. PMID: 17598062.

Van Rheenen TE. Commentary on "Methodological recommendations for cognition trials in bipolar disorder by the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force". *Bipolar Disord*. 2018 Feb;20(1):72-73. doi: 10.1111/bdi.12577. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29214732.

van Rossum I, Haro JM, Tenback D, Boomsma M, Goetz I, Vieta E, van Os J; EMBLEM Advisory Board. Stability and treatment outcome of distinct classes of mania. *Eur Psychiatry*. 2008 Aug;23(5):360-7. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.02.005. Epub 2008 Apr 23. PMID: 18434101.

Vázquez GH, Kapczinski F, Magalhaes PV, Córdoba R, Lopez Jaramillo C, Rosa AR, Sanchez de Carmona M, Tohen M; Ibero-American Network on Bipolar Disorders group. Stigma and functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2011 Apr;130(1-2):323-7. doi: 10.1016/j.jad.2010.10.012. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21055821.

Vieta Pascual E, Torrent Font C, Martínez-Arán A, Colom Victoriano F, Reinares Gabnepen M, Benabarre Hernández A, Comes Forastero M, Goikolea Alberdi JM. Escala sencilla de evaluación del curso del trastorno bipolar: CGI-BP-M [A user-friendly scale for the short and long term outcome of bipolar disorder: the CGI-BP-M]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002 Sep-Oct;30(5):301-4. Spanish. PMID: 12372226.

Vieta E, Cieza A, Stucki G, Chatterji S, Nieto M, Sánchez-Moreno J, Jaeger J, Grunze H, Ayuso-Mateos JL. Developing core sets for persons with bipolar disorder based on the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Bipolar Disord*. 2007 Feb-Mar;9(1-2):16-24. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00322.x. PMID: 17391346.

Vieta E, de Arce R, Jiménez-Arriero MA, Rodríguez A, Balanzá V, Cobaleda S; SIN-DEPRES Group. Detection of subclinical depression in bipolar disorder: a cross-sectional, 4-month prospective follow-up study at community mental health services (SIN-DEPRES). *J Clin Psychiatry*. 2010 Nov;71(11):1465-74. doi: 10.4088/JCP.09m05177gre. Epub 2010 Aug 10. PMID: 20816029.

Vieta E, Torrent C, Martínez-Arán A. *Functional Remediation for Bipolar Disorder*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2014

Vieta E, Torrent C. Functional remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2016 Oct;15(3):288-289. doi: 10.1002/wps.20351. PMID: 27717267; PMCID: PMC5032507.

Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, Gao K, Miskowiak KW, Grande I. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 8;4:18008. doi: 10.1038/nrdp.2018.8. PMID: 29516993.

Vigo D, Jones L, Thornicroft G, Atun R. Burden of Mental, Neurological, Substance Use Disorders and Self-Harm in North America: A Comparative Epidemiology of Canada, Mexico, and the United States. *Can J Psychiatry*. 2020 Feb;65(2):87-98. doi: 10.1177/0706743719890169. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31747307; PMCID: PMC6997975.

Vita A, Barlati S, Ceraso A, Nibbio G, Ariu C, Deste G, Wykes T. Effectiveness, Core Elements, and Moderators of Response of Cognitive Remediation for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*. 2021 Aug 1;78(8):848-858. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0620. PMID: 33877289; PMCID: PMC8058696.

Von Korff M, Andrews G, Delves M. Assessing activity limitations and disability among adults. In: *The conceptual evolution of DSM-5* (Regier DA, Narrow WA, y cols., eds), 2011: 163–168. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.



Weinstock LM, Miller IW. Functional impairment as a predictor of short-term symptom course in bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 2008 May;10(3):437-42. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00551.x. PMID: 18402632.

Weinstock LM, Miller IW. Psychosocial predictors of mood symptoms 1 year after acute phase treatment of bipolar I disorder. *Compr Psychiatry.* 2010 Sep-Oct;51(5):497-503. doi: 10.1016/j.comppsy.2010.02.001. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20728007; PMCID: PMC2947345.

Weiss RD, Ostacher MJ, Otto MW, Calabrese JR, Fossey M, Wisniewski SR, Bowden CL, Nierenberg AA, Pollack MH, Salloum IM, Simon NM, Thase ME, Sachs GS; for STEP-BD Investigators. Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *J Clin Psychiatry.* 2005 Jun;66(6):730-5; quiz 808-9. doi: 10.4088/jcp.v66n0609. PMID: 15960566.

Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1997. Edición española: TEA Ediciones, S.A., 1999

Wechsler, D. Wechsler Memory Scale-III. The Psychological Corporation, 1997. Edición española: TEA Ediciones, S.A, 2004

Wingo AP, Baldessarini RJ, Holtzheimer PE, Harvey PD. Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2010 May;12(3):319-26. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00808.x. PMID: 20565439; PMCID: PMC3749090.

Wykes T, Reeder C, Huddy V, Taylor R, Wood H, Ghirasim N, Kontis D, Landau S. Developing models of how cognitive improvements change functioning: mediation, moderation and moderated mediation. *Schizophr Res.* 2012 Jun;138(1):88-93. doi: 10.1016/j.schres.2012.03.020. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22503640; PMCID: PMC3405533.

Yan LJ, Hammen C, Cohen AN, Daley SE, Henry RM. Expressed emotion versus relationship quality variables in the prediction of recurrence in bipolar patients. J Affect Disord. 2004 Dec;83(2-3):199-206. doi: 10.1016/j.jad.2004.08.006. Erratum in: J Affect Disord. 2005 Jun;86(2-3):337. PMID: 15555714.

Yatham LN, Torres IJ, Malhi GS, Frangou S, Glahn DC, Bearden CE, Burdick KE, Martínez-Arán A, Dittmann S, Goldberg JF, Ozerdem A, Aydemir O, Chengappa KN. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). Bipolar Disord. 2010 Jun;12(4):351-63. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00830.x. PMID: 20636632.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry. 1978 Nov;133:429-35. doi: 10.1192/bjp.133.5.429. PMID: 728692.

Zarate CA Jr, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. Psychiatr Q. 2000 Winter;71(4):309-29. doi: 10.1023/a:1004632206684. PMID: 11025910.

**JOSE  
SANCHEZ  
MORENO -  
DNI  
43427980r**

Firmado  
digitalmente por  
JOSE SANCHEZ  
MORENO - DNI  
43427980r  
Fecha:  
2021.11.10<sup>®</sup>  
20:33:34 +01'00'