



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
PROGRAMA DE PSIQUIATRÍA

**FUNCIONAMIENTO
NEUROCOGNITIVO Y PSICOSOCIAL
DE PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR
EN UNA UNIDAD DE SALUD MENTAL**

**TESIS DOCTORAL
DICIEMBRE 2018**

Presentada por
SONIA DEL LLUCH VIDAL RUBIO

Dirigida por

VICENT BALANZÁ MARTÍNEZ JOSE E. ROMEU CLIMENT

UNIVERSIDAD DE VALENCIA. Departamento de Medicina.

VICENT BALANZÁ MARTÍNEZ. Doctor en Psiquiatría por la Universidad de Valencia. Profesor Titular de Psiquiatría, Departamento de medicina, Universidad de Valencia.
Facultativo especialista en Psiquiatría. USM Catarroja. Hospital Universitario La Fe de Valencia.

JOSÉ ENRIQUE ROMEU CLIMENT. Doctor en Psiquiatría por la Universidad de Valencia.
Jefe de Servicio de Psiquiatría del Departamento de salud La Ribera. Facultativo especialista en Psiquiatría. USM Alzira.
Hospital Universitario la Ribera, Alzira.

CERTIFICAN:

Que **Sonia del Lluch Vidal Rubio**, licenciada en Medicina por la Universidad de Valencia, ha realizado bajo su dirección en la USM de Alzira el trabajo titulado “FUNCIONAMIENTO NEUROCOGNITIVO Y PSICOSOCIAL DE PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR EN UNA UNIDAD DE SALUD MENTAL”, que se presenta en esta memoria para la obtención del título de Doctor por la Universidad de Valencia.

En Valencia, 14 de diciembre de 2018.

Vicent Balanzá Martínez José E. Romeu Climent

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Balanzà Martínez, Vicent N.I.F. 25419535-G

Departamento/Instituto: Departamento de Medicina . Facultad de Medicina UV
Centro: USM Malvarrosa

2.- Apellidos y nombre: Romeu Climent , José Enrique N.I.F. 73942338Y, Departamento/Instituto: Departamento La Ribera , jefe de Servicio psiquiatría Centro: USM Alzira

Directores, respectivamente, de la tesis doctoral: "FUNCIONAMIENTO NEUROCOGNITIVO Y PSICOSOCIAL DE PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR EN UNA UNIDAD DE SALUD MENTAL"

de D/Dña. Sonia del Lluch Vidal Rubio,

estudiante del Programa de Doctorado 3139 Medicina (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe *favorable* (*favorable/desfavorable*) para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: *14-11-2018*

Fdo.: *J. Balanzà*

Fdo.: *J. Romeu*


Director/a


Director/a

ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

AGRADECIMIENTOS

Mis más sinceras gracias...

... A Jose Enrique Romeu y Vicent Balanzá, directores de este trabajo, pues a pesar de mi ya largo recorrido en la vida profesional, han sabido estimularme, guiarme, enseñarme y renovar mi interés en la ciencia y en la corrección. A ambos, gracias por su paciencia y por la amistad que compartimos, en un caso ya previa y que ha resultado fortalecida y en el otro nacida, y espero que eterna, igual que mi gratitud.

... A los analistas estadísticos Maria Cuenca y Joan Vila, tan necesarios en su labor y sobre todo a Joan por su paciencia, entrega y disponibilidad constante.

... A los colegas que han participado y a todos con los que comparto mi labor asistencial.

... A todos mis pacientes, de los que siempre aprendo.

... Al profesor Vallejo Ruiloba, mi primer maestro en psiquiatría y a todo el equipo que compartimos sus enseñanzas en la época que asumió la jefatura del Servicio de psiquiatría del Hospital

Bellvitge, en Barcelona, de quien y dónde siempre me sentiré discípula.

.. A mi familia en general, por su tolerancia y apoyo que han permitido que sea posible realizar la tesis doctoral en esta época de mi vida. Especialmente a Nadia e Irene, mis hijas, que día a día me enseñan y por las que sigo queriendo aprender.

... A Rafa, por todo.

... A mis padres, por darme la satisfacción de estar siempre ahí y podérselo dedicar.

“Ojala que el deseo se vaya tras de ti...”

Silvio Rodríguez, 1969.

No hay nada más bello que lo que nunca he tenido,
Nada más amado que lo perdí...

.....
Uno siempre es lo que es, y anda siempre con lo puesto,
Nunca es triste la verdad, lo que no tiene es remedio...

Lucia/Sinceramente tuyo **Joan M. Serrat, 1971, 1983**

I així pren tot el fruit que et pugui donar
El camí que, poc a poc, escrius per a demà.
Que demà mancarà el fruit de cada pas;
Per això, malgrat la boira, cal caminar.

Que tinguem sort. **Lluís Llach, 1974**

Ací em pariren, ací estic.
Ací treballe i done besos.
Ací agonitze i ací em ric.

Ací defense unes collites.
Deu veritats i quatre mites.

Ací em pariren i ací estic,
pobre de béns i ric de dies,
pobre de versos, d'afanys ric.

Llibre de meravelles, **Vicent A. Estellés (1924-1993)**

Chuang Tzu soñó que era una mariposa. Al despertar ignoraba si era Tzu que había soñado que era una mariposa o si era una mariposa y estaba soñando que era Tzu.

Chuan Tzu (369-286 AC), China.

“Los únicos que pueden tener bastante son los que saben cuánto es bastante.”

“Si sabes cuando tienes bastante, eres rico. Si das cumplido término a tus intenciones, eres decidido. Si vives una vida larga y creativa, dejarás un legado eterno.”

Lao Tse (s. VI AC) China.

Es tu derecho y obligación ser quien realmente eres....

La felicidad es la certeza de no sentirse perdido...

El sabio no pretende nada, ni ser bueno, o fuerte, ni rebelde, tampoco contradictorio ni coherente. Simplemente quiere ser...

“Shimrity. De la ignorancia a la sabiduría”. **Jorge Bucay 2004**

“Temerle al nombre solo agranda el temor al hombre”.
Hermione Granger(de la colección “Harry Potter”)
J.K. Rowling , 1997

ÍNDICE

1. Introducción	27
1.1 Planteamiento General y Justificación del estudio	29
1.2 Estado actual del tema	33
1.2.1 Funcionamiento neurocognitivo en el Trastorno Bipolar	33
1.2.1.1 Perfiles en la afectación neurocognitiva	34
1.2.1.2 Endofenotipos	37
1.2.1.3 Relación del funcionamiento neurocognitivo con variables clínicas y sociodemográficas	40
1.2.1.4 Relación entre alteración neurocognitiva y funcionalidad	44
1.2.2 Funcionamiento psicosocial en el Trastorno Bipolar	47
1.2.3 Evaluación de funcionamiento cognitivo y psicosocial en el Trastorno Bipolar	53
1.2.4 Estadios del TB, progresión clínica y conceptos de neuroprogresión y grados del deterioro funcional	60
1.2.5 Datos epidemiológicos y estudios con muestra representativa del "mundo real".	65
1.2.5.1 Datos epidemiológicos de TB	67

1.2.5.2	Muestras de estudios sobre neurocognición evaluada con SCIP-S.	71
1.2.5.3	Muestras de estudios sobre funcionalidad evaluada con FAST.	71
1.2.6	Consumo de recursos sanitarios en el Trastorno Bipolar.	73
2.	Hipótesis y Objetivos	81
2.1	Hipótesis	83
2.2	Objetivos	85
2.2.1	Objetivos principales	
2.2.2	Objetivos secundarios	
3.	Metodología	87
3.1	Diseño y ámbito del estudio	89
3.2	Sujetos de estudio.	95
3.2.1	Criterios de inclusión	95
3.2.2	Criterios de exclusión	96
3.3	Material	97
3.3.1	Instrumentos formales.	97
3.3.2.	Documentos e instrumentos psicométricos.	97
3.3.3	Evaluación del funcionamiento neurocognitivo	99
3.3.3.1	Descripción de las Pruebas del SCIP-S	99

3.3.3.2 Puntuaciones de las pruebas y puntuación total del SCIP-S	105
3.3.3.3 Fases de Validación del SCIP-S	107
3.3.3.4 Baremación. Muestras de tipificación del SCIP-S	110
3.3.3.5 Normas de aplicación y corrección del SCIP-S	111
3.3.3.6 Ventajas e idoneidad del SCIP-S para la práctica clínica diaria	114
3.3.4 Evaluación del funcionamiento psicosocial	116
3.3.4.1 Descripción de las subescalas o áreas funcionales de la FAST	116
3.3.4.2 Puntuaciones de las subescalas y puntuación total de la FAST	117
3.3.4.3 Validación de la FAST en Trastorno Bipolar.	119
3.3.4.4 Ventajas e idoneidad de la FAST para la práctica clínica diaria	120
3.5. Recogida de datos	121
3.5. Variables de estudio	129
3.5.1 Variables Socio-demográficas.	129
3.5.2. Variables antropométricas.	131
3.5.3 Variables clínicas - evolutivas.	131
3.5.4. Variables de tratamiento.	134
3.5.5.1. Tratamiento farmacológico.	134
3.5.5.2. Tratamiento no farmacológico	135

3.5.5. Variables sobre consumo de recursos sanitarios en el último año.	135
3.5.6. Variables psicométricas.	137
3.5.6.1 Escalas abreviadas de gravedad y funcionalidad	137
3.5.6.2 Escalas de evaluación sintomática.	137
3.5.6.3 FAST	138
3.5.6.4 SCIP-S	139
3.6. Análisis Estadístico.	141
3.7. Consideraciones éticas.	145
4. Resultados	147
4.1. Descriptivo de la muestra.	149
4.1.1 Variables socio demográficas.	149
4.1.2 Variables antropométricas	152
4.1.3 Variables clínicas y evolutivas.	153
4.1.4 Variables psicométricas	161
4.1.5 Variables de tratamiento	162
4.1.6 Variables sobre el consumo de recursos sanitario.	163
4.1.7 Descriptivo de los subgrupos de edad.	165
4.2 Evaluación del funcionamiento neurocognitivo	167
4.3 Evaluación del funcionamiento psicosocial	172

4.4 Relación entre el funcionamiento neurocognitivo y otras variables de interés	174
4.5 Relación entre la funcionalidad y otras variables de interés.	176
4.5.1 Relación entre el funcionamiento psicosocial y otras variables de interés.	177
4.5.2 Relación entre el deterioro funcional y otras variables de interés.	181
4.5.3 Relación entre el deterioro funcional propio de estadios avanzados de la enfermedad y otras variables de interés.	183
4.6 Relación entre el consumo de recursos sanitarios y el funcionamiento neurocognitivo	185
4.7 Relación entre el consumo de recursos sanitarios y el funcionamiento psicosocial	186
4.8 Relación entre el funcionamiento cognitivo y el psicosocial.	187
4.9 Predicción de la varianza del funcionamiento psicosocial según el funcionamiento neurocognitivo y otras variables de interés.	189
4.9.1. Identificación de las variables predictoras del funcionamiento psicosocial	191
4.9.2. Identificación de las variables predictoras del deterioro funcional	194

5. Discusión	197
5.1 Datos de interés obtenidos en el reclutamiento de la muestra y características diferenciales de la misma.	200
5.1.1 Comparación con las muestras de los estudios previos consultados	200
5.1.2 Dificultades en la "Recogida de datos".	202
5.2 Caracterización del funcionamiento neurocognitivo.	204
5.2.1 Porcentaje de la muestra con sospecha de deterioro cognitivo.	204
5.2.2 Perfil de dominios neurocognitivos afectados.	209
5.3 Caracterización del funcionamiento psicosocial.	213
5.3.1 Prevalencia del deterioro funcional.	213
5.3.2 Perfil de afectación según áreas funcionales.	217
5.4 Relación entre el funcionamiento neurocognitivo y otras variables de interés.	221
5.5 Relación entre el funcionamiento psicosocial y otras variables de interés.	226
5.6 Relación entre el consumo de recursos sanitarios y el deterioro cognitivo.	233
5.7 Relación entre el consumo de recursos sanitarios y el funcionamiento psicosocial.	235

5.8 Predicción de la varianza del funcionamiento psicosocial según el funcionamiento neurocognitivo y otras variables de interés.	238 243
5.9 Limitaciones	243
5.10 Aportaciones y ventajas del presente estudio.	246
5.11 Propuestas de investigación y Líneas de futuro.	248
6. Conclusiones	251
7. Bibliografía	257
Apéndice Documental	301
"Hoja de Recogida de datos" (Anexo I)	303
Hoja de Información al paciente" (Anexo II)	305
"Consentimiento informado" (Anexo III)	306
Hamilton Rating Scale for Depression (Anexo IV)	307
Young Rating Scale for Mania (Anexo V).	309
Escala de valoración funcional "FAST" (Anexo VI)	311
Circuito de reclutamiento (Anexo VII)	313
Correo recordatorio (Anexo VIII)	314

Lista de tablas y figuras

Introducción

Metodología:

Diseño y ámbito del estudio

Figura 1. Mapa sanitario de la Comunidad Valenciana. 91

Figura 2. Mapa asistencial del Departamento de La Ribera. 92

Tabla 1. Datos sociodemográficos de la Ribera 92

Material

Tabla 2. Desarrollo del SCIP-S. Fases de validación, muestras implicadas y análisis estadístico. 109

Tabla 3. Tipificación del SCIP-S. Características demográficas de las muestras. 103

Tabla 4. Características sociodemográficas de la muestra de pacientes con TB I. 111

Recogida de datos

Tabla 5. Análisis y filtrado de la muestra. 124

Tabla 6. Causas de no participación en el estudio. 127

Figura 3. Flujograma Reclutamiento de la muestra 128

Resultados.

Tabla 7. Variables sociodemográficas	150
Tabla 8. Variables antropométricas.	152
Tabla 9. Estado nutricional según el IMC	152
Tabla 10. Variables clínicas y evolutivas.	153
Tabla 11. Número de episodios maníacos	155
Tabla 12. Número de episodios depresivos	156
Tabla 13. Número de episodios mixtos	156
Tabla 14. Número de episodios totales.	157
Tabla 15. Variables psicométricas.	161
Tabla 16. Variables de tratamiento.	162
Tabla 17. Consumo de recursos sanitarios.	163
Tabla 18. Descriptivo de los subgrupos de edad.	166
Tabla 19. Evaluación neurocognitiva con SCIP-S.	
Puntuaciones directas.	167
Tabla 20. Puntuación directa de la SCIP-S.	
Comparación con muestras de estudios de validación.	168
Tabla 21. Deterioro cognitivo según puntos de corte en PD o percentiles del SCIP-S	169
Tabla 22. Discrepancia en deterioro cognitivo según punto de corte PD / Pc del SCIP-S. Falsos positivos.	170
Tabla 23. Discrepancia en deterioro cognitivo según Percentil/ punto de corte PD del SCIP-S. Falsos negativos.	170
Tabla 24. Porcentaje de sujetos con deterioro cognitivo (Percentil <16 SCIP-S)	171

Tabla 25. Resultados en la escala FAST.	172
Tabla 26. Deterioro funcional según la escala FAST.	172
Tabla 27. Relación entre el deterioro cognitivo y otras variables de interés.	174
Tabla 28. Relación entre el funcionamiento psicosocial (FAST puntuación total) y otras variables.	178
Tabla 29. Relación entre el deterioro funcional (FAST>11) y otras variables de interés.	181
Tabla 30. Relación entre el deterioro funcional propio de estadios avanzados de la enfermedad (FAST>35) y otras variables	184
Tabla 31. Relación entre el deterioro cognitivo y el funcionamiento psicosocial.	187
Tabla 32. Variables predictoras del funcionamiento psicosocial.	192
Tabla 33. Variables predictoras del deterioro funcional.	194
Figura 4. Distribución de la edad en la muestra del estudio.	149
Figura 5. Grado de reconocimiento de discapacidad.	151
Figura 6. Tiempo de evolución de la enfermedad (años).	154
Figura 7. Distribución de la Polaridad Predominante.	158
Figura 8. Tiempo de eutimia (meses).	159
Figura 9. Tiempo de eutimia (años).	160
Figura 10. Número de ingresos previos.	161

Figura 12. Distribución del número de Consultas Externas programadas durante el año previo.	163
Figura 13. Distribución del número de Consultas Externas no programadas durante el año previo.	164
Figura 14. Correlación EEAG - FAST.	179
Figura 15. Correlación CGI- FAST	180
Figura 16. Correlación IMC con perímetro abdominal.	190

Lista de abreviaturas y siglas

AP	Atención primaria
AV-D	Aprendizaje verbal diferido del SCIP-S
AV-I	Aprendizaje verbal inmediato del SCIP-S
CGI	Escala de Impresión Clínica Global
CM	Comorbilidad
CE	Consultas Externas
D	Demencia
DE	Desviación estándar
DF	Déficits para pasar los test
DI	Discapacidad intelectual
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos Mentales
E	Edad mayores de 80 años
EEAG	Escala para la Evaluación de la Actividad Global
ECS	Evento clínico significativo
EGB	Educación general básica
EEUU	Estados Unidos
EMBLEM	European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication
ESQ	Esquizofrenia
FAST	Functioning Assessment Short Test – Prueba de funcionamiento breve
FA	Fase aguda
FV	Fluidez verbal del SCIP-S
GAF	Global Assessment of Functioning Scale

HRSD	Hamilton Rating Scale of Depression
ICG-TB	Impresión Clínica Global para trastorno bipolar
IMC	Índice de masa corporal o índice de Quetelet
ISBD	Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares
MDQ	Mood Disorder Questionnaire
MT	Memoria de trabajo del SCIP-S
NL	No localizables o desvinculados tras iniciarse estudio
OMS	Organización Mundial de la Salud
Pc	Percentil del SCIP-S
PD	Puntuación directa del SCIP-S
PP	Polaridad Predominante
PPI	Polaridad Indeterminada
PPD	Polaridad predominante Depresiva
PPM	Polaridad predominante Maníaca
SB	<i>Spectrum</i> Bipolar
SCIP-S	Screening Cognitivo Psiquiátrico - versión española
SUH	Servicio de Urgencias hospitalarias
TB	Trastorno Bipolar
TDAH	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
TDM	Trastorno Depresivo Mayor
TDR	Trastorno Depresivo Recurrente
TEA	Trastorno Esquizoafectivo
TEC	Terapia Electroconvulsiva
TMG	Trastorno mental Grave
TUS	Trastorno por uso de sustancias
UCA	Unidad de Conductas Adictivas

USM Unidad de Salud Mental
USMI-a Unidad de Salud mental infantil y adolescente
UTA Unidad de Trastornos de la Alimentación
V Voluntad de no participar.
VP Velocidad de procesamiento del SCIP-S
YRSM Young Rating Scale of Manía
WHO-DAS The World Health Organization-Disability
Assessment Schedule

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento General y Justificación del estudio.

Durante la mayor parte del siglo XX se ha asumido que, de los considerados trastornos mentales graves (TMG), la Esquizofrenia provocaba un deterioro neurocognitivo y una pérdida de la funcionalidad psicosocial en los pacientes, mientras que aquellos con Trastorno bipolar (TB) mantenían una funcionalidad adecuada y las alteraciones cognitivas remitían de forma paralela a la remisión clínica de los episodios agudos de la enfermedad. Sin embargo, la literatura creciente sobre el tema en las dos últimas décadas ha revelado que los pacientes que padecen TB, e incluso sus familiares sanos, presentan patrones característicos de afectación de ciertos dominios neurocognitivos que persisten tras la remisión clínica, es decir, en el período de eutimia.

La neurocognición y el funcionamiento psicosocial han pasado a ocupar un lugar cada vez más relevante en el estudio y abordaje del TB y se ha demostrado que la pérdida de funcionalidad psicosocial de estos pacientes se predice mejor con la presencia de alteraciones neurocognitivas que con variables clínicas o evolutivas, hecho que resulta impactante para el psiquiatra clínico asentado en las creencias anteriores.

Ante este cambio conceptual de la importancia del estado neurocognitivo para el grado de funcionamiento psicosocial del paciente, el clínico asistencial debería conocer si existe afectación o deterioro en las funciones neurocognitivas de sus pacientes. En el medio asistencial cotidiano es difícil poder evaluar adecuadamente las funciones cognitivas y tampoco se acostumbra a cuantificar la funcionalidad psicosocial de los pacientes con TB. Las dificultades principales son la falta de entrenamiento de los profesionales y el elevado consumo de tiempo de las baterías neuropsicológicas. Por ello, la mayoría de publicaciones a nivel mundial sobre este tema se han realizado en centros asistenciales de tercer nivel o en unidades super-especializadas, las cuales suelen estudiar pacientes con una mayor gravedad clínica. Es posible que al menos parte de los conocimientos actuales sobre neurocognición y funcionalidad del TB no sean representativos o extrapolables al universo (o conjunto) de personas con esta enfermedad y pretendemos en esta investigación estudiar una muestra "en el mundo real", no afectada por sesgos que puedan derivarse de las muestras clínicas de las unidades super-especializadas o de los restrictivos ensayos clínicos.

El estudio pretende reclutar a todas las personas que padecen TB y que se encuentran en seguimiento psiquiátrico en una Unidad de Salud Mental (USM) concreta, para evaluar el

nivel cognitivo¹ y de funcionamiento psicosocial, y cuantificar el uso de recursos sanitarios en el correspondiente departamento de salud durante el año anterior. Los instrumentos elegidos por su brevedad y fácil aplicabilidad para evaluar dichos funcionamientos son respectivamente el *Screening* del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría o "Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry" (SCIP-S) y la Escala Breve del Funcionamiento o "Functioning Assessment Short Test" (FAST), en sus versiones españolas. Es objetivo de esta tesis confirmar o rechazar la hipótesis de que el grado de deterioro en las funciones cognitivas correlaciona con el grado de deterioro del funcionamiento psicosocial.

Además del interés que supone este estudio por realizarse en una muestra que pretende representar el "mundo real" al ceñirse a explorar a los pacientes que acuden al primer punto básico de atención psiquiátrica en un Departamento de Salud como son las USM, se añade la innovación de correlacionar el estado cognitivo y funcional con el uso de recursos sanitarios, aspecto poco investigado en la literatura sobre el TB. Estos aspectos hacen que este estudio resulte novedoso y aporte luz en el conocimiento del pronóstico del TB. El análisis de la relación entre distintas variables clínicas, evolutivas, diagnósticas y de tratamiento resulta de interés para corroborar si los resultados son

¹ Utilizaremos los términos cognición, neurocognición y sus derivados de forma indistinta a partir de ahora en este estudio.

los esperables según los descritos en la literatura. Hay variables que pueden aportar novedades respecto a nuestro conocimiento sobre cognición y funcionalidad en el TB como son su relación con la polaridad predominante, el patrón estacional y la duración de la eutimia, entre otras.

Por último, esperamos que nuestro estudio tenga un impacto práctico en nuestro Departamento de cara a instaurar el hábito de evaluar la función cognitiva y psicosocial de los pacientes con TMG. Su publicación también puede suponer un estímulo para que se difunda el hábito de explorar la neurocognición y funcionalidad psicosocial con escalas breves útiles a tal fin en la práctica clínica habitual. Si los resultados del estudio son los esperables puede animar a que programas de rehabilitación funcional y cognitiva se instauren en los programas de tratamiento del TB de cara a mejorar el pronóstico funcional de estos pacientes.

1.2. Estado actual del tema

Los trastornos bipolares (TB) son trastornos crónicos y recurrentes del estado de ánimo/humor que afectan a más del 1% de la población mundial (Clemente et al., 2015; Moreira, Van Meter, Genzlinger, & Youngstrom, 2017). Los TB se encuentran entre las principales causas de discapacidad en los jóvenes, ya que pueden conducir a un deterioro cognitivo y funcional y a un aumento de la mortalidad, especialmente del suicidio y las enfermedades cardiovasculares (Vieta et al., 2018). La literatura reciente confirma el alto coste de la enfermedad en todo el mundo y la conveniencia de evaluar e intervenir en aspectos distintos a los puramente sintomáticos como son la afectación neurocognitiva, el funcionamiento psicosocial, la salud física y el impacto sobre el uso de recursos sanitarios.

1.2.1 Funcionamiento neurocognitivo en el TB.

Es bien conocido en la actualidad que las personas que padecen TB presentan durante las fases depresivas o maníacas alteraciones cognitivas respecto a los controles sanos (Bora, Yücel, & Pantelis, 2010; Lee et al., 2014), que también persisten tras la recuperación clínica en fase de eutimia (Martínez-Aran et al., 2004; Bourne et al., 2013; Mann-Wrobel, Carreno, &

Dickinson, 2011; Martino et al., 2014) y que trascienden el impacto sobre la cognición que tienen los psicofármacos (Dias et al., 2012).

Es más, los déficits cognitivos están presentes en una fase temprana de la enfermedad y pueden tener un efecto acumulativo, mostrando una correlación con el número de episodios a lo largo de la enfermedad, especialmente los depresivos (Cardoso, Bauer, Meyer, Kapczinski, & Soares, 2015) o con otras variables clínicas, como se irá referenciando.

1.2.1.1. Perfiles en la afectación neurocognitiva.

Los estudios neuropsicológicos que comparan pacientes con TB o esquizofrenia sugieren déficits cognitivos más leves en pacientes con TB y en un rango menor de funciones afectadas (Lewandowski, Sperry, Cohen, & Ongür, 2014; Bora, 2016). La frecuencia de deterioro significativo es de aproximadamente el 60%, y el 40% de los pacientes se caracteriza por tener un deterioro cognitivo. Esto contrasta con una presentación más homogénea en la esquizofrenia y se intenta averiguar por qué algunos pacientes con TB desarrollan déficits mientras que otros no lo hacen. Actualmente predomina la idea de que en el TB existe una gran heterogeneidad respecto a la afectación cognitiva con una tendencia en la literatura a identificar subgrupos o clusters más homogéneos desde un punto de vista cognitivo entre

los pacientes con TB (Kapczinski et al., 2017; Martino et al., 2014b; Solé et al., 2016; Strejilevich, Samamé, & Martino, 2015). Concretamente se tiende a considerar los subgrupos de cognición conservada, disfunción selectiva en algunas funciones y disfunción cognitiva global (Burdick et al., 2014) .

Los *dominios cognitivos* más frecuentemente afectados en el TB son la atención, el aprendizaje y memoria verbal, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas (Arts, Jabben, Krabbendam, & van Os, 2007; Bourne et al., 2013; Porter, Robinson, Malhi, & Gallagher, 2015). También se ha objetivado que existen diferencias sutiles entre los dos subtipos con respecto a la cognición (Solé et al 2011) siendo los principales déficits cognitivos encontrados en el TB II los del la memoria de trabajo y algunas medidas de funciones ejecutivas (control inhibitorio), y aproximadamente la mitad de los estudios también detectaron deterioro de la memoria verbal.

Aunque distinta a la neurocognición básica o "no social" y sin ser objeto de estudio en esta tesis mencionamos también que se ha establecido una alteración en la llamada *cognición social* (Baez et al., 2013; Bodnar, Andrzejewska, & Rybakowski, 2018; Caletti et al., 2013) en ambas enfermedades. Este concepto se refiere a una gama de habilidades socialmente relevantes, que incluyen percepción y reconocimiento de emociones, *teoría de la*

*mente*² y atribuciones sociales. Los dominios de cognición social se han relacionado con el funcionamiento social y funcionamiento laboral en las psicosis (Mancuso et al, 2011). Al comparar pacientes con TB, esquizofrenia y controles sanos se observaron diferencias significativas entre los pacientes con TB y los participantes sanos comparables a las observadas en pacientes con esquizofrenia (Donohoe et al., 2012; Cusi, Macqueen, & McKinnon, 2012). Las deficiencias en la cognición social pueden estar asociadas con disminuciones bien documentadas en la frecuencia de las interacciones sociales y el desarrollo de las relaciones interpersonales por lo que parece apropiado desarrollar un programa para mejorar la cognición social en pacientes con TB (Lahera et al., 2013).

²La **teoría de la mente** es una expresión usada para designar la capacidad de atribuir pensamientos e intenciones a otras personas (y a veces entidades). Aquí la palabra teoría tiene principalmente la acepción de 'conjetura', o mejor aún, *facultad de advertir*.

1.2.1.2. Endofenotipos

Otro aspecto relevante de la afectación cognitiva en el TB es su característica de heredabilidad o de poder ser considerada un fenotipo intermedio o *endofenotipo*.

Los endofenotipos corresponden a las alteraciones en las funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas, que están determinadas por factores genéticos y ambientales y que en conjunto muestran los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad, y son la expresión de la vulnerabilidad. Por lo tanto, su presencia indica un riesgo aumentado de manifestar la enfermedad.

El concepto de este término implica que se debe cumplir con ciertos criterios, siendo los más aceptados los de Irving Gottesman: 1. Asociación con la enfermedad en la población; 2. Heredabilidad; 3. Independencia del estado; 4. Co-segregación de la enfermedad y el endofenotipo dentro de las familias, y 5. Mayor frecuencia en miembros de la familia no afectados que en la población general, (Gottesman & Gould, 2003; Gould & Gottesman, 2006).

En los familiares sanos de las personas afectas de TB se mantiene típicamente el patrón de déficits cognitivos, aunque con una menor gravedad. Los principales endofenotipos

cognitivos en el TB son las disfunciones en memoria verbal, atención / velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y funciones ejecutivas (Balanzá-Martínez et al., 2008; Bauer et al., 2016; Bora, Yucel, & Pantelis, 2009). En un estudio poblacional que estimó la heredabilidad de las funciones cognitivas en el TB, la contribución genética fue baja para las funciones de aprendizaje verbal pero alta en el funcionamiento ejecutivo y la velocidad de procesamiento psicomotor; las deficiencias de la memoria verbal parecen estar más relacionadas con la manifestación clínica de la enfermedad (*fenotipo*) que con el endofenotipo (Antila et al., 2007). La disminución de la velocidad del rendimiento psicomotor y la función ejecutiva pueden representar endofenotipos de TB, lo que refleja una posible vulnerabilidad subyacente al trastorno en personas no afectas de la enfermedad si tienen antecedentes familiares. En estudios más recientes se añaden otros hallazgos como que la disfunción en la velocidad motora manual podría ser considerada un endofenotipo neurocognitivo en el TB (Correa-Ghisays et al., 2017). Otro estudio (Merikangas et al., 2017) analizó la heterogeneidad entre los distintos subgrupos de trastorno afectivo como TB I , TB II o Trastorno Depresivo Recurrente (TDR). Comparado con aquellos sin trastornos del estado de ánimo, los participantes con TB I tuvieron una mayor precisión en la cognición compleja, mientras que los participantes con TDR fueron más precisos en el reconocimiento de emociones. También hubo una asociación familiar significativa para la

precisión de la cognición compleja. Los subgrupos de trastornos del estado de ánimo no difirieron en la velocidad de rendimiento en ninguno de los dominios.

Vemos por tanto que también se ven diferentes patrones de la alteración cognitiva sugiriendo la existencia de endofenotipos en los *subtipos de TB I y II* (Bora, Yücel, Pantelis, & Berk, 2011; Bourne et al., 2015). Se ha asumido que el tipo II de TB traduce una forma menor de la enfermedad al no presentar las complicaciones típicas de los episodios maníacos graves. Sin embargo, estos pacientes no están exentos de la afectación cognitiva y los déficits pueden aparecer también en una fase temprana de la enfermedad (Bourne et al., 2015; Kessler et al., 2013; Solé et al., 2011). Aproximadamente la mitad de los pacientes con TB II tenían deterioro cognitivo y, entre ellos, el 12% presentaban una discapacidad grave y global (Solé et al., 2016). En un reciente estudio longitudinal para medir alteración cognitiva, tanto en los episodios como después en el período de eutimia, los pacientes deprimidos mostraron un enlentecimiento psicomotor característico, mientras que los pacientes maníacos tenían déficits severos en el funcionamiento ejecutivo (Volkert et al., 2016). Sus resultados indican que la memoria de trabajo está relacionada con los rasgos de un subgrupo de TB con síntomas psicóticos. En contraste, la atención y la memoria verbal se ven negativamente influenciadas por factores clínicos como los síntomas residuales, que deberían considerarse más como

posibles variables de confusión en la búsqueda de endofenotipos cognitivos en el TB.

A este respecto, una considerable evidencia demuestra que los déficits neuropsicológicos deben ser interpretados como endofenotipos y se considera obsoleta la distinción *estado o rasgo* para las alteraciones neurocognitivas (Bora & Özerdem, 2017) recomendándose realizar siempre que sea posible las evaluaciones de neurocognición en estado de eutimia.

1.2.1.3 Relación del funcionamiento neurocognitivo con variables clínicas y socio-demográficas.

La asociación de otras variables clínicas, evolutivas, diagnósticas o socio-demográficas con el deterioro cognitivo ha sido objeto de muchas publicaciones (Bourne et al., 2013; Cullen et al., 2016). Seguidamente se describen los resultados de las más relevantes.

El grado de deterioro cognitivo se ha correlacionado con *variables de gravedad clínica*, concretamente con el número de episodios maníacos previos en los pacientes con TB I (López-Jaramillo et al., 2010). A este respecto, otro estudio destaca el papel de las recaídas maníacas y el deterioro neurocognitivo, específicamente el papel de la función ejecutiva, en el ajuste del

trabajo (Bonnín et al., 2014). También se ha visto que en el TB I los dominios cognitivos están más afectados según ciertas variables clínicas como la polaridad predominante (PP), que explica mejor la varianza en la memoria verbal (22,5%), o la historia de psicosis que la explica en la fluidez verbal (11.6%) (Aminoff et al., 2013). Además, la PP maníaca se asocia con una mayor alteración cognitiva que la PP depresiva y esta última se asocia a mayor número total de episodios, por lo que los autores concluyen que la polaridad de los episodios influye más en la neuroprogresión que el número de episodios o la severidad clínica (Belizario, Gigante, de Almeida Rocca, & Lafer, 2017).

Por otra parte, las alteraciones cognitivas son más graves en pacientes de más edad, con un inicio temprano de la enfermedad, en el TB tipo I, con historia de síntomas psicóticos y con un curso más severo. En la mayoría de estudios el *sexo* se muestra como una variable sin asociación significativa a la alteración cognitiva pero algunos estudios hallan diferencias respecto al sexo para el perfil de deterioro cognitivo en los TMG (Zanelli et al., 2013) o en el TB (Tournikioti et al., 2018). La dificultad para diferenciar si el deterioro cognitivo puede atribuirse a la *edad* o a la enfermedad está documentada (Besga et al., 2015; Samamé, Martino, & Strejilevich, 2013). El TB de inicio tardío es a menudo difícil de distinguir de las demencias degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, debido a la comorbilidad y los síntomas cognitivos comunes. Además, la

prevalencia del TB de inicio tardío en la población de adultos mayores no es despreciable y va en aumento. Ambas patologías comparten características de neuroinflamación fisiopatológica (Besga et al., 2015). Ancianos con TB tuvieron peores resultados comparados con controles en la velocidad del procesamiento de la información y el funcionamiento ejecutivo. Esta afectación cognitiva se correlacionó con la funcionalidad, valorada por el rendimiento de actividades de la vida diaria en el hogar (Gildengers et al., 2007). En el estudio de Delaloye et al., (2009) sobre el patrón cognitivo de ancianos eutímicos con TB se confirmó que el perfil cognitivo es similar al descrito en las cohortes de TB más jóvenes. Se acepta por tanto que el deterioro cognitivo de las personas ancianas con TB se atribuye a la evolución de la enfermedad y no solo a la edad.

Con el objetivo de cuantificar la prevalencia de deterioro cognitivo en adultos eutímicos con TB y describir los *factores sociodemográficos, clínicos y de otro tipo* que están significativamente asociados con el mismo se realizó recientemente una revisión sistemática de la literatura en la que se incluyeron 30 artículos relevantes de los 20 años anteriores (Cullen et al., 2016). El resultado fue que efectivamente existía un deterioro cognitivo en pacientes con TB, en relación con las normas de población sana, siendo el umbral de deterioro el percentil 5. Los rangos de prevalencia fueron muy variados para los distintos dominios afectos: función ejecutiva 5,3-

57,7%; memoria de atención / trabajo 9,6-51,9%; velocidad / tiempo de reacción 23,3-44,2%; memoria verbal 8,2-42,1%; memoria visual 11,5-32,9%. La enfermedad más grave o de larga duración y la medicación antipsicótica se asociaron con un mayor deterioro cognitivo.

Aspectos relacionados con la salud física también influyen en la cognición, por lo que últimamente la investigación se dirige a valorar la relación de factores de riesgo cardiovascular y cognición, como la obesidad (Bond et al., 2017; Lackner et al., 2015; Mora et al., 2017; Restivo, McKinnon, Frey, Hall, & Taylor, 2016; Yim et al., 2012) o la HTA (Hubenak, Tuma, & Bazant, 2015). En realidad, varios componentes del síndrome metabólico, como la diabetes/disregulación de insulina, la HTA, el sobrepeso u obesidad, la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia (o HDL bajo) parecen aumentar de forma independiente el riesgo de deterioro cognitivo en población general. Se supone que dicho efecto sería mayor o “sumativo” en personas con enfermedades asociadas con deterioro cognitivo, como es el caso del TB.

Tanta importancia adquiere el estudio de la afectación cognitiva en el TB que para ayudar al desarrollo de tratamientos eficaces, la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD según su denominación en inglés) convocó a un grupo de trabajo para crear un documento de orientación (Miskowiak et al.,

2017) que proporciona las primeras recomendaciones basadas en el consenso para los ensayos de cognición en el TB. El cumplimiento de estas recomendaciones probablemente mejorará la sensibilidad en la detección de la eficacia del tratamiento en ensayos futuros y aumentará la comparabilidad entre los estudios.

1.2.1.4 Relación entre alteración neurocognitiva y funcionalidad.

Desde que Zarate et al. (2000) informaron que el deterioro cognitivo se asocia con un funcionamiento psicosocial deficiente en pacientes bipolares eutímicos, se estableció la relación de la afectación cognitiva con la funcionalidad psicosocial general a corto y largo plazo en el TB (Baune, Li, & Beblo, 2013; Bowie, Gupta, & Holshausen, 2013; Depp et al., 2012; A Martinez-Aran et al., 2007). Es más, estudios longitudinales evidenciaron que las alteraciones neuropsicológicas predecían el funcionamiento general a un año (Jaeger, Berns, Loftus, Gonzalez, & Czobor, 2007; Tabarés-Seisdedos et al., 2008) y en estudios a más largo plazo (hasta 6 años) se comprobó que los déficits cognitivos se mantuvieron estables pero tuvieron efectos negativos duraderos en la adaptación psicosocial de los pacientes (Mora, Portella, Forcada, Vieta, & Mur, 2013).

Respecto a los dominios cognitivos afectados, un procesamiento más lento parece estar relacionado con una peor adaptación al trabajo (Mur, Portella, Martínez-Arán, Pifarré, & Vieta, 2008). La sintomatología subdepresiva junto con el deterioro neurocognitivo relacionado con la memoria verbal y las funciones ejecutivas son variables predictoras del resultado funcional a largo plazo en el trastorno bipolar (Bonnín et al., 2010). Aunque en un primer momento se relacionaron dominios neurocognitivos concretos que predecían mejor el funcionamiento psicosocial como era la memoria verbal (Bonnín et al., 2012; A Martínez-Aran et al., 2007) otros autores no encontraron correlaciones consistentes entre los dominios neurocognitivos y la función general (Baune et al., 2013), incluso si se dividían estos dominios en sociales (*cognición social*) y no sociales (Caletti et al., 2013).

La afectación cognitiva predice mejor que la severidad clínica la evolución a largo plazo de la funcionalidad (Bonnín et al., 2010; Lee et al., 2015; Tabarés-Seisdedos et al., 2008). Por otra parte, se está instaurando el concepto de *reserva cognitiva*³ para predecir el pronóstico funcional en el TB (Anaya et al., 2015). La reserva cognitiva refleja la capacidad del cerebro para soportar los efectos negativos de la neuropatología, minimizar las

³ A grandes rasgos, la reserva cognitiva se define como el enriquecimiento intelectual que una persona ha acumulado a lo largo de su vida a través de diferentes actividades formativas, culturales, de ocio, etc.

manifestaciones clínicas y completar con éxito las tareas cognitivas. Se postula actualmente si la reserva cognitiva elevada puede constituir un moderador del funcionamiento cognitivo en el TB (Grande et al., 2017). Cada vez más se estudio hasta

Refleja la importancia de este hallazgo el que programas de rehabilitación cognitiva (Bowie et al., 2013) y más recientemente de rehabilitación funcional (Bonnin et al., 2016; Torrent et al., 2013; Vieta, Torrent, & Martínez-Arán, 2015) se están instaurando de cara a mejorar el pronóstico funcional de estos pacientes. La combinación de potenciadores cognitivos y programas de rehabilitación cognitiva / funcional puede ayudar a mejorar las deficiencias cognitivas y funcionales. Finalmente, se considera que las intervenciones tempranas son esenciales para prevenir los déficits cognitivos y la discapacidad en el TB (Bonnin, Torrent, Vieta, & Martínez-Arán, 2014).

1.2.2 Funcionamiento psicosocial en el TB.

El TB se considera un TMG no solo por la disfunción que crea durante los episodios sintomáticos sino también porque la evolución de la enfermedad empeora la funcionalidad de los individuos en diversas esferas psicosociales como son la laboral, social, familiar y recreacional. Se ven afectadas las relaciones interpersonales y de pareja, hay mayor grado de desempleo o de incapacidad laboral e incluso se tienen dificultades en las actividades diarias.

Scott et al. (2014) señalaron que entre un 30 y un 60% de los pacientes con TB tienen una afectación global en el funcionamiento social y ocupacional, incluyendo la incapacidad de volver al funcionamiento premórbido en cuanto a roles sociales y laborales, aumento del número de días de absentismo laboral, mayores tasas de desempleo, cobro de ayudas por minusvalía y pensiones por enfermedad, y dificultades para el desempeño de tareas de la vida cotidiana.

Los *dominios* específicos del funcionamiento psicosocial son la habilidad de trabajar/estudiar, la capacidad de vivir de forma independiente, la habilidad para establecer relaciones interpersonales/ relaciones sentimentales y la capacidad de ocio (Zarate, Tohen, Land, & Cavanagh, 2000). Tras episodios agudos

de la enfermedad se señalaron ya hace una década como objetivos importantes para la recuperación funcional el abordaje de las relaciones interpersonales, la disfunción cognitiva, el manejo del estrés, la adherencia terapéutica, la alianza terapéutica y la regularidad de hábitos (Huxley & Baldessarini, 2007). Cada vez se confirma más esta necesidad y, como hemos comentado en párrafos anteriores, actualmente se admite que la combinación de potenciadores cognitivos y programas de rehabilitación cognitiva / funcional puede ayudar a mejorar las deficiencias cognitivas y funcionales sobre todo si las intervenciones son tempranas (Sanchez-Moreno, Martinez-Aran, & Vieta, 2017).

El gran impacto que supone esta pérdida de funcionalidad ha sido objeto de estudio en los últimos años y se ha *relacionado con variables* sociodemográficas, clínicas, neuropsicológicas, ambientales y farmacológicas (Balanzá-Martínez et al., 2010; Malhi et al., 2007; Papakostas, 2014; Sánchez - Moreno et al. 2010; Sánchez-Morla et al., 2009; Shippee et al., 2011). Concretamente, se identificaron como factores asociados con la disfunción psicosocial la presencia de síntomas interepisódicos en primer lugar, el tratamiento con neurolépticos, una clase socioeconómica más baja y un funcionamiento premórbido más bajo (Zarate et al., 2000). Por ello, el control mejorado de los síntomas del estado de ánimo debe representar una estrategia importante para reducir los déficits funcionales (Iosifescu, 2012).

La fuerza de la asociación entre la capacidad cognitiva y el funcionamiento diario en el TB es sorprendentemente similar a la observada en la esquizofrenia, con poca evidencia de diferencias en todos los dominios cognitivos (Depp et al., 2012). Mientras que los síntomas del estado de ánimo, especialmente los depresivos, afectan el rendimiento cognitivo, tanto los síntomas del estado de ánimo como los déficits cognitivos tienen un impacto significativo, y hasta cierto punto independiente, sobre el funcionamiento psicosocial, sobre todo en el área laboral (Mur, Portella, Martínez-Aran, Pifarre, & Vieta, 2009). Un meta-análisis (Marwaha, Durrani, & Singh, 2013) señala que entre el 40 y el 60 % de los pacientes con TB estaban en paro, y entre los pacientes que trabajaban, destacaba un bajo rendimiento y hasta el 50% fueron reubicados de puesto laboral. Así mismo, las tasas de empleo de los pacientes con TB son mayores al inicio de la enfermedad.

A día de hoy continua el estudio de cuáles son los factores que afectan la funcionalidad en todos los dominios de los pacientes con TB. Gitlin & Miklowitz (2017) han revisado recientemente los estudios transversales y longitudinales sobre el deterioro funcional y su relación con las variables sintomáticas, neurocognitivas, de personalidad y de estrés en el TB. Los autores sugieren las siguientes conclusiones: la recuperación funcional después de un episodio afectivo es posterior a la recuperación sintomática y sindrómica; el deterioro funcional a largo plazo se

explica solo en parte por el número de episodios maníacos / hipomaníacos; la depresión (incluidos los estados subsindrómicos) y el deterioro neurocognitivo persistente son los correlatos más importantes del deterioro funcional en el TB , y la personalidad y los factores estresantes psicosociales desempeñan papeles secundarios. En modelos estadísticos de regresión múltiple jerárquica se explicó hasta el 29,4% de la varianza observada para las variables asociadas con el funcionamiento. El sexo masculino, la edad avanzada, el cociente intelectual premórbido más bajo, los síntomas subdepresivos, un mayor número de episodios maníacos y un menor rendimiento en memoria verbal, memoria de trabajo, fluidez verbal y velocidad de procesamiento se asociaron con un menor funcionamiento en pacientes con TB (Sanchez-Moreno et al., 2018).

Existe evidencia de que la alteración funcional tras la recuperación clínica está relacionada con síntomas depresivos residuales (Samalin et al., 2016). En un estudio cuyo objetivo era evaluar la influencia de los síntomas residuales en el funcionamiento general de los pacientes con TB durante el período inter-episódico, los factores modificables más fuertemente asociados con el deterioro funcional fueron la PP maníaca, los síntomas depresivos residuales y la severidad de la enfermedad, mientras que el factor no modificable fue el tiempo de evolución de la enfermedad (Murru et al., 2017). Por ello, la

mejora de los síntomas depresivos residuales puede aliviar la carga disfuncional asociada con el TB.

Acontecimientos o estresores ambientales retrasan o dificultan la recuperación de los pacientes tras un episodio de manía, tal que la presencia de un factor estresor predijo un tiempo más largo para la recuperación funcional en algunas esferas vitales, hasta 112 días en el trabajo o funcionamiento académico (Yan-Meier et al., 2011). Las intervenciones que brindan monitorización, apoyo y resolución de problemas pueden ser necesarias para ayudar a prevenir o mitigar los efectos del estrés sobre la recuperación funcional de los pacientes con TB.

Pinho et al. (2016) estudiaron los efectos de las alteraciones de los ritmos biológicos (interrupciones en el sueño, patrones de alimentación, ritmos sociales y actividad general) sobre el deterioro funcional. Los pacientes deprimidos tuvieron la mayor alteración de los ritmos biológicos, seguidos de los pacientes con síntomas subsindrómicos, pacientes eutímicos y controles sanos. Los ritmos biológicos y los síntomas depresivos fueron predictores independientes de un funcionamiento deficiente. Su estudio muestra una asociación grado-dependiente entre la gravedad de los síntomas depresivos y el grado de alteración de los ritmos biológicos.

Como vemos, además de la sintomatología de los episodios agudos, los síntomas depresivos residuales tras la recuperación clínica, la disfunción cognitiva, los factores externos estresantes y la alteración de los ritmos biológicos pueden ejercer un efecto negativo en la funcionalidad de los pacientes con TB. Actualmente se añade otra línea de estudio sobre este tema como es la de variables relacionadas con la salud física. El peso, el síndrome metabólico o factores de riesgo cardiovascular se han evidenciado relacionados con la funcionalidad en el TB (Calkin et al., 2009; Repousi, Masana, Sanchez-Niubo, Haro, & Tyrovolas, 2018).

1.2.3 Evaluación del funcionamiento cognitivo y psicosocial en el TB.

La evaluación de la afectación cognitiva se ha reservado en general para estudios de investigación porque la administración de baterías neuropsicológicas exhaustivas suele consumir tiempo y además se precisan conocimientos o entrenamiento específico para su aplicación. Los psiquiatras raramente consideran llevar a cabo una evaluación neurocognitiva dada la poca familiaridad con estas pruebas y la supuesta necesidad de conocimientos en neuropsicología. No ayuda a que la exploración neuropsicológica se implante en la práctica clínica habitual el que la observación clínica sea superior a la evaluación cognitiva para discriminar en un diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Alzheimer y el TB de inicio tardío. En este caso las observaciones clínicas proporcionan la mayor discriminación. Las pruebas neuropsicológicas se mejoran mediante la adición de biomarcadores, y ambas contribuyen significativamente a mejorar el rendimiento predictivo general (Besga et al., 2015) En un meta-análisis sobre los instrumentos utilizados para la valoración cognitiva en los trastornos afectivos y la esquizofrenia se valora que solo unos pocos de los 137 instrumentos que se recogieron pueden considerarse válidos (Bakkour et al., 2014). En una encuesta a los psiquiatras de los países desarrollados se constató que la evaluación cognitiva solo se realiza a un 60% de los pacientes con esquizofrenia, a un 38%

en el trastorno depresivo mayor (TDM) y 37% en TB, pero el instrumento es apropiado solo en el 12% , 3% y 0% de los casos, respectivamente (Belgaied et al., 2014).

Es importante, no obstante, conocer el estado cognitivo de las personas que padecen TB pues, como ya hemos mencionado, la rehabilitación cognitiva es un paso inicial y crítico para la consecución de una recuperación funcional (Vieta, Torrent, & Martínez-Arán, 2015).

Un reto actual es disponer de escalas breves y de fácil aplicación en la práctica clínica diaria, es decir factibles, que además discriminen adecuadamente si existe o no afectación cognitiva. Ante las dificultades de realizar una evaluación cognitiva estándar en la práctica clínica, en las últimas décadas se ha realizado un esfuerzo considerable en la creación de baterías cognitivas breves que facilitaran el conocimiento global del estado cognitivo de la persona sin sacrificar excesivamente la sensibilidad y la especificidad de estos nuevos instrumentos. Un intento fue utilizar la escala “Evaluación breve de la cognición en los trastornos afectivos ” (BAC-A, por sus siglas en inglés) para valorar los déficits cognitivos en depresión bipolar comparados con controles (Keefe et al., 2014). Aun así, todavía tienen un coste temporal elevado para los tiempos de visita que se disponen en la práctica clínica diaria.

Una herramienta de detección ideal para el ámbito de la Psiquiatría debería ser una escala válida y fiable para las patologías y las disfunciones que presentan los pacientes psiquiátricos; no debería necesitar material complementario para su uso; debería disponer de diferentes versiones intercambiables entre sí para evaluaciones del mismo paciente en distintos momentos; debería ser una escala sencilla y fácil de aplicar; y con un tiempo de examen breve y asumible. La prueba Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP) fue creada en su versión en inglés por Scott E. Purdon (2005), quien escogió algunas de las pruebas cognitivas más estudiadas en pacientes psiquiátricos y las aglutinó en un test de screening cognitivo breve. La prueba, desde sus inicios, fue diseñada específicamente para la población de tipo psiquiátrico, característica que no presentaban otros tests cognitivos breves de los que ya se disponía. Las ventajas que supone esta escala son que es un instrumento independiente, estandarizado para los diversas edades y niveles educativos, de fácil administración, no precisa tecnología y sólo un mínimo entrenamiento, está traducida y validada al español (Pino, Guilera, Rojo, Gómez-Benito, et al., 2008) y ha demostrado propiedades psicométricas adecuadas para pacientes con esquizofrenia y TB I (Cuesta et al., 2011; Gómez-Benito et al., 2013) siendo llamada esta versión SCIP-S. Entre sus limitaciones, como batería neurocognitiva, no cubre todos los dominios cognitivos potencialmente relevantes en el TMG. Sin embargo, la aplicación del SCIP-S exige un entrenamiento

mínimo y se obtiene una estimación fiable y válida del deterioro cognitivo en aproximadamente 15 minutos (Guilera et al., 2009). Por todo lo anterior la SCIP-S se ha convertido en una de estas escalas breves que suelen utilizarse tanto en investigación (Poletti et al., 2015) como en la práctica clínica habitual.

Como se ha mencionado, el *Grupo de Trabajo sobre la Cognición* de la ISBD se propuso desarrollar recomendaciones clínicas basadas en el consenso sobre cuándo y cómo evaluar y abordar el deterioro cognitivo asociado al TB (Miskowiak et al., 2018) Este documento de trabajo proporciona las primeras recomendaciones sobre si, cuándo y cómo evaluar y abordar la cognición, siendo recomendada la SCIP, lo que puede ayudar a la recuperación funcional de los pacientes y mejorar su calidad de vida.

La *evaluación de la funcionalidad* mediante escalas sigue en desarrollo actualmente. De los instrumentos multidimensionales disponibles para la evaluación del funcionamiento psicosocial las escalas más usadas en la práctica clínica han sido las incluidas para medición del eje V del Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos Mentales (DSM) en sus ediciones DSM-III-R (American Psychiatric Association., 1988) y DSM-IV (López-Ibor Aliño, Valdés Miyar, & American Psychiatric Association., 2002) que respectivamente son la GAF (Global Assessment of Functioning Scale) y la EEAG (Escala

para la Evaluación de la Actividad Global). La GAF ha sido una de las primeras escalas utilizadas en evaluar funcionalidad en el TB, incluso en un estudio se utilizó a priori su puntuación en 60 como punto de corte para dividir la muestra en grupos de alto funcionamiento o bajo funcionamiento (A Martínez-Aran et al., 2007), como un intento de gradación de la afectación funcional.

En general, estas escalas asociadas a los DSM no son específicas de la funcionalidad pues evalúan tanto sintomatología como funcionamiento y además son unidimensionales, es decir, proporcionan una puntuación para el funcionamiento global del sujeto, sin diferenciar las áreas o dominios de funcionamiento. En el DSM-IV-TR se intentó evitar el sesgo de la clínica y se cambió la EEAG por la Escala para la Evaluación de la Actividad Social y Laboral (EEASL). Por otra parte, la WHO-DAS (The World Health Organization-Disability Assessment Schedule) es más reciente y ha sido desarrollada por la Organización Mundial de la Salud con el objetivo de evaluar salud física y mental, así como las áreas de funcionamiento social, laboral y emocional. La versión en español del WHO-DAS 2.0 de 36 ítems tiene propiedades psicométricas adecuadas en términos de confiabilidad y validez cuando se aplica a pacientes con TB. La discapacidad en pacientes con TB según esta escala es especialmente importante en cognición, actividades de vida y participación, por lo que las intervenciones de remediación funcional deben enfatizar estas áreas para mejorar las actividades

de la vida diaria de estos pacientes (Guilera et al., 2015). Sin embargo, se trata de un cuestionario muy extenso, que ofrece una visión detallada de la salud física que parece ser menos relevante que la salud mental en el caso de pacientes afectados de enfermedades psiquiátricas.

En este sentido, la FAST (Functioning Assessment Short Test) ha sido desarrollada para una evaluación clínica del deterioro funcional que presentan los pacientes afectados de enfermedades mentales, incluyendo el TB. La FAST es un instrumento sencillo y de fácil aplicación, requiere poco tiempo de administración y tiene como objetivo la evaluación de las principales dificultades del funcionamiento psicosocial presentes en la población psiquiátrica, y está validada en español (Rosa et al., 2008), así como en las principales lenguas occidentales.

Aunque el uso de la FAST se ha generalizado para la evaluación funcional de TMG como el TB y la esquizofrenia, también ha empezado a usarse en otras patologías como el TDAH (Rotger et al., 2014). También la eficacia de la rehabilitación funcional en pacientes con TB se ha evaluado mediante la escala FAST, tanto en TB I como II (Solé et al., 2015; Torrent et al., 2013).

A pesar de que no evalúa funcionalidad, mencionamos en este apartado otro instrumento psicométrico utilizado en este

estudio de cara a referenciar su utilidad. La escala de Impresión Clínica Global o CGI es habitualmente utilizada por el clínico no investigador para cuantificar y rastrear el progreso del paciente y la respuesta al tratamiento a lo largo del tiempo. Ofrece una herramienta de medición práctica y de fácil comprensión que puede ser administrada con rapidez por un médico en un entorno de presión asistencial en su práctica clínica diaria (Busner & Targum, 2007). Existe una versión modificada de la CGI, adaptada para el TB en España la ICG-TB (Vieta & Torrent, 2002).

La evaluación de la funcionalidad es necesaria cuando se instaure el modelo de estadiaje para una enfermedad crónica como es el TB. Es conocido por cualquier psiquiatra asistencial experimentado que la evolución del TB, con las sucesivas recurrencias, es hacia el acortamiento progresivo de los periodos de eutimia, resistencia a tratamientos y empeoramiento del pronóstico funcional conforme avanza la enfermedad. El estadiaje clínico es un sistema de clasificación de una enfermedad según distintos períodos en el curso de la misma que se denominan estadios. El poder diferenciar entre estadios iniciales de la enfermedad y estadios avanzados facilita la comprensión de los mecanismos subyacentes a la progresión del trastorno, ayuda en la planificación del tratamiento y el pronóstico y, finalmente, subraya el imperativo de la intervención temprana.

1.2.4. Estadios del TB, progresión clínica y conceptos de neuroprogresión y grados del deterioro funcional

El primer modelo de estadiaje aplicado a los TMG fue desarrollado por el grupo de McGorry en Australia (McGorry, Hickie, Yung, Pantelis, & Jackson, 2006) y posteriormente, en el TB, se han propuesto varios modelos por distintos autores (Berk, Hallam, & McGorry, 2007; Cosci & Fava, 2013; Kapczinski et al., 2009a; Post, 2010). El modelo de estadiaje propuesto por Kapczinski et al. (2009) presenta cuatro etapas clínicas progresivas en el TB y enfatiza la evaluación de la funcionalidad de los pacientes en el período interepisódico. Incluye:

- 1- *Fase latente*: individuos que presentan síntomas de estado de ánimo y ansiedad y mayor riesgo de desarrollar síntomas umbrales del TB.
- 2- *Estadio I*: pacientes con TB que presentan períodos bien establecidos de eutimia y ausencia de morbilidad psiquiátrica manifiesta entre los episodios
- 3- *Estadio II*: pacientes que presentan ciclación rápida o comorbilidades actuales del eje I o II.
- 4- *Estadio III*: pacientes que presentan un patrón clínicamente relevante de deterioro cognitivo y funcional, así como biomarcadores alterados.

- 5- *Estadio IV*: pacientes que no pueden vivir de forma autónoma y presentan cambios en neuroimagen cerebral y biomarcadores.

Tal modelo implica una evaluación longitudinal de las variables clínicas, así como la evaluación de la neurocognición y biomarcadores en el período interepisódico.

Desde que se aplica el modelo de estadiaje al TB se tiende a agrupar los sucesivos estadios del TB en *estadios iniciales* y *avanzados* de la enfermedad. La mayoría de los estudios hasta la fecha indican que los pacientes en estadios avanzados tienen un peor pronóstico general y una peor respuesta al tratamiento estándar, lo que concuerda con los patrones de las enfermedades médicas en etapa terminal. Se cree que es posible en esta coyuntura hablar en términos generales de estadios iniciales y avanzados del TB (Kapczinski et al., 2014). Rosa et al, (2014) investigaron las diferencias en el estado funcional y el funcionamiento cognitivo de pacientes eutímicos en los diferentes estadios clínicos del TB, según el modelo de Kapczinski, y evidenciaron cambios funcionales progresivos desde el estadio I hasta el estadio IV, con un mayor deterioro en los pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad. Rosa et al (2015) comprobaron que las puntuaciones de la escala FAST (punto de corte 36) parecen tener una buena capacidad discriminante para distinguir entre pacientes en **estadios iniciales**

(I y II) versus **estadios avanzados** (II y IV) del TB y, por lo tanto, podrían contribuir al desarrollo del sistema de estadiaje del TB. Más recientemente, Bonnín et al (2018) han establecido los puntos de corte en 12, 20 y 40 de la escala FAST para diferenciar deterioro funcional nulo, leve, moderado o grave, como grados de deterioro funcional en el TB.

El estadiaje en el TB y su división en estadios iniciales o avanzados está siendo utilizado para estudios de muy diversas variables en la enfermedad, como por ejemplo la factores inflamatorios en sangre (Tatay-Manteiga et al., 2017) o evaluar el tratamiento de mantenimiento farmacológico (Goi et al., 2015). Tal es así que para ver la progresión de la enfermedad se estudian diversos tipos de marcadores, como los ritmos biológicos y los síntomas subdepresivos. Ambos fueron predictores independientes de deterioro funcional (Pinho et al., 2016).

Por otra parte, en el creciente interés de la literatura por la alteración en neurocognición de la enfermedad en las dos últimas décadas, surge la *teoría de la neuroprogresión* en el TB. El concepto de neuroprogresión considera la respuesta sistémica al estrés que se produce en los episodios clínicos y alude a un conjunto de cambios neuroanatómicos y en los biomarcadores que subyacen al deterioro cognitivo y funcional observado en los pacientes (Berk et al., 2011). En general, se ha aceptado la hipótesis de una naturaleza progresiva de los déficits

neuropsicológicos en los TB (Lewandowski, Cohen, & Öngur, 2011), lo que encaja muy bien con los modelos de estadiaje clínico y de neuroprogresión (Berk et al., 2011; Kapczinski et al., 2014). Sin embargo, el deterioro cognitivo progresivo asociado al TB está cada vez más en entredicho (Strejilevich et al., 2015). Para examinar esta hipótesis se revisaron los hallazgos de tres enfoques diferentes para el estudio de la trayectoria de las características cognitivas en los TB: evaluación longitudinal de la cognición en sujetos afectados, evaluación neuropsicológica transversal de pacientes pertenecientes a diferentes grupos de edad y exploración del riesgo de demencia en sujetos con TB. Se encontró un mayor riesgo de desarrollar demencia en los pacientes con TB. Sin embargo, la evidencia de los estudios transversales no mostró déficits cognitivos más severos en pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad. Además, los estudios longitudinales revelaron que el rendimiento cognitivo de los sujetos con TB no cambió entre diferentes puntos en el tiempo. Después de una discusión exhaustiva de estos hallazgos y las limitaciones de los diferentes enfoques, se concluye que, en la actualidad, *no existe evidencia consistente* que respalde que los TB, como grupo, se asocien con un deterioro progresivo de funciones cognitivas (Strejilevich et al., 2015). Además, recordemos la posible influencia de los psicofármacos y los factores metabólicos en el funcionamiento neurocognitivo.

Por ello, el concepto de neuroprogresión es actualmente controvertido y revisado (Passos, Mwangi, Vieta, Berk, & Kapczinski, 2016). Se acepta que la neuroprogresión, incluida su vertiente cognitiva, no sería una regla aplicable a todos los pacientes con TB, posiblemente porque existen subgrupos de pacientes desde el punto de vista neurocognitivo. En las últimas revisiones sobre este tema también se discute la refractariedad del tratamiento que puede tener lugar en algunos casos, y los autores enfatizan que el uso de estrategias farmacológicas específicas y la remediación funcional pueden ser potencialmente útiles en pacientes bipolares en estadios avanzados (Kapczinski et al., 2017). Los nuevos enfoques analíticos que utilizan datos multimodales tienen el potencial de ayudar a identificar *subgrupos* de pacientes que desarrollarán un curso neuroprogresivo. Junto con los hallazgos en el estadio temprano y las personas con riesgo genético de TB, los hallazgos actuales sugieren que los factores del neurodesarrollo podrían desempeñar un papel significativo en los déficits cognitivos y no respaldan la noción de deterioro cognitivo progresivo en la mayoría de los pacientes con TB (Bora & Özerdem, 2017).

Para finalizar, si hablamos de neuroprogresión en el TB no podemos dejar de mencionar el concepto de neurogénesis con tratamientos como el litio. En este sentido, los últimos estudios de neuroimagen comprueban diferencias estructurales encontradas entre los pacientes con TB I tratados con litio y sin

tratamiento a largo plazo, como el aumento en el volumen de la estructura límbica en pacientes tratados con litio (López-Jaramillo et al., 2017).

1.2.5 Datos epidemiológicos y estudios con muestra representativa del "mundo real".

En el medio asistencial cotidiano es difícil poder evaluar adecuadamente el estado neurocognitivo o funcional de los pacientes con TB y la mayoría de publicaciones a nivel mundial sobre este tema se han realizado en centros asistenciales de tercer nivel o en unidades superespecializadas. Es posible que al menos parte de los conocimientos actuales sobre neurocognición y funcionalidad del TB no sean representativos de todas las personas con esta enfermedad. Pretendemos en esta investigación estudiar una muestra "en el mundo real", no afectada por sesgos que puedan derivarse de las muestras clínicas de las unidades superespecializadas o de los restrictivos ensayos clínicos. Concretamente, a las primeras se les supone mayor gravedad clínica dado que acuden a centros terciarios. Las segundas son supuestamente de menor gravedad por estar sometidas a criterios de selección muy estrictos. En ambos casos las muestras pueden no representar a los pacientes que se atienden en una consulta diaria de USM, que se identifica en este estudio al "mundo real". Ya se ha constatado en algún estudio diferencias entre muestras

de pacientes ambulatorios y de ambientes terciarios en España. Pacientes ambulatorios afectados de TB en los que se intentó ver diferencias en el tiempo sintomático respecto a los estudios longitudinales que clásicamente se dan en ambientes terciarios, el tiempo con síntomas fue más corto que el encontrado previamente en los entornos de atención terciaria (De Dios, Ezquiaga, Garcia, Soler, & Vieta, 2010).

Seguidamente, se aporta una breve mención de estudios actuales sobre datos epidemiológicos en el TB. Posteriormente revisamos la literatura para conocer las características de las muestras que se utilizan en los estudios de neurocognición y funcionamiento psicosocial que han utilizado los mismos instrumentos de evaluación que este estudio, de cara a poder discutir finalmente las semejanzas o diferencias con la muestra de este estudio.

1.2.5.1 Datos epidemiológicos de TB.

Es relativamente reciente el conocimiento que tenemos de datos epidemiológicos y demográficos sobre el TB. Actualmente atendemos a la cifras facilitadas por la OMS (Merikangas et al., 2011) que analizó datos de incidencia, prevalencia, variables clínicas y tipos de TB en 11 distintos países (n = 61.392) y concluye que la similitud de los datos en los distintos países da validez al concepto de trastornos del espectro bipolar. Algunas de estos datos son que la prevalencia-vida es del 0,6% para el TB I, 0,4% para el TB II y 2,4% para los trastornos del espectro bipolar.

Desde que hace casi 20 años se intentó calcular la prevalencia de TB en España a través de las dosis consumidas de carbonato de litio (Criado-Álvarez, Domper Tornil, & de la Rosa Rodríguez, 2000) a los tiempos actuales, nuestro conocimiento ha evolucionado bastante en cuanto a la epidemiología y características clínicas, evolutivas y de tratamiento de la población con TB. El modo de recoger la muestra es muy variado en los distintos estudios y va desde censos poblacionales (Pedersen et al., 2014), registros médicos informatizados (Altamura et al., 2017), encuestas sanitarias a toda la población (Mondin et al., 2017), a revisiones sistemáticas (Clemente et al., 2015).

En *Italia* un estudio multidepartamental y multicéntrico auspiciado por la ISBD tuvo como objetivo proporcionar una representación completa y fiable de la realidad italiana. Se analizó la muestra nacional más grande de pacientes con TB recopilados hasta ese momento con un total de 1.500 pacientes, 963 con TB I y 537 TB II. Se compararon diferentes variables sociodemográficas y clínicas entre los dos subgrupos diagnósticos. Los pacientes con TB I mostraron un perfil socio demográfico y clínico menos favorable, en general, que los pacientes con TB II (Altamura et al., 2017).

Aunque la mayoría de estudios se han realizado en el mundo occidental, principalmente Estados Unidos y Europa, se ha intentado homogeneizar los datos con estudios de cohorte observacional multinacional para describir el manejo y los resultados clínicos de pacientes bipolares en condiciones de la vida real en varios países intercontinentales: Bangladesh, Egipto, Irán, Israel, Túnez y Ucrania (Samalin et al., 2016). Se recogieron datos sobre las características sociodemográficas y evolutivas de la enfermedad, la sintomatología actual y el tratamiento farmacológico. Fueron incluidos 1180 pacientes y las principales conclusiones de este estudio fueron que la práctica asistencial del manejo del TB en la vida real, independientemente del país, muestra un retraso en el diagnóstico y un uso excesivo de antidepresivos. Los datos más relevantes de esta gran muestra son los siguientes: sexo (52,8% varones), edad ($37,9 \pm 13,2$ años),

casados (47,6%), nivel educacional (5,2 % sin estudios, 15,0% primaria, 42,9 % secundaria y 36,9% universitarios), con trabajo (46,6%), Tipo I (72,2%), edad al primer episodio (28,2±10,5) y puntuación en la escala GAF (54,7 ±10,7).

De cara a conocer otros datos no obtenidos de ensayos clínicos que a menudo no reflejan la práctica clínica diaria, se realizó en entornos de la vida real el llamado estudio *WAVE* (Vieta et al., 2013). Es un estudio *multinacional*, multicéntrico, observacional, longitudinal o de cohortes de pacientes diagnosticados con TB tipo I o II con al menos un episodio afectivo en los 12 meses previos al inicio del estudio. Se evaluó la variabilidad entre países y se identificaron los factores asociados con los resultados clínicos. Se incluyeron 2896 pacientes de 10 países en Europa y América del Sur. Las principales medidas de resultado fueron el número y la tasa de incidencia de episodios afectivos (recaídas y recurrencias) y el uso de recursos sanitarios, incluidos los tratamientos farmacológicos. Las características más relevantes de esta muestra a tener en cuenta para la discusión son: 38% varones, edad 46,7±13.3 años con 91,2% < de 65 años, años de escolarización 11,6±4,5; 36,7% con trabajo, 20,9% vivían solos, 68,7% TB tipo I, edad al primer episodio 31,1±12,4 años, patrón estacional 24,2%, historia de hospitalización previa 67,1%, historia de intentos autolíticos 20,6%.

Pocos estudios han valorado el *funcionamiento cognitivo* de trastornos psiquiátricos severos en muestras de población general (Tuulio-Henriksson et al., 2011). De hecho, en una muestra obtenida del registro de psicosis en *Finlandia*, los pacientes con TB, no mostraron déficits cognitivos significativos evaluados con pruebas neuropsicológicas estándar. Hay que considerar que esta muestra era poblacional y no clínica.

Respecto a muestras desde la población general los estudios que evalúan *funcionalidad psicosocial* concretamente en EEUU (Shippee et al., 2011), concluyen que la población con TB es claramente más vulnerable que la población con trastorno depresivo, con evidencia de menos recursos personales, menor productividad laboral y mayores limitaciones personales.

Se describen a continuación los distintos estudios y sus muestras en relación a los instrumentos de evaluación utilizados en este estudio.

1.2.5.2 Muestras de estudios sobre neurocognición evaluada con SCIP-S.

Tras su creación por Purdon (2005) en Canadá, el SCIP fue validado en España por el equipo de Pino (2008) en Barcelona. Las características de las muestras utilizadas en esta validación quedan reflejadas en el apartado en el que se describe el instrumento. En general se trata de muestras obtenidas en centros terciarios (Hospital General de Granollers Benito-Menni) de pacientes psiquiátricos con TMG que tenían entre 18 y 55 años.

1.2.5.3 Muestras de estudios sobre funcionalidad evaluada con FAST.

En *Francia* se realizó el estudio *OPHYMUM* con intención de explorar en el "mundo-real" la funcionalidad con la escala FAST. El estudio multicéntrico, transversal, no intervencionista, tuvo como objetivo confirmar el impacto de los síntomas residuales sobre el funcionamiento general en una gran muestra (n=468) de pacientes con TB eutímicos, ambulatorios, en condiciones reales (Murru et al., 2017; Samalin, de Chazeron, Vieta, Bellivier, & Llorca, 2016). La regresión logística se utilizó para determinar el mejor modelo de asociación entre los dominios funcionales y los síntomas residuales. El 42% tenían un mal funcionamiento general y los síntomas depresivos residuales

tenían impacto en el funcionamiento general y en casi todas las áreas de funcionamiento. Las características más relevantes de esta muestra a tener en cuenta para la discusión son: 59% mujeres, edad $47,7 \pm 12,5$ años, 48,5% con trabajo, 52,8 % casados, TB tipo I 57.3%, tiempo de evolución $17,6 \pm 10,7$, y puntuaciones del CGI - BD $4,6 \pm 1,1$, HRSD $4,4 \pm 2,4$, YMRS $1,8 \pm 1,9$ y FAST $12,1 \pm 10,1$.

En *España* la mayoría de estudios en TB y evaluados con la FAST se han realizado por autores implicados en el programa de TB del H. Clínic de Barcelona (Bonnín et al., 2018; Martínez-Arán et al., 2015; Sánchez-Moreno et al., 2018). Sin embargo la validación de la FAST se realizó entre este equipo y el de la autora, A.R. Rosa, ubicada en el Hospital clínicas de Porto Alegre, en Brasil. Ambas muestras son obviamente pertenecientes a unidades superespecializadas y de ambientes terciarios. Se describe a continuación algunos datos de la muestra utilizada para la validación de la FAST perteneciente al programa de TB de Barcelona (Rosa et al., 2007): sexo 51,5% mujeres, edad $45,5 \pm 13,7$ años, TB tipo I 88,3%; edad de inicio $27,9 \pm 11,8$, número de hospitalizaciones previas $1,9 \pm 2,0$, número de intentos autolíticos $1,4 \pm 0,5$, puntuaciones de HRSD $5,4 \pm 7,2$, YMRS $4,1 \pm 6,7$ y GAF $63,9 \pm 19,1$.

1.2.6. Consumo de recursos sanitarios en el TB.

Atender al coste que supone el consumo de recursos sanitarios es un modo más de observar y reflexionar sobre la enfermedad y la “carga”, no solo económica, que supone en la vida del paciente, en la de su familia y en la economía de su país. Esta es una preocupación lógica y justificada que queda reflejada en la literatura a nivel mundial en el “Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010” (Whiteford et al., 2013) . En este estudio de la OMS se estima la carga de enfermedad atribuible a los trastornos mentales y por consumo de sustancias en términos de años de vida ajustados por discapacidad, años de vida perdida por mortalidad prematura, y años vividos con discapacidad.

Respecto al uso de recursos sanitarios como parte del coste o carga que supone el TB, la mayoría de la literatura corresponde a EE.UU., Canadá y países nórdicos (Bulloch et al., 2011; Durden et al., 2010; Frye et al., 2005) siendo bastante escasa la que se refiere a España (Hidalgo-Mazzei et al., 2015; Montoya et al., 2007; Tafalla, Salvador-Carulla, Saiz-Ruiz, Diez, & Cordero, 2010), países hispanos o asimilables a nuestro medio (Vieta et al., 2013). En general, el consumo de recursos sanitarios se ha relacionado con variables clínicas (Sylvia et al., 2013) y funcionales (McIntyre et al., 2006), pero no hemos encontrado estudios que lo relacionen con el estado cognitivo.

A continuación se describen los datos que aportan los estudios sobre el coste y consumo de recursos sanitarios del TB. Se atiende de forma menos profunda a los estudios que se centran en el coste, dado que este aspecto no se relaciona con los objetivos de esta tesis.

El TB tiene una carga económica sustancial en la sociedad. En los estudios que calculan el *coste económico* del TB la mayoría de los datos provienen de estudios realizados en los Estados Unidos, pero hay revisiones mundiales (Kleine-Budde et al., 2014; Jin & McCrone, 2015). Se distinguen costes directos, indirectos o integrales. La atención hospitalaria fue el principal factor de coste seguido de costes de medicamentos. Aunque ha habido avances recientes en farmacoterapia y terapia ambulatoria, la hospitalización sigue representando una parte sustancial de los costes directos. La variedad de servicios ambulatorios son cada vez más importantes para la atención de pacientes con TB y los costes en esta área continúan creciendo. Los costes indirectos debidos a la morbilidad y la mortalidad prematura comprenden una gran parte del coste de la enfermedad. Los días de trabajo perdidos o la incapacidad para trabajar debido a la enfermedad causan altos costes de morbilidad. Se ha estimado que el 79% del coste social del TB se debe a los costes indirectos, como el deterioro laboral en oposición a los costes directos de tratamiento tales como la hospitalización (Disalver, 2011). De hecho, el TB es la quinta causa principal entre los trastornos psiquiátricos de

años perdidos de trabajo (Ferrari et al., 2016). Los costes intangibles, como la carga familiar y el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud, son comunes, aunque ha resultado difícil asignar valores monetarios a estos costes (Kleinman et al, 2003). Atender otros aspectos a los habituales como tener un plan de crisis es efectivo de cara a reducir ingresos voluntarios e involuntarios y visitas a urgencias, tanto en el TB como en psicosis (Ruchlewska et al., 2014).

Otro modo de calcular costes fue haciéndolo a través del *consumo de los psicofármacos*, o al menos ésta era una inquietud cuando surgieron los antipsicóticos de segunda generación. No existe diferencia en los costes totales relacionados con la salud en el uso de monoterapia con olanzapina, risperidona o quetiapina para tratar el TB (Qiu, Christensen, Fu, & Liu, 2009). La terapia cognitivo conductual y el tratamiento grupal psicoeducativo también parecen rentables (Soares-Weiser et al., 2007). El estudio WAVE (Vieta et al., 2013) describió el coste de la enfermedad según el consumo de psicofármacos. Los antipsicóticos fueron la clase de fármaco más comúnmente prescrita en todas las fases de la enfermedad, excepto en los pacientes con depresión, donde los antidepresivos se recetaron con mayor frecuencia.

Faltan estudios exhaustivos sobre el coste de la enfermedad en el TB, en particular estudios basados en datos a

nivel del funcionamiento global del paciente. El propósito de un estudio en Suecia fue estimar el coste social del TB y relacionarlo con la gravedad de la enfermedad, los episodios depresivos, la hospitalización y el funcionamiento del paciente (Ekman, Granström, Omérov, Jacob, & Landén, 2013) . Los costes estuvieron fuertemente asociados con los episodios de estado de ánimo, las hospitalizaciones y los bajos puntajes en la escala GAF. Aplicar con rotundidad el tratamiento para reducir el riesgo de recaídas y hospitalizaciones y mejorar el funcionamiento puede disminuir tanto el coste social del TB como el sufrimiento del paciente.

Uno de los primeros estudios que describió un mayor *consumo de recursos sanitarios* en el TB se realizó en población general de EEUU con el MDQ (Mood Disorder Questionnaire) (Hirschfeld et al., 2000). El estudio examinó los patrones de diagnóstico, consulta y tratamiento de las personas que se sometieron a un cribado positivo para el TB. En el año anterior tuvieron un mayor uso de hospitales psiquiátricos, servicios de urgencias y más visitas ambulatorias a médicos de atención primaria, psiquiatras y centros de deshabituación al alcohol que aquellos que dieron negativo, concluyendo que el TB es una enfermedad infradiagnosticada y, a menudo, inadecuadamente tratada, asociada con el uso significativo de los recursos de atención médica (Frye et al., 2005).

En Canadá, en una encuesta sanitaria a nivel nacional en 2002, se investigó el consumo de recursos y su relación con comorbilidades médicas (McIntyre et al., 2006). Las tasas de síndrome de fatiga crónica, migraña, asma, bronquitis crónica, sensibilidades químicas múltiples, hipertensión y úlcera gástrica fueron significativamente más altas en el grupo de TB. Los trastornos médicos crónicos se asociaron con un curso más grave de la enfermedad, mayor inadaptación laboral y familiar, reconocimiento de discapacidad, reducción del empleo y utilización más frecuente de recursos sanitarios.

En España los estudios sobre consumo de recursos sanitarios se han centrado en los costes que generan los episodios de manía (Hidalgo-Mazzei et al., 2015; Montoya et al., 2007; Tafalla, Salvador-Carulla, Saiz-Ruiz, Diez, & Cordero, 2010). Sobre un coste aproximado en 2015 de 4.500 euros por episodio maniaco se constató que del 55% al 77% correspondió al coste de la hospitalización, del 14 al 30% al coste de tratamiento psicofarmacológico y 8-10% al coste de atención especializada y solo el 1% a la atención en servicios de urgencia. Los días de hospitalización fueron el mayor componente del coste total. En el estudio de Hidalgo-Mazzei (2015) se realizó una correlación con la funcionalidad. Un puntaje inicial de FAST >41 predijo de forma significativa un mayor coste directo.

Estos resultados demuestran el elevado coste y consumo de recursos sanitarios asociados al TB y reflejan la necesidad de diseñar más y mejores estrategias coste-efectivas en el manejo y prevención de episodios maníacos a fin de evitar ingresos hospitalarios. Un peor estado funcional basal es predictivo de mayores costes, indicando la importancia de realizar una evaluación funcional en el TB de manera sistemática.

Según la muestra española del estudio observacional paneuropeo *EMBLEM (European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication)* (Montoya et al, 2007) en que se relaciona el consumo de recursos sanitarios y el estado funcional, el 63% de los pacientes mostró dificultades de moderadas a absolutas para trabajar en el año previo a su episodio maníaco. Un 40% de los pacientes incumplía total o parcialmente el tratamiento prescrito. Los pacientes requirieron un promedio 1,5 hospitalizaciones en el año previo a su inclusión, con una estancia media de alrededor de 10 días, y entre 7 y 8 visitas ambulatorias anuales. Vemos pues que los pacientes bipolares sufren graves disfunciones sociales y laborales, y comportan un elevado consumo de recursos sanitarios.

Respecto a las variables clínicas, un modo de predecir qué grupo de pacientes tendrán más gasto o consumo de recursos sanitarios ha sido clasificarlos según tengan en los 12 últimos meses *intervenciones psiquiátricas frecuentes* o no. Para ello se

define el concepto de "evento clínico significativo" (ECS) que incluye hospitalización en psiquiatría, visita al servicio de urgencia por causa psiquiátrica o cambio de tratamiento psicotrópico asociado a síntomas psiquiátricos. Que tengan 4 o más ECS predice que en los siguientes 12 meses tendrán un consumo superior de recursos sanitarios y un aumento del gasto por paciente significativo (Durden et al., 2010; Haskins et al., 2010).

Por último, se puede mencionar las evidencias que aportan las recientes revisiones sobre incorporar modelos de atención en la comunidad (manejo de casos y tratamiento asertivo comunitario) a los recursos sanitarios. Estas evidencias de mejoras son: se reducen los ingresos psiquiátricos (Reilly et al., 2013) , se reduce el porcentaje de ingresos involuntarios, se mejoran indicadores de gravedad de enfermedad , nivel de funcionamiento y calidad de vida y satisfacción del paciente (Dieterich et al., 2017; Schöttle et al., 2018; Vanderlip et al., 2017).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

1. Las personas que padecen Trastorno Bipolar presentarán alteraciones neurocognitivas respecto a los patrones de normalidad según su edad y nivel educativo.

2. Las personas que padecen Trastorno Bipolar presentarán alteraciones en su funcionamiento psicosocial respecto a los patrones de normalidad.

3. El grado de afectación neurocognitiva dependerá de ciertas variables socio-demográficas, clínicas y terapéuticas en las personas que padecen TB.

4. El grado de afectación psicosocial dependerá de ciertas variables socio-demográficas, clínicas y terapéuticas en las personas que padecen TB.

5. La utilización de recursos sanitarios dependerá del grado de afectación neurocognitiva en las personas que padecen TB.

6. La utilización de recursos sanitarios dependerá del grado de funcionalidad en las personas que padecen TB.

7. Mayor disfunción cognitiva implicará mayor afectación funcional psicosocial en las personas que padecen TB.

2.2 OBJETIVOS:

2.2.1 Objetivos principales:

1. Caracterizar el funcionamiento cognitivo de una muestra representativa del conjunto de personas que padecen TB en un Departamento de Salud.
2. Caracterizar el funcionamiento psicosocial de una muestra representativa del conjunto de personas que padecen TB en un Departamento de Salud.

2.2.2 Objetivos secundarios:

3. Establecer la relación entre el funcionamiento neurocognitivo y una serie de variables: socio-demográficas, clínicas y terapéuticas.
4. Establecer la relación entre el funcionamiento psicosocial y una serie de variables socio-demográficas, clínicas y terapéuticas.
5. Relacionar el nivel de consumo de recursos sanitarios con el grado de disfunción cognitiva.

6. Relacionar el nivel de consumo de recursos sanitarios con el grado de disfunción psicosocial.

7. Establecer qué parte de la varianza del funcionamiento psicosocial se explica por el grado de afectación cognitiva de los pacientes con TB.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño y ámbito del estudio

Se trata de un estudio observacional descriptivo y analítico, transversal para las variables socio-demográficas, neurocognitivas, funcionales, clínicas y terapéuticas, y retrospectivo para las de consumo de recursos sanitarios, en una muestra de pacientes que pretende ser representativa del mundo real.

Para ello, la muestra debía ser fiel reflejo de la realidad cotidiana y se debía obtener tras invitar a participar a todos los pacientes que cumplan criterios de selección de los que acuden a una Unidad de Salud Mental (USM), recurso que representa el primer escalón especializado de atención sanitaria a la enfermedad mental en España. El ámbito se centró en un inicio en todo el Departamento de Salud de la Ribera. Se debía disponer de un censo con la totalidad de los pacientes con diagnósticos de TB y historia abierta en las USM, y contar con la colaboración plena de todos los facultativos del Servicio de psiquiatría del Departamento para que pudieran remitir al estudio a todos los pacientes que atendieran en dicho recurso y que consintieran en participar. La recogida de datos duraría un período suficientemente amplio para que todos los pacientes, incluso los más estables, fueran visitados y pudieran ser incluidos, y se fijó en, al menos, un año. Posteriormente, para asegurar que todos los

pacientes con TB eutímicos eran invitados a participar, garantizando la correcta representatividad de la muestra, se decidió restringir el ámbito de estudio de todo el Departamento de Salud a solo la USM de Alzira, lugar de trabajo de la doctoranda, detallándose los motivos en el apartado "recogida de datos".

En el mapa que se adjunta en la *Figura 1* se observa la situación geográfica del Departamento de Salud de la Ribera. En la *Figura 2* vemos el mapa asistencial de dicho departamento. Engloba 31 municipios, abarcando los territorios ribereños del río Xúquer y es prácticamente coincidente con la comarca valenciana "La Ribera", dividida en Ribera Alta y Ribera Baixa. Tiene una población aproximada de 250.000 habitantes. En la *Tabla 1* quedan recogidos datos socio-demográficos de la población en la comarca La Ribera, comparados con los de la provincia de Valencia y de la Comunidad Valenciana, tal como se obtienen en la página web de la Generalitat Valenciana (www.argos.gva.es). En el momento del estudio el Departamento de Salud de la Ribera se regía por un modo de gestión privada de la Sanidad pública a través de una concesión administrativa desde la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública a la empresa Ribera Salud. El 1 de Abril de 2018 se revirtió el modelo de gestión privada y cesó la concesión pasando de nuevo a ser de gestión directa como la mayoría de departamentos de salud de la Comunidad Valenciana.



Figura 1. Mapa sanitario de la Comunidad Valenciana.



Figura 2. Mapa asistencial del Departamento de La Ribera.

Tabla 1. Datos sociodemográficos de la comarca de la Ribera

Población	Comarca	Provincia	Comunidad
Padrón 2017	220.161	2.540.707	4.941.509
Variación padrón 2016 (%)	-0,23	-0,14	-0,37
Población/ provincia - 2017 (%)	8,67		
Población / comunidad - 2017 (%)	4,46	51,42	
Residentes en el extranjero	5.282	72.323	127.662
EDAD			
Menos de 16 años (%)	16,40	16,12	16,10
De 16 a 29 años (%)	14,48	13,98	14,07
De 30 a 64 años (%)	50,77	51,44	51,07
Más de 64 años (%)	18,35	18,46	18,75
Índice de dependencia (%)	53,26	52,86	53,51
Nacidos en la CV (personas)	180.039	1.836.446	3.341.585
Extranjeros (personas)	18.606	237.624	642.380
Nacidos en la CV (%)	81,78	72,28	67,62
Extranjeros (%)	8,45	9,35	13
Residentes en viviendas principales (personas)	222.500	2.553.410	4.990.345
NIVEL EDUCATIVO			
Analfabetos y sin estudios (%)	--	9,91	10,46
Estudios primarios (Grado 1 %)	--	14,82	15,05
Estudios medios (Grado 2 %)	--	55,39	56,68
Estudios superiores(Grado3 %)	--	19,88	17,80

En el departamento de La Ribera existen 3 Unidades de Salud Mental situadas en Alzira, Sueca y Carlet. El resto de recursos de Salud Mental son una unidad de Conductas Adictivas (UCA), una unidad de consulta externa de Salud Mental Infantil y adolescente (USMI-a) que comparte personal con la Unidad de Trastorno Alimentario (UTA) y una sala de hospitalización de agudos en el Hospital Universitario de la Ribera. Alzira es la capital de la Ribera Alta y el municipio donde se sitúa el hospital.

El área de influencia de la USM de Alzira incluye las poblaciones de Alzira (44.255 habitantes), Carcaixent (20.483 habitantes) , Algemesí (27.511 habitantes) y Guadassuar (5.901 habitantes) con un número total de habitantes de 98.162 según la estadística del "padrón continuo" a 1 de Enero de 2017 del "Instituto Nacional de Estadística" (INE) español. La USM de Alzira está situada en el Centro de Salud "Alzira I" , centro de Atención Primaria (AP) donde hay consultas de AP, la Unidad de Rehabilitación y aparato locomotor, Unidad de prevención de cáncer de mama y cáncer de colon, Inspección sanitaria, Salud pública y la USM , que se sitúa en el segundo piso. Dispone de 7 despachos y 1 sala de reuniones.

El personal que la compone son 4 psiquiatras, uno de ellos a media jornada, 2 psicólogas clínicas, una enfermera especializada y un administrativo.

La actividad asistencial durante el 2016 fue de consultas totales de psiquiatría 10.494, de psicología 2.898. De estas fueron primeras consultas 1.138 de psiquiatría y 548 de psicología y sucesivas 9.356 de psiquiatría y 2.350 de psicología.

3.2 Sujetos de estudio.

La muestra está constituida por los pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico de TB (I y II) que cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

La muestra se subdividió en 2 subgrupos, sujetos menores de 56 años y subgrupo de mayores de 55 años de edad, para su posterior análisis estadístico.

3.2.1 Criterios de inclusión.

1. Diagnóstico de TB (I y II) según criterios estandarizados (DSM 5). Este diagnóstico se confirmó individualmente en entrevista reglada por la doctoranda.
2. Edad igual o superior a 18 años.
3. Que acuden a los recursos sanitarios del Departamento de la Ribera, en seguimiento en la Unidad de Salud Mental de Alzira.
4. En estado de eutimia, definido psicométricamente con las dos escalas habituales de síntomas afectivos: puntuación total de la Escala para la Depresión de Hamilton (HRSD) (Hamilton, 1960) menor de 8 y menor de 6 para la escala de manía de Young (YMRS) (Young, Biggs, Ziegler, & Meyer, 1978) ambas en sus versiones

españolas (Colom et al., 2002; Ramos-Brieva & Cordero-Vilafáfila, 1986).

5. Capaces de entender los procedimientos del estudio y otorgar el consentimiento informado.

3.2.2. Criterios de exclusión.

1. Edad superior a 80 años.
2. Discapacidad intelectual.
3. Deterioro cognitivo compatible con demencia.
4. Haber recibido terapia electroconvulsiva (TEC) en los 12 meses previos.
5. Comorbilidad con otro TMG: Esquizofrenia u otras psicosis, T. de personalidad grave, T. por uso de sustancias grave.
6. Deficiencias sensoriales (visuales, auditivas) que interfieran en la realización de las pruebas.

3.3 Material

3.3.1 Instrumentos formales.

Para el pase de todos los test y escalas precisamos un lápiz y un cronómetro. En el despacho de enfermería de la USM se disponía de báscula, medidor de talla, cinta métrica para medir el perímetro abdominal y manómetro para valorar tensión arterial. El test SCIP-S es propiedad de TEA ediciones y disponemos de él en nuestro Departamento.

3.3.2. Documentos e instrumentos psicométricos.

Se redactó un documento que hemos llamado "Hoja de Recogida de datos" (Anexo I) en el que se recogen todos los datos de las distintas variables: datos de filiación, diagnóstico, características socio-demográficas, datos de evolución clínica, datos de tratamiento y las puntuaciones de los distintos test. En el reverso se detallan las instrucciones precisas que definen cómo recoger cada dato y constan en imagen las escalas EEAG (escala de evaluación de la actividad global del DSM 5) y CGI (Clinical global impressions Scale)(Busner & Targum, 2007). Constan en los Anexos respectivos los documentos "Hoja de Información al paciente" (Anexo II) y "Consentimiento informado" (Anexo III).

Las escalas utilizadas para constatar el estado de eutimia fueron las versiones españolas de la HRSD (Anexo IV) y la YMRS (Anexo V). La escala de depresión de Hamilton HRSD es uno de los instrumentos de evaluación de la sintomatología depresiva más empleado, hasta el punto de ser considerado el patrón de referencia para evaluar la respuesta terapéutica a los antidepresivos. En nuestro medio se dispone de versiones de 6, 17 y 21 ítems, todas ellas validadas en castellano y con propiedades psicométricas semejantes (Bobes et al., 2003; Ramos-Brieva & Cordero-Villafáfila, 1986). En este estudio utilizamos la de 17 ítems y con punto de corte cifrado en 8, suficientemente restrictivo para asegurar remisión total síndrónica. Igualmente la YMRS, es la escala más estandarizada para medir sintomatología maníaca. La versión en castellano de la YMRS es un instrumento útil, válido y fiable para la cuantificación de los síntomas maníacos (Colom et al, 2002). Se trata de una escala con 11 ítems y el punto de corte para considerar remisión síndrónica es de 6.

3.3.3 Evaluación del funcionamiento neurocognitivo

El **SCIP-S** fue el instrumento elegido para la evaluación breve del estado cognitivo. La *Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry* (SCIP) fue creada en su versión en inglés por Scott E. Purdon (2005) y traducida y validada al español (SCIP-S) por Pino et al. (2008).

3.3.3.1 Descripción de las Pruebas del SCIP-S

El documento físico consta de una sola página con 5 subtests de habilidades cognitivas. Los sujetos a los que se les aplique la prueba deben poseer una visión normal (o corregida mediante gafas), una capacidad auditiva normal (o corregida mediante audífonos) y una capacidad de comprensión verbal suficiente para entender las instrucciones de las tareas cognoscitivas que deben realizar.

Consta de 3 formas paralelas y cada forma del SCIP-S evalúa los déficits cognoscitivos mediante cinco pruebas breves: Aprendizaje verbal inmediato (AV-I), Memoria de trabajo (MT), Fluidez verbal (FV), Aprendizaje verbal diferido (AV-D), Velocidad de procesamiento (VP). A continuación se describen brevemente cada una de ellas.

Aprendizaje verbal inmediato (AV-I)

Evalúa el aprendizaje verbal y los procesos relacionados con la codificación, el almacenaje y la recuperación de la información a corto plazo. Esta prueba está inspirada en el Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT; Rey, 1964). La tarea consiste en aprender una lista de 10 palabras que son repetidas durante 3 ensayos consecutivos. Las 10 palabras estímulo son diferentes en cada una de las tres formas paralelas. El recuerdo de la lista de palabras se solicita tres veces, por lo que la puntuación directa (PD) de la prueba es la suma del número de palabras que se recuerdan en los tres ensayos de la prueba. También se pueden registrar otras informaciones que permitirán un análisis cualitativo de la ejecución del paciente, como el número de ítems recordados en cada ensayo o el orden del recuerdo inmediato de las palabras en relación con la posición diferida. Otras medidas secundarias que puede proporcionar esta prueba son el número de perseveraciones (repeticiones de la misma palabra) y la cantidad de intrusiones (palabras evocadas que no estaban incluidas en la lista) que realiza un paciente durante la ejecución de la prueba. Cualitativamente ambas medidas estarían relacionadas con una alteración de la capacidad para evocar la información mnésica, por lo que proporcionarían información sobre los procesos de recuperación mnésica del lóbulo frontal y sobre el funcionamiento ejecutivo del paciente.

Memoria de trabajo (MT)

La prueba MT evalúa el control atencional y la memoria de trabajo. Esta prueba fue desarrollada a partir del Brown-Peterson Consonant Trigram Test (CTT; Brown, 1958). En el SCIP-S fueron seleccionadas 24 tríadas de consonantes y se asignaron aleatoriamente 8 tríadas a cada una de las formas (1, 2 o 3). La tarea consiste en que el evaluado debe repetir las letras que componen cada tríada después de que las haya leído el examinador. En cada forma, las dos primeras tríadas no tienen demora ni tarea de interferencia (0 segundos), es decir, el evaluado debe repetir las letras inmediatamente después de que le sean leídas. En las restantes 6 tríadas se introduce una tarea de interferencia antes de que el evaluado pueda responder, consistente en que cuente hacia atrás de uno en uno en voz alta a partir de un determinado número. La duración de esta tarea de interferencia varía en cada ítem, pudiendo ser de 3, 9 o 18 segundos. El número por el que debe iniciar a contar hacia atrás se ha establecido al azar y aparece recogido en el ejemplar, junto con la duración de la tarea de interferencia. El examinador debe registrar el número de letras evocadas correctamente por el evaluado en cada ítem, sin importar si las dice en el mismo orden o no. La puntuación directa es la suma del número de letras recordadas correctamente en los 8 ítems. También se pueden registrar otras informaciones que permitirán un análisis

cualitativo de la ejecución del paciente, como la secuencia del recuerdo y la sensibilidad a la demora.

Fluidez Verbal (FV)

La prueba FV proporciona una medida del funcionamiento ejecutivo evaluando la cantidad de palabras de una categoría concreta que una persona es capaz de generar en un periodo limitado de tiempo. Tradicionalmente este tipo de tareas se subdividen en pruebas de fluidez verbal semántica (en la que la categoría que se debe generar es a partir de un concepto, por ejemplo, animales) y las tareas de fluidez verbal fonémica (en la que la cantidad de palabras que se deben evocar parte del primer fonema de cada palabra, por ejemplo, la letra P). Las pruebas de tipo fonémico se han mostrado más sensibles al funcionamiento ejecutivo de los pacientes, de modo que a menor número de palabras evocadas podemos inferir un peor rendimiento en las funciones prefrontales. Además, es una medida que tiene una estrecha relación con la velocidad con la que procesan la información los pacientes psiquiátricos y se ha postulado como una tarea sensible a los efectos secundarios de sedación que producen algunos psicofármacos. Esta prueba fue desarrollada a partir del Controlled Oral Word Association Test (Borkowski, Benton, & Spreen, 1967). En el SCIP-S se pide a los evaluados que generen el mayor número de palabras posibles que empiecen

por una determinada letra durante 30 segundos. Se aplican dos ensayos, con dos letras diferentes. La tarea tiene tres reglas sencillas que debe cumplir el evaluado: no se pueden decir nombres de números, nombres propios o palabras derivadas. El examinador debe anotar todas las palabras evocadas por el evaluado, incluidas las incorrectas y las repetidas. La puntuación directa es el total de palabras correctas generadas en los dos ensayos. Otras medidas secundarias que puede proporcionar esta prueba es el número de perseveraciones (repeticiones de la misma palabra) y de intrusiones (palabras que no comienzan por la letra indicada) que realiza un paciente durante la ejecución de la prueba. Como se ha comentado anteriormente, estos parámetros proporcionarían información sobre los procesos de recuperación del lóbulo frontal y del funcionamiento ejecutivo del paciente.

Aprendizaje verbal diferido (AV-D)

La prueba AV-D evalúa el aprendizaje verbal y los procesos relacionados con la codificación, el almacenaje y la recuperación de la información a largo plazo. Esta prueba es una continuación de la prueba AV-I y ambas miden las mismas funciones cognitivas, aunque en esta se añade un factor temporal, por lo que podemos evaluar más concretamente la capacidad que tiene el evaluado de recuperar la información mnésica que había codificado y almacenado en la primera de las

pruebas. Todo ello, como se ha comentado anteriormente y desde un punto de vista psicosocial, parte de la concepción teórica de que un buen rendimiento mnésico en este tipo de pacientes se ha relacionado con una mejor ejecución en las actividades de la vida cotidiana, una mejor integración en la comunidad y una mayor adquisición de habilidades psicosociales. En esta prueba, una vez aplicadas las pruebas anteriores (AV-I, MT y FV), se pide al evaluado que diga todas las palabras que recuerde de la lista que se le ha leído anteriormente (en la prueba AV-I). Es importante remarcar que el examinador no vuelve a leer la lista de palabras, solo se pide al evaluado que diga las que recuerde. Esta prueba tiene un único ensayo. La puntuación directa es el número de palabras correctamente recordadas. También se pueden registrar otras informaciones como la posición del recuerdo inmediato de las palabras en relación con la posición en el recuerdo diferido, el número de perseveraciones y la cantidad de intrusiones.

Velocidad de procesamiento (VP)

En la prueba VP se evalúa la velocidad psicomotora y tiene una importancia fundamental, ya que la velocidad con la que procesamos la información constituye la base para el correcto funcionamiento de otras funciones cognitivas más complejas. La aplicación de esta prueba ofrece una medida de la velocidad con la que el evaluado procesa la información, por lo que también

puede ser útil para identificar la sedación que producen algunos psicofármacos como efecto secundario. En esta prueba se presentan al evaluado 6 letras del alfabeto con su respectiva equivalencia en código Morse. Se presenta una distribución aleatoria de estas 6 letras a lo largo de 4 filas de 9 casillas cada una, con un espacio en blanco debajo de cada una de las letras para que el evaluado pueda anotar su respuesta. La tarea consiste en hacer corresponder cada letra con su equivalente en código Morse y anotar la respuesta en el espacio en blanco situado debajo de cada una de las letras de las 36 casillas. Los primeros 6 ítems son utilizados durante el entrenamiento y, una vez finalizado este, se conceden un total de 30 segundos para que el evaluado complete las siguientes casillas. La puntuación directa es el número total de casillas cumplimentadas correctamente durante los 30 segundos.

3.3.3.2. Puntuaciones de las pruebas y puntuación total del SCIP-S

El SCIP-S, aunque es una prueba breve y de fácil aplicación, permite a los profesionales obtener una gran cantidad de información a partir de la ejecución de cada persona. Además de la información cualitativa que los examinadores podrán extraer de cada una de las pruebas, se ha incluido puntuaciones individuales de cada una de las pruebas para que el profesional

pueda valorar las diferentes funciones cognitivas evaluadas. En concreto, se ofrecen las 5 *puntuaciones de cada una de las pruebas* y una *Puntuación Total* que sirve de resumen de la ejecución global y que toma en consideración las puntuaciones de las 5 pruebas conjuntamente. Es la puntuación más global del SCIP-S y permite obtener una estimación del estado cognitivo general de la persona. Las diferentes puntuaciones, en combinación con la información cualitativa, permitirán a los profesionales realizar diferentes niveles de interpretación, desde la más global (puntuación Total) a las más específicas (interpretación de cada una de las pruebas e interpretación cualitativa de la ejecución).

Las diferentes puntuaciones del SCIP-S se expresan en diferentes escalas de medida, tal y como se explica a continuación. En primer lugar se trabaja con las *puntuaciones directas* (PD) que se obtienen siguiendo las normas de aplicación del test. Las puntuaciones directas son difícilmente interpretables en sí mismas, por lo que es necesario realizar una transformación a una escala directamente interpretable. En el SCIP-S las *puntuaciones transformadas* que se utilizan son los percentiles (Pc) y las puntuaciones T. Los *percentiles* son puntuaciones transformadas que indican el porcentaje de la distribución de referencia que obtiene un valor igual o inferior al dado. Así, un rango percentil de 75 indica que el 75% de la muestra de tipificación puntúa igual o por debajo de la puntuación directa

obtenida por la persona. Las *puntuaciones T*, por definición, se distribuyen con una media de 50 y una desviación típica de 10. De este modo, por ejemplo, una persona con una puntuación $T = 60$ se situaría a 1 desviación típica por encima de la media de su grupo de referencia y una persona con una puntuación $T = 35$ se situaría a 1,5 desviaciones típicas por debajo de la media. Las puntuaciones T se han calculado a partir de las puntuaciones típicas normalizadas.

3.3.3.3. Fases de Validación del SCIP-S

El proceso de desarrollo y validación del SCIP se inició a finales del año 2004 y posteriormente se realizaron diversos estudios con finalidades concretas para la validación del instrumento. En la *Tabla 2*, tomada del manual del SCIP-S de TEA ed. (Pino, O., Guilera, G., Rojo, J. E. & J. y Purdon, 2014), se presenta en esquema las distintas fases de validación, con las muestras implicadas y las principales acciones desarrolladas. Concretamente las fases de validación fueron las siguientes y corresponden a los estudios publicados previamente:

Fase I: Estudio preliminar en estudiantes universitarios (Pino, Guilera, Gómez, Rojo, & Vallejo, 2006; Purdon, 2005).

Fase II: Validación en muestra clínica (Guilera et al., 2009; Pino et al., 2008)

Fase III: Validez de decisión (Rojo et al., 2010)

Fase IV: Baremos normativos en población clínica (Gómez-Benito et al, 2013)

Fase V: Validación y baremos normativos en población general (comunitaria) – Publicado en el mismo manual (Pino et al.; 2014)

En resumen, El SCIP en su primera versión inglesa se validó con 66 estudiantes canadienses de 18 a 25 años (Purdon, 2005). La prueba del SCIP-S se validó en España utilizando una muestra de estudiantes de edad desde 18 a 35 años (Pino et al, 2006) y 126 pacientes con esquizofrenia de 18 a 55 años y utilizándose controles sanos pareados en edad y nivel educativo (Pino et al, 2008); Guilera et al. (2009) lo validan para TB también con una muestra de la misma edad (media 40.30 ± 8.98). Todas la muestras poblacionales de los siguientes estudios sobre el SCIP-S (Cuesta et al., 2011; Gómez-Benito et al., 2013; Rojo et al., 2010) los hacen con muestra y controles sanos de la misma edad. En 2014 se publica la prueba por TEA ediciones con tablas de baremación de la población general que incluyen mayores de 55 años sin que se especifique cuál fue la edad máxima admitida. En la *tabla 2* se pueden observar estos datos.

Tabla 2. Desarrollo del SCIP-S. Fases de validación, muestras implicadas y análisis estadístico

FASE	MUESTRAS	Diseño	Análisis
I	72 Estudiantes universitarios españoles; edad 18-35 a. 60 Estudiantes universitarios canadienses; edad 18-25 a.	2 aplicaciones (48 h) Contrabalanceo para sexo y forma SCIP-s	Equivalencia entre formas. Estabilidad temporal. Efectos de la práctica. Estructura interna. Comparación SCIP- E/SCIP - S
II	126 pacientes ESQZ; edad 18-55 a. 39 controles pareados PG. 76 pacientes TB; Edad 18-55 a. 45 controles pareados PG.	3 visitas (/2 semanas) B ^a neuropsicológica (v. basal) Contrabalanceo sexo y forma (v basal y 1) Retest con misma forma (v. 1 y 2)	Equivalencia entre formas Estabilidad temporal Efectos de la práctica Estructura interna Relaciones con otras variables
III	108 ESQZ. edad 18-55 a 75 TB edad 18-55 a 79 controles	Igual que fase II pero únicamente se emplean datos de la v. basal	Sensibilidad y especificidad Curvas COR Puntos de corte
IV	254 ESQZ. edad 18-55 a 260 TB I	Control aspectos clínicos y sociodemográficos en v. única	Baremos normativos Baremos clínicos.
V	512 PG Muestra comunitaria edad 18-¿? , incluye mayores de 55	SCIP-s y B ^a neuropsicológica en v. única. Control aspectos clínicos y sociodemográficos Retest del SCIP-s a las 2-3 semanas	Consistencia interna Estabilidad temporal Estructura interna Relaciones con otras variables Baremos normativos comunitarios

a.: años; B^a: batería; ESQZ Esquizofrenia; PG: Población General.TB: T. Bipolar; V: visita.

3.3.3.4 Baremación. Muestras de tipificación del SCIP-S

La escala ofrece baremos para población general (adultos sanos) en función de la edad y del nivel educativo junto con baremos específicos para pacientes psiquiátricos, por si se quiere comparar con muestra clínica.

Las muestras de pacientes se describen esquemáticamente en la *tabla 2* y *tabla 3*.

Tabla 3. Tipificación del SCIP-S. Características demográficas de las muestras

Variable	ESQZ N =254	TB I N= 260	Población general N= 512
Sexo :			
Varón	71.3%	44.8%	45.9%
Mujer	28.7%	55.2%	54.1%
Nivel Educativo			
< E Secundaria	39.9%	33.5%	27.1%
≥ E Secundaria	66.1%	66.5 %	72.5%
Edad			
18-39 años	58.7%	45.8%	42.4%
40-55años	41.3%	54.2%	34.2%
> 55 años	-	-	23.4%

ESQZ: Esquizofrenia; E: Educación; TB Trastorno Bipolar.

Por el interés para la discusión de este estudio detallamos las características sociodemográficas de la muestra de pacientes con TB I (Fase II) en la *tabla 4*

Tabla 4. Características sociodemográficas de la muestra de pacientes con TB I del SCIP-S

Variab les	Cuantitativas : media±DE Cualitativas: n (%)
Edad	40.30±40.3
Sexo: Varones /Mujeres	34(44,7)/42 (55,3)
Nivel educativo :	
Sin estudios	1(1,3)
Primaria	28 (36,8)
Secundaria	24 (31,6)
Universitarios	23 (30,3)
Tipo de convivencia	
Familia de origen	30 (39,5)
Familia propia	35 (46,1)
Solo	11 (14,4)
Estado civil	
Pareja/Casados	31 (40,8)
Solteros	35 (46,1)
Divorciados	9 (11,8)
Viudos	1 (1,3)
Situación laboral	
Activo	29 (38,2)
Desempleo	8 (10,5)
En casa	9 (11,9)
Invalidez laboral	20 (26,3)
Jubilado	8 (10,5)
Estudiantes	2 (2,6)

3.3.3.5 Normas de aplicación y corrección del SCIP-S

Son comunes al SCIP-S las normas de aplicación básicas para cualquier exploración neuropsicológica como realizarse en un lugar tranquilo, sin interrupciones ni estímulos que desconcentren al evaluado y tener una actitud neutra. El orden de las pruebas debe ser respetado tal como aparece en el ejemplar y es necesario aplicar todas las pruebas. Las normas de aplicación

de cada prueba constan en el manual y en los vídeos de entrenamiento para evaluadores.

Las normas de puntuación y corrección se especifican en los apartados 3.3.3.1 y 3.3.3.2.

En la tipificación hay baremos en puntuaciones T y percentiles para población general (muestra comunitaria) y para población clínica (muestra de pacientes con esquizofrenia y TB I). Se ofrecen baremos diferenciados por edad (18 a 39 años, 40 a 55 años y 56 años o más, aunque es importante destacar que para la muestra de población clínica solo se ofrecen baremos hasta los 55 años) y nivel de escolaridad (Estudios de Educación Primaria o inferiores y Estudios de Educación Secundaria o superiores) para cada prueba y para la puntuación Total. También se ofrecen puntos de corte de la puntuación Total (>70) y de cada una de las pruebas para la detección de deterioro cognitivo convirtiéndolo en instrumento de cribado en el que se asoció un sensibilidad del 87.9% y una especificidad de 80.6% (Rojo et al., 2010).

La forma de interpretar los resultados del SCIP-S en la práctica clínica diaria es comprobar primero si el cribado da positivo a tener afectación cognitiva (puntuación directa < 70) o más de una prueba con puntuación por debajo del punto de corte. En este caso se obtienen las puntuaciones transformadas consultando las tablas de baremación y con ello afinamos más en el funcionamiento cognitivo viendo si al tipificarlo para su edad

y nivel educativo el rango de funcionamiento es normal, bajo o muy bajo según en qué percentil se encuentre.

No hay que olvidar que el SCIPS-S es una prueba de cribado o *screening*, no diagnóstica, por lo que sus resultados siempre deben ser interpretados en el marco de un proceso de evaluación más amplio en el que se consideren conjuntamente las informaciones procedentes de otras fuentes y métodos (entrevista, pruebas de neuroimagen, otros test neuropsicológicos). Ante la presencia de deterioro cognitivo y aunque la interpretación de cada una de las pruebas nos puede dar información del estado cognitivo de la persona evaluada, un conocimiento más exhaustivo precisaría una exploración neuropsicológica más detallada.

Dado que el nivel educacional y la edad influyen en el rendimiento cognitivo y esta investigación se realiza sin comparaciones con controles sanos, hemos considerado que está mejor definido si lo valoramos después de aplicar la transformación de las puntuaciones según las tablas de baremación. En este caso se considera que el nivel de rendimiento normal es desde el percentil 16 al 99 por lo que para el análisis estadístico hemos adoptado el criterio de cribado de deterioro cognitivo cuando el percentil es < 16 .

3.3.3.6 Ventajas e idoneidad del SCIP-S para la práctica clínica diaria

Para la evaluación cognitiva hemos elegido esta escala por las ventajas que ofrece:

- Es un *instrumento estandarizado* para las diversas edades y niveles educativos, y por tanto útil en la clínica asistencial en la que no es posible comparar con grupo control. Esta estandarización tiene sus limitaciones al estar validado para pacientes hasta 55 años como detallaremos en la discusión de este estudio.
- *Fácil administración*, no precisa tecnología y solo un mínimo entrenamiento. La facilidad de aplicación del SCIP-S conlleva que cualquier profesional del ámbito de la salud que realice un entrenamiento en el test (se recomienda entrenamiento con casos grabados en vídeo) esté cualificado para aplicar el SCIP-S.
- *Brevedad*: Se tarda unos 12–15 minutos en realizar la evaluación completa y el único material necesario es un lápiz y un cronómetro.
- *Apto para* evaluar pacientes con TMG. Ha demostrado propiedades psicométricas adecuadas para pacientes con esquizofrenia y *TB I* (Cuesta et al., 2011; Gómez-Benito et al., 2013).

- La escala está traducida y *validada al español* siendo llamada esta forma **SCIP-S** (Pino, Guilera, Rojo, Gómez-Benito, et al., 2008).

- *Instrumento de cribado* : es útil para discriminar a pacientes preservados cognitivamente y los que no, tal que muestra una adecuada validez de decisión como una herramienta de cribado de déficit cognitivo en pacientes diagnosticados con esquizofrenia o TB si se atiende a los puntos de corte establecidos (Rojo et al., 2010).

- Presenta unas adecuadas propiedades psicométricas, concretamente una sensibilidad del 87,9% y una especificidad del 80,6%, con demostrada *validez y fiabilidad*, buena consistencia interna a pesar de la pocas pruebas que lo componen y correlación con pruebas neuropsicológicas estandarizadas para cada dominio cognitivo que explora (Guilera et al., 2009).

- Disponibilidad de tres *formas paralelas* de la prueba que permiten evaluar a los pacientes en varias ocasiones, evitando así el efecto de aprendizaje.

3.3.4 Evaluación del funcionamiento psicosocial

La escala Functioning Assesment Short Test "**FAST**" o Escala breve de Funcionamiento (Rosa et al., 2008) (Anexo VI) fue la elegida para la evaluación del funcionamiento psicosocial del paciente y se describe a continuación.

3.3.4.1 Descripción de las subescalas o áreas funcionales de la FAST

La escala FAST consta de 24 ítems que se agrupan en 6 áreas específicas de funcionamiento: autonomía, funcionamiento laboral, funcionamiento cognitivo, finanzas, relaciones interpersonales y ocio.

- 1) **Autonomía** se refiere a la capacidad del paciente para hacer las cosas por sí mismo y tomar sus propias decisiones.
- 2) **Funcionamiento laboral** incluye la capacidad de trabajar del paciente, rapidez para desempeñar tareas laborales, rendimiento, ocupación laboral y sueldo en función su formación académica.
- 3) **Funcionamiento cognitivo** se compone por la capacidad de concentración, realización de cálculos mentales, resolución de problemas, aprendizaje y memoria para las nuevas tareas.
- 4) **Finanzas** hace referencia a la gestión del dinero y realización de compras equilibradas.

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

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

3.3.4.2 Puntuaciones de las subescalas y puntuación total de la FAST.

Para cada ítem la escala proporciona criterios operativos de puntuación. Las puntuaciones para cada uno de los ítems oscilan entre 0 y 3. La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem. A mayor puntuación, mayor dificultad siendo la puntuación máxima de 72. El **punto de corte para indicar deterioro funcional** es una puntuación mayor de 11.

Con datos obtenidos al realizar la curva ROC también se han comprobado los puntos de corte que indican discapacidad en cada área específica de funcionamiento: autonomía >1, funcionamiento laboral >1, funcionamiento cognitivo >2, finanzas >1, relaciones inter personales >3 y ocio >3 (Bonnín, 2016b).

En un reciente estudio para la gradación del deterioro funcional en cuatro categorías se ha establecido que las puntuaciones totales en la FAST de **12, 20 y 40** representan puntos de corte clínicamente significativos del FAST para el **deterioro funcional leve, moderado y severo**, y para la recuperación funcional, la remisión y la mejoría (Bonnín et al., 2018).

Los criterios operativos de las puntuaciones son:

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

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

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

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

Es una escala heteroaplicada por lo que se requiere entrenamiento del investigador. El marco de referencia temporal estándar es de los últimos 15 días. El clínico ha de valorar las limitaciones que presenta el paciente teniendo en cuenta el funcionamiento normal esperado en una persona del mismo sexo, edad, y situación sociocultural.

3.3.4.3. Validación de la FAST en el Trastorno Bipolar.

Está validada para TB y para pacientes con primeros episodios psicóticos (González-Ortega et al., 2010) por lo que se ha estandarizado y se ha convertido en la respuesta a la necesidad tanto en práctica clínica como en investigación de captar el funcionamiento en pacientes con TMG. Su fiabilidad viene dada por una consistencia interna elevada (Cronbach's Alpha=0.91), su especificidad es del 87%; su sensibilidad es del 72% y se ha comprobado un alta fiabilidad test- retest (Rosa et al., 2007).

Está validada en español (Rosa et al., 2008) y disponible en diferentes idiomas como el inglés, el portugués, el italiano y el francés.

3.3.4.4 Ventajas e idoneidad de la FAST para la práctica clínica diaria

- Es sencilla, fácil y rápida de aplicar.
- Es sensible a los cambios del humor y por tanto útil para su uso en episodios agudos y en eutimia (validez discriminante).
- Ha sido diseñada por expertos en TB y es adecuado para su uso en TMG
- Evalúa por distintas áreas funcionales reflejando las áreas más representativas en las que suele haber dificultades.

3.5. Recogida de datos

En un primer momento el estudio pretendió abarcar todo el Departamento de Salud de la Ribera y se inició el reclutamiento de los pacientes en las 3 USM que engloba dicho Departamento de Salud, las de Alzira, Sueca y Carlet.

Se realizaron con todo el equipo facultativo y enfermeras del servicio unas sesiones previas de información sobre el estudio, que incluían descripción y entrenamiento de los instrumentos principales (SCIP-S y FAST). Se obtuvieron unos "censos" de los pacientes con diagnóstico de TB desde la historia clínica informatizada que se depuraron para que estuvieran actualizados a los pacientes con TB en seguimiento en cada USM y se estableció un circuito de reclutamiento (Anexo VII) de los pacientes para que la doctoranda pudiera realizar la evaluación neurocognitiva con el SCIP-S y la recolección de los datos de todas las variables.

Aunque se intentó con correos recordatorios (Anexo VIII) enviados cada 2 meses que la remisión de casos fuera continua y se implicó a las enfermeras para que lo recordaran a los facultativos rutinariamente, en poco tiempo se corroboró que la remisión desde las otras USM no abarcaba a toda la población diana y no podía asegurarse que la muestra resultante fuera

representativa de todo el conjunto de personas con TB que acudían a dichas USM. En aras de salvaguardar la representatividad de la muestra el ámbito del estudio se restringió a la USM de Alzira.

Para mayor fiabilidad de los datos las escalas SCIP-S las administró únicamente la doctoranda y la FAST sería recogida por enfermera de la USM o el psiquiatra responsable entre los cuales se comprobó una fiabilidad inter-examinador del 80%.

El *circuito de reclutamiento* se inició en marzo de 2016 y concluyó en Junio de 2017. Los pacientes con TB que acudían a la consulta psiquiátrica de USM y se encontraban eufémicos debían ser informados por su psiquiatra de la posibilidad de participar en el estudio. Se les explicaba que la entrevista exploratoria era corta y nada molesta, además de conveniente, ya que se procura introducir en la práctica clínica habitual la evaluación cognitiva y funcional de los pacientes con TB. Si aceptaba, condición que esperábamos fuera la habitual, se entregaba la hoja de información al paciente (Anexo II), firmaba el consentimiento informado (Anexo III) y se le invitaba a pasar por el despacho de la enfermera, quien completaba la hoja de recogida de datos (Anexo I) en las variables antropométricas (peso , talla , IMC y perímetro abdominal), cumplimentaba la FAST (Anexo VI) consultando con paciente y psiquiatra responsable y daba cita al paciente con la doctoranda para que

administrara el SCIP-S, a ser posible en la semana siguiente. Todas las variables podían quedar recogidas en la "Hoja de recogida de datos" en la que se han sombreado aquellas de fácil cumplimentación para facilitar al psiquiatra responsable que cumplimentase estos datos.

En los días siguientes se realizaba la **evaluación cognitiva** con el SCIP-S. El estado de eutimia se comprobaba en el momento de la evaluación cognitiva con las escalas Hamilton HRSD (Anexo IV) y la Young YMRS (Anexo V). Durante la entrevista la doctoranda comprobaba para cada paciente que se habían recogido los datos de todas las variables y si no, las cumplimentaba en ese momento, así como comprobaba la FAST y la adecuación de todos los datos ya recogidos.

La doctoranda comprobó que el censo ofertado informáticamente debía depurarse en el día a día de consulta pues existían tanto falsos positivos como falsos negativos y esta labor no solía realizarse por el resto de psiquiatras inmersos en la presión asistencial rutinaria. Por lo tanto, se realizó un análisis pormenorizado de la población diana hasta acabar la recogida de datos con reuniones bimensuales con los psiquiatras de dicha USM. En dichas reuniones se analizó cada caso individualmente de cara a su reclutamiento o la razón de su exclusión. Los detalles de dicho análisis pormenorizado y filtraje de la muestra se detallan en la *tabla 5*.

Tabla 5. Análisis y filtrado de la muestra

Psiquiatra responsable	Registro informático	Falsos positivos	Falsos negativos	Población "real"	Explorados N (%)
Psiquiatra 1	65	6	14	73	60 (82%)
Psiquiatra 2	38	8	2	32	14 (44%)
Psiquiatra 3	4	0	0	4	2 (50%)
Psiquiatra 4	59	4	5	60	42 (70%)
TOTAL	166	18	21	169	118 (70%)

En la USM de Alzira trabajaban 4 psiquiatras, tres a tiempo completo y uno de ellos a tiempo parcial (psiquiatra 3). Dos de ellos participaban activamente en el estudio por ser la doctoranda (psiquiatra 1) y el co-director de la tesis (psiquiatra 4).

Al considerar individualmente los casos, detectamos 18 diagnósticos erróneos de TB en el registro informático que hemos llamado "**falsos positivos**". El diagnóstico fue de trastorno esquizoafectivo (TEA) en 8 casos, trastorno por uso de sustancias (TUS) en 3, psicosis esquizofrénicas u otras (ESQ) en 2 y 5 trastornos del espectro bipolar (SB) u "Otro trastorno bipolar y trastorno relacionado especificado "que no se consideró cumplían criterios claros DSM 5 de TB I o TB II (trastorno depresivo recurrente con alguna hipomanía farmacógena breve, ciclotimias...).

Los "**falsos negativos**" eran los casos que no constaban en el censo informático pero eran reconocidos como TB por los psiquiatras en su consulta diaria durante el período de recogida de

datos y por tanto también invitados a participar en el estudio. Percatarnos de esta realidad influyó rotundamente en la decisión de restringir el ámbito del estudio de las 3 USM del Departamento a solo la USM de Alzira, dando mayor garantía de que la muestra total fuera representativa del "mundo real" ya que por cercanía a la doctoranda se recordaba casi a diario el invitar a la participación a todos los pacientes. Todos los casos considerados falsos negativos estaban diagnosticados de trastorno depresivo recurrente (TDR) pero se trataban de casos de TB tipo II.

De los 169 pacientes que representa la población total "real" de pacientes con TB que acuden a la USM de Alzira se incluyeron 118 como muestra del estudio, es decir, se logró una tasa de participación en el estudio del 82%. La *tabla 6* muestra las razones para la no participación en el estudio de los 51 pacientes restantes (18%):

- *No fue posible localizar* (NL) a 8 pacientes que no estaban desvinculados del seguimiento al iniciarse el estudio. Uno de ellos fue por defunción.

- Siguiendo los *criterios de exclusión* 26 pacientes se excluyeron por:

- *Edad* (E) mayor de 80 años: 5 pacientes

- *Discapacidad intelectual* (DI): 3 pacientes

- Demencia (D): 8 pacientes
- *T. psiquiátrico comórbido grave* (CM): 4 pacientes
- *Déficits* sensoriales para pasar los test (DF): 5 pacientes
- *TEC* en el año previo (TEC): 1 paciente.

- Por motivo de *voluntad* (V) 7 pacientes no quisieron participar a pesar de motivarlos a hacerlo.

- *Fase Aguda* (FA): En 10 pacientes no se consiguió un estado de eutimia mantenido al menos 2 meses, durante el año y 3 meses que duró la recogida de datos. Tres de ellos si lo estaban en el momento de la consulta para poder ser invitados a participar pero no en el momento de la evaluación cognitiva.

Tabla 6: Causas de no participación en el estudio

	FA	E	DI	D	CM	DF	TEC	NL	V	Total
Psiquiatra1	4	2	2	3	1	1	1	2		16
Psiquiatra2	3	1		1	2	2		2	6	17
Psiquiatra3								2		2
Psiquiatra4	3	2	1	4	1	2		2	1	16
Total	10	5	3	8	4	5	1	8	7	51

CM: Comorbilidad de T. psiquiátrico grave; D: Demencia; grave; DF: Déficits para pasar los test; DI: Discapacidad intelectual; E: Edad mayores de 80; FA: Fase aguda; NL: No localizables o desvinculados tras iniciarse estudio; TEC: Terapia electroconvulsiva en el año previo; V: Voluntad de no participar.

La *Figura 3* representa el flujograma del reclutamiento y cómo se ha ido pormenorizando la muestra según hemos ido analizando la población diana. Si consideramos $n=169$ la población total "real" de pacientes con TB en seguimiento en la USM de Alzira y descontamos los 44 que no eran aptos para el estudio por encontrarse en fase aguda (10), cumplir algún criterio de exclusión (26) o desvincularse del seguimiento en ese período (8), obtendremos los candidatos a explorar $z=125$ por lo que los explorados superan la **n muestral mínima**⁴ (106) para que se obtenga un *nivel de confianza del 99%* con un porcentaje de error menor al 5%. Si el tamaño muestral mínimo lo deseamos aplicar directamente a $n=169$, con 118 pacientes explorados se obtiene un nivel de confianza del 95% y un porcentaje de error menor al 5%.

⁴cálculo obtenido en:

<http://med.unne.edu.ar/biblioteca/calculos/calculadora.htm>

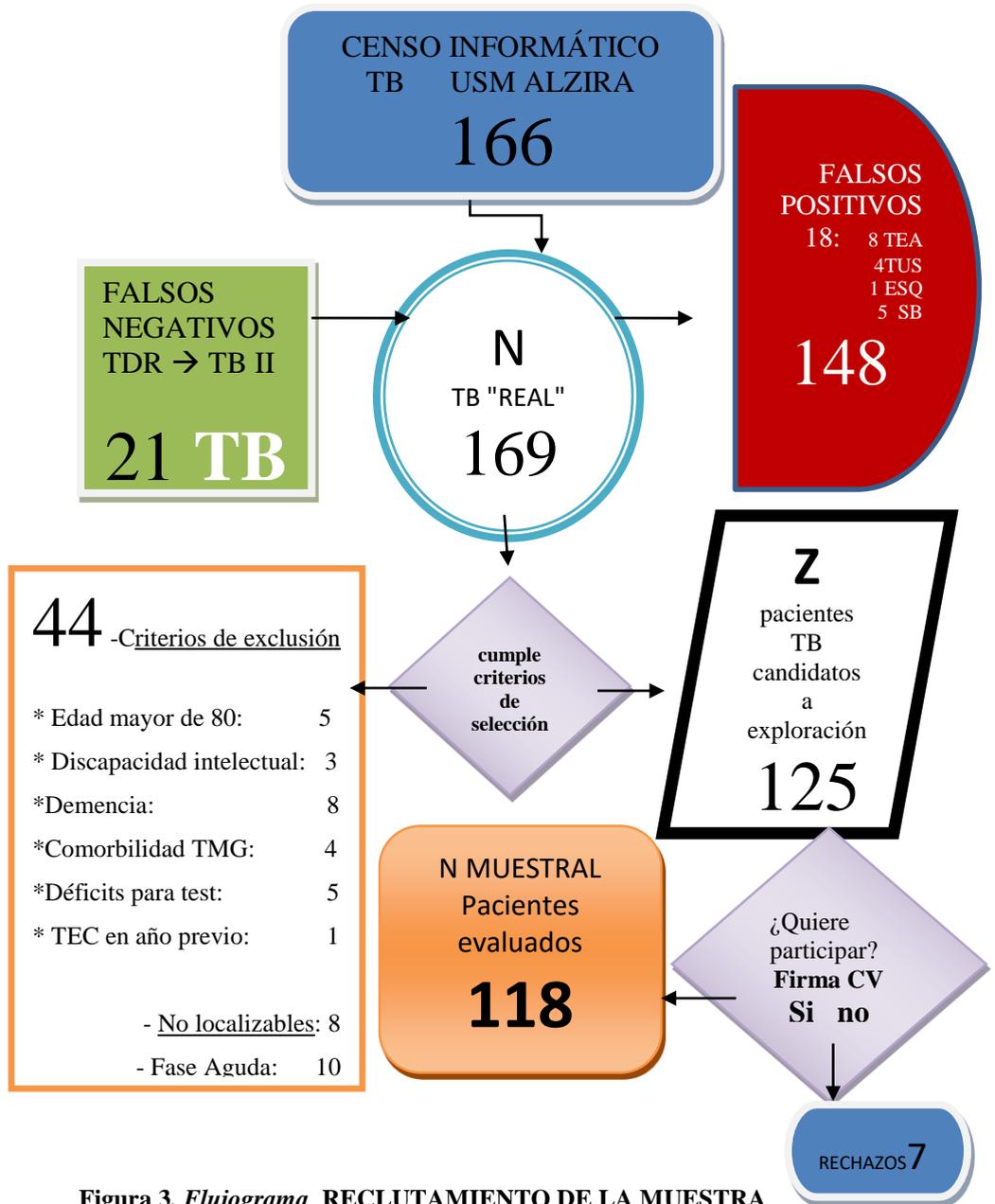


Figura 3. Flujoograma RECLUTAMIENTO DE LA MUESTRA

CM: Comorbilidad de T. psiquiátrico grave; D: Demencia; grave; DF: Déficits para pasar los test; DI: Discapacidad intelectual; E: Edad mayores de 80; FA: Fase aguda; NL: No localizables o desvinculados tras iniciarse estudio; TEC: Terapia electroconvulsiva en el año previo; V: Voluntad de no participar.

3.5. Variables de estudio

Según el tipo de variables estudiadas las dividimos en sociodemográficas, antropométricas, clínicas - evolutivas, terapéuticas, psicométricas y de consumo de recursos sanitarios.

3.5.1 Variables sociodemográficas:

- **Edad** en años.

- **Sexo.**

- **Nivel educativo,** según se poseyera título estatal se dividió en las siguientes categorías:

a) *Sin estudios:* analfabeto o sin titulación de Primaria;

b) *Primaria:* con titulación de EGB o educación obligatoria hasta 16 años.

c) *Secundaria:* con títulos de Bachiller o Ciclos formativos medio o Superior, Formación profesional.

d) *Universitario.*

La escolaridad también se recogió como variable cuantitativa en **años de escolarización**.

- **Tipo de convivencia** según tres tipos:

a) *Solo*;

b) *Familia de origen*: con familiares y no independizado del hogar de crianza;

c) *Familia propia*: con pareja o familiares tras independizarse de hogar de crianza.

- **Estado civil**, según tres tipos:

a) *Soltero*;

b) *Casado* o pareja de hecho. Se agrupó a este tipo los casos que vivían *en pareja* para simplificar en el análisis estadístico.

c) *Divorciado o separado*.

e) *Viudo*

- **Situación laboral** se definió en:

a) *Activo*.

b) *En casa* (electivamente, no por desempleo).

c) *Desempleado*.

e) *Invalidez laboral* reconocida/ *pensión* no contributiva.

f) *Jubilado*.

La condición de *estudiante* se contempló pero no hubo ningún caso.

3.5.2. Variables antropométricas:

- **Peso** (en kg.)

- **Talla** (en m.)

- **Índice de masa corporal** (IMC) Se utiliza para clasificar el estado ponderal y se calcula a partir de la fórmula: peso (kg)/talla² (m²)

- **Perímetro abdominal** (en cm).

3.5.3. Variables clínicas - evolutivas:

- **Subtipo diagnóstico: TB I o TB II** según criterios DSM 5.

- **Tiempo de evolución de la enfermedad** recogido en años completos desde la fecha de inicio de la enfermedad. Esta variable fue depurada por la doctoranda pues se daba algún caso en que el dato aportado por el psiquiatra responsable era erróneo. Sucedió cuando el paciente o el psiquiatra responsable lo definían desde la fecha del primer episodio maníaco que, como se sabe, es el momento en que se reconoce la enfermedad y equivale al tiempo de evolución desde el diagnóstico. Para evitar este error, la doctoranda preguntó sistemáticamente en el momento de la exploración cognitiva si existían períodos de depresión o hipomanía previos al episodio considerado como inicio de la enfermedad.

- **Número de episodios** previos, y **Polaridad** de los mismos:

- a) **Depresivos**
- b) **Maníacos e hipomaníacos**
- c) **Mixtos**
- d) **Totales**

En algunos casos, en función de la velocidad de ciclación o de la existencia de episodios subsindrómicos no se pudo detallar con exactitud el número de episodios previos. También hubo casos en los que el seguimiento en USM se inició después del inicio de la enfermedad, dificultando la fiabilidad de los datos

en este aspecto. Por ello no fue posible recoger en todos los casos el número concreto de episodios.

- **Tiempo de eutimia** (en meses), obtenido desde la fecha de remisión de último episodio.

- **Polaridad predominante**: obtenida de la proporción igual o mayor a 2/3 entre el número de episodios maníacos y depresivos, siguiendo los criterios del grupo investigador de Barcelona (Colom, Vieta, Daban, Pacchiarotti, & Sánchez-Moreno, 2006).

a) *Depresiva*

b) *Maníaca*

c) *Indeterminada*

- La historia de **hospitalización previa** (si/no) y **número de ingresos**.

- Historia de haber presentado durante algún episodio **síntomas psicóticos** (si/no) que se definen por la presencia de ideas delirantes y/o alucinaciones.

- La historia de seguir un **patrón estacional** (si/no), según los episodios se presenten típicamente en épocas de cambio

estacional y exista tendencia a presentar el mismo tipo de episodio coincidiendo con una determinada estación del año

- Historia de haber presentado durante algún episodio **ideación suicida** (si/no).

- Historia de **intentos autolíticos** (si/no) y su **número**.

- Existencia de **comorbilidades médicas** (si/no).

3.5.4 Variables de tratamiento:

3.5.4.1 Tratamiento farmacológico:

- **Número total de psicofármacos** prescritos

- **Tipo de estabilizador anímico** y si se consideraba **monoterapia** (si/no) para el estabilizador. Los antipsicóticos de segunda generación se han considerado un tipo de estabilizador, siendo el resto el carbonato de litio, el ácido valproico, la carbamacepina y la lamotrigina.

3.5.5.2 Tratamiento no farmacológico:

Se recogió el dato de haber realizado programa reglado de **Psicoeducativo** (si/no) y el **tiempo** transcurrido desde la realización completa de dicho programa.

3.5.5 Variables sobre el consumo de recursos sanitarios en el último año.

Se recogieron los siguientes datos de los últimos 12 meses contando desde el día de la evaluación cognitiva:

- El **número de Consultas Externas (CE) programadas**, es decir la consultas realizadas con cita programada desde la anterior revisión.

- El **número de CE no programadas**. Estas consultas son las que se producen a petición del paciente o la familia y antes de la cita programada previamente en la última revisión. Incluyen las visitas urgentes por descompensaciones clínicas u otros motivos. Estas consultas equivalen a la atención urgente de un paciente en seguimiento ya que en nuestro departamento procuramos que estas urgencias puedan ser vistas en horario de

mañana por el propio psiquiatra responsable del caso. Si la urgencia se produce fuera del horario de la USM, los pacientes acuden al Servicio de urgencias del Hospital de la Ribera. A destacar que en las USM de nuestro Departamento se da la opción al paciente de contactar telefónicamente con el psiquiatra, y muchas veces este mismo contacto telefónico se utiliza para ajustar tratamiento o realizar una intervención psicoterapéutica. Estos contactos que nosotros registramos como sucesivas urgentes telefónicas (SUT) no podían ser cribadas adecuadamente por la variabilidad de su utilización en función tanto de los pacientes como de los mismos profesionales, por lo que se decidió no registrar este dato al no considerarlo fiable.

- El **número de visitas al Servicio de urgencias** hospitalarias por motivo psiquiátrico (no se contabilizaban las visitas por motivo de urgencia somática).

- Los **ingresos en sala de agudos:** *Hospitalización* (si/no), y *nº de días totales* de hospitalización.

- **Consumo “extra” de recursos** (si/no): Se añadió esta variable dicotómica para dividir la población según hubiera hecho un consumo de recursos habitual para una situación de estabilidad clínica. Se estimó que la situación de estabilidad clínica coincidía con un número de CE programadas hasta 5 y ningún consumo más, dado que el hábito en la USM de Alzira es

dar citas trimestrales o cuatrimestrales a los pacientes con TB estables clínicamente. Por tanto el *sí* significa 6 o más CE programadas o alguna atención urgente como CE no programada, visita al servicio de urgencias o ingreso hospitalario.

3.5.6 Variables psicométricas.

3.5.6.1 Escalas abreviadas de gravedad y funcionalidad

- La puntuación de la Escala de Evaluación de la Actividad Global (**EEAG**)

- La puntuación general de la Escala de Impresión Clínica Global para el TB (**ICG-TB**)

3.5.6.2 Escalas de evaluación sintomática.

Utilizadas para asegurar remisión sindrómica. Se recoge su puntuación pues informan de síntomas residuales o subsindrómicos.

- Puntuación <8 del **HRSD** (Hamilton para depresión)

- Puntuación <6 del **YMRS** (Young para manía)

3.5.6.3 FAST.

Se recogieron las puntuaciones de cada subescala y la total.

- **FAST Autonomía**
- **FAST Funcionamiento laboral**
- **FAST Funcionamiento cognitivo**
- **FAST Finanzas**
- **FAST Relaciones interpersonales**
- **FAST Ocio**
- **FAST Total**

También se dividió la muestra según los puntos de corte

- **Deterioro Funcional (si/no): FAST >11**
- **Estadios avanzados de deterioro funcional: FAST >35**

3.5.6.4 SCIP-S.

Se recogieron las puntuaciones siguientes según las pruebas específicas o totales y según screening para deterioro cognitivo y rango del deterioro

- Puntuaciones directas del SCIP
 - **Directa AV-I**
 - **Directa MT**
 - **Directa FV**
 - **Directa AV-D**
 - **Directa VP**
 - **Directa Total**

- Percentiles
 - **Percentil AV-I**
 - **Percentil MT**
 - **Percentil FV**
 - **Percentil AV-D**
 - **Percentil VP**
 - **Percentil Total**

- **Deterioro cognitivo (si/no)**

Atendiendo a las consideraciones del manual del SCIPS-S de nivel cognitivo en un rango de

funcionamiento cognitivo normal (percentil 16 al 99), bajo (percentil 2.5 a 15) o muy bajo (percentil 1 a 2.5), se estableció como positivo si el percentil total era menor de 16. Se consideró este criterio y no el punto de corte de 70 para la puntuación directa total.

- **Rango de deterioro:**

Puntuación de 0 a 5 según número de percentiles menores de 16 en las puntuaciones de cada una de las cinco pruebas.

3.6. Análisis estadístico

Dado que la participación en el estudio era voluntaria, se consideró cumplir un tamaño muestral mínimo, tal como se ha descrito en el apartado de datos.

El análisis estadístico se realizó en dos partes y cada analista utilizó un programa distinto.

En un primer momento se analizaron las variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas con la última versión disponible del paquete estadístico SPSS. Se realizó descripción de las variables cuantitativas y cualitativas en análisis univariante; parte del análisis bivariante con χ^2 entre variables cualitativas, *t* de Student entre cualitativas dicotómicas y cuantitativas, y prueba de ANOVA con las variables cualitativas policotómicas; pruebas U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis para las variables cuantitativas del contraste que no hayan tenido una distribución normal. Para todos los análisis, se fijó el valor de $p \leq 0,05$ para aceptar las hipótesis alternativas contrastadas.

En un segundo momento se analizó el global de las variables incluyendo también las psicométricas y las de consumo

de recursos sanitarios, de forma univariante y bivariante. Todos los análisis bivariantes se realizaron usando R versión 3.4.3 (R Core Team , 2017), y el paquete ‘coin’ para los tests de permutación (Hothorn, Hornik, van de Wiel, & Zeileis, 2006) y el paquete ‘WRS2’ para el ANOVA heterocedástico (Wilcox, 2012).

La puntuación total de la FAST se analizó de forma cruzada con todas las demás variables y con las puntuaciones directas (PD), percentiles (Pc) y rango de deterioro del SCIP. Se realizaron dos análisis más con esta escala tal que se convirtió la FAST a una variable dicotómica según puntuaba como cribado de deterioro funcional (puntuación total mayor de 11) o de estadio avanzado de la enfermedad (puntuación total mayor de 35).

Se comprobó la asociación entre la puntuación total de la FAST y las variables cuantitativas mediante la correlación de Pearson.

Las puntuaciones tanto en FAST como SCIP no presentaban una distribución normal según el test de Shapiro-Wilk. Por tanto, la asociación entre estas puntuaciones y las variables categóricas se comprobó mediante una prueba ANOVA heterocedástica de medias recortadas (*heteroscedastic one-way ANOVA for trimmed means*) en su versión bootstrap con 5000 permutaciones. Se realizó un análisis no paramétrico de la

asociación de las variables independientes con el deterioro tanto FAST como SCIP mediante el test de permutación de Fisher-Pitman para las variables cuantitativas y el test exacto de Fisher para las variables categóricas.

Posteriormente, se realizó un **modelo de regresión lineal** sobre el funcionamiento psicosocial usando un conjunto de variables que mostraban una asociación significativa con la puntuación total de la escala FAST. Se realizó un ajuste por mínimos cuadrados de la variable "FAST total" y se evaluó la capacidad explicativa del modelo a partir de su valor R^2 . Se realizaron distintas pruebas considerando los valores del SCIP tanto en PD como en Pc, y considerando tanto el valor SCIP total como los valores de cada prueba SCIP por separado como predictores del modelo regresor. Se estudió el efecto de considerar a todos los casos de la muestra ($n=118$) o excluyendo aquellos pacientes con edad por encima de 55 años. Se analizó con un análisis de varianzas la influencia significativa de cada variable en el funcionamiento del regresor.

Por último, se realizó un clasificador mediante una **regresión logística** para determinar el deterioro en el funcionamiento psicosocial (puntuación total FAST > 11) y el deterioro grave (FAST > 35). Se evaluó el funcionamiento del clasificador mediante las métricas de su matriz de confusión (precisión, Kappa, sensibilidad y especificidad para la clase

deterioro funcional). Se realizó de nuevo un análisis de varianzas para determinar la significancia estadística de cada variable en el clasificador. Ambos análisis se realizaron en R versión 3.4.3 (R Core Team, 2017).

3.7. Consideraciones éticas

El presente estudio se ha realizado de acuerdo con los principios básicos para toda investigación médica, declaración de Helsinki, respetando los principios legales aplicables sobre protección de datos personales, así como los referentes a los derechos y obligaciones en materia de información y documentación sanitaria. Se entregó Hoja de información al paciente y todos los casos firmaron un consentimiento informado.

4. RESULTADOS

4.1 Descriptivo de la muestra.

Se describen las características de la muestra en todas las variables estudiadas.

4.1.1 Variables sociodemográficas.

Los resultados sobre las variables sociodemográficas quedan reflejados en la *tabla 7*. Se detallan algunos aspectos:

El rango de *edad* fue de 25-78 años. Como podemos ver en la *Figura 4* la mayoría de la muestra se sitúa en la 4^a, 5^a y 6^a década de la vida siguiendo una distribución normal.

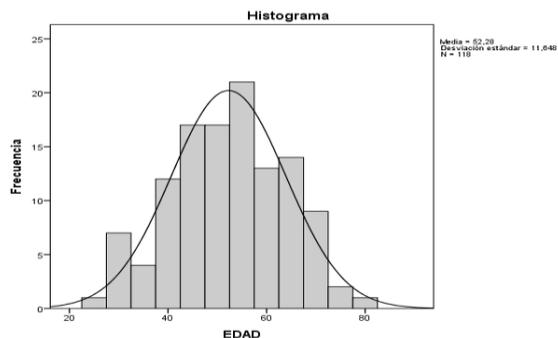


Figura 4. Distribución de la edad en la muestra del estudio.

Tabla 7. Variables sociodemográficas.

Variables	Media ± DE/n(%)
Edad (años)	52,3 ± 11,7
Sexo: Mujeres	72 (61,0)
Nivel educativo :	
Sin estudios	8 (6,7)
Primaria	53 (45,0)
Secundaria	39 (33,1)
Universitarios	18 (15,2)
Años escolarización	9,5 ± 3,7
Tipo de convivencia	
Familia de origen	15(12,7)
Familia propia	85 (72,0)
Solo	18(15,3)
Estado civil	
Pareja	79 (66,9)
Solteros	15(12,7)
Divorciados	17(14,4)
Viudos	7(6,0)
Situación laboral	
Activo	39(33,1)
Desempleo	9(7,6)
En casa	6(5,1)
Invalidez laboral	49(41,5)
Jubilado	15(12,7)
Discapacidad (n=109)	57(52,3)
Grado	43,0±16,0

DE: desviación estándar

Casados y parejas de hecho (n=47; 39,8%) y convivencia en pareja (n=32; 27,1%) constituyen la circunstancia más frecuente si se consideran conjuntamente (n=79; 66,9%). Dado que el estado civil legalmente es distinto para ambas categorías los datos fueron recogidos por separado, pero en análisis

posteriores cruzados con otras variables se han agrupado en una llamada "En pareja" para simplificar.

En 109 de los 118 pacientes se recogió si tenían reconocido un *grado de discapacidad psíquica* o no. El 52,3% de ellos lo tenían. Los porcentajes del grado de discapacidad tenían un media de 43.0 ± 16.0 (rango 6 - 85), colocándose la mayoría de los valores entre 30 y 50 puntos como se aprecia en la *Figura 5*.

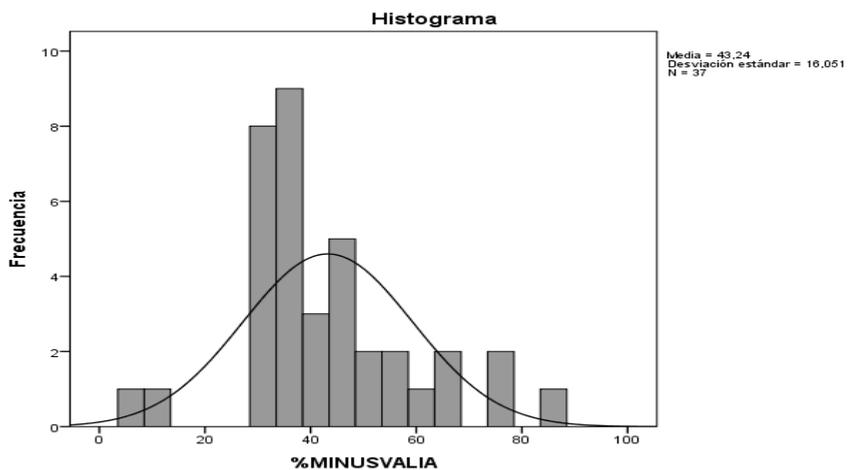


Figura 5. Grado de reconocimiento de Discapacidad.

4.1.2. Variables antropométricas.

Los resultados quedan reflejados en la *Tabla 8* y *Tabla 9*.

Tabla 8. Variables antropométricas.

Variable	Media \pm DE	Rango
TA sistólica	121,1 \pm 18,7	80-190
TA diastólica	73,7 \pm 10,2	50-100
Peso (kg)	83,3 \pm 20,1	51-190
Talla (cm)	164,2 \pm 8,9	147-189
IMC	30,8 \pm 6,8	19- 67
Perímetro abdominal	105,1 \pm 1,5	74-143
Perímetro abdominal Varones	112,0 \pm 15,4	74-143
Perímetro abdominal Mujeres	101,0 \pm 12,3	77-127

DE: desviación estándar; TA: tensión arterial

Tabla 9. Estado nutricional según el IMC

Estado nutricional	IMC	N (%)
Bajo peso	<18,5	0
Peso normal	18,5 -24,9	22 (18,6)
Sobrepeso	25-29,9	38 (32,2)
Obesidad	\geq 30	58 (49,2)
.....		
Obesidad grado I	30 - 34,9	28 (23,7)
Obesidad grado II	35 - 39,9	22 (18,6)
Obesidad grado III	\geq 40	8 (6,8)
Obesidad mórbida		

IMC: Índice de masa corporal

La muestra presentó un estado nutricional medio de obesidad, tal como clasifica la OMS el estado nutricional según el IMC, como se observa en la *Tabla 9*.

4.1.3 Variables clínicas y evolutivas.

Los resultados referentes a las variables clínicas y evolutivas quedan recogidos en la *tabla 10*.

Tabla 10. Variables clínicas y evolutivas.

Variables	Media±DE/n(%)
Diagnóstico: TB I	78 (66,1)
TBII	40 (33,9)
Evolución (años)	20,2±11,6
Polaridad Predominante	
Depresiva	46 (39,0)
Maníaca	38 (32,2)
Indeterminada	34 (28,8)
Tiempo eutimia (meses)	34 ±45,2
Polaridad último episodio	
Depresivo	57 (48,3)
Maníaco	54 (45,8)
Mixto	7 (5,9)
H ^a hospitalización	60 (50,8)
Número de ingresos	1,9±1,3
H ^a de síntomas psicóticos	57 (48,3)
H ^a patrón estacional	55(46,6)
H ^a de suicidio:	
Ideación suicida	49 (41,5)
Intentos autolíticos	25 (21,1)
Comorbilidad Médica	77 (65,2)

DE: desviación estándar; H^a: historia de

Detallamos algunos aspectos:

- *Tiempo de evolución de la enfermedad:* El rango se situó entre 3 y 50 años. En la *Figura 6* podemos observar que la mayor parte de los casos tenían un tiempo de evolución de entre 5 y 30 años, teniendo una cuarta parte de la muestra una evolución de 10 a 15 años ($n=30$; 25,4%).

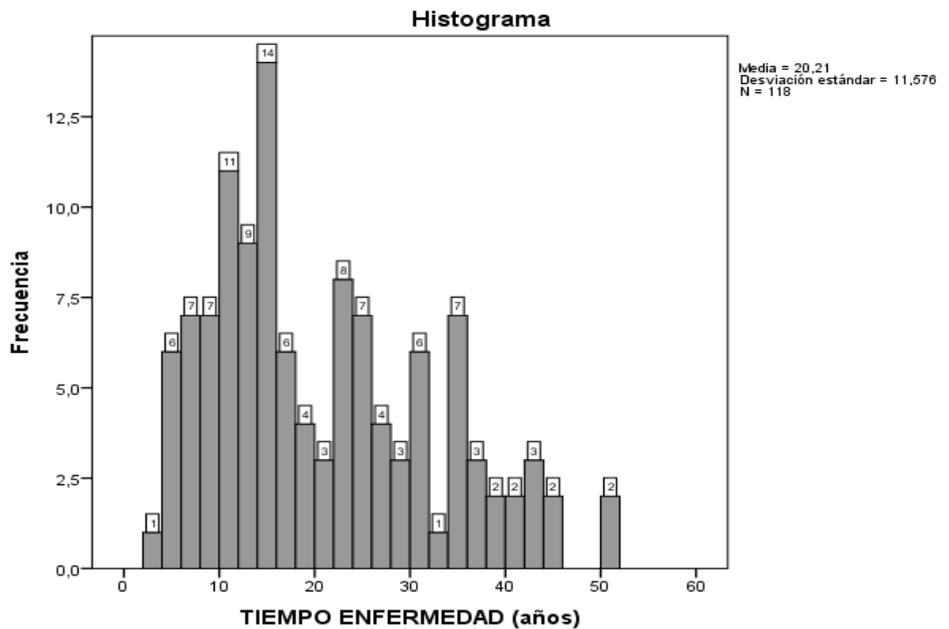


Figura 6. Tiempo de evolución de la enfermedad (años)

- *Número de episodios y tipo:* No fue posible en todos los casos determinar con exactitud el número total de episodios, de manera que se especifican los resultados según el número de casos en los que sí fue posible establecer esta variable (*tablas 11, 12, 13 y 14*). Aquellos casos en los que se conocía que los episodios habían sido muy numerosos se agruparon en la categoría ≥ 10 . Los porcentajes que se muestran en las tablas los son en relación al total de casos en los que se conoce la variable y no al conjunto total de la muestra (n=118).

Tabla 11. Número de episodios maníacos

Número	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1	32	30,8	30,8
2	24	23,1	53,9
3	18	17,3	71,2
4	11	10,6	81,8
5	4	3,8	85,6
6	2	1,9	87,5
7	2	1,9	89,4
9	1	1,0	90,4
≥ 10	10	9,6	100,0
Total	104	100,0	

Tabla 12. Número de episodios depresivos.

Número	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	14	13,2	13,2
1	13	12,3	25,5
2	14	13,2	38,7
3	14	13,2	51,9
4	18	17,0	68,9
5	6	5,7	74,6
6	3	2,8	77,4
8	3	2,8	80,2
9	1	,9	81,1
≥10	20	18,9	100,0
Total	106	100,0	

Tabla 13. Número de episodios mixtos.

Número	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	55	86,0	86,0
1	5	7,8	93,8
2	2	3,1	96,9
4	2	3,1	100,0
Total	64	100,0	

Tabla 14. Número de episodios totales

Número	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No contabilizados	11	9,4	
1	7	6,1	6,1
2	7	6,1	12,2
3	11	9,4	21,6
4	16	13,6	35,2
5	11	9,4	44,6
6	5	4,2	48,8
7	9	6,0	54,8
8	6	5,1	59,9
9	2	1,7	62,6
≥ 10	33	28,0	90,6
Total	118	100,0	

- *Polaridad Predominante*: La polaridad predominante (PP) en la muestra del estudio se distribuyó aproximadamente en tercios: 39,0% Depresiva (PPD). 32,2% maníaca (PPM) y 28,8% Indeterminada (PPI) como se observa en la *Figura 7*.

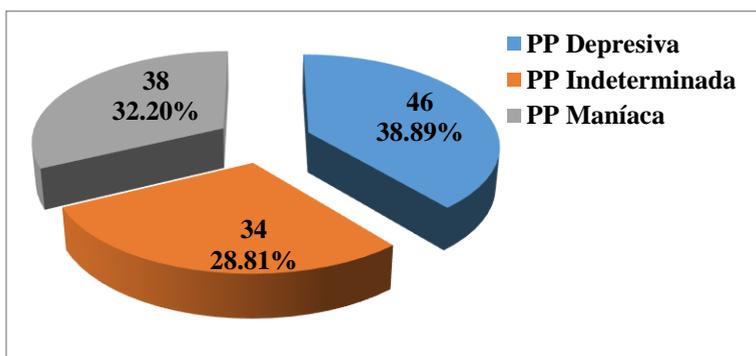


Figura 7. Distribución de la Polaridad predominante (PP).

- *Tiempo de eutimia*: La media fue de $34 \pm 45,2$ meses (rango 1-280) y una mediana de 18 meses. Los datos se recogieron en meses para poder discriminar mejor en los casos que el tiempo fuera menor a 1 año ($n=44$). En la *Figura 8* se puede observar cómo quedan agrupados la mayoría de los casos en menos de 50 meses de eutimia. En la *Figura 9* se exponen los resultados en años y constan los porcentajes. Aproximadamente la mitad de la muestra no alcanzaban el año, entre 2 y 5 años sin episodios eran menos del 40 % de la muestra (el 80% menos de 5 años) y solo un 5 % llevaban

más de 10 años eutímicos, siendo los que se mantenían sin episodios más de 15 años el 1% de la muestra.

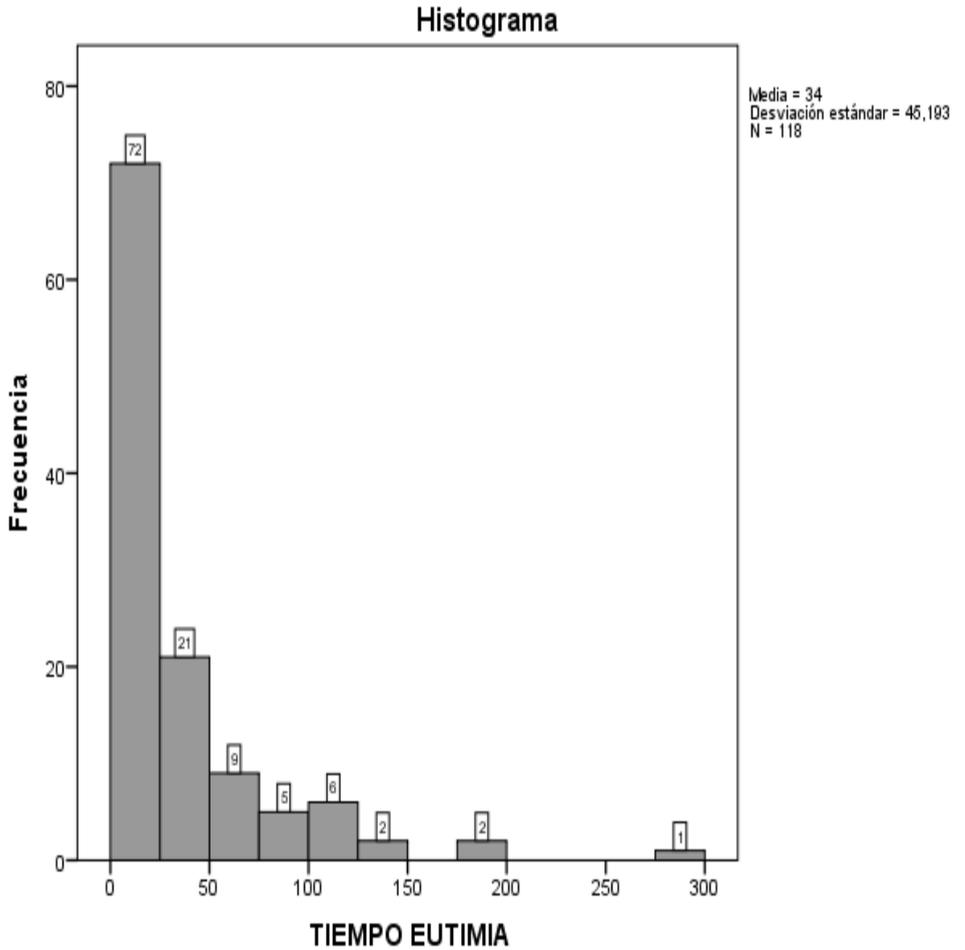


Figura 8. Tiempo de eutimia (meses).

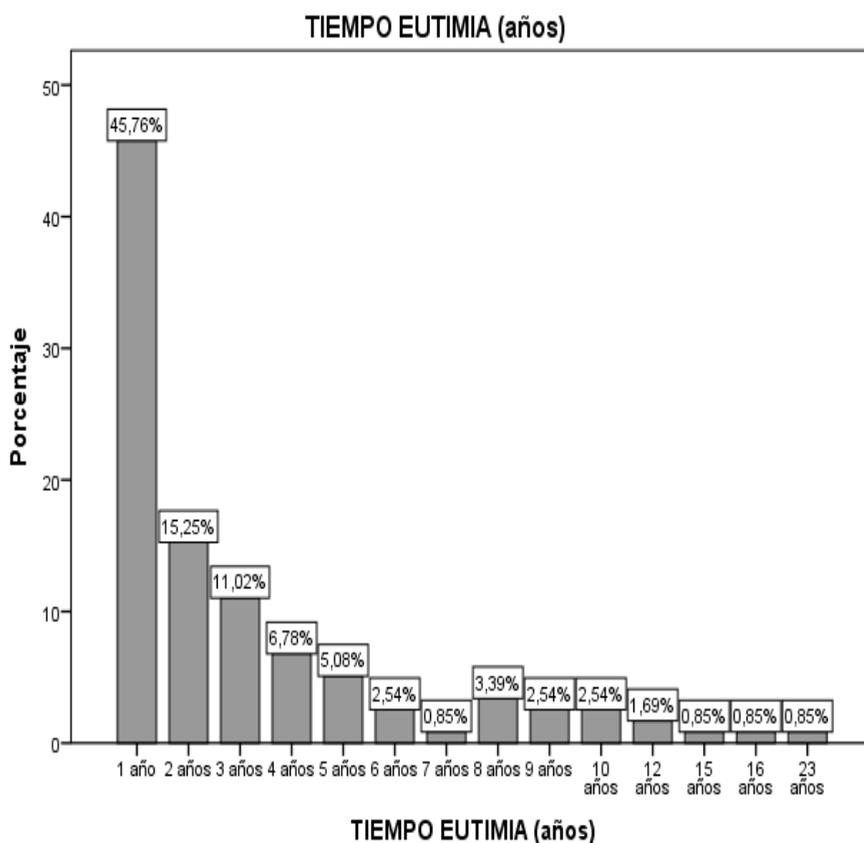


Figura 9. Tiempo de eutimia (años)

- *Ingresos previos:* Un 49,2 % de la muestra no tenían historia de hospitalizaciones previas. El número de ingresos en los pacientes que sí habían sido hospitalizados previamente (n=60; 50,8%) se detalla en la *Figura 10*.

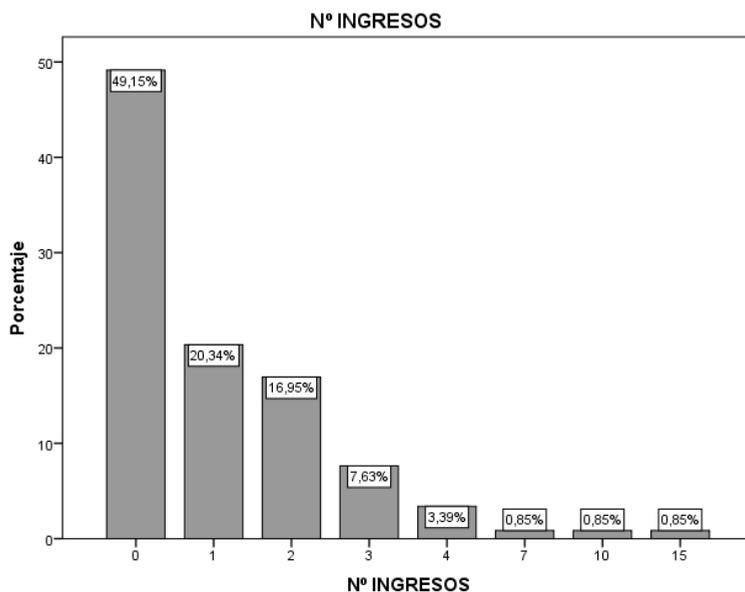


Figura 10. Número de ingresos previos

4.1.4 Variables psicométricas

Las medias de las puntuaciones de las escalas de evaluación clínica y funcional, así como las de sintomatología, utilizadas para corroborar el estado de eutimia quedan reflejada en la *tabla 15*.

Tabla 15. Variables psicométricas

Escalas	Media ± DE (rango)
HRSD	1,72±1,98 (0-7)
YMRS	0,68±1,25 (0-5)
CGI	2,15 ±1,11 (1-5)
EEAG	74,18±14,73 (31-100)

CGI: Clinical Global Impresión; DE: desviación estándar; EEAG: Escala de la Evaluación de la Actividad Global; HRSD Hamilton Rating Scale Depresión; YMRS Young Manía Rating Scale

4.1.5 Variables de tratamiento.

Los datos quedan resumidos en la *tabla 16*.

- El *número total de psicofármacos* prescritos fue de $2,3 \pm 1,0$, siendo el máximo de 6 y el mínimo 0 (un sólo caso no seguía tratamiento farmacológico).
 - Más de la mitad de los pacientes ($n=69$; 58,5%) se consideraron en *monoterapia* para el estabilizador.
- El *tipo de eutimizante o estabilizador* del estado de ánimo también se contabilizó (*tabla 16*).
- Respecto al tratamiento no farmacológico, 25 casos (21,2%) habían realizado programa reglado de *Psicoeducativo*.

Tabla 16. Variables de tratamiento

Variables	Media \pm DE / n (%)
Estabilizador anímico	
• C. de litio	80 (67,8%)
• Ácido valproico	20 (16,9%)
• Carbamacepina	2 (1,7%)
• Lamotrigina	17 (14,4%)
• ASG	44 (37,3%)
Monoterapia	69 (58,5%)
Número de psicofármacos	$2,31 \pm 1,03$ (0-6)
Psicoeducativo	25 (21,2 %)

ASG: Antipsicóticos de 2ª generación; DE: desviación estándar

4.1.6 Variables sobre el consumo de recursos sanitarios.

Los resultados quedan reflejados en la *tabla 17*.

Tabla 17. Consumo de recursos sanitarios

Variables	Media \pm DE / n (%)
Nº CE programadas	4,6 \pm 2,0
Nº CE no programadas	2,3 \pm 2,0 36 (30,5)
Urgencias SUH	3 (2,5)
Hospitalización (si)	3 (2,5)
Consumo “extra” recursos (si)	50 (42,4)

CE consultas externas; SUH Servicio de urgencias hospitalarias

La media del *número de CE programadas* durante el año previo fue de $4,6 \pm 2,0$. Si subdividimos la muestra en 2 subgrupos siguiendo el punto de corte establecido en este estudio para considerar el número de CE programadas reflejo de estabilidad clínica, el 73,7% (n=87) tuvieron de 1 a 5 CE programadas y el 26,3% (n=31) más de 5 consultas. La distribución del número de CE programadas queda reflejada en la *Figura 12*.

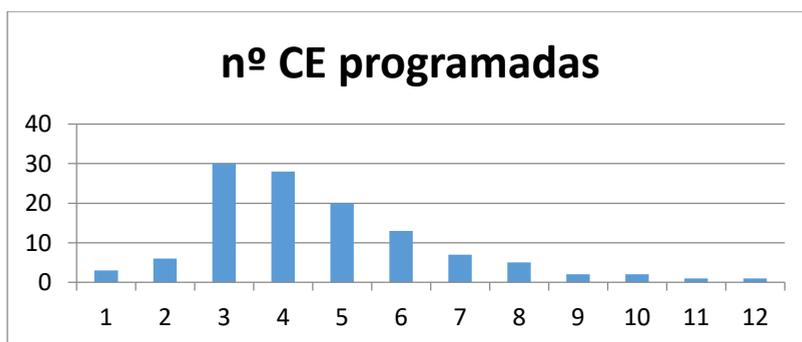


Figura 12. Distribución del número de Consultas Externas programadas durante el año previo.

Si atendemos al número de CE no programadas, 36 casos las tuvieron (30,51%), con una media de 0,69. Para este subgrupo, la distribución según el número de CE no programadas queda reflejada en la *Figura 13*.

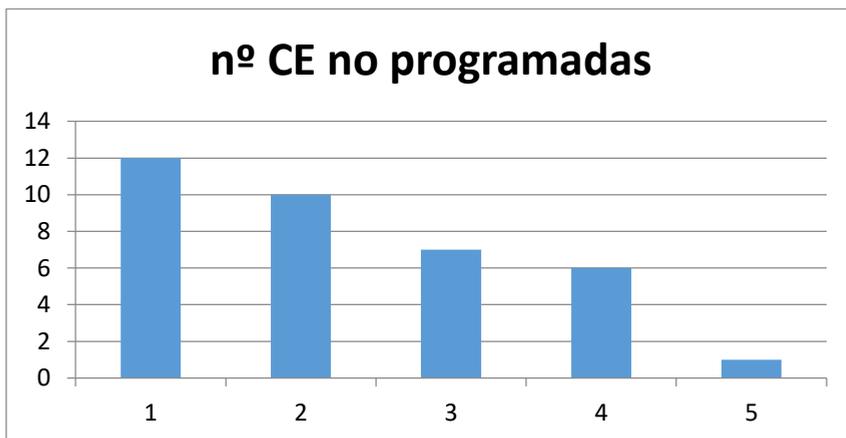


Figura 13. Número de Consultas Externas no programadas durante el año previo.

Tres pacientes acudieron al Servicio de urgencias del Hospital de la Ribera por urgencia psiquiátrica, los mismos que precisaron un ingreso en el último año. Los 3 casos ingresaron en una ocasión en el año previo a su evaluación cognitiva y todos ellos habían generado más de 5 CE programadas (7,10 y 12 respectivamente).

El grupo de “consumo extra de recursos” representaba el 42,4% de la muestra (n=50) como puede verse en la *Tabla 17*.

4.1.7 Descriptivo de los subgrupos de edad.

A continuación se exponen los resultados del análisis de dividir la muestra en dos subgrupos de edad, según tengan menos de 56 años ($n= 72$) o más de 55 años ($n=46$), en las variables que resultan de interés (*tabla 18*). Se han repetido los resultados de la muestra total para facilitar al lector la comparación de los datos.

Tabla 18. Descriptivo de los subgrupos de edad.

Variables	Muestra total	Grupo <56	Grupo >55
	N = 118 Media±DE/n(%)	N = 72 Media±DE/n(%)	N = 46 Media±DE/n(%)
Edad (años)	52,3 ± 11,7	44,9±8,0	63,8±5,6
Sexo: Mujeres	72 (61,0)	44 (61,1)	28 (60,9)
A. escolarización	9,5 ± 3,7	10,5±3,2	8,3±3,7
Situación laboral:			
Activo	39(33,1)	33(45,8)	6(13,0)
Desempleo	9(7,6)	9(12,5)	0
En casa	6(5,1)	4(5,6)	2 (4,4)
Invalidez laboral	49(41,5)	26(36,1)	23(50,0)
Jubilado	15(12,7)	0	15(32,6)
Discapacidad (n=109)	57(52,3)	36(50,0)	21(45,7)
Pm. Abdominal	105,1 ± 1,5	101,5±13,8	110,8±133,7
Diagnóstico: TB I	78 (66,1)	51(70,8)	27(58,7)
TBII	40 (33,9)	21(29,2)	19(41,3)
Evolución (años)	20,2±11,6	16,8±10,1	25,4±12,2
T. eutimia (meses)	34 ±45,2	32,7±37,9	37,2±55,7
Hª psicosis	57 (48,3)	33(45,8)	23(50,0)
Hª patrón estacional	55(46,6)	36(50,0)	19(41,3)
Hª Ideación suicida	49 (41,5)	30(41,7)	19(41,3)
Intentos autolíticos	25 (21,1)	17(23,6)	7(15,2)
Comorbilidad M.	77 (65,2)	36(50,0)	41(89,1)
HRSD	1,72±1,98	1,6±2,0	1,9±2,0
YMRS	0,68±1,25	0,7±1,3	0,7±1,2
CGI	2,15 ±1,11	2,1±1,1	2,3±1,1
EEAG	74,18±14,73	75,9±13,6	71,1±5,0
Nº psicofármacos	2,3±1,0 (0-6)	2,3±1,1	2,4±0,9
CE programadas.	4,6±2,0	5,0±2,1	4,0±1,9
C. "extra" Recursos	50 (42,4)	35(48,6)	15(32,6)

C. Consumo; CE: consulta externa; CGI: Clinical Global Impresión; DE: desviación estándar; EEAG: Escala de la Evaluación de la Actividad Global; Hª historia; HRSD Hamilton Rating Scale Depresión; M: médica; Pm. perímetro; T. tiempo. YMRS Young Manía Rating Scale

4.2 Evaluación del funcionamiento neurocognitivo

Las puntuaciones directas (PD) del SCIP-S de las pruebas de habilidades cognitivas así como la puntuación total tanto para la muestra total (n = 118) como para los subgrupos de edad menor de 56 años (n = 72) y mayores de 55 años (n = 46), quedan reflejadas en la *tabla 19*. En la *tabla 20* se han añadido los datos de las muestras de la validación del SCIP-S para poder tener un testigo de puntuación normal en esta prueba y facilitar la discusión de los resultados. Son los valores correspondientes a la muestra comunitaria y a la muestra de pacientes con TB que constan en el manual del SCIP-S.

Tabla 19. Evaluación neurocognitiva con SCIP-S. Puntuaciones directas.

Pruebas	Muestra total	Grupo < 56	Grupo >55
	N = 118 Media±DE	N = 72 Media±DE	N = 46 Media±DE
AV I	18,9 ± 4,9 (0-29)	20,2 ± 5,2 (0-29)	17,0 ± 3,7 (8-24)
MT	16,2 ± 4,0 (4-24)	17,0 ± 4,0 (4-24)	15,0 ± 3,7 (8-23)
FV	12,9 ± 5,3 (0-28)	14,9 ± 4,6 (5-28)	9,9 ± 5,0 (0-20)
AV D	5,0 ± 2,5 (0-10)	6,0 ± 2,0 (0-10)	3,6 ± 2,4 (2-9)
VP	7,9 ± 3,6 (0-18)	9,4 ± 3,1 (2-17)	5,7 ± 3,4 (0-18)
Total	61,36 ± 15,03(24-93)	67,9 ± 13,0 (34-93)	51,2 ± 12,2 (24-76)

AV-D: Aprendizaje verbal diferido; AV-I: Aprendizaje verbal inmediato; DE: desviación estándar; FV: Fluidez verbal; MT: Memoria de trabajo; VP: Velocidad psicomotora.

Tabla 20. Puntuación directa de la SCIP-S. Comparación con las muestras de los estudios de validación.

Prueba	USM Alzira N =118 X±DE (rango)	Población comunitaria N=512 X±DE (rango)	TB I - muestra SCIP-S N = 79 X±DE (rango)
AV I	18,94 ± 4,89 (0-29)	22,3 ± 4,10 (7-30)	19,39 ± 4,36 (9-28)
MT	16,24 ± 3,98 (4-24)	19,99 ± 3,35 (6-24)	17,29 ± 3,88 (8-24)
FV	12,95 ± 5,34 (0-28)	18,55 ± 5,71 (3-37)	14,42 ± 5,32 (0-28)
AV D	5,03 ± 2,46 (0-10)	6,92 ± 2,33 (0-10)	5,26 ± 2,42 (0-10)
VP	7,95 ± 3,63 (0-18)	11,60 ± 3,86 (1-98)	9,11 ± 2,73 (2-14)
Total	61,36 ± 15,03 (24-93)	79,53± 13,99 (36-114)	65,47± 13,57 (27-93)

AV-D: Aprendizaje verbal diferido; AV-I: Aprendizaje verbal inmediato; DE; desviación estándar; FV: Fluidez verbal; MT: Memoria de trabajo; VP: Velocidad psicomotora.

Atendiendo al criterio punto de corte en la PD total del SCIP-S para discriminar entre población con y sin sospecha de *deterioro cognitivo*, 79 casos (66,9%) de la muestra total puntuaban menos de 70. En la *tabla 21* se ofrecen el número de casos y porcentajes que puntuaban por debajo de punto de corte de las cinco pruebas. En todas ellas, dos tercios de la muestra o más se manifestaba con deterioro en dicha área cognitiva. Si atendemos al criterio de percentiles <16, el 51,7% de la muestra total presentaba deterioro cognitivo al encontrarse en un rango bajo o muy bajo de funcionamiento cognitivo.

Tabla 21. Deterioro cognitivo según puntos de corte en PD o percentiles del SCIP-S

Prueba	Muestra SCIP grupo control N=79	Muestra SCIP grupo TB N=75	Muestra USM ALZIRA TB N=118	
(p. corte)	P. Directa			percentil <16
AV I (<21)	13 (16,5%)	32 (42,7%)	75 (63,5%)	38 (32,2%)
MT (<20)	7 (9,0%)	36 (48,0%)	90 (76,3%)	56 (47,5%)
FV (<19)	8 (10,1%)	31 (41,3%)	101 (85,6%)	50 (42,4%)
AV D (<7)	20 (25,3%)	39 (52,0%)	87 (73,7%)	39 (33,1%)
VP (<12)	10 (13,6%)	59 (78,7%)	100 (84,7%)	50 (42,4%)
P.Total(<70)	6 (5,3%)	41 (51,7%)	79 (66,9%)	61 (51,7%)

TB: Trastorno Bipolar; USM Unidad de Salud Mental; AV-I: Aprendizaje verbal inmediato; MT: Memoria de trabajo; FV: Fluidez verbal; AV-D: Aprendizaje verbal diferido; VP: velocidad psicomotora; P.: puntuación

En base a este modo distinto de discriminar entre muestra afectada cognitivamente o no según atendemos a PD o percentil (Pc), se analizó qué porcentaje de la muestra que se consideraba con deterioro cognitivo según el punto de corte de PD no sería considerada como tal según el Pc asemejándose a un “falso positivo” (tabla 22). También se valoró a la inversa, es decir, qué porcentaje de la muestra que puntuaba en un rango más bajo a la normalidad según su Pc, se valoraría como no deteriorada cognitivamente en los puntos de corte de la PD, al estilo de un

“falso negativo” (tabla 23). Se vio que en el primer caso se tendía a tener un alto porcentaje de “falsos positivos” mientras que en el segundo prácticamente nunca (solo hubo dos casos con valores justo en el punto de corte) había “falsos negativos”, como corresponde al ser un criterio más restrictivo.

Tabla 22. Discrepancia en deterioro cognitivo según puntos de corte PD / Pc del SCIP-S. Falsos positivos.

Pruebas SCIP	Con Deterioro	Sin Deterioro	"Falsos positivos" %*
	Punto corte PD n	Pc<16 n	
AV I	75	39	52,0%
MT	90	34	37,7%
FV	101	51	50,5%
AV D	87	48	55,2%
VP	100	50	50,0%
P. Total	79	21	26,6%

AV-D: Aprendizaje verbal diferido; AV-I: Aprendizaje verbal inmediato; FV: Fluidez verbal; MT: Memoria de trabajo; VP: Velocidad psicomotora; Pc: Percentil; PD Puntación directa
* El % de “falsos positivos” se calcula sobre la n que se categorizó como población afectada cognitivamente según punto de corte

Tabla 23. Discrepancia en deterioro cognitivo según Percentil/ p. corte PD del SCIP-S. Falsos negativos.

Prueba SCIP	Con Deterioro	Sin Deterioro	Falsos negativos %*
	Pc<16 n	Punto corte PD n	
AV I	38	2 **	5,2%
MT	56	0	0
FV	50	0	0
AV D	39	0	0
VP	20	0	0
P. Total	61	0	0

AV-I: Aprendizaje verbal inmediato; MT: Memoria de trabajo; FV: Fluidez verbal; AV-D: Aprendizaje verbal diferido; VP: Velocidad psicomotora; Pc percentil.
*El % de “falsos negativos” se calcula sobre la n que se categorizó como muestra afectada cognitivamente según Pc<16 **Ambos valores justo en el punto de corte (21).

Por ello, se decidió que para el resto del análisis estadístico era más fiable y apropiado considerar el deterioro cognitivo según la puntuación del Pc y no con el punto de corte de la PD. Concretamente, para los análisis bivariate y multivariante se consideró deterioro cognitivo un $Pc < 16$ en la puntuación total de la SCIP-S.

En la *tabla 24* quedan reflejados los porcentajes de deterioro cognitivo según este criterio para la muestra total y los subgrupos de edad de menores de 56 o mayores de 55 años.

Tabla 24. Porcentaje de sujetos con deterioro cognitivo (Percentil <16 SCIP-S)

Prueba SCIP	Muestra total N=118	Grupo < 56 N=72	Grupo >55 N=46
AV I	38 (32,2%)	27 (37,5%)	11 (23,9%)
MT	56 (47,5%)	33 (45,8%)	23 (50,0%)
FV	50 (42,4%)	26 (36,1%)	24 (52,2%)
AV D	39 (33,1%)	18 (25,0%)	21 (45,7%)
VP	20 (16,9%)	32 (44,4%)	18 (39,1%)
P. Total	61 (51,7%)	33 (45,8%)	28 (60,9%)

La variable denominada *rango de deterioro* dio una media de $1,97 \pm 1,4$. En el subgrupo de menores de 56 años la media fue de $1,9 \pm 1,4$, y en el subgrupo de mayores de 55 años la media del rango fue de $2,1 \pm 1,5$.

4.3 Evaluación del funcionamiento psicosocial

Las puntuaciones de cada área funcional y la puntuación total de la FAST quedan reflejadas en la *tabla 25*.

Tabla 25. Resultados en la escala FAST

Áreas (rango)	Media ± DE (rango)
Autonomía (0-12)	1,1± 2,2 (0-11)
Laboral (0-15)	7,5 ± 6,7 (0-15)
Cognitivo (0-15)	2,6± 3,1 (0-10)
Finanzas (0- 6)	0,4± 1,0 (0-6)
Relaciones (0-18)	2,7± 2,8 (0-13)
Ocio (0- 6)	1,5 ± 1,5 (0-6)
Puntuación total (0-72)	15,7±12,3 (0-48)

Doce de los casos (10,2%) no mostraron alteración funcional en ninguna de las áreas de funcionamiento dando una puntuación total en la FAST de 0 (*Tabla 26*).

Tabla 26. Deterioro funcional según la escala FAST

Puntuación:	N =118 n(%)
0 : Normofuncionante	12 (10,2 %)
1 -11:Sin discapacidad	38 (32,2 %)
>11: Deterioro	68 (57,6 %)
.....	
>20: Deterioro moderado	38 (32,2 %)
>35: Estadio avanzado	11 (9,3 %)

Respecto al punto de corte que ofrece la FAST para hablar de deterioro funcional (puntuación total >11) 68 casos (57,6 %) dieron positivo. Además, 38 pacientes (32,2%) puntuaron más de 20, punto de corte para catalogar deterioro funcional moderado. En 11 casos (9,3%) la puntuación fue mayor de 35, que corresponde a puntuaciones propias de estadios avanzados de la enfermedad (*tabla 26*).

Si hubiéramos atendido a la gradación según los puntos de corte en 11, 20 y 35 se clasificarían en los siguientes grados de deterioro funcional:

- Nulo (FAST 0-11): 42,4%
- Leve (FAST 12-20): 25,3%
- Moderado (FAST 21-35): 23,0%
- Grave (FAST 36-72): 9,3%.

4.4 Relación entre el funcionamiento neurocognitivo y otras variables de interés.

Se realizó un análisis no paramétrico de la asociación de las variables independientes con el deterioro cognitivo (variable dicotómica) según $P < 0.05$. Para comprobar la independencia de las variables cuantitativas se compararon las medias con un análisis no paramétrico mediante un test de permutación de Fisher-Pitman. Para las variables categóricas se realizó un test exacto de Fisher. En ambos casos, se consideró un nivel de significancia $p < 0,05$ para estimar que había asociación. En la *tabla 27* sólo constan las variables con asociación significativa con el deterioro cognitivo, tanto para la muestra total como para el subgrupo de menores de 56 años.

Tabla 27. Relación entre el deterioro cognitivo y otras variables de interés.

Variables con asociación significativa			Variables con asociación significativa		
	OR/ Z	p		OR/Z	P
Muestra total			Grupo <56		
			IMC	-2,0507	0.0403
<i>Sínt.psicóticos</i>	2,2909	0,0285	<i>Sínt.psicóticos</i>	4,9640	0.0019
			Nº episodios	-1.9806	0.0476
Psicofármacos	-3,1242	0,0017	Psicofármacos	-2.5824	0.0098
EEAG	3,5626	0,0004	EEAG	-1.9806	0.0023
CGI	-2,9460	0,0032	CGI	-2.055	0.0399

CGI: Clinical Global Impresión; DE: desviación estándar; EEAG: Escala de la Evaluación de la Actividad Global; HRSD Hamilton Rating Scale Depresión; Nº número; OR odds ratio; Sínt: síntomas. *En cursiva: variables categóricas.* El valor estadístico para las variables categóricas es OR y para las cuantitativas es Z.

Como puede observarse, ninguna de las *variables sociodemográficas* o *antropométricas* correlacionó con el deterioro cognitivo en la **muestra total**. De las *variables clínico-evolutivas*, la historia previa de síntomas psicóticos correlacionó con el deterioro cognitivo. De las *variables de tratamiento* la que se asoció de forma significativa al deterioro cognitivo fue el número total de psicofármacos prescritos. De las *variables psicométricas*, las puntuaciones tanto de la EEAG como de la CGI.

Respecto al **subgrupo menor de 56 años**, el análisis de la relación entre el deterioro neurocognitivo y otras variables de interés mostró pocas diferencias con respecto a los resultados obtenidos en la muestra total. Estas diferencias consistían en que sí hubo asociación con el IMC ($Z = -2.0507$, $p = 0.0403$) y el número de episodios totales ($Z = -1,9806$, $p = 0.0476$).

4.5 Relación entre la funcionalidad y otras variables de interés.

En esta apartado, el funcionamiento psicosocial se analizó mediante tres tipos de puntuación de la escala FAST:

1. La puntuación total FAST: variable continua (*tabla 28*).
2. Deterioro funcional según puntuación total mayor de 11 (FAST > 11): variable dicotómica (*tabla 29*).
3. Deterioro funcional propio de estadio avanzado de la enfermedad según puntuación total mayor de 35 (FAST >35): variable dicotómica (*tabla 30*).

La asociación entre la puntuación total de la FAST, variable continua, y las variables cuantitativas se comprobó mediante la correlación de Pearson. Para comprobar la independencia de la puntuación total de la FAST respecto a las variables categóricas se realizó una prueba ANOVA heterocedástica de medias recortadas (*Bootstrap version of the heteroscedastic one-way ANOVA for trimmed means*). Para comprobar la independencia de las variables cuantitativas respecto al deterioro funcional (FAST>11) y el deterioro propio de estadios avanzados de la enfermedad (FAST >35), variables dicotómicas, se compararon las medias de cada variable mediante

un análisis no paramétrico usando el test de permutación de Fisher-Pitman. Para las variables categóricas se realizó un test exacto de Fisher. En todos los casos se consideró un nivel de significancia $p < 0,05$. En las *tablas 28, 29 y 30* quedan reflejadas solo las variables con asociación significativa.

4.5.1 Relación entre el funcionamiento psicosocial y otras variables de interés.

Los resultados de este apartado constan en la *tabla 28*.

En cuanto a las *variables sociodemográficas*, el funcionamiento psicosocial evaluado con la FAST se asoció de forma significativa con la edad, con una peor situación laboral, con el reconocimiento de discapacidad y con los años de escolarización. Estas correlaciones fueron positivas, excepto para la escolarización.

En cuanto a las *variables antropométricas*, el IMC y el perímetro abdominal se asociaron de forma positiva con el funcionamiento psicosocial.

Tabla 28. Relación entre el funcionamiento psicosocial (FAST puntuación total) y otras variables de interés.

Tipo de variable	Variables con asociación significativa	Valor estadístico F / t	p
Demográficas	Edad	2,0174	0,0460
	Años de educación	-2,1227	0,0350
	<i>S. laboral</i>	27,6691	0,0002
	<i>Discapacidad</i>	37,6994	<0,0001
Antropométricas	IMC	2,3402	0,0209
	P. abdominal	2,9528	0,0031
Clínicas	T. evolución	2,5262	0,0129
	<i>H. Suicida Idea</i>	6,8522	0,0126
	<i>H. Suicida I A.</i>	15,4975	0,0004
	<i>Comorbilidad M</i>	11,6734	0,0012
Psicométricas	EEAG	-11,0588	<0,0001
	CGI	8,1577	<0,0001
	HRSD	4,6683	<0,0001
De tratamiento	<i>Monoterapia</i>	8,0989	0,0060
	Nº psicofármacos	4,8683	<0,0001

CGI: Clinical Global Impresión; EEAG: Escala de la Evaluación de la Actividad Global; H. Historia; HRSD Hamilton Rating Scale Depresión; I.A. Intentos autolíticos; M.: médica. Nº: número; P. perímetro; S. situación; T. Tiempo. *En cursiva: variables categóricas. Para variables categóricas el valor estadístico es F-statistic (ANOVA) y para las numéricas es t-statistic (correlación de Pearson).*

De las *variables clínicas*, se asociaron de forma significativa: el tiempo de evolución de enfermedad, la historia de ideación suicida, la historia de intentos autolíticos y presentar comorbilidad médica. De las escalas que evalúan síntomas o funcionalidad (“*variables psicométricas*”) tanto la EEAG como la CGI se asociaron de forma significativa ($p < 0,0001$) con la puntuación total de la FAST. En el *Figura 14* se puede observar la correlación entre las escalas EEAG y FAST ($R^2 = 0,5090$;

$p < 2,2 \times 10^{-16}$) y en la *Figura 15* se observa la correlación entre la CGI y la FAST ($R^2 = 0,3591$; $p < 4,6 \times 10^{-13}$). Ambas correlaciones implican una validez concurrente entre las escalas. La puntuación total en la escala HRSD también se correlacionó con la puntuación total de la FAST ($R^2 = 0,1509$; $p < 0,0001$).

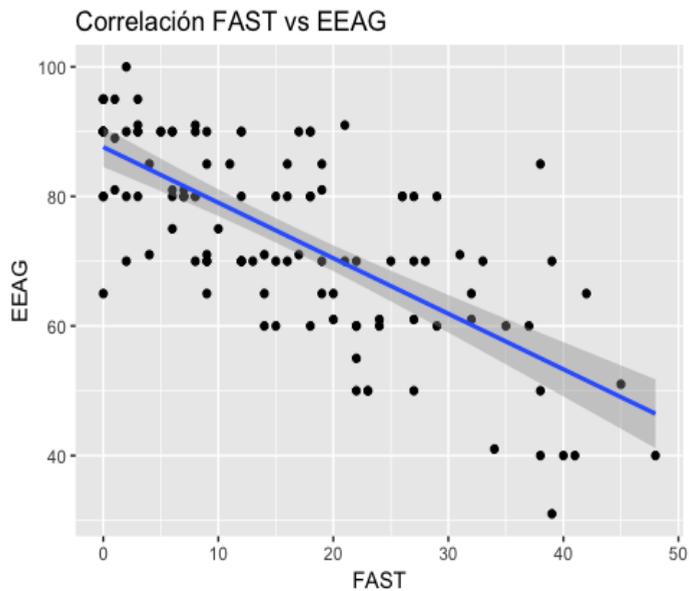


Figura 14. Correlación EEAG - FAST.

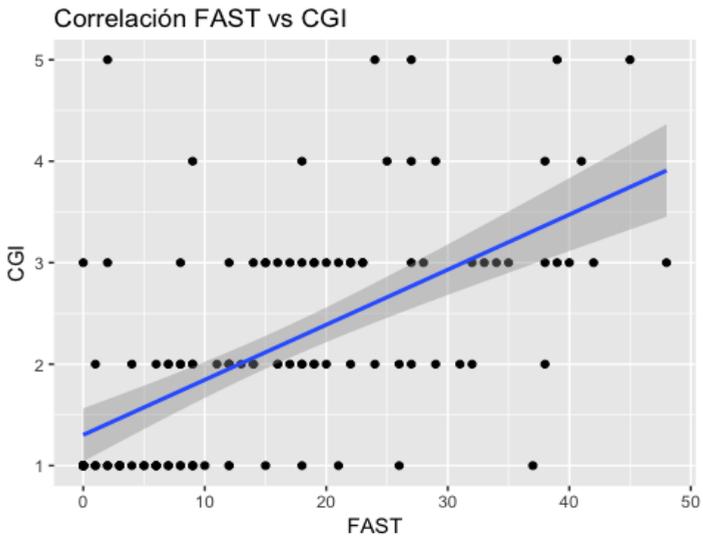


Figura 15. Correlación CGI - FAST

En cuanto a las *variables de tratamiento*, la monoterapia para el tratamiento con estabilizadores se asoció negativamente, y el número total de psicofármacos se asoció, pero de forma positiva, con la puntuación total de la FAST.

4.5.2 Relación entre el deterioro funcional (FAST >11) y otras variables de interés.

El deterioro funcional (puntuación de la **FAST>11** considerada como una variable dicotómica) se asoció de forma significativa con alguna de las variables estudiadas (*tabla 29*).

Tabla 29. Relación entre el deterioro funcional (FAST>11) y otras variables de interés.

Tipo de variable	Variables con asociación significativa	Valor estadístico OR/Z	p
Demográficas	<i>S. laboral</i>	27,6691	<0,0001
	<i>Discapacidad</i>	0,1213	<0,0001
Antropométricas	P. abdominal	2,4748	0,0133
Clínicas	<i>H. suicida idea</i>	0,4317	0,0377
	<i>H. suicida I.A.</i>	0,2112	0,0050
	<i>Comorbilidad M.</i>	0,2651	0,0010
De tratamiento	<i>Monoterapia</i>	3,1696	0,0044
	Nº psicofármacos	3,8615	0,0001
Psicométricas	EEAG	-6,1606	<0,0001
	CGI	5,8298	<0,0001
	HRSD	0,4332	0,0002

CGI: Clinical Global Impresión; EEAG: Escala de la Evaluación de la Actividad Global; H. Historia; HRSD Hamilton Rating Scale Depresión; I.A. Intentos autolíticos; Nº: número; P. perímetro; *En cursiva: variables categóricas*. El valor estadístico para las variables categóricas es OR y para las cuantitativas es Z.

En cuanto a las *variables sociodemográficas*, el deterioro funcional se asoció con una peor situación laboral y el reconocimiento de discapacidad.

En cuanto a las *variables antropométricas*, solo el perímetro abdominal se asoció de forma positiva con una puntuación de la FAST > 11.

De las *variables clínicas* se asociaron de forma significativa con el deterioro funcional la historia de ideación suicida, la historia de intentos autolíticos y presentar comorbilidad médica. De las escalas que evalúan síntomas o funcionalidad ("*variables psicométricas*") se asociaron con el deterioro funcional las puntuaciones de las escalas EEAG, CGI y HRSD.

En cuanto a las *variables de tratamiento*, la monoterapia para el tratamiento de mantenimiento del TB, se asoció de forma negativa con el deterioro del funcionamiento psicosocial. El número total de psicofármacos también se asoció, pero de forma positiva.

4.5.3. Relación entre el deterioro funcional propio de estadios avanzados de la enfermedad y otras variables de interés.

Los resultados de analizar la puntuación de la **FAST** como una variable dicotómica según su puntuación de corte (>35) para discriminar deterioro funcional severo o propio de estadios avanzados de la enfermedad y la asociación significativa con alguna de las variables estudiadas queda reflejada en la *tabla 30*.

En cuanto a las *variables sociodemográficas*, el deterioro funcional propio de estadios avanzados de la enfermedad se asoció con una peor situación laboral y de forma negativa con los años de escolarización.

De las *variables clínicas* se asociaron de forma significativa con el deterioro de estadios avanzados el tiempo de evolución, la historia de síntomas psicóticos y presentar comorbilidad médica. De las escalas que evalúan síntomas o funcionalidad ("*variables psicométricas*") se asociaron con el deterioro funcional avanzado las puntuaciones en las escalas EEAG y CGI.

Tabla 30. Relación entre el deterioro funcional propio de estadios avanzados de la enfermedad (FAST>35) y otras variables de interés.

Tipo de variable	Variables con asociación significativa	Valor estadístico OR / Z	p
Demográficas	<i>S. laboral</i>	0,2714	0,0131
	Años de educación	-2,1094	0,0349
Clínicas	T. evolución	2,654	0,0080
	<i>H. Sínt. Psicóticos.</i>	1,5876	0,0243
	<i>Comorbilidad M</i>	1,2608	0,0496
Psicométricas	EEAG	-5,2441	<0,0001
	CGI	3,5259	0,0004
De tratamiento	Nº psicofármacos	2,3604	0,0183

CGI: Clinical Global Impresión; EEAG: Escala de la Evaluación de la Actividad Global; H. Historia; HRSD Hamilton Rating Scale Depresión; M: médica; S. situación; Sínt: síntomas. *En cursiva: variables categóricas. El valor estadístico para las variables categóricas es OR y para las cuantitativas es Z.*

En cuanto a las *variables de tratamiento*, el número total de psicofármacos también se asoció de forma positiva con el deterioro funcional de estadios avanzados.

4.6 Relación entre el consumo de recursos sanitarios y el funcionamiento neurocognitivo.

Para el conjunto de la muestra (n=118), no se halló ninguna relación entre las variables del consumo de recursos sanitarios y el deterioro cognitivo según el cribado con SCIP-S.

Sin embargo, al eliminar a los mayores de 55 años, el deterioro cognitivo se asoció con el número de CE programadas ($Z = -2,7616$, $p = 0,0058$).

4.7. Relación entre el consumo de recursos sanitarios y el funcionamiento psicosocial

Existió una asociación significativa entre el consumo “extra” de recursos sanitarios y el funcionamiento psicosocial según la **puntuación total de la FAST** ($t= 6,6842$; $p= 0,0106$). No se detectaron asociaciones significativas con el resto de variables de consumo de recursos.

Asimismo, existe una asociación significativa entre el **deterioro funcional** (FAST >11) y el consumo “extra” de recursos sanitarios ($OR= 0,4073$; $p=0,0241$).

En cambio, el consumo de recursos sanitarios no correlacionó de forma significativa con el deterioro funcional propio de **estadios avanzados de la enfermedad** (FAST >35).

4.8 Relación entre el funcionamiento cognitivo y el psicosocial.

El **deterioro cognitivo** según $Pc < 16$ se asoció de forma negativa con la **puntuación total de la FAST** y las puntuaciones de las áreas funcionales de autonomía, cognitivo, relaciones y ocio (*tabla 31*) tanto para la muestra total como para el subgrupo de menos de 56 años. En este subgrupo de edad, la asociación entre el deterioro cognitivo y la puntuación en el área laboral de la FAST presentó una tendencia ($p=0,054$).

Tabla 31. Relación entre el deterioro cognitivo y el funcionamiento psicosocial

Muestra total	OR/Z	p	Grupo <56	OR/Z	p
FAST			FAST		
P.Total	-3,3329	0,0009	P. total	-3,0416	0,0024
Autonomía	-3,3639	0,0008	Autonomía	-2,3594	0,0183
Laboral	-1,0046	NS:0,3151	Laboral	-1,9566	NS: 0,054
Cognitivo	-4,0879	<0,0001	Cognitivo	-2,5614	0,0104
Finanzas	-1,445	NS:0,1485	Finanzas	-0,5171	NS:0,6051
Relaciones	-3,3858	0,0007	Relaciones	-2,0674	0,0387
Ocio	-2,8762	0,004	Ocio	-3,1760	0,0015
FAST>11	0,3827	0,0152	FAST>11	0,2395	0,0047
FAST>35	0,0925	0,0088	FAST>35	0	0,0167

NS: no significativo; P. Puntuación.

El **deterioro funcional (FAST > 11)** se asoció al deterioro cognitivo en la muestra total ($OR= 0,3827$; $p=0,0152$). Cuando se eliminaron los mayores de 55 años la asociación fue

de mayor significación estadística (OR=0,2395; p=0,0047). Los resultados se muestran en la *tabla 31*.

El deterioro funcional propio de **estadios avanzados** de la enfermedad (**FAST > 35**) mostró una asociación significativa con el deterioro cognitivo (p=0,0167) pero la odds ratio fue de 0.

4.9. Predicción de la varianza del funcionamiento psicosocial según el funcionamiento neurocognitivo y otras variables.

Se siguió un modelo de regresión según resultado estadístico, para determinar qué variables independientes predecían y cuál era el tamaño del efecto sobre la variable explicada “FAST”. Las variables elegidas fueron aquellas con asociación significativa en el análisis bivalente:

- Edad
- Años de escolarización
- Perímetro abdominal
- Tiempo de evolución de la enfermedad
- Número de psicofármacos
- HRSD (síntomas depresivos subsindrómicos)
- Deterioro cognitivo ($P < 0.16$)

Señalamos dos aspectos en la elección de las variables incluidas en los modelos de regresión:

- Las variables IMC y perímetro abdominal correlacionaron de forma significativa ($R^2 0.6618$, $p < 0.0001$). Se decidió excluir el IMC del análisis porque el perímetro abdominal es una variable

más utilizada en la literatura sobre síndrome metabólico.

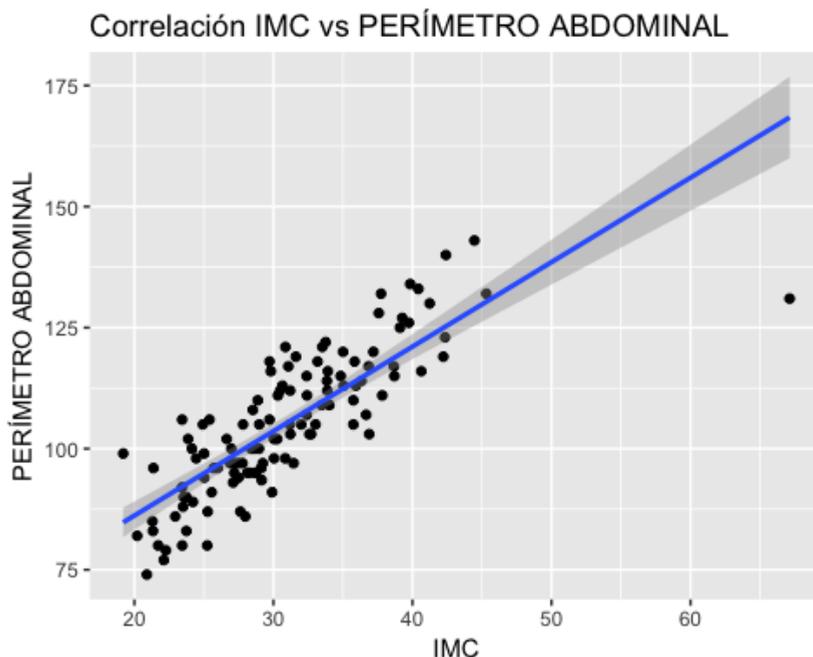


Figura 16. Correlación entre las variables IMC y perímetro abdominal.

- Las variables similares a la evaluación de la funcionalidad, puntuaciones de las escalas EEAG y CGI, fueron descartadas.

Finalmente, de cara a la predicción del funcionamiento psicosocial se analizaron dos modelos de regresión, según las variables del SCIP escogidas (deterioro $Pc < 16$ y rango de deterioro). A su vez, se analizaron dos tipos de medición del funcionamiento psicosocial: la puntuación total de la FAST y el deterioro funcional ($FAST > 11$).

El deterioro cognitivo según SCIP se analizó para la muestra total y para el subgrupo de menores de 56 años.

Detallamos a continuación cada modelo de regresión.

4.9.1. Identificación de las variables predictoras del funcionamiento psicosocial

Se trata de un modelo de regresión lineal que con las variables seleccionadas según criterio estadístico predijo un 37% ($R^2 = 0,37$) de la varianza en la **puntuación total de la escala FAST**. En la *tabla 32* se han expuesto las variables predictoras con significación estadística para cada modelo según la variable escogida del SCIP. Con el estadístico **eta cuadrado** (η^2)⁵ se estima el tamaño del efecto de cada variable para predecir la varianza en la puntuación total de la FAST y con **R cuadrado** (R^2)⁶ el modelo en su conjunto.

⁵ **Eta-cuadrado** (η^2) es una medida del **tamaño del efecto** para el análisis de varianza (ANOVA). Mide la capacidad del efecto en un campo continuo.

⁶ El **R Cuadrado** se define como la proporción de la varianza total de la variable explicada por la regresión.

Tabla 32. Variables predictoras del funcionamiento psicosocial.

Variables significativas	R²	F	P	η²
<u>DETERIORO</u> <u>Muestra total.</u>	0,3739	9,383	<0,0001	
HRSD		14,1556	0,0002	0,0187
Nº psicofármacos		7,4600	0,0088	0,0405
Deterioro cognitivo		5,7432	0,0112	0,0378
Perímetro abdominal		4,6661	0,0336	0,0263
Tiempo de evolución		4,3316	0,0462	0,2637
<u>DETERIORO</u> <u>Grupo <56.</u>	0,5002	9,006	<0,0001	
Nº psicofármacos		13,6544	0,0008	0,0984
Deterioro cognitivo		5,7517	0,0151	0,0495
Tiempo de evolución		4,4996	0,0378	0,0354
Años de escolarización		4,0904	0,0473	0,0322
<u>RANGO del deterioro</u>	0,3414	8,147	<0,0001	
HRSD		14,1889	0,0003	0,0842
Nº psicofármacos		10,3364	0,0016	0,0625
Perímetro abdominal		4,5257	0,0371	0,0267

Nº: número de; HRSD Hamilton Rating Scale Depresión;

Para el conjunto de la muestra, el modelo que incluyó como variable independiente el **deterioro** cognitivo ($P < 0,16$) resultó ser significativo ($p < 0,0001$) en predecir un 37% de la varianza de la funcionalidad (puntuación total de la FAST) junto a la presencia de síntomas subsindrómicos depresivos (HRSD $p = 0,0002$), el número total de psicofármacos ($p = 0,0088$), el perímetro abdominal ($p = 0,0336$) y el tiempo de evolución de la

enfermedad ($p=0,0462$). El tamaño del efecto que el deterioro cognitivo aportó a la predicción fue de $\eta^2=0,0378$.

Cuando este mismo modelo de regresión se aplicó al **subgrupo de pacientes menores de 56 años** fue igualmente significativo y además mejoró la predicción del funcionamiento psicosocial ($R^2=0,50$), resultando significativo el deterioro cognitivo ($p=0,0151$) junto al número total de psicofármacos ($p=0,0008$), el tiempo de evolución de la enfermedad ($p=0,0378$) y los años de escolarización ($p=0,0473$).

En cambio, el **rango de deterioro** no fue un predictor significativo del funcionamiento psicosocial, para el conjunto de la muestra.

4.9.2. Identificación de las variables predictoras del deterioro funcional.

Se realizaron modelos de regresión logística para los 3 modelos del SCIP (tabla 33). La importancia de cada variable se midió con el valor del coeficiente en el modelo después de normalizar todas las variables con una media de 0 y una DE de 1.

Tabla 33. Variables predictoras del deterioro funcional.

Variables significativas	Precisión	Sensibilidad	Especificidad	P	Coefficiente
<u>DETERIORO</u> <u>Muestra total.</u>	0,6864	0,7794	0,5600		
HRSD				0,0064	-0,3436
Nº psicofármacos				0,0236	-0,5754
<u>DETERIORO</u> <u>Grupo<56</u>	0,7746	0,8158	0,7273		
Nº psicofármacos				0,0421	-0,7228
Deterioro cognitivo				0,0464	-1,2433
<u>RANGO de</u> <u>deterioro</u>	0,6949	0,7647	0,6000		
Nº psicofármacos				0,0068	-0,6712
HRSD				0,0071	-0,3391
Per. abdominal				0,0461	-0,0033

HRSD Hamilton Rating Scale Depresión; Nº: número; Per: perímetro.

Para el conjunto de la muestra, el modelo que incluyó como variable independiente el deterioro cognitivo ($P_c < 16$) no resultó ser significativo. Este modelo predijo un 69% de la varianza del deterioro funcional ($FAST > 11$) con las variables presencia de síntomas subsindrómicos depresivos (HRSD $p = 0,0064$) y el número total de psicofármacos ($p = 0,0236$).

Sin embargo, en el **subgrupo de pacientes menores de 56 años** el deterioro cognitivo fue un predictor significativo ($p = 0,0464$) del deterioro funcional junto con el número total de psicofármacos ($p = 0,0421$). El modelo predijo un 77% de la varianza del deterioro funcional en dicho subgrupo.

Como en el caso anterior, el **rango** de deterioro no fue un predictor significativo del deterioro funcional para la muestra total.

5. DISCUSIÓN.

En esta investigación se pretende examinar la hipótesis de que el grado de afectación en las funciones cognitivas correlaciona con un funcionamiento psicosocial reducido en una muestra representativa de pacientes con TB. Para obtener la representatividad del “mundo real” se ha intentado obtener el máximo de participación de todos los pacientes que acuden a una Unidad de Salud Mental, primer escalón de la red sanitaria pública en atención especializada de psiquiatría, y esta condición se mantiene en todos los objetivos planteados. Procedemos a la discusión abordando cada objetivo por separado y dando respuesta a cada una de las hipótesis. Previamente discutiremos sobre datos de interés en el reclutamiento de la muestra y su comparación con muestras de los estudios similares previos.

5.1 Datos de interés propios de la muestra: Reclutamiento y características diferenciales de la misma

5.1.1 Comparación con las muestras de los estudios previos consultados

Una de las pretensiones de esta tesis, aunque no se definió como objetivo concreto, era que la muestra fuera representativa del “mundo real” y aportara conocimiento al suponerse distinta de otras muestras de estudios realizados en dispositivos más especializados. Seguidamente se revisa el descriptivo de la muestra y se compara con los descriptivos de las muestras de los estudios consultados, como los estudios de validación del SCIP-S (Cuesta et al., 2011; Guilera et al., 2009, Pino et al., 2008) y otros estudios del Programa de TB del Hospital Clínic de Barcelona (Bonnin et al., 2018, Bonnin et al. 2010, Rosa et al 2007). También se han consultado los mencionados estudios WAVE (Vieta et al., 2013) y OPTHYUM (Samalin et al., 2016; Murru et al 2017), este último similar a este estudio en evaluar funcionalidad con la escala FAST y con una muestra en condiciones de "vida real".

Respecto a las *variables sociodemográficas*, la *edad* de nuestra muestra es algo mayor. El *nivel educativo* de nuestros pacientes es ligeramente menor al de otras muestras. En cuanto

a la *situación laboral*, el porcentaje de población en activo fue menor en la muestra de este estudio.

Respecto a *variables clínicas*, los resultados son similares a los del resto de estudios en el *subtipo diagnóstico* cuyo porcentaje de TB I vs TBII oscila entre 60 a 80% y 20-40% respectivamente. En cuanto a los *años de evolución* de la enfermedad nuestra muestra tiene una mayor duración que la de otras muestras, sobre todo en aquellas que mostraban una media de edad menor, lo cual no resulta relevante dado que es lógico. Interesa conocer si nuestra muestra difiere en las variables que se toman como **indicadores de gravedad clínica**. En general, podemos decir que la muestra de este estudio es de menor gravedad clínica por el menor porcentaje de pacientes con historia de síntomas psicóticos (48,3% frente al 63-67% de los estudios de servicios terciarios) así como en el número de ingresos previos ($1,9 \pm 1,3$ frente a $3,43 \pm 5,8$) (Samalin et al., 2016). Además es semejante el porcentaje de personas con historia de intentos autolíticos (20 %). Esto se corrobora en los datos obtenidos retrospectivamente de ingresos hospitalarios durante el último año ya que solo 3 de los 118 pacientes habían necesitado ingresar. Esto se corrobora en los datos obtenidos retrospectivamente de ingresos durante el último año en que solo 3 casos habían ingresado de los 118 pacientes. Puede que aquí influyen factores relacionados con la idiosincrasia del Departamento de Salud, en aquel momento gestionado por

concesión administrativa y por circunstancias del personal sanitario sin relación con el reclutamiento de la muestra.

En resumen, se puede concluir que estamos ante una muestra de mayor edad, menor nivel educativo, menor gravedad clínica y que ha requerido menos hospitalizaciones que aquellas reclutadas en otras zonas o tipos de dispositivos sanitarios.

5.1.2. Dificultades en la "Recogida de datos"

En el momento de la recogida de datos del estudio el Departamento de salud de la Ribera se regía por un modo de gestión privada de la Sanidad pública a través de una concesión administrativa desde la Conselleria de Sanitat a la empresa Ribera Salud. El 1 de Abril de 2018 se revirtió el modelo de gestión privada y cesó la concesión pasando de nuevo a ser de gestión pública directa como la mayoría de departamentos de salud de la Comunidad Valenciana. En dicho momento el estudio estaba ya en fase de análisis de resultados y dicho proceso de reversión no ha ejercido influencia sobre el estudio. Si la condición de gestión privada en la Sanidad pública ha influido en algunas circunstancias del estudio o en las características de la muestra es un dato a reflexionar.

Nos ha parecido digno de mención para la discusión los posibles factores implicados en la dificultad para diagnosticar TB II. Fijámonos en la tabla 1 de metodología, los "**falsos negativos**" eran los casos que no constaban en el censo informático pero eran reconocidos como TB por los psiquiatras en su consulta diaria durante el período de recogida de datos y por tanto también invitados a participar en el estudio. La sensibilidad, entrenamiento o interés del psiquiatra para pensar en el TB II mejora la detección de los casos no diagnosticados. Percatarnos de esta realidad influyó rotundamente en la decisión de restringir el ámbito del estudio de las 3 USM del Departamento a solo la USM de Alzira, dando mayor garantía de que la muestra total fuera representativa del "mundo real" por cercanía del investigador principal que podía supervisar el reclutamiento. Todos los casos considerados falsos negativos estaban diagnosticados de trastorno depresivo recurrente (TDR) pero en realidad se trataba de casos de TB tipo II. En la literatura hallamos mención a esta dificultad por los límites poco claros entre el TDR y el TBII (Benazzi, 2007).

5.2 Caracterización del funcionamiento neurocognitivo

Para evaluar el estado cognitivo se utilizó el SCIP-S, que es un instrumento de cribado, y no permite una evaluación neurocognitiva exhaustiva para poder concluir datos neuropsicológicos completos. En la mayoría de los casos fue posible realizar la evaluación durante las citas programadas para el seguimiento de los pacientes en la USM, sin entorpecer el rendimiento del trabajo asistencial diario. Con ello se confirma que es viable utilizar este test en la práctica clínica habitual.

Se discute a continuación sobre la información obtenida con este instrumento (**objetivo 1**) respecto al porcentaje de la muestra con sospecha de afectación cognitiva (cribado) y sobre las funciones neurocognitivas afectadas (perfil neurocognitivo). En adelante, se utilizará indistintamente “sospecha de deterioro cognitivo” y “deterioro cognitivo” para simplificar.

5.2.1 Porcentaje de la muestra con sospecha de deterioro cognitivo.

De una muestra representativa de pacientes con TB en estado de eutimia que acuden a la USM de Alzira presentaban probable disfunción neurocognitiva el 66,9% de los pacientes

evaluados con el SCIP-S, según el punto de corte fijado por esta escala para el cribado de deterioro cognitivo (PD total <70). Si se utiliza como criterio para tal discriminación la puntuación transformada del percentil < 16, el porcentaje de muestra afectada cognitivamente era del 51,7 %. Se consideró más apropiado utilizar el segundo criterio a pesar de que el primero es el aceptado científicamente según la literatura (Rojo et al.; 2010). Se ha justificado en el apartado de resultados, en las tablas 22 y 23 de "falsos positivos" y "falsos negativos", que este era un criterio más restrictivo para establecer la sospecha de deterioro cognitivo. Dado que el instrumento en la fase de validación solo se aplicó a pacientes con trastorno psiquiátrico de hasta 55 años de edad y que nuestra muestra tiene un rango más amplio de edad (22 a 78 años) y un menor nivel educativo, resultan más apropiadas las puntuaciones transformadas que incorporan la influencia de la edad y el nivel educativo.

Según la literatura sobre neurocognición en el TB, el 40-70% de los pacientes con TB en estado de eutimia presentan afectación cognitiva (Bora et al., 2017; Bourne et al., 2013; Cullen et al., 2016; Strejilevich et al; 2015). En la muestra de TB utilizada para la validación del SCIP-S la prevalencia era del 54,7% (Pino et al., 2014). Por tanto, en nuestra muestra representativa "de mundo real" las personas con TB presentan sospecha de deterioro cognitivo en un 51,7%, porcentaje similar

al de las muestras de la literatura previa, si utilizamos el criterio de los percentiles.

Como hemos comentado, nuestra muestra es de mayor edad y menor nivel educativo que las muestras estudiadas en la mayor parte de la literatura, y más concretamente en los estudios de validación del SCIP-S. Que este instrumento solo esté validado en pacientes de hasta 55 años de edad justifica que se analizara dos subgrupos de la muestra con edad mayor y menor de 55 años de cara a valorar el sesgo que se pudiera ocasionar en los resultados en la muestra total. Si en el conjunto de la muestra el 51.7% presentaban deterioro, en el subgrupo de edad de menores de 56 años el porcentaje fue de 45,8 % y en los mayores de 55 años, un 60,9%. Delaloye et al (2009) ya corroboró que en pacientes ancianos con TB en eutimia, existía disfunción cognitiva respecto a controles. Nuestros resultados coinciden por tanto con los dados por la literatura aportando datos nuevos en el subgrupo de mayor edad, considerando que a pesar de que el SCIP-S no está validado en este subgrupo, los resultados pueden considerarse fiables si se utiliza la baremación aportada en las puntuaciones transformadas ($P_c < 16$).

Si en vez del porcentaje de personas con afectación cognitiva, nos atenemos a la media de la puntuación total del SCIP-S en el conjunto de la muestra ($61,36 \pm 15,03$) vemos que es

más baja en comparación con otras muestras de TB, tanto de los estudios de validación del SCIP en España ($65,47 \pm 13,57$) como la de los daneses ($75,94 \pm 11,67$).

Se ha comparado los resultados con la literatura respecto a disfunción cognitiva que ha utilizado el SCIP-S, pero ésta es escasa. Sin embargo, el SCIP es el instrumento de cribado para "sospecha diagnóstica" de afectación cognitiva y ha sido recomendado recientemente por el grupo de trabajo de la ISBD (Miskowiak et al., 2017) por lo que se espera disponer de más datos en la medida que se vaya utilizando más. En la literatura revisada sobre neurocognición con TB, los puntos de corte utilizados para considerar el cribado positivo a deterioro cognitivo con distintas pruebas neuropsicológicas varía en función de la exigencia del estudio. Son necesarios criterios más restrictivos para pasar del mero cribado que representa la sospecha clínica de deterioro a determinar que la disfunción cognitiva es clínicamente significativa. En la revisión de Cullen et al. (2016) el criterio para considerar deterioro cognitivo clínicamente significativo fue un percentil menor de 5. Este criterio es más restrictivo que el que se utiliza en este estudio de percentil menor de 16. Por su parte, Gildengers et al. (2007) utilizaron el criterio de 1 o 2 DE por debajo de la media en el MMSE para concluir que aproximadamente la mitad de la muestra de ancianos presentaban disfunción cognitiva. De hecho, en los distintos estudios existen propuestas de "gradaciones"

según el objetivo sea dar criterios más o menos estrictos sobre como discriminar deterioro cognitivo en el TB. Martino et al. (2014) para discriminar si existía afectación cognitiva o no respecto a la población control distinguen entre criterio “leve” y criterio “severo” según el rendimientos sea de al menos 1.5 desviación estándar por debajo de la media en un dominio cognitivo o de 2 dominios con al menos 2 DE por debajo de la media, respectivamente. Con el criterio "leve" encontraron que el 70 % de los pacientes con TB eutímicos presentaban afectación cognitiva. Con el criterio más restrictivo o “severo” el 30% de los pacientes, y el 7.5% de los controles, presentaban afectación cognitiva.

Jensen et al, (2015) utilizaron el SCIP en su versión danesa como medida objetiva de afectación cognitiva y lo comparan con otras medidas subjetivas (COBRA) de cara a la validación de estos instrumentos en su país. También establecieron dos tipos de criterios “leves” y más “severos” en función de separarse 1-1,5 DE o 1.5 -2 DE del rendimiento de los controles. Los resultados, aunque no comparables del todo con nuestra muestra, ya que se exigía solo una remisión parcial sintomática a los pacientes con TB (HRSD y YMRS<14), fueron respectivamente 48% y 30 % de la muestra, lo que sugiere que el porcentaje de afectación cognitiva es menor que en nuestro estudio. Los controles dieron unas porcentajes respectivos de 30% y 13% de cribado positivo con el SCIP según se utilizase el

criterio más suave o más restrictivo. Por tanto, los resultados son muy dispares y no podemos concluir sobre estas comparaciones.

Actualmente predomina la idea de que, además de que estos criterios son más o menos arbitrarios, en el TB existe una gran heterogeneidad respecto a la afectación cognitiva con una tendencia en la literatura a identificar subgrupos o *clusters* más homogéneos desde un punto de vista cognitivo entre los pacientes con TB (N. S. Kapczinski et al., 2017; Martino et al., 2014b; Brisa Solé et al., 2016; Strejilevich et al., 2015). Concretamente se tiende a considerar los subgrupos de cognición conservada, disfunción selectiva en algunas funciones y disfunción cognitiva global (Burdick et al., 2014).

5.2.2 Perfil de dominios neurocognitivos afectados.

Como grupo, los pacientes eutímicos de este estudio presentan una disfunción en todas las pruebas neurocognitivas evaluadas con el SCIP-S.

La literatura sobre este tema ha señalado de forma consistente que los dominios neurocognitivos con disfunción durante la eutimia en el TB son la atención/velocidad de

procesamiento, el aprendizaje y memoria verbal, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas (Arts et al., 2007; Bourne et al., 2013; Kessler et al., 2013; Porter, Robinson, Malhi, & Gallagher, 2015), que son precisamente los dominios que evalúa el SCIP-S. En pacientes con TB eutímicos ambulatorios también ha quedado patente que los dominios cognitivos afectados son la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento (Mur et al.; 2008). Sin embargo, la mayor parte de los estudios han usado baterías neuropsicológicas o pruebas más exhaustivas que no permiten comparaciones con nuestros resultados, obtenidos con un instrumento de cribado como es el SCIP-S. Además de los estudios de validación del SCIP-S en TB que nos pueden servir de referencia para comparar, hay pocos estudios realizados con el SCIP-S en pacientes eutímicos con TB (Jensen et al., 2015; Poletti et al., 2015; Svendsen, Kessing, Munkholm, Vinberg, & Miskowiak, 2012). De estos, los resultados son poco comparables pues o bien todos los sujetos no se mantenían en eutimia (Jensen et al, 2015) o no describen resultados de cribado sino de relación con otros parámetros como los de neuroimagen (Poletti et al., 2015) u otras escalas (Svendsen et al., 2012).

De las habilidades cognitivas evaluadas con el SCIP-S, nuestros resultados no difieren a los conocidos en la literatura de revisión respecto a los porcentajes de muestra con deterioro en estas habilidades, y se muestran en la *tabla 21* comparados con los estudios de validación del SCIP-S (Pino et al., 2014). El

porcentaje de pacientes con disfunción en la memoria de trabajo y en la fluidez verbal es similar. Sin embargo, en este estudio comparado con el del de Pino et al. (2014) es menor el porcentaje respecto al aprendizaje verbal: AV I (32,2% y 42,7%, respectivamente), AV D (33,1 % y 52,0 %, respectivamente) y en la velocidad psicomotora (42,4% y 75,7% respectivamente). Se puede afirmar que nuestra muestra mostraba un menor porcentaje de pacientes con sospecha de afectación en el aprendizaje o memoria verbal, tanto inmediata como diferida, y en velocidad psicomotora.

En general, la prevalencia de disfunción cognitiva según perfil de dominios afectados no está totalmente consolidada en la literatura y mucho menos para la evaluada con el SCIP-S. El porcentaje de población afectada según la revisión de Cullen et al. (2016) dio rangos de prevalencia muy variados para los distintos dominios afectos: función ejecutiva 5.3-57.7%; memoria de trabajo 9.6-51.9%; velocidad / tiempo de reacción 23.3-44.2%; memoria verbal 8.2-42.1%; memoria visual 11.5-32.9%, sin olvidar que la revisión implica estudios con distintos instrumentos de evaluación al SCIP-S. Queda para futuras investigaciones ver si pacientes ambulatorios atendidos en una USM presentan discrepancias respecto a lo ya referido en la literatura en el perfil de dominios con disfunción neurocognitiva.

En resumen, más del 50 % de los pacientes de este estudio presentan disfunción cognitiva a pesar de mantenerse eufémicos, siendo este porcentaje similar a lo referido anteriormente en la literatura.

El perfil de afectación neurocognitiva presenta algunas diferencias a lo referido en la literatura previa, mostrando menor afectación en los dominios de aprendizaje verbal y velocidad psicomotora aunque se precisarían de evaluaciones neurocognitivas más completas para confirmarlas.

El SCIP-S como instrumento de cribado para una población comunitaria atendida en una USM es útil y práctico para los profesionales, de cara a tener una aproximación del funcionamiento cognitivo de los pacientes, pero debe utilizarse con cautela en los mayores de 55 años, pues tiende a dar “falsos positivos”.

Se recomienda utilizar las puntuaciones transformadas del SCIP-S como punto de corte en el cribado de deterioro cognitivo.

Podemos concluir que **se confirma la primera hipótesis** "Las personas que padecen Trastorno Bipolar presentarán alteraciones neurocognitivas respecto a los patrones de normalidad según su edad y nivel educativo".

5.3 Caracterización del funcionamiento psicosocial

Para caracterizar el funcionamiento psicosocial (**objetivo 2**) se utilizó la FAST y en la mayoría de los casos fue posible realizar la evaluación durante las citas programadas para el seguimiento de los pacientes en la USM, sin entorpecer el rendimiento del trabajo asistencial diario. Con ello se confirma que es viable utilizar este test en la práctica clínica habitual.

Se discute a continuación sobre la información obtenida respecto al porcentaje de muestra con deterioro funcional y la gradación del mismo, y sobre el perfil de las áreas funcionales afectadas según las puntuaciones de las subescalas.

5.3.1 Prevalencia del deterioro funcional.

Más de la mitad (57.6%) de la muestra presentaban deterioro funcional definido como una puntuación total en la escala FAST >11.

Este porcentaje se sitúa en la parte superior del rango 30-60% que reflejan los estudios sobre funcionalidad en el TB

(MacQueen, Young & Joffe, 2001). Desde que Tohen et al. (2000) cifraron en un 63% los pacientes que no consiguieron recuperación funcional en un seguimiento a 2 años tras hospitalización por un episodio maníaco agudo, este rango se reitera en las publicaciones posteriores (Martinez-Aran et al., 2007; Sanchez-Moreno et al., 2018).

Para comparar si nuestros resultados son similares a los publicados previamente es conveniente hacerlo con estudios que utilicen el mismo instrumento de evaluación. En el reciente estudio transversal y multicéntrico OPTHYUM, realizado en Francia con una muestra de 468 pacientes con TB eutímicos, se constató que el 42% presentaba alteración funcional evaluada con la FAST (Samalin et al., 2016). El porcentaje de pacientes con disfunción psicosocial en este estudio es inferior al de nuestra muestra. Esta diferencia puede justificarse porque su muestra era más joven y con un porcentaje mayor, casi la mitad de la muestra, de pacientes con un trabajo remunerado.

En cambio, la funcionalidad en la muestra de este estudio es mejor que la mostrada en otros estudios de pacientes con TB, si atendemos a la media de la puntuación total de la FAST que es de 15.66 ± 12.31 frente a 18.55 ± 13.19 (Rosa et al, 2008) y 17.67 ± 14.87 para TB I o 20.43 ± 13.94 para TB II (Rosa et al., 2010) muestras del programa para el TB del H. Clínic de Barcelona, que es un dispositivo terciario.

También la media de la puntuación total de la FAST es menor en la muestra de este estudio comparada con la muestra del estudio multicéntrico de Sánchez-Moreno et al. (2018) que es de 239 pacientes eutímicos con TB I y II, con similar porcentaje de ambos subtipos, pero con una media de edad menor, más años de escolarización y menos tiempo de evolución del TB. Estas diferencias reflejan que nuestra muestra está menos afectada funcionalmente que la de los artículos mencionados, a pesar de que podría esperarse estar más intensamente afectada por ser de más edad, de mayor tiempo de evolución y de menor nivel educativo.

Respecto al grado de afectación funcional, según los puntos de corte de deterioro moderado o grave establecidos recientemente por Bonnín et al., (2018) en 12, 20, 40 estos autores hallaron que respectivamente un 43% no presentaban deterioro funcional (FAST 0-11), 16% presentaban un grado leve (FAST 12-20), 35% tenían un grado moderado (FAST 21-40) y solo el 6% alcanzaban un grado grave de deterioro funcional (FAST 41-72). En este estudio, el porcentaje de la muestra sin deterioro funcional (42,4 %) es similar al del estudio mencionado (Bonnín et al., 2018), pero con un mayor porcentaje de grado leve (25,3%) y menor de moderado (23,0%). Serían necesarios estudios longitudinales para averiguar si la muestra que es atendida en una USM muestra un retraso en el empeoramiento del deterioro funcional respecto a las muestras de centros más

especializados. De forma global, podemos concluir que los pacientes atendidos en una USM tendrían un mejor funcionamiento social y un menor deterioro funcional que aquellos atendidos en centros más especializados.

Podemos asemejar al grado de deterioro funcional grave de Bonnin el 9,3% que obtuvo puntuación de la FAST mayor de 35, que corresponde a las puntuaciones propias de estadios avanzados de la enfermedad según Rosa et al. (2014). Estos últimos autores hallaron con un estadio avanzado de la enfermedad al 50 % de la muestra, reclutada en un programa superespecializado de un centro terciario (Hospital Clínicas de Porto Alegre, Brasil). Se confirma por tanto, en la muestra de USM un porcentaje menor de pacientes afectados funcionalmente como estadios avanzados de la enfermedad respecto a muestras reclutadas en programas superespecializado de centros terciarios.

Por otro lado, en nuestro estudio, un 10% no presentaban alteración alguna en ninguna de las áreas evaluadas con la FAST, por lo que podemos decir que este 10% corresponde a un subgrupo de funcionamiento óptimo y pleno, sin que parezca que la enfermedad haya repercutido en el funcionamiento psicosocial del sujeto.

5.3.2 Perfil de afectación según áreas funcionales.

Evaluados con la FAST, los pacientes con TB eutímicos que acuden a la USM de Alzira, muestran como grupo, unas puntuaciones medias que suponen afectación en las áreas de autonomía, funcionamiento laboral y funcionamiento cognitivo, no mostrando afectación en las áreas de relaciones interpersonales, ocio o finanzas, según los puntos de corte para cada subescala.

De las áreas afectas el área laboral es la que se afecta de forma más prominente. Alcanza una puntuación media de la mitad de la máxima que puede puntuar (7,45 sobre 15) mientras que todas las demás áreas la media está por debajo de la mitad de lo que pueden llegar a puntuar.

Según la literatura las áreas funcionales más afectadas en el TB son: cognitiva, laboral, relaciones interpersonales, actividades domésticas y relaciones sexuales (Martínez-Aran et al, 2007). La literatura confirma que el funcionamiento laboral es un área ampliamente afectada y muy relacionada con el pronóstico a largo plazo de la enfermedad (Ferrari et al., 2016; Mur et al., 2009). Aunque evaluado con instrumentos distintos (Life Chart Metod), centrándose en la funcionalidad laboral y la satisfacción de vida, un 29% de los pacientes de la muestra española del estudio *EMBLEM*, se sentían insatisfechos con su

funcionalidad en el año anterior y un 83% presentaban deterioro en el funcionamiento laboral (Montoya et al., 2007).

Si se compara los resultados de este estudio respecto a los hallados con la misma escala en otras muestras de TB en eutimia en España (Rosa et al., 2010; Rosa et al., 2007), las medias de la puntuaciones son menores en las áreas de autonomía, finanzas, ocio, relaciones y sobre todo en funcionamiento cognitivo. Sin embargo, en el funcionamiento laboral muestran mayor afectación. Las muestras de estos otros estudios fueron reclutadas en servicios terciarios o unidades especializadas. Las interpretaciones de estos hallazgos pueden ser varias: mayor posibilidad de encontrar trabajo en grandes urbes frente al medio rural, protección del entorno familiar y social que suele ser mayor en pequeñas ciudades como la del ámbito de nuestro estudio, mayor posibilidad de mantener relaciones interpersonales, o que la características de menor gravedad de la muestra implica una afectación funcional menor excepto en el ámbito laboral. Tengamos en cuenta que esta área funcional se puntúa en su máximo (15 puntos) cuando existe una situación administrativa de invalidez laboral sin que en estos casos haya puntuaciones intermedias o de mayor sutileza discriminante.

Con respecto a la validez concurrente de la escala, la FAST mostró una correlación negativa con la escala EEAG, principal instrumento utilizado habitualmente en las consultas de

psiquiatría de una USM para evaluar de forma rápida y breve el nivel de funcionamiento. La EEAG puntúa de 0 a 100, siendo 100 la puntuación de máximo funcionamiento psicosocial, de forma opuesta a la FAST, en que una mayor puntuación se corresponde con una mayor disfunción psicosocial. Este hallazgo, que es el esperable e indica coherencia y fiabilidad de los datos recogidos sobre funcionalidad y la metodología empleada en el estudio, es consistente con el mostrado en la literatura previa de la FAST con la escala GAF (Rosa et al., 2007), de la que se deriva la EEAG. Es muy interesante ver la figura de paralelismo entre ambas escalas en el artículo mencionado de Bonnin et al (2018) sobre umbrales de gravedad, recuperación y remisión en el TB tal que establece puntos de corte paralelos para FAST (11, 20, 40) y GAF (81, 71, 51) que delimitan gradaciones de severidad del deterioro funcional que se pueden asimilar entre sí.

En resumen, en una muestra representativa de pacientes que acuden a una USM, más de la mitad (57,6%) presentan disfunción psicosocial y este porcentaje es similar al descrito en la literatura. Sin embargo el grado de afectación funcional es menor que el que presentan muestras de centros terciarios o superespecializados. Además, un 10 % de los pacientes de este estudio mantienen un funcionamiento óptimo y pleno. Existe una disfunción mayor en el área laboral y menor en la cognitiva y de autonomía respecto a la descrita en otros estudios, manteniéndose

una funcionalidad más adecuada en las áreas de ocio, finanzas y relaciones interpersonales.

Podemos concluir **que se confirma la segunda hipótesis** "Las personas que padecen Trastorno Bipolar presentarán alteración en su funcionamiento psicosocial respecto a los patrones de normalidad".

5.4 Relación entre el funcionamiento neurocognitivo y otras variables de interés.

El **objetivo 3** era “Establecer la relación entre funcionamiento neurocognitivo y una serie de variables socio-demográficas, clínicas y terapéuticas”.

Para la muestra total, ninguna de las *variables sociodemográficas ni antropométricas* se relacionó con la sospecha de deterioro cognitivo. En el subgrupo de menores de 56 años un mayor IMC se asoció al deterioro cognitivo. Este hallazgo es consistente con lo descrito en la literatura sobre la relación entre la obesidad y un peor funcionamiento cognitivo en el TB (Bond et al., 2017; Lackner et al., 2015; Mora et al., 2017; Restivo, McKinnon, Frey, Hall, & Taylor, 2016; Yim et al., 2012). Que la relación sea solo significativa en el subgrupo menor de 56 años podría estar en relación con la ya comentada recomendación de utilizar el SCIP-S para pacientes menores de 56 años.

De todas las *variables clínicas* el deterioro cognitivo sólo se asoció con la *historia de síntomas psicóticos* en la muestra total. En el subgrupo de menores de 56 años se añaden además el número total de episodios como variable *proxy* de gravedad clínica relacionada con la sospecha de deterioro cognitivo.

La relación entre disfunción cognitiva e historia de síntomas psicóticos está documentada (Aminoff et al., 2013; Martínez-Aran et al., 2008). También lo está con el número total de episodios, maníacos (López-Jaramillo et al., 2010) o depresivos (Cardoso et al., 2015). Como se ha mencionado en la introducción, las alteraciones cognitivas son más graves en pacientes de más edad, con un inicio temprano de la enfermedad, en el TB tipo I, cuando tienen historia de síntomas psicóticos y en general presentan un curso más severo de la enfermedad. En cambio, en nuestro estudio no se han encontrado correlaciones significativas con las otras variables indicadoras de gravedad clínica, como si lo han hecho otros estudios respecto al tiempo de evolución de la enfermedad (Bourne et al., 2013), la ideación suicida o la historia de intentos autolíticos (Popovic et al., 2015; Schaffer et al., 2015). Tampoco se han corroborado relaciones con síntomas especificadores de curso como la PP (Aminoff et al., 2013, Belisario 2018). La interpretación que damos a esta diferencia con la literatura está orientada a relacionarla con las características de la muestra, en la que el porcentaje de indicadores de gravedad clínica es menor que en las muestras de los estudios citados.

De las variables “**psicométricas**” podemos destacar la correlación negativa y positiva respectivamente de deterioro cognitivo con la puntuación de las escalas EEAG y CGI tanto

para la muestra total como para el subgrupo de menores de 56 años. Estos hallazgos son consistentes con los de la literatura previa respecto a la relación con la funcionalidad. Es otro modo de reflejar la relación entre el funcionamiento psicosocial y el neurocognitivo, aunque la escala EEAG es menos específica de funcionalidad que la FAST, pues también contempla el estado sintomático, mientras que la CGI es de gravedad clínica. En los estudios de validación de la FAST (Rosa et al., 2008) la GAF, escala previa a la EEAG, dio una recta de correlación similar a la de este estudio.

No se ha hallado en este estudio relación de los síntomas subdepresivos o residuales con el funcionamiento cognitivo, lo cual no concuerda con lo conocido previamente. La relación de los síntomas depresivos subsindrómicos con el funcionamiento cognitivo tiene un nivel de evidencia más que demostrado (Bauer et al., 2016; Iosifescu et al., 2012, Samalin et al., 2016). Sin embargo en la muestra de este estudio puede existir un "efecto suelo" en la muestra ya que la eutimia era un criterio de inclusión. El estado de eutimia fue corroborado psicométricamente y la mayoría de los pacientes (78,8%) puntuaban en el HRSD entre 0 y 3, por lo que si se daba la circunstancia de mantener síntomas subsindrómicos eran de muy baja intensidad. Además los estudios previos sobre la relación entre síntomas clínicos y neurocognición no se han realizado con el mismo instrumento de evaluación pues no hay estudios con el SCIP a este respecto.

De las *variables de tratamiento*, en este estudio el *número total de psicofármacos* se asoció con la sospecha de deterioro cognitivo en la muestra total y en el subgrupo de menores de 56 años. Este hallazgo corrobora lo conocido en la literatura previa (Martínez-Arán et al., 2007; Cullen et al., 2016). Se cuestiona que la afectación neurocognitiva sea solo efecto directo de los psicofármacos o lo sea también por la gravedad de la enfermedad ya que los pacientes más graves son más resistentes a la monoterapia con estabilizadores y acaban precisando asociaciones de fármacos para el control clínico. La politerapia con estabilizadores es una condición frecuente en la práctica clínica. Recordemos que en este estudio no era la situación más habitual pues el 58,8 % de la muestra mantenían monoterapia, afianzando la impresión de que la muestra en una USM es de menor gravedad que la de la mayoría de estudios con muestras de dispositivos de tercer nivel.

En resumen, en la **muestra total**, el deterioro cognitivo se asoció con variables de gravedad clínica como la *historia de síntomas psicóticos* o la puntuación de la *escala CGI*, así como con el *número total de psicofármacos* prescritos o la funcionalidad evaluada con la *escala EEAG*. Respecto al **subgrupo menor de 56 años**, se añadió, a las enumeradas, la asociación con el *sobrepeso* y el *número de episodios totales*.

Este estudio confirma la hipótesis nº 3 "El grado de afectación neurocognitiva dependerá de ciertas variables socio-demográficas, clínicas y terapéuticas en las personas que padecen TB".

5.5 Relación entre el funcionamiento psicosocial y otras variables de interés.

El **objetivo 4** era “Establecer la relación entre el funcionamiento psicosocial y una serie de variables socio-demográficas, clínicas y terapéuticas”.

Las *variables sociodemográficas* que se asocian a una **peor funcionalidad** (FAST total) son la *edad*, el *nivel educativo* premórbido medido en años de escolarización, la *situación laboral* y *reconocimiento de discapacidad*. El **deterioro funcional** (FAST >11) se asoció a *nivel educativo*, *situación laboral* y *reconocimiento de discapacidad*. El **deterioro propio de estadios avanzados** de enfermedad (FAST>35) se asoció a nivel educativo y situación laboral.

Estos resultados coinciden con los de la literatura (Murru et al., 2017). El funcionamiento psicosocial empeora con el aumento de edad (Delaloye et al., 2009; Sánchez-Moreno et al., 2009), lo cual es coherente en una enfermedad crónica como es el TB. Sin embargo, en nuestro estudio la edad solo se asocia a la funcionalidad medida de forma continua pero no al hecho de presentar, o no, deterioro de la misma. Es difícil interpretar este resultado. Tal vez sea porque otras variables tienen mayor

influencia que la edad en que se deteriore, o no, el funcionamiento psicosocial. Un menor nivel educacional premórbido se asocia a un peor funcionamiento psicosocial en nuestra muestra al igual que lo reportado previamente (González-Pinto et al., 2011; Murru et al., 2017), lo cual es lo esperable en una variable que, aún sin patología, ya se asocia intrínsecamente al nivel de funcionamiento psicosocial. Las demás asociaciones son consecuencias propias o reflejo de la disfunción psicosocial, como son una peor situación laboral, hecho documentado repetidamente (Mur et al., 2009), o poseer el reconocimiento legal de discapacidad.

El estilo de vida saludable, así como mantener un buen estado de salud (ausencia de comorbilidades médicas), influye en el funcionamiento psicosocial y no es diferente en las personas que padecen TB. De las *variables antropométricas* de este estudio, tener un mayor *perímetro abdominal* se asocia a un peor funcionamiento psicosocial. Esta variable, propuesta como uno de los criterios del síndrome metabólico, actualmente se incluye en los estudios sobre este tema. Mantener el peso en un rango normal y no elevado cada vez se muestra más en la literatura como un indicador de salud y se relaciona con la funcionalidad en el TB (Bond, Kunz, Torres, Lam, & Yatham, 2010; Cerimele & Katon, 2013; Crump, Sundquist, Winkleby, & Sundquist, 2013).

De las *variables clínicas*, el *tiempo de enfermedad*, la *historia de ideación suicida*, la *historia de intentos autolíticos* y la presencia de *comorbilidades médicas* se relacionan con un peor **funcionamiento psicosocial**. Igualmente, son estas variables, excepto el tiempo de evolución de enfermedad, las que se asocian a tener un **deterioro funcional**. La *historia de síntomas psicóticos*, un mayor *tiempo de evolución* de la enfermedad y la presencia de *comorbilidades médicas* se asoció al deterioro funcional propio de **estadios avanzados** de la enfermedad.

Estos resultados son coherentes con los datos aportados por la literatura. Numerosos artículos han señalado que ciertas variables de gravedad clínica se relacionan con una peor funcionalidad en los pacientes con TB (Malhi et al., 2007; Papakostas, 2014; Sánchez-Morla et al., 2009; Sánchez-Moreno et al., 2009; Shippee et al., 2011). El número de episodios mixtos previos, la presencia de síntomas depresivos subsindrómicos, el número de hospitalizaciones previas y la edad avanzada son las variables que mejor predicen la evolución funcional (Bonnin et al., 2010). De todas estas variables se consideran como mejores predictores de la evolución funcional los síntomas subsindrómicos depresivos y la alteración neurocognitiva (Gitlin & Miklowitz, 2017). En nuestra muestra sólo han mostrado una relación significativa el mayor *tiempo de evolución* de la

enfermedad y los antecedentes de *ideación suicida* o *intentos autolíticos*. En la literatura sobre suicidio y TB (Popovic et al., 2015; Schaffer et al., 2015) se refleja cómo la presencia de estos síntomas ejerce de sumatorio para la discapacidad funcional.

Que en nuestro estudio la historia de *síntomas psicóticos* solo se correlacionó de forma significativa con la disfunción psicosocial propia de los **estadios avanzados** sugeriría que la gravedad clínica de los episodios psicóticos en el TB no impide que se consiga una recuperación funcional en los estadios iniciales. Que no todos los indicadores de gravedad clínica se asocien con la funcionalidad puede parecer una limitación del estudio por no ser una muestra suficientemente grande. Sin embargo, la literatura ha mostrado asociación con estas variables en muestras de menor tamaño, lo que sugiere que aquellas muestras pudieran ser más tendentes a la gravedad clínica. La diferencia en los resultados podría deberse precisamente a la diferencia respecto a las muestras de la literatura, de servicios terciarios o superespecializados, ya que la muestra de este estudio es diferente en aquellas variables que denotan mayor gravedad clínica.

La funcionalidad no se relacionó con especificadores de curso clínico como *la polaridad predominante* o *el patrón estacional*. El hallazgo de que la polaridad predominante maníaca se asoció a un mayor tiempo de eutimia desde el último

episodio (Vidal-Rubio et al., 2018) nos hace reconsiderar, de nuevo, que la gravedad sintomática de los episodios no son tan determinantes como otros factores para la recuperación clínica, que es un paso previo necesario para la funcional (Tohen et al., 2000).

Los *síntomas depresivos subsindrómicos* se asocian con un mayor deterioro funcional, en las tres maneras de medida con la FAST analizadas. Aunque todos los pacientes de este estudio estaban en eutimia, la presencia de síntomas depresivos residuales se ha relacionado con un peor funcionamiento psicosocial en el TB (Altshuler et al., 2006; Murru et al., 2017; Pinho et al., 2016; Samalin et al., 2016; Sanchez-Moreno et al., 2018). Este resultado remarca la importancia para cualquier clínico que trata pacientes con TB del esfuerzo a realizar en el abordaje completo farmacológico y psicosocial para obtener una remisión clínica completa. El no conseguirla abocaría al paciente a una peor calidad de vida demostrada por la afectación en su funcionamiento psicosocial.

Respecto a las *variables de tratamiento*, nuestros resultados revelan que a mayor *número de psicofármacos* peor funcionamiento psicosocial, y mayor deterioro funcional. Además, la *monoterapia* con estabilizadores del ánimo se asoció con un mejor funcionamiento social y un menor deterioro

funcional. Estos resultados están en relación con que los pacientes con menor deterioro funcional tienen más probabilidad de recibir monoterapia seguramente porque tienen formas menos graves de enfermedad.

Estos resultados son similares a los encontrados por Martínez-Aran et al. (2007) que asociaron el número de psicofármacos al grupo de rendimiento funcional más bajo tras dividir una muestra de pacientes con TB en dos grupos según puntuaban en la GAF más o menos de 60. En este mismo estudio también se halló que los pacientes en monoterapia con litio tenían menor afectación funcional que aquellos tratados con politerapia. Al igual que estos autores, opinamos que no se puede establecer causalidad en esta relación, pues no podemos concluir que utilizar más psicofármacos empore la funcionalidad del paciente "per se" ya que se intentan combinaciones precisamente para subsanar una peor evolución de la enfermedad, especialmente en los casos más graves.

Históricamente ha sido el litio el estabilizador por excelencia en Europa en la segunda mitad del siglo XX. Por ello es el que mayor cantidad de literatura ha generado como tal. El hallazgo de que el grupo de pacientes en monoterapia, la gran mayoría de ellos con litio, tiene mejor funcionamiento psicosocial puede verse relacionado con lo referido en la literatura de que la mejor o peor respuesta al litio se relaciona con factores genéticos

(Amare et al., 2018; Papiol, Schulze, & Alda, 2018; Rybakowski, 2013).

En resumen, los resultados de este estudio sugieren que el funcionamiento psicosocial se asocia con la *edad*, la *situación laboral* y el *nivel educativo*, el *perímetro abdominal*, el *tiempo de evolución de la enfermedad*, la historia de *ideación suicida* o *intentos autolíticos*, la historia de *síntomas psicóticos*, las *comorbilidades médicas*, los *síntomas depresivos subsindrómicos* y el *número total de psicofármacos*. Estos resultados son consistentes con la literatura previa pero señalan una menor gravedad clínica de la muestra de este estudio.

Este estudio confirma por tanto la hipótesis nº 4 " El grado de afectación psicosocial dependerá de ciertas variables socio-demográficas, clínicas y terapéuticas en las personas que padecen TB".

5.6 Relación entre el consumo de recursos sanitarios y el deterioro cognitivo.

En este estudio no se halló relación del consumo de recursos sanitarios con el deterioro cognitivo (**objetivo nº 5**), ni en el tipo de recurso utilizado ni en el hecho de diferenciar la muestra según hace un consumo extra o no de recursos sanitarios. Sin embargo, al eliminar de la muestra los mayores de 55 años se halló correlación entre el número de consultas programadas durante el año anterior a la evaluación y presentar sospecha de deterioro cognitivo.

Hasta donde sabemos no se han publicado estudios respecto a esta cuestión. Aunque se sabe que la afectación cognitiva predice un deterioro funcional y que la pérdida de funcionalidad laboral supone un mayor coste de la enfermedad (Dean, Gerner, & Gerner, 2004), la relación entre el deterioro cognitivo y con la utilización de recursos sanitarios no ha sido establecida.

En el **subgrupo de menores de 56 años**, haber acudido a mayor número de CE programadas en el año anterior se asociaba a presentar deterioro cognitivo. Resulta complicado interpretar este resultado, sobre todo porque el consumo de recursos se contabilizó de forma retrospectiva. No obstante, este hallazgo puede tener que ver con varias razones. La explicación más

simple sería atribuir a una mayor inestabilidad clínica que justificara mayor número de consultas. Pero entonces cabría esperar también una relación con el número de CE no programadas o con el consumo “extra” de recursos, lo que no sucedió. Otra explicación podría ser que a los pacientes con mayor afectación cognitiva se tiende a programar un mayor número de CE, por ejemplo para facilitar la comprensión de las indicaciones médicas, o por la preocupación por más recurrencias. La exploración de estas hipótesis y de otras alternativas precisaría estudios prospectivos o longitudinales con objetivos dirigidos a resolver estas dudas, que el diseño de este estudio no permite responder.

En resumen, en el **subgrupo de edad de menores de 56** años, los sujetos con deterioro cognitivo tuvieron un mayor *número de CE programadas* en el año anterior que aquellos sin deterioro cognitivo.

Por tanto, **no se confirma la hipótesis nº 5** "La utilización de recursos sanitarios dependerá del grado de afectación neurocognitiva en las personas que padecen TB". Aunque hemos hallado alguna relación no la consideramos de suficiente entidad como para confirmar la hipótesis.

5.7 Relación entre el consumo de recursos sanitarios y el funcionamiento psicosocial

El **objetivo nº 6** era relacionar el nivel de consumo de recursos sanitarios con el grado de disfunción psicosocial. Los pacientes con TB que hicieron un consumo “extra” de recursos sanitarios en el año previo a la evaluación, tenían un peor funcionamiento psicosocial, y un mayor deterioro funcional.

La relación entre el funcionamiento psicosocial y el consumo de recursos sanitarios ya se ha señalado en la literatura, de una forma directa en el estudio paneuropeo EMBLEM (Montoya et al., 2007) o en el español MANACOR (Hidalgo-Mazzei et al., 2010) que también evalúan el funcionamiento psicosocial con la FAST. Sin embargo, estos estudios previos se refieren únicamente a la fase maníaca de la enfermedad, mientras que este estudio aporta información en un período de tiempo independientemente de las fases de la enfermedad y en eutimia. También se documentó la relación entre funcionalidad y consumo de recursos de forma indirecta cuando existen comorbilidades médicas (McIntyre et al., 2006). Por tanto, nuestros resultados son coincidentes con los estudios previos, aportando además que la relación del consumo de recursos sanitarios con el funcionamiento psicosocial se cumple también para la condición de deterioro funcional y se amplía a los períodos de eutimia.

En cambio, en este estudio el consumo de recursos sanitarios no correlacionó con el deterioro funcional propio de **estadios avanzados de la enfermedad**. Por un lado, la baja proporción de sujetos en este subgrupo (n=11) probablemente reduce la posibilidad de hallar significación estadística; por otro también se puede interpretar que el consumo de recursos no aumentaría de forma paralela al deterioro funcional y en estadios más avanzados incluso podría reducirse, bien por menor autonomía que impide el acceso a los recursos sanitarios, bien por mayor frecuencia a vivir en residencias etc. De nuevo, responder estas hipótesis precisaría estudios prospectivos o longitudinales con objetivos específicos, no planteados en este estudio.

Por otra parte, cuando el deterioro funcional es avanzado carecemos de recursos apropiados para favorecer la rehabilitación o recuperación funcional, al menos en nuestro Departamento de Salud. La literatura más actual invita a la reflexión de qué tipo de recursos serían los adecuados, sugiriendo programas de cuidados centrados en atención asertiva comunitaria para mejorar precisamente la funcionalidad de los pacientes crónicos con TB (Dieterich et al., 2017; Schöttle et al., 2018; Vanderlip et al., 2017). Lo que es obvio es que debe intentarse que la progresión del deterioro funcional sea la mínima posible. Si se establece la eficacia de los programas de rehabilitación funcional en estadios más iniciales de la

enfermedad (Bonnin et al., 2016) estos deberían implementarse en todos los departamentos de salud.

En resumen, los pacientes que hicieron un consumo “extra” de recursos sanitarios tenían un peor funcionamiento psicosocial, así como un mayor deterioro funcional.

Se confirma por tanto la hipótesis n° 6: " La utilización de recursos sanitarios se relaciona con el grado de funcionalidad de las personas que padecen TB".

5.8 Predicción de la funcionalidad según el funcionamiento neurocognitivo y otras variables de interés.

Establecer qué parte de la varianza del funcionamiento psicosocial se explica por el grado de afectación cognitiva de los pacientes con TB es el **objetivo nº 7** de esta tesis.

Antes de discutir sobre los resultados de los modelos de regresión estadística para analizar este objetivo, se comenta la relación entre el funcionamiento neurocognitivo y el psicosocial. Se detalló en resultados el análisis bivariante entre las puntuaciones del SCIP y la escala FAST. El deterioro cognitivo correlacionó con el funcionamiento psicosocial tanto de forma global como en la mayoría de áreas funcionales, excepto la laboral y la de manejo de finanzas. En el subgrupo de menor edad los resultados fueron los mismos, con el matiz que el área laboral se aproximaba a la significación estadística. La interpretación de este dato resulta difícil, aunque se intuye que pueda estar relacionada con que tener reconocida administrativamente la invalidez laboral equivale a la puntuación máxima en esta área funcional.

Estos resultados confirman que la disfunción cognitiva se relaciona con un peor funcionamiento psicosocial y son

consistentes con la literatura previa. Hacemos una mención especial a la literatura que establece una gradación de la disfunción psicosocial. Como primera aproximación, el estudio de Martínez-Aran et al. (2007) divide la muestra en dos grupos de funcionamiento alto y bajo, según puntúen más o menos de 60 en la GAF. Estos autores constatan que un peor funcionamiento se asocia con un peor funcionamiento cognitivo, sobre todo en la memoria verbal. El segundo abordaje del tema fue de Rosa et al (2015) que equipararon la puntuación de la escala FAST con los estadios clínicos de Kapczinski y determinaron un punto de corte en 36 en la FAST, viendo asociación con estadios avanzados (III y IV) de la enfermedad. Al revisar este artículo se decidió en este estudio el análisis de los resultados subdividiendo la muestra en el subgrupo de FAST >35, puntuaciones propias de estadios avanzados de enfermedad. Posteriormente volvimos a analizar los resultados, aunque solo de forma descriptiva, cuando se publica este mismo año el artículo que establece poder diferenciar la afectación funcional en grados nulo, leve, moderado y grave según puntos de corte de la FAST en 12, 20 y 40 (Bonnin et al., 2018).

Con respecto a establecer que parte de la varianza del funcionamiento psicosocial se explica por el grado de afectación cognitiva, se detalla a continuación la discusión de los resultados.

En primer lugar, para la **muestra total** del estudio, el deterioro cognitivo predice parte de la varianza (37%) del **funcionamiento psicosocial** (FAST total) y lo hace junto a la edad, el nivel educacional, el perímetro abdominal, los síntomas subdepresivos, el tiempo de evolución de enfermedad y el número total de psicofármacos. Cuando retiramos de la muestra a los pacientes de más de 55 años, es decir en el **subgrupo de menor edad**, la predicción de la varianza aumenta a un 50%.

Sin embargo, en un modelo de regresión logística con las mismas variables, el deterioro cognitivo no fue un predictor significativo del **deterioro funcional** ni del **deterioro propio de estadios avanzados** de la enfermedad.

De igual modo, en el modelo de regresión con las mismas variables, el **rango de deterioro**, no es un predictor significativo de la varianza del funcionamiento psicosocial.

El porcentaje de predicción de la varianza de la funcionalidad es similar al 36% encontrado en un estudio de seguimiento a cuatro años de pacientes con TB eutímicos en el que la sintomatología subdepresiva junto con el deterioro en la memoria verbal y las funciones ejecutivas fueron las variables predictoras de la funcionalidad a largo plazo (Bonnin et al., 2010). Este estudio, aunque longitudinal y con una muestra menor (n=32), es bastante similar al nuestro en variables estudiadas y en

utilizar la escala FAST para evaluar a funcionalidad. Por ello, nuestros resultado son consistentes con la literatura previa.

Nuestros resultados también son similares a la literatura en cuanto a la importancia que los síntomas subsindrómicos depresivos tienen tanto en el funcionamiento cognitivo como en el funcionamiento psicosocial (Altshuler et al., 2006; Iosifescu, 2012; Samalin et al., 2016).

En resumen, el deterioro cognitivo se asocia con un peor funcionamiento psicosocial así como con un deterioro funcional. Las áreas funcionales que correlacionan con el deterioro cognitivo son la de autonomía, la cognitiva, la de relaciones y la de ocio. El deterioro cognitivo no se relaciona con problemas en el manejo de finanzas ni en el área laboral.

El deterioro cognitivo predice el 37% de la varianza del funcionamiento psicosocial, junto a la edad, el nivel educativo, el perímetro abdominal, la situación laboral, los síntomas residuales depresivos, el tiempo de evolución de la enfermedad y el número de psicofármacos. En **menores de 56 años** estas mismas variables predicen hasta un 50 % de la varianza de la funcionalidad.

Estos resultados **confirman la hipótesis 6**: “Mayor disfunción cognitiva implicará mayor afectación funcional psicosocial en las personas que padecen TB.”

5.9 Limitaciones

La limitación principal de este estudio es la cautela con la que debemos interpretar los resultados de la evaluación cognitiva. Además de que no se compara con una muestra control, el instrumento utilizado, el SCIP-S, nos proporciona solamente una aproximación de sospecha clínica de afectación cognitiva. Su utilidad es que pueda cribarse a la población con probable deterioro cognitivo, para poder realizar una exploración neuropsicológica más completa y correcta en caso de precisarse. Recordemos sin embargo, que en el diseño del estudio se tuvo en cuenta precisamente utilizar una herramienta útil en la práctica clínica diaria que pudiera evaluar el funcionamiento cognitivo y que permitiera discriminar un probable deterioro cognitivo. Queda por conocer hasta qué edad sería fiable el SCIP-S como instrumento de cribado para el deterioro cognitivo, ya que a pesar de tener baremos de población para mayores de 55 años, científicamente solo está validado en pacientes psiquiátricos hasta los 55 años.

Otra limitación es que siendo un estudio transversal, observacional, es retrospectivo en la recogida de ciertos datos, los de consumo de recursos sanitarios en el año previo a la evaluación. A la hora de discutir los resultados solo podemos

asegurar que los pacientes que consumieron más o menos recursos durante el año anterior presentaban mejor o peor funcionamiento cognitivo o psicosocial en el momento de la evaluación. Para saber si el funcionamiento cognitivo o social predice el consumo de recursos sanitarios deberíamos realizar un estudio prospectivo.

En caso de futuros estudios la relación entre el consumo de recursos y la neurocognición debería estudiarse mediante baterías de pruebas neuropsicológicas y no solo con instrumentos de cribado como el SCIP.

Este es un estudio transversal con revisión retrospectiva de los datos de algunas de las variables clínicas, como es habitual. Aunque la doctoranda revisó todos los casos, solo en aquellos en los que pudo asegurar la fiabilidad de los datos, recogió el *número de episodios totales*. Cualquier clínico experimentado en el manejo de esta enfermedad sabe que en muchos casos delimitar el número de episodios no es posible, sobre todo en aquellos casos en que predomina la ciclación rápida, o episodios hipomaniacos previos al inicio del diagnóstico y seguimiento del paciente. Igualmente, en casos en que se mantengan síntomas depresivos subsindrómicos, delimitar en un momento transversal el número de episodio en la evolución longitudinal del paciente puede resultar difícil. Esta información se recogió preguntando al paciente o por los datos de la historia clínica. No fue posible en

algunos casos obtener el número concreto de episodios de cierta polaridad y, por tanto, los totales. Paralelamente a esta dificultad, no se recogió el dato de polaridad del primer episodio, precisamente por la dificultad en muchos casos de no disponer de certeza dado que no constaba en la historia clínica.

5.10 Aportaciones y ventajas del presente estudio.

1. **Representatividad de la muestra:** Es un estudio que se ha realizado "al pie" de la asistencia clínica diaria, centrando los esfuerzos en que *todos* los pacientes fueran invitados a participar para que la muestra fuera representativa del "mundo real". Se ha intentado con ello evitar los sesgos propios de muestras de dispositivos superespecializados o de los ensayos clínicos con las restricciones que comportan los criterios de exclusión.

2. Se ha podido confirmar que las personas con TB que realizan el seguimiento de su enfermedad en una USM presentan **características distintivas de las de las muestras de estudios realizados en centros superespecializados**. Concretamente la muestra reclutada en la USM de Alzira era de menor gravedad clínica, mayor edad y menor nivel educativo.

3. Este estudio demuestra que en la **práctica clínica diaria** podemos tener una evaluación neurocognitiva y funcional utilizando herramientas apropiadas breves: **SCIP-S y FAST** respectivamente.

4. El SCIP-S como instrumento de cribado de deterioro neurocognitivo debe utilizarse con cautela en los ancianos, pues tiende a dar "falsos positivos" en estas edades si se utilizan los

puntos de corte de las puntuaciones directas, por lo que es más adecuado utilizar las puntuaciones transformadas como los percentiles.

5. La eutimia de los sujetos participantes en este estudio fue cuidadosamente esperada y psicométricamente asegurada, que es la condición ideal para la evaluación neurocognitiva y funcional.

6. A pesar del bajo grado de intensidad de los síntomas depresivos subsindrómicos se ha obtenido significación estadística en su relación con el deterioro funcional, lo que es consistente con la evidencia disponible.

7. El amplio tipo y cantidad de variables estudiadas permite una valoración cuidadosa de cuáles son las predictoras del funcionamiento cognitivo y psicosocial, pues todas se tuvieron en cuenta en el análisis estadístico. Además esto aportó algunas innovaciones al conocimiento actual, como por ejemplo con las variables antropométricas.

8. El estudio de la relación de la funcionalidad y neurocognición con el consumo de recursos sanitarios es un terreno muy poco explorado en la literatura. Los resultados de este estudio deben considerarse preliminares pero pueden sentar las bases de futuros estudios, que deberían diseñarse de forma prospectiva.

5.11 Propuestas de investigación y líneas de futuro.

1. Utilizar el SCIP-s en subgrupos de pacientes con mayor edad y contrastar con grupo control mejorando la tipificación de este test.
2. Realizar estudios longitudinales en los que se pueda comprobar si al cambiar las variables que presentan asociación significativa con la funcionalidad, cambia con ellas la misma, pudiendo concluir causalidad en esta relación. Por tanto para establecer causalidad se deberían diseñar estudios prospectivos.
3. Incluir como parte del tratamiento el cuidado y rehabilitación cognitiva con programas específicos. Realizar estudios de la eficiencia de dichos programas evidenciando mejoras en la prevalencia del deterioro cognitivo en el TB.
4. Incluir como parte del tratamiento el cuidado y rehabilitación funcional con programas específicos. Realizar estudios de la eficiencia de dichos programas evidenciando mejoras en la prevalencia del deterioro funcional en el TB.
5. Explorar el impacto que el estigma social y autoestigma percibido pueda tener en la funcionalidad.

6. Diseñar estudios prospectivos que mejoren el conocimiento y la relación causal entre el consumo de recursos sanitarios y el funcionamiento neurocognitivo y/o psicosocial.

6. CONCLUSIONES

1. Aproximadamente la mitad de las personas en seguimiento en una unidad de salud mental que padecen Trastorno Bipolar presentan, en estado de eutimia, alteraciones neurocognitivas respecto a los patrones de normalidad según su edad y nivel educativo, con un perfil similar al relatado en la literatura previa, aunque con menor afectación en los dominios de aprendizaje verbal y velocidad psicomotora.

2. La mayoría de personas que padecen Trastorno Bipolar en seguimiento en una unidad de salud mental presentan alguna alteración en su funcionamiento psicosocial, comportando deterioro funcional en más de la mitad de los casos, pero con un grado de severidad menor que el que presentan muestras de centros terciarios o superespecializados. La disfunción se da en las áreas de cognición, autonomía y laboral, manteniéndose una funcionalidad adecuada en las áreas de ocio, finanzas y relaciones interpersonales.

3. En las personas que padecen Trastorno Bipolar en seguimiento en una unidad de salud mental, el deterioro cognitivo durante la eutimia se asocia con la historia de síntomas psicóticos, con el número total de psicofármacos prescritos, con la gravedad clínica y con el funcionamiento psicosocial. En los menores de 56 años, subgrupo de edad en el que la sospecha de deterioro cognitivo es más fiable con la escala utilizada, se añade la asociación con el sobrepeso y el número de episodios totales.

4. En las personas que padecen Trastorno Bipolar en seguimiento en una unidad de salud mental, el funcionamiento psicosocial durante la eutimia se asocia con la edad, la situación laboral y el nivel educativo, el perímetro abdominal, el tiempo de evolución de la enfermedad, la historia de ideación suicida o intentos autolíticos, la historia de síntomas psicóticos, las comorbilidades médicas, los síntomas depresivos subsindrómicos y el número total de psicofármacos.

5. No se ha podido establecer una relación entre el consumo de recursos sanitarios en el año previo con el estado cognitivo evaluado con SCIP-S en el conjunto de personas que padecen Trastorno Bipolar en seguimiento en una unidad de salud mental.

6. Las personas que padecen Trastorno Bipolar en seguimiento en una unidad de salud mental y presentan deterioro funcional hicieron un mayor consumo “extra” de recursos sanitarios en el año previo.

7. En las personas que padecen Trastorno Bipolar y realizan seguimiento en una unidad de salud mental, el deterioro cognitivo se asocia con un peor funcionamiento psicosocial y con un deterioro funcional. Las áreas funcionales que correlacionan con el deterioro cognitivo son la de autonomía, la cognitiva, la de relaciones y la de ocio.

8. En las personas que padecen TB en seguimiento en una unidad de salud mental, el deterioro cognitivo junto a la edad, el nivel educacional, el perímetro abdominal, los síntomas subdepresivos, el tiempo de evolución de enfermedad, y el número total de psicofármacos predicen el 37% de la varianza del funcionamiento psicosocial. En menores de 56 años estas mismas variables predicen hasta un 50 % de la varianza de la funcionalidad.

9. Las estrategias encaminadas a potenciar hábitos de vida saludables evitando sobrepeso o problemas de salud física, y tratamientos que eviten polifarmacia, a la vez que erradiquen síntomas residuales depresivos, pueden frenar la pérdida de funcionalidad en las personas con trastorno bipolar. Puede ayudar en este sentido que se inserten programas de rehabilitación cognitiva en su seguimiento terapéutico en una Unidad de Salud Mental.

7. BIBLIOGRAFIA

- Altamura, A. C., Buoli, M., Cesana, B., Dell'Osso, B., Tacchini, G., Albert, U., ... Sacchetti, E. (2017). Socio-demographic and clinical characterization of patients with Bipolar Disorder I vs II: a Nationwide Italian Study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1007/s00406-017-0791-0>
- Altshuler, L. L., Post, R. M., Black, D. O., Keck, P. E., Nolen, W. A., Frye, M. A., ... Mintz, J. (2006). Subsyndromal Depressive Symptoms Are Associated With Functional Impairment in Patients With Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(10), 1551–1560.
<https://doi.org/10.4088/JCP.v67n1009>
- Amare, A. T., Schubert, K. O., Hou, L., Clark, S. R., Papiol, S., Heilbronner, U., ... Baune, B. T. (2018). Association of polygenic score for schizophrenia and HLA antigen and inflammation genes with response to lithium in bipolar affective disorder: A genome-wide association study. *JAMA Psychiatry*, 75(1).
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3433>
- American Psychiatric Association. (1988). *DSM-III-R : manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Masson, S.A.
- Aminoff, S. R., Hellvin, T., Lagerberg, T. V., Berg, A. O., Andreassen, O. A., & Melle, I. (2013). Neurocognitive

- features in subgroups of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/bdi.12061>
- Anaya, C., Torrent, C., Caballero, F. F., Vieta, E., Bonnin, C. D. M., & Ayuso-Mateos, J. L. (2015). Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/acps.12535>
- Antila, M., Tuulio-Henriksson, A., Kieseppä, T., Soronen, P., Palo, O. M., Paunio, T., ... Lönnqvist, J. (2007). Heritability of cognitive functions in families with bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144B(6), 802–808. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30538>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2007). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38(6), 771–785. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001675>
- Baez, S., Herrera, E., Villarin, L., Theil, D., Gonzalez-Gadea, M. L., Gomez, P., ... Ibañez, A. M. (2013). Contextual social cognition impairments in schizophrenia and bipolar disorder. *PloS One*, 8(3), e57664. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057664>
- Bakkour, N., Samp, J., Akhras, K., El Hammi, E., Soussi, I.,

- Zahra, F., ... Toumi, M. (2014). Systematic review of appropriate cognitive assessment instruments used in clinical trials of schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 216(3), 291–302. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.02.014>
- Balanzá-Martínez, V., Rubio, C., Selva-Vera, G., Martínez-Aran, A., Sánchez-Moreno, J., Salazar-Fraile, J., ... Tabarés-Seisdedos, R. (2008). Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(8), 1426–1438. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.05.019>
- Balanzá-martínez, V., Selva, G., Martínez-arán, A., Prickaerts, J., Salazar, J., González-pinto, A., ... Tabarés-seisdedos, R. (2010). Neurocognition in bipolar disorders — A closer look at comorbidities and medications. *European Journal of Pharmacology*, 626(1), 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.10.018>
- Bauer, I. E., Wu, M. J., Frazier, T. W., Mwangi, B., Spiker, D., Zunta-Soares, G. B., & Soares, J. C. (2016). Neurocognitive functioning in individuals with bipolar disorder and their healthy siblings: A preliminary study. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.026>

- Baune, B. T., Li, X., & Beblo, T. (2013). Short- and long-term relationships between neurocognitive performance and general function in bipolar disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *35*(7), 759–774.
<https://doi.org/10.1080/13803395.2013.824071>
- Belgaied, W., Samp, J., Vimont, A., Rémuzat, C., Aballéa, S., El, E., ... Paradin, G. (2014). Routine clinical assessment of cognitive functioning in schizophrenia , major depressive disorder , and bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, *24*(1), 133–141.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.11.001>
- Belizario, G. O., Gigante, A. D., de Almeida Rocca, C. C., & Lafer, B. (2017). Cognitive impairments and predominant polarity in bipolar disorder: a cross-sectional study. *International Journal of Bipolar Disorders*, *5*(1), 15.
<https://doi.org/10.1186/s40345-017-0085-5>
- Benazzi, F. (2007). Bipolar II disorder : epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*, *21*(9), 727–740. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17696573>
- Berk, M., Hallam, K. T., & McGorry, P. D. (2007). The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *Journal of Affective Disorders*, *100*(1–3), 279–281.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.007>
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M.,

- Giorlando, F., Maes, M., ... Malhi, G. S. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 804–817. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.001>
- Besga, A., Gonzalez, I., Echeburua, E., Savio, A., Ayerdi, B., Chyzyk, D., ... Gonzalez-Pinto, A. M. (2015). Discrimination between Alzheimer's Disease and Late Onset Bipolar Disorder Using Multivariate Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 231. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00231>
- Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Ré, R., Ballesteros, J., Ibarra, N., & Grupo de Validacion en Espanol de Escalas Psicometricas. (2003). [A comparative psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the Hamilton Depression Rating Scale]. *Medicina Clinica*, 120(18), 693–700. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(03\)73814-7](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(03)73814-7)
- Bodnar, A., Andrzejewska, M., & Rybakowski, J. [Disturbances of social cognition in schizophrenia and bipolar disorder--similarities and differences]. *Psychiatria Polska*, 48(3), 515–526. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25204097>
- Bond, D. J., Kunz, M., Torres, I. J., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2010). The association of weight gain with mood

symptoms and functional outcomes following a first manic episode: prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Bipolar Disorders*, 12(6), 616–626.

<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00855.x>

Bond, D. J., Torres, I. J., Lee, S. S., Kozicky, J.-M., Silveira, L. E., Dhanoa, T., ... Yatham, L. N. (2017). Lower cognitive functioning as a predictor of weight gain in bipolar disorder: a 12-month study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(3), 239–249.

<https://doi.org/10.1111/acps.12674>

Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Valentí, M., Solé, B., Jiménez, E., ... Rosa, A. R. (2018). Thresholds for severity, remission and recovery using the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 240, 57–62.

<https://doi.org/10.1016/J.JAD.2018.07.045>

Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., ... Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 121(1–2), 156–160.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.014>

Bonnín, C. M., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Solé, B., Reinares, M., Rosa, A. R., ... Torrent, C. (2012).

Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 650–659.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.012>

Bonnin, C. M., Torrent, C., Arango, C., Amann, B. L., Solé, B., González-Pinto, A., ... Martínez-Arán, A. (2016).

Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 208(1), 87–93. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.162123>

Bonnín, C. M., Torrent, C., Goikolea, J. M., Reinares, M., Solé, B., Valentí, M., ... Vieta, E. (2014). The impact of repeated manic episodes and executive dysfunction on work adjustment in bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(3).

<https://doi.org/10.1007/s00406-013-0431-2>

Bonnin, C. M., Torrent, C., Vieta, E., & Martínez-Arán, A.

(2014). Restoring functioning in bipolar disorder: functional remediation. *Harvard Review of Psychiatry*, 22(6). <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000062>

Bora, E. (2016). Differences in cognitive impairment between schizophrenia and bipolar disorder: Considering the role of heterogeneity. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 70(10), 424–433. <https://doi.org/10.1111/pcn.12410>

Bora, E., & Özerdem, A. (2017). Meta-analysis of longitudinal

studies of cognition in bipolar disorder: comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 47(16), 2753–2766.

<https://doi.org/10.1017/S0033291717001490>

Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1–2), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>

Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Cognitive impairment in affective psychoses: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 112–125. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp093>

Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., & Berk, M. (2011). Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(3), 165–174. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01638.x>

Borkowski, J. G., Benton, A. L., & Spreen, O. (1967). Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*, 5(2), 135–140. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(67\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(67)90015-2)

Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., ... Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 149–162.

<https://doi.org/10.1111/acps.12133>

- Bourne, C., Bilderbeck, A., Drennan, R., Atkinson, L., Price, J., Geddes, J. R., & Goodwin, G. M. (2015). Verbal learning impairment in euthymic bipolar disorder: BDI v BDII. *Journal of Affective Disorders, 182*, 95–100.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.021>
- Bowie, C. R., Gupta, M., & Holshausen, K. (2013). Cognitive remediation therapy for mood disorders: rationale, early evidence, and future directions. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie, 58*(6), 319–325. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23768259>
- Bulloch, A. G., Currie, S., Guyn, L., Williams, J. V, Lavorato, D. H., & Patten, S. B. (2011). Estimates of the treated prevalence of bipolar disorders by mental health services in the general population: comparison of results from administrative and health survey data. *Chronic Diseases and Injuries in Canada, 31*(3), 129–134. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21733350>
- 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. *Psychological Medicine, 44*(14), 3083–3096.
<https://doi.org/10.1017/S0033291714000439>

- Busner, J., & Targum, S. D. (2007). The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont (Pa. : Township))*, *4*(7), 28–37. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20526405>
- Caletti, E., Paoli, R. A., Fiorentini, A., Cigliobianco, M., Zugno, E., Serati, M., ... Altamura, A. C. (2013). Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 661. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00661>
- Calkin, C., van de Velde, C., Růžicková, M., Slaney, C., Garnham, J., Hajek, T., ... Alda, M. (2009). Can body mass index help predict outcome in patients with bipolar disorder? *Bipolar Disorders*, *11*(6), 650–656. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00730.x>
- Cardoso, T., Bauer, I. E., Meyer, T. D., Kapczinski, F., & Soares, J. C. (2015). Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Current Psychiatry Reports*, *17*(9), 75. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0605-x>
- Cerimele, J. M., & Katon, W. J. (2013). Associations between health risk behaviors and symptoms of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. *General Hospital Psychiatry*, *35*(1), 16–22.

<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2012.08.001>

Clemente, A. S., Diniz, B. S., Nicolato, R., Kapczinski, F. P., Soares, J. C., Firmo, J. O., & Castro-Costa, É. (2015). Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *37*(ahead), 00–00. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1693>

Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I., & Sánchez-Moreno, J. (2006). Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *93*(1–3), 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.01.032>

Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Garcia-Garcia, M., Reinares, M., Torrent, C., ... Salamero, M. (2002). [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Medicina Clinica*, *119*(10), 366–371. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12372167>

Correa-Ghisays, P., Balanzá-Martínez, V., Selva-Vera, G., Vila-Francés, J., Soria-Olivas, E., Vivas-Lalinde, J., ... Tabarés-Seisdedos, R. (2017). Manual motor speed dysfunction as a neurocognitive endophenotype in euthymic bipolar disorder patients and their healthy relatives. Evidence from a 5-year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, *215*, 156–162. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2017.03.041>

- Cosci, F., & Fava, G. A. (2013). Staging of Mental Disorders: Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82(1), 20–34. <https://doi.org/10.1159/000342243>
- Criado-Álvarez, J. J., Domper Tornil, J. A., & de la Rosa Rodríguez, G. (2000). Estimación de la pftevalencia de trastornos bipolares tipo 1 en españa a través del consumo de carbonato de litio. *Rev Esp Salud Pública*, 274, 131–138.
- Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., & Sundquist, J. (2013). Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*, 70(9). <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>
- Cuesta, M. J., Pino, O., Guilera, G., Rojo, J. E., Gómez-benito, J., Purdon, S. E., ... Rejas, J. (2011). Brief cognitive assessment instruments in schizophrenia and bipolar patients , and healthy control subjects : A comparison study between the Brief Cognitive Assessment Tool for Schizophrenia (B-CATS) and the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry. *Schizophrenia Research*, 130(1–3), 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.05.020>
- Cullen, B., Ward, J., Graham, N. A., Deary, I. J., Pell, J. P., Smith, D. J., & Evans, J. J. (2016). Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 205(2016), 165–181.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.063>

- Cusi, A. M., Macqueen, G. M., & McKinnon, M. C. (2012). Patients with bipolar disorder show impaired performance on complex tests of social cognition. *Psychiatry Research*, *200*(2–3), 258–264.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.06.021>
- De Dios, C., Ezquiaga, E., Garcia, A., Soler, B., & Vieta, E. (2010). Time spent with symptoms in a cohort of bipolar disorder outpatients in Spain: a prospective, 18-month follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, *125*(1–3), 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.12.006>
- Dean, B. B., Gerner, D., & Gerner, R. H. (2004). A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Current Medical Research and Opinion*, *20*(2), 139–154. <https://doi.org/10.1185/030079903125002801>
- Delaloye, C., Moy, G., Baudois, S., de Bilbao, F., Remund, C. D., Hofer, F., ... Giannakopoulos, P. (2009). Cognitive features in euthymic bipolar patients in old age. *Bipolar Disorders*, *11*(7), 735–743. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00741.x>
- Depp, C. A., Mausbach, B. T., Harmell, A. L., Savla, G. N., Bowie, C. R., Harvey, P. D., & Patterson, T. L. (2012). Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar*

Disorders, 14(3), 217–226. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01011.x>

Dias, V., Balanza-Martinez, V., Soeiro-de-Souza, M.G., Moreno, R.A., Figueira, M.L., Machado-Vieira, R., Vieta, E. (2012). Clinical overview Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition : a critical overview. *Acta Psychiatr Scand*, 126, 315–331. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01910.x>

Dieterich, M., Irving, C. B., Bergman, H., Khokhar, M. A., Park, B., & Marshall, M. (2017). Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD007906. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007906.pub3>

Donohoe, G., Duignan, A., Hargreaves, A., Morris, D. W., Rose, E., Robertson, D., ... Corvin, A. (2012). Social cognition in bipolar disorder versus schizophrenia: comparability in mental state decoding deficits. *Bipolar Disorders*, 14(7), 743–748. <https://doi.org/10.1111/bdi.12011>

Durden, E., Bagalman, E., Muser, E., Choi, J., Crivera, C., Dirani, R., ... Haskins, J. (2010). Characteristics, healthcare utilization and costs of bipolar disorder type I patients with and without frequent psychiatric intervention in a Medicaid population. *J Med Econ*, 6998(February 2016), 12–13. <https://doi.org/10.3111/13696998.2010.531828>.

- Ekman, M., Granström, O., Omérov, S., Jacob, J., & Landén, M. (2013). The societal cost of bipolar disorder in Sweden. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *48*(10), 1601–1610. <https://doi.org/10.1007/s00127-013-0724-9>
- Ferrari, A. J., Stockings, E., Khoo, J.-P., Erskine, H. E., Degenhardt, L., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2016). The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disorders*, *18*(5), 440–450. <https://doi.org/10.1111/bdi.12423>
- Frye, M. A., Calabrese, J. R., Reed, M. L., Wagner, K. D., Lewis, L., McNulty, J., & Hirschfeld, R. M. A. (2005). Use of health care services among persons who screen positive for bipolar disorder. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, *56*(12), 1529–1533. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.56.12.1529>
- Gildengers, A. G., Butters, M. A., Chisholm, D., Rogers, J. C., Holm, M. B., Bhalla, R. K., ... Mulsant, B. H. (2007). Cognitive Functioning and Instrumental Activities of Daily Living in Late-Life Bipolar Disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *15*(2), 174–179. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31802dd367>
- Gitlin, M. J., & Miklowitz, D. J. (2017). The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment. *Journal of*

Affective Disorders.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.021>

- Goi, P. D., Bücker, J., Vianna-Sulzbach, M., Rosa, A. R., Grande, I., Chendo, I., ... Massuda, R. (2015). Pharmacological treatment and staging in bipolar disorder: evidence from clinical practice. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 37(2), 121–125. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1554>
- Gómez-Benito, J., Guilera, G., Pino, Ó., Rojo, E., Tabarés-Seisdedos, R., Safont, G., ... Vieta, E. (2013). The screen for cognitive impairment in psychiatry : diagnostic-specific standardization in psychiatric ill patients.
- González-Ortega, I., Rosa, A., Alberich, S., Barbeito, S., Vega, P., Echeburúa, E., ... González-Pinto, A. (2010). Validation and Use of the Functioning Assessment Short Test in First Psychotic Episodes. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(11), 836–840. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181f97bf9>
- González-Pinto, A., Barbeito, S., Alonso, M., Alberich, S., Haidar, M. K., Vieta, E., ... López, P. (2011). Poor Long-Term Prognosis in Mixed Bipolar Patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(05), 671–676. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05483yel>
- Gottesman, I. I., & FRCPsych Todd Gould, H. D. (2003). *Reviews and Overviews The Endophenotype Concept in*

Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. Am J Psychiatry (Vol. 160). Retrieved from <http://ajp.psychiatryonline.org>

- Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Sole, B., Jimenez, E., Torrent, C., Bonnin, C. M., ... Martinez-Aran, A. (2017). High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *Journal of Affective Disorders*, 208, 621–627. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.012>
- Guilera, G., Gómez-Benito, J., Pino, Ó., Rojo, E., Vieta, E., Cuesta, M. J., ... Rejas, J. (2015). Disability in bipolar disorder: The 36-item World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Journal of Affective Disorders*, 174. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.028>
- Guilera, G., Pino, O., Rojo, J. E., Vieta, E., Tabarés-Seisdedos, R., Segarra, N., ... Rejas, J. (2009). Clinical usefulness of the screen for cognitive impairment in psychiatry (SCIP-S) scale in patients with type I bipolar disorder. *Health and Quality of Life Outcomes*, 7, 1–10. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-7-28>
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23, 56–62. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=495331&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Haskins, J. T., Macfadden, W., Turner, N., Crivera, C., Dirani,

- R., Alphas, L., ... Burchett, B. (2010). Clinical characteristics and resource utilization of patients with bipolar disorder who have frequent psychiatric interventions. *J Med Econ*, *13*(3), 552–558.
<https://doi.org/10.3111/13696998.2010.511064>
- Hidalgo-Mazzei, D., Undurraga, J., Reinares, M., Bonnín, C. del M., Sáez, C., Mur, M., ... Vieta, E. (2015). Los costos y consumo de recursos sanitarios asociados a episodios maníacos en la práctica clínica diaria: el estudio MANACOR. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, *8*(2).
<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.01.003>
- Hirschfeld, R. M. A., Williams, J. B. W., Spitzer, R. L., Calabrese, J. R., Flynn, L., Keck, P. E., ... Zajecka, J. (2000). Development and Validation of a Screening Instrument for Bipolar Spectrum Disorder: The Mood Disorder Questionnaire. *American Journal of Psychiatry*, *157*(11), 1873–1875.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.11.1873>
- Hothorn, T., Hornik, K., van de Wiel, M. A., & Zeileis, A. (2006). A Lego System for Conditional Inference. *The American Statistician*, *60*(3), 257–263.
<https://doi.org/10.1198/000313006X118430>
- Hubenak, J., Tuma, I., & Bazant, J. (2015). Association of arterial hypertension and cognitive impairment in euthymic bipolar disorder. *Neuro Endocrinology Letters*, *36*(3), 294–

300. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26313398>

- Huxley, N., & Baldessarini, R. J. (2007). Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, 9(1–2), 183–196. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00430.x>
- Iosifescu, D. V. (2012). The relation between mood, cognition and psychosocial functioning in psychiatric disorders. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22 Suppl 3, S499-504. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.08.002>
- Jaeger, J., Berns, S., Loftus, S., Gonzalez, C., & Czobor, P. (2007). Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 9(1–2), 93–102. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00427.x>
- Jensen, J. H., Støttrup, M. M., Nayberg, E., Knorr, U., Ullum, H., Purdon, S. E., ... Miskowiak, K. W. (2015). Optimising screening for cognitive dysfunction in bipolar disorder: Validation and evaluation of objective and subjective tools. *Journal of Affective Disorders*, 187, 10–19. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2015.07.039>
- Jin, H., & McCrone, P. (2015). Cost-of-illness studies for

bipolar disorder: systematic review of international studies.

Pharmacoeconomics, 33(4), 341–353.

<https://doi.org/10.1007/s40273-014-0250-y>

Kapczinski, F., Dias, V. V., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B. N.,

Grassi-Oliveira, R., Colom, F., & Berk, M. (2009a).

Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(7), 957–966. <https://doi.org/10.1586/ern.09.31>

Kapczinski, F., Dias, V. V., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B. N.,

Grassi-Oliveira, R., Colom, F., & Berk, M. (2009b).

Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(7), 957–966. <https://doi.org/10.1586/ern.09.31>

Kapczinski, F., Magalhães, P. V. S., Balanzá-Martinez, V., Dias,

V. V., Frangou, S., Gama, C. S., ... Berk, M. (2014).

Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(5), 354–363.

<https://doi.org/10.1111/acps.12305>

Kapczinski, N. S., Mwangi, B., Cassidy, R. M., Librenza-

Garcia, D., Bermudez, M. B., Kauer-Sant'anna, M., ...

Passos, I. C. (2017). Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17(3), 277–285.

<https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1240615>

- Keefe, R. S. E., Fox, K. H., Davis, V. G., Kennel, C., Walker, T. M., Burdick, K. E., & Harvey, P. D. (2014). The Brief Assessment of Cognition In Affective Disorders (BAC-A): performance of patients with bipolar depression and healthy controls. *Journal of Affective Disorders, 166*, 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.002>
- Kessler, U., Schoeyen, H. K., Andreassen, O. A., Eide, G. E., Hammar, Å., Malt, U. F., ... Vaaler, A. E. (2013). Neurocognitive profiles in treatment-resistant bipolar I and bipolar II disorder depression. *BMC Psychiatry, 13*, 105. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-105>
- Kleine-Budde, K., Touil, E., Moock, J., Bramesfeld, A., Kawohl, W., & Rössler, W. (2014). Cost of illness for bipolar disorder: a systematic review of the economic burden. *Bipolar Disorders, 16*(4), 337–353. <https://doi.org/10.1111/bdi.12165>
- Kleinman, L., Lowin, A., Flood, E., Gandhi, G., Edgell, E., & Revicki, D. (2003). Costs of bipolar disorder. *Pharmacoeconomics, 21*(9), 601–622. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807364>
- Lackner, N., Bengesser, S. A., Birner, A., Painold, A., Fellendorf, F. T., Platzer, M., ... Reininghaus, E. Z. (2015). Abdominal obesity is associated with impaired cognitive function in euthymic bipolar individuals. *The World Journal of Biological Psychiatry, 1*–12.

<https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1046917>

- Lahera, G., Benito, A., Montes, J. M., Fernández-Liria, A., Olbert, C. M., & Penn, D. L. (2013). Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, 146*(1), 132–136. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.032>
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Naismith, S. L., Lagopoulos, J., Jones, A., Scott, J., ... Hickie, I. B. (2015). Neuropsychological and functional outcomes in recent-onset major depression, bipolar disorder and schizophrenia-spectrum disorders: a longitudinal cohort study. *Translational Psychiatry, 5*, e555. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.50>
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Scott, J., Redoblado-Hodge, M. A., Naismith, S. L., Lagopoulos, J., ... Hickie, I. B. (2014). A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. *Journal of Psychiatric Research, 57*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.06.019>
- Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., & Öngür, D. (2011). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological Medicine, 41*(02), 225–241. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001042>
- Lewandowski, K. E., Sperry, S. H., Cohen, B. M., & Ongür, D. (2014). Cognitive variability in psychotic disorders: a

cross-diagnostic cluster analysis. *Psychological Medicine*, 44(15), 3239–3248.

<https://doi.org/10.1017/S0033291714000774>

López-Ibor Aliño, J. J., Valdés Miyar, M., & American Psychiatric Association. (2002). *DSM-IV-TR : manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Masson.

López-Jaramillo, C., Lopera-Vásquez, J., Gallo, A., Ospina-Duque, J., Bell, V., Torrent, C., ... Vieta, E. (2010). Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disorders*, 12(5), 557–567.

<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00835.x>

López-Jaramillo, C., Vargas, C., Díaz-Zuluaga, A. M., Palacio, J. D., Castrillón, G., Bearden, C., & Vieta, E. (2017). Increased hippocampal, thalamus and amygdala volume in long-term lithium-treated bipolar I disorder patients compared with unmedicated patients and healthy subjects. *Bipolar Disorders*, 19(1), 41–49.

<https://doi.org/10.1111/bdi.12467>

Malhi, G. S., Ivanovski, B., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P. B., Vieta, E., & Sachdev, P. (2007). Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders*, 9(1–2), 114–125. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00324.x>

- Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders*, *13*(4), 334–342. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x>
- Martinez-Aran, A., Torrent, C., Tabares-Seisdedos, R., Salamero, M., Daban, C., Balanza-Martinez, V., ... Vieta, E. (2008). Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(2), 233–239. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18232725>
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J., Salamero, M., ... Ayuso-Mateos, J. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders*, *9*(1–2), 103–113. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x>
- Martino, D. J., Strejilevich, S. A., Marengo, E., Ibañez, A., Scápola, M., & Igoa, A. (2014a). Toward the identification of neurocognitive subtypes in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *167*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.059>
- Martino, D. J., Strejilevich, S. A., Marengo, E., Ibañez, A., Scápola, M., & Igoa, A. (2014b). Toward the identification of neurocognitive subtypes in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *167*(2014),

118–124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.059>

Marwaha, S., Durrani, A., & Singh, S. (2013). Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *128*(3), 179–193. <https://doi.org/10.1111/acps.12087>

McGorry, P. D., Hickie, I. B., Yung, A. R., Pantelis, C., & Jackson, H. J. (2006). Clinical Staging of Psychiatric Disorders: A Heuristic Framework for Choosing Earlier, Safer and more Effective Interventions. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *40*(8), 616–622. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2006.01860.x>

McIntyre, R. S., Konarski, J. Z., Soczynska, J. K., Wilkins, K., Panjwani, G., Bouffard, B., ... Kennedy, S. H. (2006). Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, *57*(8), 1140–1144. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.57.8.1140>

Merikangas, A. K., Cui, L., Calkins, M. E., Moore, T. M., Gur, R. C., Gur, R. E., & Merikangas, K. R. (2017). Neurocognitive performance as an endophenotype for mood disorder subgroups. *Journal of Affective Disorders*, *215*, 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.021>

Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ... Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental

health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241–251.

<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>

Miskowiak, K. W., Burdick, K. E., Martinez-Aran, A., Bonnin, C. M., Bowie, C. R., Carvalho, A. F., ... Vieta, E. (2017). Methodological recommendations for cognition trials in bipolar disorder by the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force. *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/bdi.12534>

Miskowiak, K. W., Burdick, K. E., Martinez-Aran, A., Bonnin, C. M., Bowie, C. R., Carvalho, A. F., ... Vieta, E. (2018). Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/bdi.12595>

Mondin, T. C., Cardoso, T. de A., Souza, L. D. de M., Jansen, K., da Silva Magalhães, P. V., Kapczinski, F., & da Silva, R. A. (2017). Mood disorders and biological rhythms in young adults: A large population-based study. *Journal of Psychiatric Research*, 84, 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.030>

Montoya, A., Gilaberte, I., Costi, M., Pérez Sánchez-Toledo, J., González-Pinto, A., Haro, J.M., Comes, M., Vieta, E. (2007). El trastorno bipolar en España: Estado funcional y

consumo de recursos según la muestra española del estudio observacional paneuropeo EMBLEM. *VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría*, Vol. XVIII, 13–19.

- Mora, E., Portella, M. J., Forcada, I., Vieta, E., & Mur, M. (2013). Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychological Medicine*, 43(06), 1187–1196. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001948>
- Mora, E., Portella, M. J., Martinez-Alonso, M., Teres, M., Forcada, I., Vieta, E., & Mur, M. (2017). The Impact of Obesity on Cognitive Functioning in Euthymic Bipolar Patients: A Cross-Sectional and Longitudinal Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(8), e924–e932. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m10968>
- Moreira, A. L. R., Van Meter, A., Genzlinger, J., & Youngstrom, E. A. (2017). Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Adult Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(9), e1259–e1269. <https://doi.org/10.4088/JCP.16r11165>
- Mur, M., Portella, M. J., Martinez-Aran, A., Pifarre, J., & Vieta, E. (2009). Influence of Clinical and Neuropsychological Variables on the Psychosocial and Occupational Outcome of Remitted Bipolar Patients. *Psychopathology*, 42(3), 148–156. <https://doi.org/10.1159/000207456>

- Mur, M., Portella, M. J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., & Vieta, E. (2008). Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(5), 712–719. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435565>
- Murru, A., Pacchiarotti, I., Verdolini, N., Reinares, M., Torrent, C., Geoffroy, P.-A., ... Samalin, L. (2017). Modifiable and non-modifiable factors associated with functional impairment during the inter-episodic periods of bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0811-0>
- Papakostas, G. I. (2014). Cognitive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder and Their Implications for Clinical Practice. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *75*(01), 8–14. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08710>
- Papiol, S., Schulze, T., & Alda, M. (2018). Genetics of Lithium Response in Bipolar Disorder. *Pharmacopsychiatry*, *51*(05), 206–211. <https://doi.org/10.1055/a-0590-4992>
- Passos, I. C., Mwangi, B., Vieta, E., Berk, M., & Kapczinski, F. (2016). Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/acps.12581>
- Pedersen, C. B., Mors, O., Bertelsen, A., Waltoft, B. L., Agerbo, E., McGrath, J. J., ... Eaton, W. W. (2014). A

comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry*, *71*(5), 573–581.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.16>

Pinho, M., Sehmbi, M., Cudney, L. E., Kauer-Sant'anna, M., Magalhães, P. V., Reinares, M., ... Rosa, A. R. (2016). The association between biological rhythms, depression, and functioning in bipolar disorder: A large multi-center study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *133*(2).

<https://doi.org/10.1111/acps.12442>

Pino, O., Guilera, G., Rojo, J. E., G.-B., & J. y Purdon, S. E. (2014). *SCIP-S, Screening del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría*. (TEA Ediciones, Ed.). Madrid. Retrieved from file:///E:/tesis/actual818/Manual_SCIP-S_web.pdf

Pino, Ó., Guilera, G., Gómez, J., Rojo, J. E., & Vallejo, J. (2006). Escala breve para evaluar el deterioro cognitivo en pacientes psiquiátricos, *18*, 447–452.

Pino, O., Guilera, G., Rojo, J. E., Gómez-Benito, J., Bernardo, M., Crespo-Facorro, B., ... Rejas, J. (2008). Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *99*(1–3), 139–148.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.09.012>

- Poletti, S., Bollettini, I., Mazza, E., Locatelli, C., Radaelli, D., Vai, B., ... Benedetti, F. (2015). Cognitive performances associate with measures of white matter integrity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, 174*, 342–352. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.030>
- Popovic, D., Vieta, E., Azorin, J. M., Angst, J., Bowden, C. L., Mosolov, S., ... Perugi, G. (2015). Suicide attempts in major depressive episode: Evidence from the BRIDGE-II-Mix study. *Bipolar Disorders, 17*(7). <https://doi.org/10.1111/bdi.12338>
- Porter, R. J., Robinson, L. J., Malhi, G. S., & Gallagher, P. (2015). The neurocognitive profile of mood disorders - a review of the evidence and methodological issues. *Bipolar Disorders, 17*, 21–40. <https://doi.org/10.1111/bdi.12342>
- Post, R. M. (2010). Mechanisms of Illness Progression in the Recurrent Affective Disorders. *Neurotoxicity Research, 18*(3–4), 256–271. <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9182-2>
- Purdon, S. E. (2005). The Screen for cognitive impairment in psychiatry: administration and psychometric properties. Retrieved from <file:///C:/Users/PC1/Downloads/Purdon2005SCIPMANUAL.pdf>
- Qiu, Y., Christensen, D. B., Fu, A. Z., & Liu, G. G. (2009). Cost analysis in a Medicaid program for patients with bipolar

disorder who initiated atypical antipsychotic monotherapy. *Current Medical Research and Opinion*, 25(2), 351–361.
<https://doi.org/10.1185/03007990802634077>

Ramos-Brieva, & JA. (1986). Validacion de la version castellana de la escala de Hamilton para la depresion. *Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr.*, 14, 324–334. Retrieved from <https://ci.nii.ac.jp/naid/10017358497/>

Reilly, S., Planner, C., Gask, L., Hann, M., Knowles, S., Druss, B., & Lester, H. (2013). Collaborative care approaches for people with severe mental illness. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD009531.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009531.pub2>

Repousi, N., Masana, M. F., Sanchez-Niubo, A., Haro, J. M., & Tyrovolas, S. (2018). Depression and metabolic syndrome in the older population: A review of evidence. *Journal of Affective Disorders*, 237, 56–64.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.102>

Restivo, M. R., McKinnon, M. C., Frey, B. N., Hall, G. B., & Taylor, V. H. (2016). Effect of obesity on cognition in adults with and without a mood disorder: study design and methods. *BMJ Open*, 6(2), e009347.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009347>

Rojo, E., Pino, O., Guilera, G., Gómez-Benito, J., Purdon, S. E., Crespo-Facorro, B., ... Rejas, J. (2010). Neurocognitive diagnosis and cut-off scores of the Screen for Cognitive

Impairment in Psychiatry (SCIP-S). *Schizophrenia Research*, 116(2–3), 243–251.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.08.005>

Rosa, A. R., Bonnín, C. M., Vázquez, G. H., Reinares, M., Solé, B., Tabarés-Seisdedos, R., ... Vieta, E. (2010). Functional impairment in bipolar II disorder: Is it as disabling as bipolar I? *Journal of Affective Disorders*, 127(1–3), 71–76.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.014>

Rosa, A. R., Magalhães, P. V. S., Czepielewski, L., Sulzbach, M. V., Goi, P. D., Vieta, E., ... Kapczinski, F. (2014). Clinical Staging in Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(05), e450–e456.
<https://doi.org/10.4088/JCP.13m08625>

Rosa, A. R., Sc, M., Sánchez-moreno, J., Martínez-aran, D. A., Bonnín, M., Ayuso-mateos, J. L., & Ferrier, N. (2008). Escala breve del funcionamiento (fast).

Rosa, A., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., ... Vieta, E. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3(1), 5.
<https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>

Rotger, S., Richarte, V., Nogueira, M., Corrales, M., Bosch, R., Vidal, R., ... Ramos-Quiroga, J. A. (2014). Functioning Assessment Short Test (FAST): validity and reliability in

adults with attention-deficit/hyperactivity disorder.
*European Archives of Psychiatry and Clinical
Neuroscience*, 264(8). <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0501-0>

- Ruchlewska, A., Wierdsma, A. I., Kamperman, A. M., van der Gaag, M., Smulders, R., Roosenschoon, B.-J., & Mulder, C. L. (2014). Effect of crisis plans on admissions and emergency visits: a randomized controlled trial. *PloS One*, 9(3), e91882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091882>
- Rybakowski, J. K. (2013). Genetic Influences on Response to Mood Stabilizers in Bipolar Disorder. *CNS Drugs*, 27(3), 165–173. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0040-7>
- Samalin, L., de Chazeron, I., Vieta, E., Bellivier, F., & Llorca, P.-M. (2016). Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 18(2), 164–173. <https://doi.org/10.1111/bdi.12376>
- Samalin, L., Reinares, M., de Chazeron, I., Torrent, C., Bonnin, C. M., Hidalgo-Mazzei, D., ... Vieta, E. (2016). Course of residual symptoms according to the duration of euthymia in remitted bipolar patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 134(1). <https://doi.org/10.1111/acps.12568>
- Samalin, L., Vieta, E., Okasha, T. A., Uddin, M. J., Ahmadi Abhari, S. A., Nacef, F., ... Llorca, P. M. (2016).

Management of bipolar disorder in the intercontinental region: an international, multicenter, non-interventional, cross-sectional study in real-life conditions. *Scientific Reports*, 6(1), 25920. <https://doi.org/10.1038/srep25920>

Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2013). A quantitative review of neurocognition in euthymic late-life bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 15(6), 633–644. <https://doi.org/10.1111/bdi.12077>

Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Gadelrab, H. F., Cabello, M., Torrent, C., del Mar Bonnín, C., ... Vieta, E. (2010). The role and impact of contextual factors on functioning in patients with bipolar disorder. *Disability and Rehabilitation*, 32(sup1), S94–S104. <https://doi.org/10.3109/09638288.2010.520810>

Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., & Vieta, E. (2017). Treatment of Functional Impairment in Patients with Bipolar Disorder. *Current Psychiatry Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0752-3>

Sanchez-Moreno, J., Bonnín, C. M., González-Pinto, A., Amann, B. L., Solé, B., Balanzá-Martínez, V., ... CIBERSAM Functional Remediation Group. (2018). Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(2), 145–

154. <https://doi.org/10.1111/acps.12894>

Sánchez-Morla, E. M., Barabash, A., Martínez-Vizcaíno, V., Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Cabranes-Díaz, J. A., ... Gómez, J. L. S. (2009). Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, *169*(3), 220–228.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.06.032>

Schaffer, A., Isometsa, E. T., Azorin, J.-M., Cassidy, F., Goldstein, T., Rihmer, Z., ... Yatham, L. (2015). A review of factors associated with greater likelihood of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder: Part II of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *49*(11), 1006–1020.

<https://doi.org/10.1177/0004867415594428>

Schöttle, D., Schimmelmann, B. G., Ruppelt, F., Bussopulos, A., Frieling, M., Nika, E., ... Lambert, M. (2018).

Effectiveness of integrated care including therapeutic assertive community treatment in severe schizophrenia-spectrum and bipolar I disorders: Four-year follow-up of the ACCESS II study. *PLOS ONE*, *13*(2), e0192929.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192929>

Shippee, N. D., Shah, N. D., Williams, M. D., Moriarty, J. P., Frye, M. A., & Ziegenfuss, J. Y. (2011). Differences in

demographic composition and in work, social, and functional limitations among the populations with unipolar depression and bipolar disorder: results from a nationally representative sample. *Health and Quality of Life Outcomes*, 9, 90. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-9-90>

- Soares-Weiser, K., Bravo Vergel, Y., Beynon, S., Dunn, G., Barbieri, M., Duffy, S., ... Woolacott, N. (2007). A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 11(39).
- Solé, B., Bonnin, C. M., Mayoral, M., Amann, B. L., Torres, I., González-Pinto, A., ... Vega, P. (2015). Functional remediation for patients with bipolar II disorder: Improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *European Neuropsychopharmacology*, 25(2). <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.05.010>
- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., del Mar Bonnin, C., Torres, I., Reinares, M., ... Martínez-Arán, A. (2016). Cognitive variability in bipolar II disorder: WHO is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/bdi.12385>
- Solé, B., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Bonnin, C. M., Reinares, M., Popovic, D., ... Vieta, E. (2011). Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review.

Psychological Medicine, 41(9), 1791–1803.

<https://doi.org/10.1017/S0033291711000018>

Strejilevich, S. A., Samamé, C., & Martino, D. J. (2015). The trajectory of neuropsychological dysfunctions in bipolar disorders: A critical examination of a hypothesis. *Journal of Affective Disorders*.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.01.018>

Svendsen, A. M., Kessing, L. V., Munkholm, K., Vinberg, M., & Miskowiak, K. W. (2012). Is there an association between subjective and objective measures of cognitive function in patients with affective disorders? *Nordic Journal of Psychiatry*, 66(4), 248–253.

<https://doi.org/10.3109/08039488.2011.626870>

Sylvia, L. G., Iosifescu, D., Friedman, E. S., Bernstein, E. E., Bowden, C. L., Ketter, T. A., ... Nierenberg, A. A. (2013). Use of treatment services in a comparative effectiveness study of bipolar disorder. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 64(11), 1119–1126.

<https://doi.org/10.1176/appi.ps.201200479>

Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., ... Vieta, E. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 109(3), 286–299.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.234>

Tafalla, M., Salvador-Carulla, L., Saiz-Ruiz, J., Diez, T., & Cordero, L. (2010). Pattern of healthcare resource utilization and direct costs associated with manic episodes in Spain. *BMC Psychiatry, 10*.

<https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-31>

Tatay-Manteiga, A., Balanzá-Martínez, V., Bristot, G., Tabarés-Seisdedos, R., Kapczinski, F., & Cauli, O. (2017). Clinical staging and serum cytokines in bipolar patients during euthymia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 77*.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.028>

Tohen, M., Strakowski, S. M., Zarate, C., Hennen, J., Stoll, A. L., Suppes, T., ... Baldessarini, R. J. (2000). The McLean-Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biological Psychiatry, 48*(6), 467–476. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018220>

Torrent, C., Bonnin, C. del M., Martínez-Arán, A., Valle, J., Amann, B. L., González-Pinto, A., ... Vieta, E. (2013). Efficacy of Functional Remediation in Bipolar Disorder: A Multicenter Randomized Controlled Study. *American Journal of Psychiatry, 170*(8), 852–859.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070971>

Tournikioti, K., Ferentinos, P., Michopoulos, I., Dikeos, D.,

- Soldatos, C. R., & Douzenis, A. (2018). Sex-related variation of neurocognitive functioning in bipolar disorder: Focus on visual memory and associative learning. *Psychiatry Research, 267*, 499–505.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.037>
- Tuulio-Henriksson, A., Perälä, J., Saarni, S. I., Isometsä, E., Koskinen, S., Lönnqvist, J., & Suvisaari, J. (2011). Cognitive functioning in severe psychiatric disorders: a general population study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 261*(6), 447–456.
<https://doi.org/10.1007/s00406-010-0186-y>
- Vanderlip, E. R., Henwood, B. F., Hrouda, D. R., Meyer, P. S., Monroe-DeVita, M., Studer, L. M., ... Moser, L. L. (2017). Systematic Literature Review of General Health Care Interventions Within Programs of Assertive Community Treatment. *Psychiatric Services, 68*(3), 218–224.
<https://doi.org/10.1176/appi.ps.201600100>
- Vidal-Rubio, S. L., Balanzá-Martínez, V., Cuenca, M., Vila-Francés, J., Vieta, E., & Romeu, J. E. (2018). Duration of euthymia and predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, 241*, 356–359.
<https://doi.org/10.1016/J.JAD.2018.08.001>
- Vieta, E., Berk, M., Schulze, T. G., Carvalho, A. F., Suppes, T., Calabrese, J. R., ... Grande, I. (2018). Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers, 4*, 18008.

<https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8>

Vieta, E., Langosch, J. M., Figueira, M. L., Souery, D., Blasco-Colmenares, E., Medina, E., ... Bellivier, F. (2013).

Clinical management and burden of bipolar disorder: results from a multinational longitudinal study (WAVE-bd). *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *16*(08), 1719–1732.

<https://doi.org/10.1017/S1461145713000278>

Vieta, E., Torrent, C., & Martínez-Arán, A. (2015). *Functional remediation for bipolar disorder. Functional Remediation for Bipolar Disorder*.

<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415867>

Vieta, E., Torrent, C., et al. (2002). Escala Sencilla de Evaluación del Curso del Trastorno Bipolar: CGI-BP-M. *Actas Españolas de Psiquiatría*, p. 30(5):301-304.

Retrieved from

<http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/psiq157web.htm>

Volkert, J., Schiele, M. A., Kazmaier, J., Glaser, F., Zierhut, K.

C., Kopf, J., ... Reif, A. (2016). Cognitive deficits in bipolar disorder: from acute episode to remission.

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, *266*(3). <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0657-2>

Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J.,

- Ferrari, A. J., Erskine, H. E., ... Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 382(9904), 1575–1586.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61611-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61611-6)
- Yan-Meier, L., Eberhart, N. K., Hammen, C. L., Gitlin, M., Sokolski, K., & Altshuler, L. (2011). Stressful life events predict delayed functional recovery following treatment for mania in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 186(2–3), 267–271. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.08.028>
- Yim, C. Y., Soczynska, J. K., Kennedy, S. H., Woldeyohannes, H. O., Brietzke, E., & McIntyre, R. S. (2012). The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *European Psychiatry*, 27(3), 223–228.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.02.004>
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 133, 429–435. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/728692>
- Zanelli, J., Morgan, K., Dazzan, P., Morgan, C., Russo, M., Pilecka, I., ... Reichenberg, A. (2013). Gender differences in neuropsychological performance across psychotic disorders--a multi-centre population based case-control

study. *PloS One*, 8(10), e77318.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077318>

Zarate, C. A., Tohen, M., Land, M., & Cavanagh, S. (2000).

Functional impairment and cognition in bipolar disorder.

The Psychiatric Quarterly, 71(4), 309–329. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025910>

APÉNDICE DOCUMENTAL

ANEXO I

“Hoja de recogida de datos”



U. F. del T. BIPOLAR



Equipo de Salud Mental
Departamento de Salud de La Ribera

Fecha

HOJA RECOGIDA DATOS

ESTUDIO FUNCIONAMIENTO NEUROCOGNITIVO Y PSICOSOCIAL - T.BIPOLAR

PACIENTE¹ **HC** **EDAD** **SEXO** H/ M **DX:TB I / II**

Nivel educativo² : a. No estudios b. Primaria c. Secundaria d. Universitarios

tipo de convivencia³ : a. Solo b. Familia origen c. Familia propia

Estado civil⁴ : a. Soltero b. En pareja c. Separado/divorciado d. Viudo

Situación laboral⁵ : a. Estudiante b. En casa c. Activo d. Desempleado e. Pensionista por enf f. Jubilado

TA peso kg talla cm IMC perímetro abdominal cm

Fecha primer episodio⁷..... (investigador → tiempo evol enf:)

número de episodios⁸ previos M.....D.....X TOTAL..... **polaridad predominante** M D I

último episodio M D X fecha remisión¹⁰..... (investigador → tiempo eutimia)

número de hospitalizaciones.....

historia de síntomas psicóticos: si / no **historia de patrón estacional** : si / no

historia de ideación suicida : si / no **historia de intentos autolíticos** : si / no número :.....

comorbilidades médicas ¹¹

comorbilidades psiquiátricas ¹¹

Tratamiento:

Farmacológico¹¹.....

monoterapia si/no

estabilizador anímico: Lítio Valproico carbamacepina ASG otro.....

Psicoeducativo(haber realizado programa reglado) si o no Fechaaño

Consumo Recursos Sanitarios (año previo al test)

nº CE programadasno programadas.....S urgencias..... hospitalización si/no nºdíastotales

Hamilton Depresión.....

Young Manía.....

EEAG

CGI.....

SALSEX.....

FAST



U. F. del T. BIPOLAR



Equipo de Salud Mental
Departamento de Salud de La Ribera

INSTRUCCIONES

- Paciente:** Constatar solo las iniciales.
- Nivel educativo:** Estar en posesión del título de los siguientes niveles: a.) analfabeto o sin titulación de Primaria; b.) Primaria; EGB 0 ESO; c.) Secundaria; Bachiller o Ciclos formativos, FP; d.) Universitario
- Tipo de convivencia :** a.) Solo; b.) Familia de origen: con familiares y no independizado de hogar de crianza; c.) Familia propia : con pareja o familiares tras independizarse de hogar de crianza
- Estado civil:** Soltero Casado o pareja de hecho Divorciado o separado
- Situación laboral:** a.) Estudiante; b.) En casa (electivamente , no por desempleo) ;c) Activo; d.)Desempleado; e.) Pensionista: Invalidez reconocida/ pensión no contributiva. f)Jubilado
- Inicio de enfermedad :** el año **7.Tiempo de evolución de la enfermedad:** Tiempo en años completados desde 6
- Episodios** M= Maniacos D=Depresivos X=Mixtos **POLARIDAD PREDOMINANTE:** al menos 2/3 de los episodios sufridos por un paciente en el curso de su enfermedad son maniacos (M) o depresivos (D). En los casos en los que no se alcancen los 2/3 de episodios de una sola polaridad se consideran indeterminados(I)
- Tiempo de eutimia :** Años mas meses **10 . Fecha último episodio:** mes y año inicio y final

11. Describir escrito a mano

ESCALA DE EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD GLOBAL (EEAG)

Hay que considerar la actividad psicológica, social y laboral a lo largo de un hipotético continuum de salud-enfermedad. No hay que incluir alteraciones de la actividad debidas a limitaciones físicas (o ambientales).

100	Actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado por los problemas de su vida, es valorado por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas.
91	Sin síntomas
80	Síntomas suaves o mínimos (p. ej., ligera ansiedad antes de un examen), buena actividad en todas las áreas, interesado e implicado en una amplia gama de actividades, socialmente eficaz, generalmente satisfecho de su vida, sin más preocupaciones o problemas que los cotidianos (p. ej., una discusión ocasional con miembros de la familia).
70	Si existen síntomas, son transitorios y corren parejas reacciones esperables ante agentes estresantes psicociales (p. ej. dificultades para concentrarse tras una discusión familiar); sólo existe una ligera alteración de la actividad social, laboral o escolar (p. ej., descenso temporal del rendimiento escolar).
61	Algunos síntomas leves (p. ej., humor depresivo e insomnio ligero) o alguna dificultad en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., hacer nervios ocasionalmente o robar algo en casa), pero en general funciona bastante bien, sin algunas reacciones interpersonales significativas.
51	Síntomas moderadas (p. ej., afecto apesadumado y lenguaje circunstancial, crisis de angustia ocasionales) o dificultades moderadas en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., pocos amigos, conflictos con compañeros de trabajo o de escuela).
41	Síntomas graves (p. ej., ideación suicida, chules obsesivos graves, robos en familia) o cualquier alteración grave en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., sin amigos, incapaz de mantenerse en un empleo).
31	Una alteración de la verificación de la realidad o de la comunicación (p. ej., el lenguaje es a veces lógico, oscuro o irrelevante) o alteración importante en varias áreas como el trabajo escolar, las relaciones familiares, el juicio, el pensamiento o el estado de ánimo (p. ej., un hombre depresivo evita a sus amigos, abandona la familia y es incapaz de trabajar; un niño golpea frecuentemente a niños más pequeños, es desafiante en casa y dejó de acudir a la escuela).
21	La conducta está considerablemente influida por ideas delirantes o existe una alteración grave de la comunicación o el juicio (p. ej., a veces es incoherente, actúa de manera claramente inapropiada, preocupación obsesiva) o incapacidad para funcionar en casi todas las áreas (p. ej., permanece en la cama todo el día; sin trabajo, vivienda o amigos).
11	Algun peligro de causar lesiones a otros o a sí mismo (p. ej., intentos de suicidio en una expectativa manifiesta de muerte; frecuentemente violento; excitación maníaca) u ocasionalmente dejó de mantener la higiene personal mínima (p. ej., con manchas de excrementos) o alteración importante de la comunicación (p. ej., muy incoherente o mudo).
0	Peligro persistente de lesionar gravemente a otros o a sí mismo (p. ej., violencia recurrente) o incapacidad persistente para mantener la higiene personal mínima o acto suicida grave con expectativa manifiesta de muerte.
1	Información inadecuada.

Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar Modificada
Normal (1) Mínima (2) Ligera (3) Moderada (4) Marcada (5) Grave (6) Muy grave (7)

Depresión _ 1 _ 2 _ 3 _ 4 _ 5 _ 6 _ 7

Manía _ 1 _ 2 _ 3 _ 4 _ 5 _ 6 _ 7

General _ 1 _ 2 _ 3 _ 4 _ 5 _ 6 _ 7

Gravedad de la enfermedad: Considerando su experiencia con pacientes bipolares, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad del paciente? Para las subescalas de depresión y manía la evaluación de la gravedad de los síntomas refleja la semana anterior.

ANEXO II

Hoja de información al paciente:



U.F. DEL TRASTORNO BIPOLAR



Equipo de Salud Mental
Departamento de Salud de La Ribera

INFORMACIÓN AL PACIENTE

Nos ponemos en contacto con usted para solicitar su participación en el estudio

FUNCIONAMIENTO NEUROCOGNITIVO Y PSICOSOCIAL DE LOS PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR DE UN DEPARTAMENTO DE SALUD.

Que será dirigido por la Dra. Sonia del Lluch Vidal Rubio.

El objetivo principal de la investigación es caracterizar el funcionamiento cognitivo y psicosocial de una muestra representativa del global de personas que padecen Trastorno Bipolar en el Departamento de Salud de La Ribera.

Su participación en esta investigación es voluntaria y se fundamenta en responder a varios cuestionarios que se realizan de forma oral, pudiendo rechazar responder a alguna de las preguntas o a su totalidad en cualquier momento de la entrevista. La encuesta tendrá una duración inferior a 60 minutos, y se le preguntará sobre su funcionamiento cognitivo (funciones mentales) y psicosocial (autonomía, rendimiento laboral y manejo económico, modos de relacionarse y divertirse), así como sobre su estado de ánimo. También se registrará su peso, talla y perímetro abdominal en dicha entrevista.

El presente estudio se realizará de acuerdo con los principios básicos para toda investigación médica, declaración de Helsinki, respetando los principios legales aplicables sobre protección de datos personales, así como los referentes a los derechos y obligaciones en materia de información y documentación sanitaria. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de ética de la Investigación de la Comisión de investigación del Departamento de Salud de la Ribera tal y como consta en acta a fecha de 26 Febrero de 2016.

ANEXO III

“Consentimiento informado”:



U.F. DEL TRASTORNO BIPOLAR



Equipo de Salud Mental
Departamento de Salud de La Ribera



CONSENTIMIENTO INFORMADO

D/Dña _____, con
DNI _____, declaro que se me ha solicitado participar en el estudio de
investigación "FUNCIONAMIENTO NEUROCGNITIVO Y PSICOSOCIAL DE LOS
PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR DE UN DEPARTAMENTO DE
SALUD" dirigido por la Dra S. Vidal Rubio en el Departamento de Salud de la Ribera.

Antes de firmar este consentimiento he sido informado por
_____ miembro del Equipo de
Salud Mental del objetivo principal del estudio y de la metodología con que va a ser
llevado.

Dadas las características del estudio no existen efectos perjudiciales que puedan
derivarse del mismo y al presentar mi colaboración libre y voluntariamente, puedo
suspenderla en cualquier momento que desee.

Los datos y resultados del estudio serán confidenciales y usados solo a efectos de
investigación. Mi identidad será mantenida en todo momento en la confidencialidad.
Habiendo sido ya informado y tras responder a mis preguntas consiento participar en el
estudio.

_____ a _____ de _____ 201 .

Firma del paciente :

Firma del informante:

ANEXO IV

“HRSD Hamilton rating scale for depression”

5.1. Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

1

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

5.1. Escala de Hamilton para la Depresión
(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

2

11. Ansiedad somática	<p>0. Ausente</p> <p>1. Ligera</p> <p>2. Moderada</p> <p>3. Grave</p> <p>4. Incapacitante</p> <p>Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones • Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias • Respiratorios: hiperventilación, suspiros • Frecuencia urinaria • Sudoración
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	<p>0. Ninguno</p> <p>1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen</p> <p>2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales</p>
13. Síntomas somáticos generales	<p>0. Ninguno</p> <p>1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad</p> <p>2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2</p>
14. Síntomas genitales	<p>0. Ausente</p> <p>1. Débil</p> <p>2. Grave</p> <p>3. Incapacitante</p> <p>Síntomas como</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de la libido • Trastornos menstruales
15. Hipocondría	<p>0. No la hay</p> <p>1. Preocupado de sí mismo (corporalmente)</p> <p>2. Preocupado por su salud</p> <p>3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc.</p> <p>4. Ideas delirantes hipocondríacas</p>
16. Pérdida de peso (completar A o B)	<p>A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)</p> <p>0. No hay pérdida de peso</p> <p>1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual</p> <p>2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)</p> <p>B. Según peso evaluado por el psiquiatra (evaluaciones siguientes)</p> <p>0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana</p> <p>1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana</p> <p>2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)</p>
17. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)	<p>0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo</p> <p>1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajos, virus, etc.</p> <p>2. Niega que esté enfermo</p>

ANEXO V “YMRS Young Mania Rating Scale”

5.13. Escala de Young para la Evaluación de la Manía (Young Mania Rating Scale, YMRS)

1

<p>1. <i>Euforia</i></p> <p>0. Ausente</p> <p>1. Posible o moderada, sólo cuando se le pregunta</p> <p>2. Clara aunque subjetiva y apropiada al contenido: optimista, seguro de sí mismo/a, alegre</p> <p>3. Elevada e inapropiada</p> <p>4. Claramente eufórico/a, risa inadecuada, canta durante la entrevista, etc.</p>
<p>2. <i>Hiperactividad</i></p> <p>0. Ausente</p> <p>1. Subjetivamente aumentada</p> <p>2. Vigoroso/a, hipergestual</p> <p>3. Energía excesiva, hiperactividad fluctuante, inquietud (puede ser calmado/a)</p> <p>4. Agitación o hiperactividad constante (no puede ser calmado/a)</p>
<p>3. <i>Impulso sexual</i></p> <p>0. Normal, no aumentado</p> <p>1. Posible o moderadamente aumentado</p> <p>2. Claro aumento al preguntar</p> <p>3. Referido como elevado de forma espontánea, contenido sexual del discurso, preocupación por temas sexuales</p> <p>4. Actos o incitaciones sexuales evidentes (hacia pacientes, personal o entrevistador)</p>
<p>4. <i>Sueño</i></p> <p>0. No reducido</p> <p>1. Disminución en menos de 1 hora</p> <p>2. Disminución en más de 1 hora</p> <p>3. Refiere disminución de la necesidad de dormir</p> <p>4. Niega necesidad de dormir</p>
<p>5. <i>Irritabilidad</i></p> <p>0. Ausente</p> <p>2. Subjetivamente aumentada</p> <p>4. Irritabilidad fluctuante durante la entrevista, episodios recientes de rabia o enfado</p> <p>6. Predominantemente irritable durante la entrevista, brusco y cortante</p> <p>8. Hostil, no colaborador/a, entrevista imposible</p>
<p>6. <i>Expresión verbal</i></p> <p>0. No aumentada</p> <p>2. Sensación de locuacidad</p> <p>4. Aumentada de forma fluctuante, verborrea ocasional</p> <p>6. Claramente aumentada en ritmo y cantidad, difícil de interrumpir, intrusiva</p> <p>8. Verborrea ininterrumpible y continua</p>
<p>7. <i>Trastornos del curso del pensamiento y el lenguaje</i></p> <p>0. Ausentes</p> <p>1. Circunstancialidad, distraibilidad moderada, aceleración del pensamiento</p> <p>2. Distraibilidad clara, descarrilamiento, taquipsiquia</p> <p>3. Fuga de ideas, tangencialidad, discurso difícil de seguir, rimas, ecolalia</p> <p>4. Incoherencia, ininteligibilidad, comunicación imposible</p>
<p>8. <i>Trastornos del contenido del pensamiento</i></p> <p>0. Ausentes</p> <p>2. Planes discutibles, nuevos intereses</p> <p>4. Proyectos especiales, misticismo</p> <p>6. Ideas grandiosas o paranoides, ideas de referencia</p> <p>8. Delirios, alucinaciones</p>

5.13. Escala de Young para la Evaluación de la Manía
(Young Mania Rating Scale, YMRS)

2

9. *Agresividad*

0. Ausente, colaborador/a
2. Sarcástico/a, enfático/a, lacónico/a
4. Querulante, pone en guardia
6. Amenaza al entrevistador, habla a gritos, entrevista difícil
8. Claramente agresivo/a, destructivo/a, entrevista imposible

10. *Apariencia*

0. Higiene e indumentaria apropiada
1. Ligeramente descuidada
2. Mal arreglado/a, moderadamente despeinado/a, indumentaria sobrecargada
3. Despeinado/a, semidesnudo/a, maquillaje llamativo
4. Completamente desaseado/a, adornado/a, indumentaria extravagante

11. *Conciencia de enfermedad*

0. Presente, admite la enfermedad, acepta tratamiento
1. Según él/ella, posiblemente enfermo/a
2. Admite cambio de conducta, pero niega enfermedad
3. Admite posible cambio de conducta, niega enfermedad
4. Niega cualquier cambio de conducta

ANEXO VI “FAST”

13.4. Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento (Functioning Assessment Short Test, FAST)

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

Interroge 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.

Señale con un círculo el valor que corresponda:

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

ANEXO VII

“Circuito de reclutamiento”:

CIRCUITO PI COGNITIVO FUNCIONAL TB

Consulta : PACIENTE CON TB

¿esta **eufímico**?

NO→ informar DUE,

SI→: informar

Si no quiere colaborar: se informa a DUE.

Quiere participar: se entrega

HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE/CI.

Se cumplimenta* **HOJA RECOGIDA DE DATOS** y pasa a DUE

DUE:

Recoge Variables antropométricas

Cumplimenta datos, FAST, y programa cita con :

Investigador:

finaliza cumplimentación de datos y test SCIP

***Datos mínimos :**

Iniciales (Nombre y Apellidos) + nº HC

DX: TB I o II

Variables antropométricas (DUE)

Datos aconsejables: los que sepáis sin esfuerzo de mirar la historia (sombreados)

EJ: estado civil , polaridad predominante, patrón estacional, síntomas psicóticos, intentos de suicidio ...

El FAST si se conoce bien al paciente puede cumplimentarse en pocos minutos.

ANEXO VIII “Correo recordatorio”

Estimado colega,
Habíamos acordado iniciar el 1 de marzo la recogida de todos los pacientes eutímicos que pasen por vuestra consulta para realizarles la evaluación cognitiva y funcional. Sin embargo hasta ahora muy pocos compañeros han remitido pacientes. Os recuerdo el circuito y adjunto en correo personal a cada uno un Excel que es el registro de los pacientes que constaban con diagnóstico de TB a finales de 2013. El registro actualizado a 2016 aún no lo tengo pues está costando que Sistemas nos lo entregue, pero cuando lo tenga os lo enviaré a cada uno.
De esta manera es mucho más cómodo para que os acordéis si podéis ver los nombres de cada paciente. Si hay alguno que no conste en el registro enviarlo también por favor, así como si alguno que consta es un diagnóstico erróneo también se lo hacéis saber a vuestra enfermera.
Os dejaré escrito en la historia el resultado del SCIPO para que sepáis si consta deterioro o no.
Un saludo y
Gracias

Consulta : PACIENTE CON TB

¿Está eutímico?

NO → informar DUE,

SI →: informar

Si no quiere colaborar: se informa a DUE.

Quiere participar: Se cumplimenta* **HOJA RECOGIDA DE DATOS** y pasa a DUE

DUE:

Entrega **HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE/ firma CI.**

Recoge Variables antropométricas

Cumplimenta datos + FAST, y programa cita con:

Investigador: finaliza cumplimentación de datos y test SCIP.

***Datos mínimos:** Iniciales (Nombre y Apellidos) + nº HC DX: TB I o II

Datos aconsejables: los que sepáis sin esfuerzo de mirar la historia (ESTAN SOMBREADOS)

Ej: estado civil , polaridad predominante, patrón estacional, síntomas psicóticos, intentos de suicidio ...

El FAST si se conoce bien al paciente puede cumplimentarse en pocos minutos. ESTA EN LA HISTORIA CLINICA DE SIAS (historia clínica contacto inicial evolutivo etc abajo está ESCALAS CLINICAS, PINCHAS Y VEREIS EL FAST QUE ES IR DANDO A LAS CRUCECITAS. SUPER RÁPIDO)

.....

HE QUEDADO QUE LAS ENFERMERAS OS DARÁN HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS IMPRESAS PARA QUE TODOS TENGAIS (EN ESTE CORREO VAN IMPLICITAS) E INCLUYEN EL EEAG Y CGI.

En resumen: cumplimentar iniciales, nº HC, lo que sepáis de la historia sin molestaros en mirar y lo que vosotros puntuáis en EEAG; CGI Y FAST. Y pasar a la enfermera.

