



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## **Alteracions neurocognitives en el trastorn bipolar tipus II: relació amb el funcionament psicosocial i rehabilitació cognitiva**

Brissa Solé Cabezuelo



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0. Spain License.**



UNIVERSITAT<sup>DE</sup>  
BARCELONA

**ALTERACIONS NEUROCOGNITIVES EN EL TRASTORN BIPOLAR TIPUS II: RELACIÓ AMB  
EL FUNCIONAMENT PSICOSOCIAL I REHABILITACIÓ COGNITIVA**

**Tesi presentada per:**

Brissa Solé Cabezuelo

Per a l'obtenció del títol de doctora per la Universitat de Barcelona

**Dirigida per:**

Prof. Eduard Vieta Pascual

Dra. Anabel Martínez-Arán

**Programa de Doctorat de Medicina**

**Departament de Psiquiatria y Psicobiologia Clínica**

**Facultat de Medicina**

**Universitat de Barcelona**

Desembre 2015



***A la meva família,***

***sou tot per a mi.***



## AGRAÏMENTS

En primer lloc, a tots els pacients i controls que col·laboren desinteressadament en la recerca perquè sense ells cap dels nostres treballs sortirien endavant.

Vull agrair el suport rebut per part dels meus directors de tesi i tot el que un pot aprendre al seu costat. A l'Anabel per la confiança des del primer dia, per encoratjar-me constantment i, simplement, per ser com és; és un plaer treballar amb ella. I a l'Eduard, per donar-me l'oportunitat de ser en aquest gran equip i perquè admiro la capacitat que té sempre de trobar la part positiva a tot, fins i tot a allò que a un pot semblar-li un mal de cap.

Al Francesc, per ser el primer en obrir-me les portes aquí. A la Mar, perquè sense ella els primers treballs d'aquesta tesi no haguessin tirat endavant. A la Carla, per la seva actitud sempre positiva i la seva predisposició. Al Jose, perquè sempre està disposat a donar un cop de mà quan cal. A la Maria, per la seva acollida des del primer dia i ser l'empatia personificada. A la Dina, per les seves classes, traduccions, suport i festes. I a la resta de tots els companys de l'equip perquè aquest treball sense l'aportació de cadascun d'ells no hagués estat possible, alguna cosa he après de tots ells, per petita que sigui, en aquests darrers anys,: Isabella, Iria, Andrea, Marc, Toni, Goiko, Mercè, Diego, Èlia, Cristina, Mercè, Marina, Eva, Rosa i altres que ja ens han deixat.

Vull fer una atenció especial a les companyes que han compartit amb mi el dia a dia, amb qui he compartit converses, riures, bons moments però també neguits d'aquesta feina: l'Esther, l'Imma i la Núria. Gràcies pel vostre suport generós, la confiança dipositada i els ànims.

A tots els companys i companyes del CEK que han fet d'aquests darrers anys que el dia a dia laboral fos agradable i divertit, sou gent com cal. I, aquí, he de citar al Miquel i a

l'Esther, de nou, perquè l'espai petit que tenim ens ha portat a compartir molts moments, m'han donat suport constantment en aquest procés i, fins ara, m'han aguantat!

Als meus pares, perquè sense ells no seria on sóc ara, pels valors que cadascun d'ells m'ha transmès i per respectar sempre el meu camí. I al meu germà, per ser la persona que més creu en mi, per les seves crítiques constructives i per les seves dosis de "pujada d'autoestima".

I sobretot, sobretot, a qui més ho ha patit tot plegat, que pateix els meus mals moments i desànims, però també molts de bons. Malgrat les diferències sempre m'ha fet costat i segueix aquí: l'Hector, el meu company de viatge.

A la meva àvia perquè és un referent, la persona més vital que conec. A la memòria dels que ja no hi són però formen part de mi: els meus iaïos que ho donaven tot per nosaltres i el meu avi que, tot i no ser-hi des de petita, penso que alguna cosa ha tingut a veure que jo hagi arribat fins aquí.

A aquelles persones que en diferents fases de l'elaboració d'aquest treball han dedicat temps, esforços o consells, tant pel que fa al treball pròpiament dit com fora d'aquest. I aquí englobo també la família "política" perquè m'han animat a continuar o m'han ajudat desinteressadament en determinats moments.

No vull oblidar les amigues de sempre, amb les que quan surto d'aquest món sóc qui sóc, gaudeixo sempre de la seva companyia, riem, xerrem, plorem, sortim,...: Nuri, Nati, Esther, Isa, Laura i Sira. Gràcies per continuar-hi sent!

I per últim, però el més important de tots, al Biel, el meu estímul diari, la meva videta, un pou d'alegries i patiments i que fa que cada dia sigui un repte i un aprenentatge continu això de ser pares.

Aquesta tesi ha estat desenvolupada dins del Programa de Trastorns Bipolars que pertany a l'Institut Clínic de Neurociències de l'Hospital Clínic de Barcelona, l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), La Universitat de Barcelona (UB) i el Centre Esther Koplowitz (CEK).

Els estudis presentats es van realitzar gràcies al suport del Ministerio de Economía y Competitividad (PI080180, PI08/90094, PI11/00637) PN 2008-2011-Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Unión Europea. Una manera de hacer Europa-CIBERSAM, IDIBAPS i el Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2009 SGR 1022 i 2014 SGR 398).



## **LLISTA D'ACRÒNIMS I ABREVIATURES**

**ANOVA:** Anàlisi de la Variància

**APT:** Attention Process Training

**CET:** Cognitive Enhancement Therapy

**CPT-II:** Continuous Performance Test II

**CRT:** Cognitive Remediation Therapy

**CVLT:** California Verbal Learning Test

**DS:** Desviació estàndard

**DSM-V:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>a</sup> edició

**EEASL:** Escala d'Avaluació de l'Activitat Sociolaboral

**EPO:** Eritropoietina

**FAST:** Functional Assessment Short Test

**FR:** Functional Remediation (Rehabilitació Funcional)

**F/E:** Frontal Executive Program

**HDRS:** Hamilton Depression Rating Scale

**IPT:** Integrated Psychological Therapy

**ISBD-BANC:** International Society of Bipolar Disorder

**MANCOVA:** Anàlisi Multivariant de la Covariància

**NEAR:** Neuropsychological and Educational Approach to Remediation

**OMS:** Organització Mundial de la Salut

**PSY:** Psychoeducation (Psicoeducació)

**QI:** Quocient intel·lectual

**SCID-I:** Structured Clinical Interview for DSM Disorders

**SCWT:** Stroop Colour-Word Test

**TAU:** Treatment as usual (Tractament habitual)

**TMT-A:** Trail Making Test, part A

**TMT-B:** Trail Making Test, part B

**WAIS-III:** Wechsler Adult Intelligence Scale, 3<sup>a</sup> edició

**WCST:** Wisconsin Card Sorting Test

**WMS-III:** Wechsler Memory Scale, 3<sup>a</sup> edició

**YMRS:** Young Mania Rating Scale

## INDEX DE CONTINGUTS

### AGRAÏMENTS

### LLISTA D'ACRÒNIMS I ABREVIATURES

<b>JUSTIFICACIÓ DE LA TESI</b>	1
<b>1. INTRODUCCIÓ</b>	3
<b>1.1 EL TRASTORN BIPOLAR</b>	4
1.1.1 Definició i epidemiologia	4
1.1.1.1 Tipus d'episodis	4
1.1.1.2 Diagnòstic i classificació del trastorn bipolar	6
1.1.2 Curs i pronòstic	7
1.1.3 Etiologia	8
<b>1.2 TRASTORN BIPOLAR TIPUS II</b>	9
<b>1.3 ALTERACIONS NEUROCOGNITIVES I FUNCIONAMENT PSICOSOCIAL</b>	12
1.3.1 Factors associats a la disfunció neurocognitiva en el trastorn bipolar	13
1.3.2 Neurodesenvolupament o neuroprogressió	18
1.3.3 Funcionament psicosocial i afectació neurocognitiva	19
1.3.4 Alteracions neurocognitives en el trastorn bipolar tipus II	21
<b>1.4 TRACTAMENT DE LA DISFUNCIÓ NEUROCOGNITIVA</b>	22
1.4.1 Rehabilitació cognitiva	22
1.4.1.1 Principis bàsics de la rehabilitació cognitiva	24
1.4.2 Tractament de la disfunció neurocognitiva en pacients bipolars	27
1.4.2.1 Rehabilitació cognitiva i rehabilitació funcional	27
1.4.2.2 Tractaments procognitius	31

<b>2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS</b>	35
<b>3. METODOLOGIA</b>	39
3.1 Estudi I	40
3.2 Estudi II	41
3.3 Estudi III	45
3.4 Estudi IV	48
<b>4. LLISTAT DE PUBLICACIONS I RESUM DE RESULTATS</b>	53
4.1 Llistat de publicacions	54
4.2 Resum de resultats	55
<b>5. ESTUDIS PUBLICATS</b>	65
<b>6. DISCUSSIÓ</b>	129
6.1 Discussió general	130
6.2 Limitacions	141
6.3 Línies futures	143
6.4 Conclusions	146
6.5 Consideracions finals	147
<b>REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES</b>	149
<b>ANNEXOS</b>	165

## .....JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

La recerca en els darrers anys ha anat demostrant, amb un increment enorme de publicacions sobre aquest camp, que el pacient amb trastorn bipolar no està lliure d'afectació neurocognitiva i que aquesta pot tenir una repercussió important en el seu funcionament quotidià. Pel que fa al trastorn bipolar tipus II, els treballs dirigits a aspectes neuropsicològics han estat escassos, probablement donat a que durant molt de temps ha estat un subtipus infradiagnosticat i qüestionat per part de molts clínics. Els pocs estudis duts a terme en aquesta línia i les diferències metodològiques utilitzades (pacients en diferents fases de la malaltia, mostres petites, absència de grup control, etc.) ha facilitat l'aparició de resultats discrepants i, per tant, n'ha dificultat l'extracció de conclusions. Això ens va portar a plantejar-nos inicialment fer una revisió sistemàtica de la literatura existent per a veure l'estat actual d'aquesta temàtica. Aquesta revisió prèvia va ajudar a establir les bases per a la recerca posterior que ha constituït aquesta tesi.

El següent pas va ser avaluar neuropsicològicament un grup de pacients bipolars tipus II rigorosament eutímics per analitzar la presència o absència de disfunció neurocognitiva en aquests pacients. Un cop establert que els pacients bipolars tipus II també presenten afectació neurocognitiva, el següent pas va ser avaluar l'existència d'una probable heterogeneïtat neurocognitiva entre els pacients donada l'observació de perfils neurocognitius diferents en la pràctica clínica habitual i ens interessava així mateix veure l'efecte de variables clíniques o sociodemogràfiques que poguessin explicar aquestes diferències existents.

Finalment, just a la meua arribada al Programa de Trastorns Bipolars de Barcelona s'acabava d'aprovar un projecte per a testar l'eficàcia de la Rehabilitació Funcional, una intervenció neurocognitiva adreçada a millorar el funcionament dels pacients bipolars. Un tractament integral de la malaltia implica tenir en compte aspectes tant psicopatològics com cognitius i de funcionalitat i calia oferir noves estratègies d'intervenció que permetessin millorar aquests últims aspectes. Donada la meua formació prèvia en el camp de la neuropsicologia, vaig tenir l'oportunitat de poder implicar-me des d'un inici en aquest projecte. Seguint amb la línia de recerca sobre el trastorn bipolar tipus II, es va decidir analitzar l'efecte específic d'aquest tipus d'intervenció concretament en aquesta subpoblació per tal d'avaluar la seva eficàcia sobre les funcions cognitives i el funcionament psicosocial.

En resum, diríem que hi ha una necessitat clínica d'identificar pacients amb alt risc de patir disfuncions cognitives per tal de poder oferir i optimitzar intervencions que minvin les dificultats que presenten els pacients a nivell funcional i frenin un possible deteriorament progressiu.

A partir dels aspectes prèviament esmentats, les alteracions neurocognitives en el trastorn bipolar tipus II i el tractament d'aquestes ha estat el fil conductor d'aquest treball.

## **1. INTRODUCCIÓ**

## **1.1 EL TRASTORN BIPOLAR**

### **1.1.1 Definició i epidemiologia**

El trastorn bipolar és una malaltia mental greu, crònica i incapacitant, que es caracteritza, principalment, per la presència alternada d'estats depressius amb episodis maníacs o hipomaníacs. A més de les fluctuacions anímiques, la malaltia implica canvis comportamentals, inestabilitat emocional, així com alteracions en els ritmes biològics del son i de la ingesta.

Les prevalences estimades per al trastorn poden variar àmpliament, clarament influenciades pels diferents criteris diagnòstics i estratègies de mesura existents. Segons el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association (5th Edition; DSM-V)* la prevalença anual a nivell internacional d'aquesta entitat diagnòstica es situa al voltant del 0.3%, tot i que estudis recents estimen una prevalença del 0.6-1% per al trastorn bipolar tipus I i del 0.4-1.2% en el cas del trastorn bipolar tipus II (1). Aquesta prevalença encara pot augmentar fins a un 5% si s'utilitzen criteris més laxos per a definir-lo (2;3).

#### **1.1.1.1 Tipus d'episodis**

El diagnòstic del trastorn bipolar es basa en criteris clínics. Un dels aspectes més definitoris del trastorn bipolar és la simptomatologia maníaca que es caracteritza per un estat d'ànim elevat o eufòria, augment de l'activitat física i mental, desinhibició, disminució de la necessitat de son i més energia, alteracions conductuals i del pensament que poden arribar a nivells extrems com la desorganització d'aquest o a l'aparició de símptomes psicòtics (deliris i/o al·lucinacions) congruents o no amb l'estat

d'ànim. Aquesta elevació de l'estat d'ànim es diferencia significativament de l'estat d'ànim basal del pacient i provoca un deteriorament important del seu funcionament sociolaboral que pot comportar una hospitalització, per tal de prevenir danys cap a si mateix o cap a altres persones.

La hipomania té característiques similars però de menys intensitat i, per tant, amb menor repercussió en la vida diària del pacient, no arribant a ser tan greu com per a provocar un marcat deteriorament sociolaboral o com per a requerir un ingrés hospitalari. Cal destacar que la hipomania no es pot acompanyar de símptomes psicòtics i pot ser de pocs dies de durada.

Malgrat l'aparició d'un episodi de mania/hipomania és determinant per tal d'establir el diagnòstic de trastorn bipolar, són els episodis depressius els que es presenten de forma més prevalent. La depressió es caracteritza per una disminució tant en l'esfera emocional com conductual de l'individu, com anhedònia, anergia, alentiment psicomotor, bradipsiquia i disminució del desig sexual. Cal destacar, però, que la depressió bipolar té característiques que li són pròpies i que la diferencien de la depressió unipolar, com per exemple, la hipersòmnia, la labilitat emocional, l'apatia i la inhibició psicomotriu són força freqüents (4).

Altrament, els pacients també poden presentar estats mixtos on apareix simultàniament simptomatologia d'ambdues polaritats afectives. Anteriorment, per tal d'establir el diagnòstic d'un episodi mixt calia que la simptomatologia que presentava el pacient complís exhaustivament els criteris diagnòstics tant per a un episodi depressiu com per a un episodi maníac, per tant, es limitava la presència d'aquests episodis al trastorn bipolar tipus I. Avui dia, amb la publicació del DSM-V, s'ha relegat el concepte d'episodi mixt per tal de donar lloc a un especificador de curs



de simptomatologia mixta i, d'aquesta manera, un episodi maníac, hipomaníac o depressiu podrà tenir aquest especificador quan compleixi com a mínim tres criteris del l'episodi afectiu del pol oposat. D'aquesta manera, aquest nou sistema de classificació és més proper a la realitat observada a la pràctica clínica. Val a dir que generalment els estats mixtos s'associen a un pitjor pronòstic: augment del risc suïcida, pitjor resposta al tractament farmacològic, més risc de recaigudes, entre d'altres. (5;6).

#### **1.1.1.2 Diagnòstic i classificació del trastorn bipolar**

El sistema de classificació diagnòstic més utilitzat en la pràctica clínica és el proposat per l'American Psychiatric Association. En el manual diagnòstic proposat per aquesta associació, el *DSM-V*, trobem els següents subtipus diagnòstics:

##### *Trastorn bipolar tipus I*

Dins d'aquesta categoria diagnòstica trobem aquells pacients que presenten com a mínim un episodi de tipus maníac. Aquest grup de pacients solen presentar també hipomanies i episodis depressius en el curs de la malaltia, malgrat que la presència d'aquest tipus d'episodis no és indispensable per tal d'establir el diagnòstic.

##### *Trastorn bipolar tipus II*

Aquesta categoria diagnòstica requereix l'aparició com a mínim d'un episodi depressiu major i d'un episodi d'hipomania espontània de durada no inferior a 4 dies, amb absència d'episodis maníacs.

### *Trastorn ciclotímic*

Aquest trastorn englobaria aquells pacients que presenten, durant com a mínim dos anys, diferents períodes amb símptomes hipomaniacs i depressius però que no compleixen criteris suficients ni per a un episodi hipomaniac ni per a un de depressiu major.

Hi ha casos de trastorn bipolar relacionats amb el consum d'algunes substàncies o medicacions i amb algunes condicions mèdiques. Aquests casos es recullen sota el diagnòstic de *trastorn bipolar i trastorns relacionats induïts per medicacions/substàncies* o *trastorn bipolar i trastorns relacionats deguts a altres condicions mèdiques*. Hi ha altres casos particulars que experimenten símptomes bipolars però que no compleixen criteris pel trastorn bipolar tipus I, tipus II o ciclotímia que s'englobarien sota la categoria d'*altres trastorns bipolars i trastorns relacionats especificats* i *altres trastorns bipolars i trastorns relacionats no especificats*.

#### **1.1.2 Curs i pronòstic**

El trastorn bipolar es caracteritza per recurrències episòdiques i es pot presentar en diverses formes i graus de severitat. La malaltia cursa amb episodis aguts que s'alternen amb períodes de remissió completa o parcial. En els orígens de la descripció de la malaltia es considerava que hi havia una recuperació interepisòdica i completa en comparació amb altres psicosis com l'esquizofrènia. Actualment, aquesta concepció ha canviat i, en contra del paradigma kraepelinià, es considera que el trastorn bipolar és una malaltia greu, crònica i progressiva, que pot implicar importants conseqüències per a l'individu pel que fa al seu funcionament social i laboral, així com en la pròpia

percepció de qualitat de vida. En aquest sentit, el trastorn bipolar ocupa el setè lloc (vuitè en el cas de les dones) entre les malalties més discapacitants pel que fa a anys perduts per discapacitat segons la Organització Mundial de la Salut (OMS) (WHO, 2008) i es troba entre les primeres 20 malalties que comporten més anys viscuts amb discapacitat segons el Global Burden of Disease Study 2010 (7;8).

El nombre d'episodis al llarg de la vida és molt variable per a cada pacient i els intervals relativament lliures de simptomatologia entre episodis tendeixen a disminuir amb el pas del temps (9), tot i que altres autors suggereixen que quan més temps es manté el període de remissió clínica, més probabilitats de mantenir-se eutímic (10).

Hi ha autors que suggereixen que els primers episodis solen vincular-se a fets vitals mentre que no ho estarien tant les recaigudes posteriors. El risc de patir recaigudes és força elevat, fins i tot en pacients amb bona adherència terapèutica. A mesura que aquestes es donen, sembla que aquells mecanismes responsables de l'emergència dels episodis adquireixen una autonomia neurobiològica respecte als que eren els factors desencadenants externs. Aquest fenomen es coneix com a "Kindling o Sensitization" i contribueix a un pitjor maneig de la malaltia (11).

### **1.1.3 Etiologia**

El trastorn bipolar és una malaltia multifactorial on s'ajunten factors biològics, psicològics i socials que interaccionen entre ells precipitant el debut i les recaigudes al llarg del curs de la malaltia. S'assumeix que aquest trastorn s'ajustaria a un model de vulnerabilitat genètica on els factors biològics es relacionarien amb l'etiopatogènia de la malaltia, mentre que els socials, com per exemple esdeveniments vitals estressants, serien els factors desencadenants o precipitants.

Les alteracions en l'estat d'ànim s'han associat principalment a una disregulació del sistema límbic. Aquestes estructures s'encarreguen de regular respostes emocionals i ritmes neurobiològics a través de diverses connexions amb àrees corticals, a més d'aspectes motivacionals i alguns processos neurocognitius (processament de la informació i memorització) (12).

## **1.2 TRASTORN BIPOLAR TIPUS II**

La conceptualització diagnòstica pel que fa al trastorn bipolar tipus II ha anat canviant al llarg del temps, essent inclòs formalment per primera vegada com una entitat diagnòstica discreta en el manual DSM-IV. De la mateixa manera, la prevalença estimada per aquest subtipus diagnòstic també varia significativament en funció dels criteris utilitzats per a la durada d'un episodi d'hipomania ja que, malgrat que el DSM-V exigeix una durada mínima de 4 dies per a considerar un episodi hipomaniac, hi ha autors que defensen l'existència d'hipomanies més breus reduint la durada dels símptomes a un període aproximat d'1-3 dies (2;13-15).

Pel que fa al curs, l'edat mitjana d'inici de la malaltia és al voltant del 20 anys, tot i que pot debutar a l'adolescència o durant l'edat adulta. Un inici precoç de la malaltia s'associa amb un increment de la gravetat del trastorn, una pitjor resposta al tractament i, consegüentment, un pitjor pronòstic (16). Donat que sovint s'inicia amb un episodi depressiu, o el pacient consulta a psiquiatria en el context d'un episodi d'aquestes característiques, és usual que no es reconegui com a trastorn bipolar tipus II i sigui erròniament diagnosticat com un trastorn depressiu major, un trastorn adaptatiu o un trastorn de personalitat (17). A més, altres trastorns, com abús de

substàncies, ansietat o trastorns alimentaris, poden precedir el diagnòstic i complicar la detecció del mateix. Per tant, sovint hi ha un retràs diagnòstic important fins que no apareix un episodi hipomaniac.

Val la pena ressaltar que establir el diagnòstic de trastorn bipolar tipus II és complex donat que la majoria d'aquests pacients consulten a psiquiatria quan es troben en un episodi de depressió major, tal com s'ha comentat anteriorment, sense que els episodis d'hipomania siguin un motiu explícit i habitual de consulta. Sovint la dificultat diagnòstica recau en detectar un episodi d'hipomania, especialment de forma retrospectiva, donat que molts pacients poden obviar-ho, oblidar-lo o simplement ignorar la seva qualitat patològica (18). Alguns estudis han assenyalat un decalatge de fins a 10 anys entre l'aparició dels primers símptomes i el diagnòstic (19;20). En aquest sentit, és d'especial rellevància assenyalar que establir un diagnòstic erroni pot afectar el curs de la malaltia així com el pronòstic del pacient (21). Per tant, per tal d'establir un diagnòstic correcte serà important l'aportació d'informació per part de familiars i persones properes, així com un esforç rigorós per part del clínic en la recerca de possibles hipomanies. Un instrument útil per a detectar hipomanies actuals o retrospectivament és la HCL-32 (Hypomania Symptom Checklist) (22;23).

Un malestar clínicament significatiu o alteracions a nivell social, laboral o en altres àrees del funcionament, poden ser provocats tant pels episodis depressius com per un patró de fluctuacions hipomaniàques, però cal tenir en compte que aquest deteriorament significatiu no és un requeriment per a l'episodi hipomaniac. De fet, els pacients poden considerar un episodi d'hipomania com quelcom no desavantatjós. En cas que un episodi d'hipomania generi un malestar significatiu s'hauria de classificar com a episodi de mania i, consegüentment, establir el diagnòstic de trastorn bipolar

tipus I. En relació amb aquest darrer punt, cal destacar que una proporció de pacients bipolars tipus II, probablement al voltant d'un 15%, podran ser diagnosticats en un futur com a bipolars tipus I (21).

En qualsevol cas, malgrat les diferències existents en referència a la durada o a la severitat entre una hipomania i una mania, el trastorn bipolar tipus II no s'ha de considerar un subtipus més lleu. Mentre molts clínics l'han considerat tradicionalment una forma lleu del trastorn, les dades indiquen que aquest subtipus s'associa a elevades taxes tant de morbiditat com de mortalitat. De fet, el nombre total d'episodis afectius d'ambdues polaritats acostuma a ser elevat en el curs del trastorn bipolar tipus II, els episodis depressius són més freqüents i de major durada que en el trastorn bipolar tipus I i, fins i tot, els períodes d'eutímia o remissió solen ser més reduïts (24). A més, tal com han defensat alguns autors, els símptomes depressius en concurrència amb un episodi hipomaniac, o a la inversa, són comuns en pacients amb trastorn bipolar tipus II, particularment, la hipomania amb característiques mixtes (25;26).

Així mateix aquest subtipus diagnòstic implica una alta freqüència de conducta suïcida i de ciclació ràpida (27;28). Una altra característica força comú en aquests pacients és la impulsivitat, fet que complica el pronòstic donat que pot comportar un increment significatiu del risc de temptatives suïcides i un major abús de substàncies (29). En conjunt, i malgrat algunes diferències en les troballes, gran part dels estudis assenyalen un curs de la malaltia més crònic en els pacients amb el subtipus II (30-32).

En relació a la comorbiditat, els resultats dels diferents estudis no són consistents. Mentre uns assenyalen taxes similars de trastorns d'ansietat entre tots dos subtipus (1), altres han trobat que la prevalença d'aquests trastorns és més elevada en pacients amb el subtipus II (30). I pel que fa a l'eix II, els trastorns de personalitat, també s'han

trobat taxes similars en els dos subtipus diagnòstics (33;34). Tot i així, convé ressaltar que la comorbiditat és elevada en el trastorn bipolar tipus II, principalment amb trastorns d'ansietat, abús de substàncies i trastorns de personalitat (27;33).

Pel que fa al risc de patir un trastorn bipolar tipus II, el risc sol ésser més elevat entre els familiars de pacients amb trastorn bipolar tipus II en oposició a aquells amb trastorn bipolar tipus I o trastorn depressiu major.

Altrament, els estudis comparatius han trobat dificultats a nivell funcional comparables entre els dos subtipus diagnòstics (35;36). Cal destacar que en l'estudi de Rosa i col·laboradors els pacients van mostrar el mateix grau de dificultats en diferents dominis de funcionament, amb l'excepció del funcionament neurocognitiu on eren els pacients amb trastorn bipolar tipus II els que van mostrar majors dificultats. Tot i així, aquesta diferència desapareixia a l'hora de controlar per algunes variables confonedores com l'edat i la simptomatologia depressiva residual.

En darrer lloc, pel que fa al tractament farmacològic, sol haver la impressió clínica que el maneig dels pacients bipolars tipus II no s'hauria d'extrapolar necessàriament dels resultats obtinguts amb els pacients tipus I. Malgrat aquesta impressió, hi ha poca literatura que compari ambdós subtipus quant al tractament farmacològic i, per tant, es difícil establir un judici clarament basat en l'evidència científica (37).

### **1.3 ALTERACIONS NEUROCOGNITIVES I FUNCIONAMENT PSICOSOCIAL**

Malgrat les alteracions cognitives han suscitat interès des de les definicions clàssiques de les malalties mentals fins l'actualitat, no ha estat fins els darrers anys que s'ha proposat que les disfuncions neurocognitives en el trastorn bipolar poden ser un element central de la malaltia i que estan presents no només durant els episodis

afectius sinó que es poden mantenir durant les fases d'eutímia (38-40). De fet, alguns autors han proposat que els dèficits neurocognitius podrien representar marcadors tret o endofenotips de la malaltia (41-43).

Els dèficits neurocognitius s'han objectivat principalment en els dominis d'atenció, memòria verbal i funcions executives amb magnituds de l'efecte de mitjanes a grans (44), existint una gran heterogeneïtat entre els perfils neurocognitius dels pacients que no es pot explicar completament per variables demogràfiques, farmacològiques o de la pròpia malaltia. Per tant, la causa de la disfunció neurocognitiva sembla ser multifactorial sense que es conegui prou bé si els dèficits són el reflex d'anomalies del neurodesenvolupament, dèficits relacionats amb la progressió de la malaltia o producte de tots dos processos, malgrat puguin semblar antagònics (45-47).

En general, entre un 40% i un 60% dels pacients bipolars presenten aquest tipus de dificultats, les quals poden estar presents fins i tot en fases primerenques de la malaltia (48-51). Els percentatges de pacients amb disfunció neurocognitiva varien d'uns estudis a d'altres en funció del tipus d'instrument o punt de tall utilitzat per a establir el deteriorament (48;52;53). Cal destacar, però, que si bé el perfil de dèficits neuropsicològics en el trastorn bipolar és qualitativament similar a l'observat en l'esquizofrènia, el grau de deteriorament és de major magnitud en aquesta última (54).

### **1.3.1 Factors associats a la disfunció neurocognitiva en el trastorn bipolar**

S'han proposat tota una sèrie de factors relacionats amb la pròpia clínica de la malaltia i variables de pronòstic que poden exercir algun tipus d'influència directa o indirecta sobre la funció neurocognitiva en el trastorn bipolar, entre els quals cal destacar l'efecte dels símptomes subsindròmics, la història prèvia de simptomatologia psicòtica



o d'abús de substàncies, la cronicitat, les alteracions del son, factors hormonals i el tractament farmacològic (55) (Veure taula 1).

Els dèficits neurocognitius poden empitjorar a mesura que es van presentant episodis afectius (56), amb un impacte negatiu sobre el funcionament psicosocial, que no només afecta l'evolució a llarg termini de la malaltia sinó que també compromet la qualitat de vida dels pacients. La gran variabilitat en el nombre, tipus i durada dels episodis, així com en els símptomes predominants entre els pacients, pot donar lloc a un gran ventall de presentacions diferents pel que fa a l'afectació cognitiva i funcional. El nivell de disfunció durant els períodes d'eutímia és menys sever que durant els episodis aguts de la malaltia però, segons indiquen els estudis longitudinals, aquesta variabilitat cognitiva no es pot predir només pels canvis en la simptomatologia afectiva (57-59). Part dels estudis transversals sovint indiquen correlacions entre el nombre d'episodis afectius i cognició, particularment amb els de mania, amb alguns d'aquests estudis indicant una progressió en els dèficits quan es comparen pacients amb un sol episodi amb d'altres amb múltiples episodis maníacs (60). Alguns dels dèficits neurocognitius com, per exemple, variables relacionades amb memòria verbal i/o amb funcions executives, semblen estar associats amb un pobre curs de la malaltia, fet que es relacionaria amb l'impacte de múltiples episodis, especialment amb els del pol maníac, donat els seus efectes neurotòxics sobre les funcions prefrontals i temporomedials (61). En canvi, per altra banda, trobem estudis molt recents que indiquen que la cognició pot millorar en l'any següent d'haver patit un primer episodi maníac (62;63). Segons aquests resultats, l'afectació neurocognitiva després de patir un primer episodi maníac podria ser reversible sempre i quan els pacients es

mantingueren estables anímicament. Per tant, es podria concloure que un episodi per si sol no seria suficient per comportar un declivi neurocognitiu, mentre que la recurrència d'episodis s'associaria a una major afectació neurocognitiva.

En contra d'allò que indiquen la majoria d'estudis transversals, els longitudinals assenyalen que, en general, els dèficits neurocognitius es mantenen en el decurs del temps i no donen tant suport a les hipòtesis que defensen l'existència d'un deteriorament progressiu de la cognició en el trastorn bipolar (64-68). Un dels estudis longitudinals amb un seguiment a més llarg termini assenyalava que no hi havia canvis importants en la cognició amb el pas del temps, amb l'excepció de les funcions executives on es detectava un empitjorament (69). En concret en aquest estudi, la cronicitat i la simptomatologia subdepressiva s'associaven amb un pobre rendiment en les tasques que mesuraven funcions executives. Tot i així, seran necessaris més estudis longitudinals per posar en clar quina és la progressió de l'afectació cognitiva en el trastorn bipolar ja que s'han dut a terme pocs estudis d'aquest tipus.

Un altre factor que requereix una atenció especial és la simptomatologia subdepressiva. Tal com han assenyalat diversos estudis, aquest tipus de simptomatologia subsindròmica té un impacte important sobre el nivell de funcionament psicosocial (69-73) i, probablement, també exerceix un impacte rellevant sobre la funció neurocognitiva, malgrat no es coneix bé la direccionalitat de la causalitat, ja que podria ser que els pacients amb més dificultats psicosocials desenvolupessin més simptomatologia d'aquestes característiques. Partint d'aquestes troballes, podríem concloure que és important avaluar neuropsicològicament els pacients en remissió clínica completa per tal d'evitar la influència de la

simptomatologia afectiva en el rendiment cognitiu i poder conèixer, per tant, quins són els veritables dèficits neurocognitius presents en cada pacient.

La presència de simptomatologia psicòtica o, més específicament, la història prèvia de símptomes psicòtics, és un dels altres factors que alguns estudis han trobat associat a les alteracions neurocognitives en el trastorn bipolar (54;74;75), tot i que també hi ha estudis en contra (76;77). S'ha assenyalat que els símptomes psicòtics tenen una influència negativa principalment sobre les funcions executives i la memòria verbal (74;78;79). Malgrat la seva influència sobre la cognició, els símptomes psicòtics per si sols tampoc explicarien la disfunció neurocognitiva en la seva totalitat en la malaltia bipolar (80).

Pel que fa als efectes del tractament farmacològic, la seva contribució és molt difícil de controlar donada la complexitat del tractament propi del trastorn bipolar. En general, podríem dir que els fàrmacs actuen a dues bandes; per una banda, la reducció dels símptomes afectius i/o psicòtics comportaria una millora en la cognició de forma secundària i, per l'altra, poden comportar els seus propis efectes adversos a nivell neurocognitiu ja que la majoria dels fàrmacs psicotròpics no estan exempts d'efectes neuropsicològics (81). No obstant, sabem que els dèficits neurocognitius no s'expliquen només per l'efecte dels fàrmacs ja que en estudis duts a terme amb pacients sense tractament s'han detectat dèficits neurocognitius en aquest grup de subjectes (82). Tot i que el liti, el fàrmac estabilitzador per excel·lència en el trastorn bipolar, seria el més ben estudiat pel que fa als seus efectes sobre la cognició, els resultats dels diferents estudis no han anat tots en la mateixa direcció. Les conclusions

del metanàlisi dut a terme per Wingo i col·laboradors indica que el liti s'associaria només amb efectes negatius de caràcter lleu, principalment, en aprenentatge verbal immediat i memòria i un efecte moderat en el rendiment psicomotor en pacients eutímics (83). Malgrat aquests possibles efectes negatius, també cal assenyalar que hi ha estudis preclínics que apunten cap a efectes neuroprotectors i neurotròfics del liti (84). En relació al tractament amb antipsicòtics, trobem estudis que l'han associat a un deteriorament en les funcions executives (85;86) i a una disminució de la velocitat psicomotora (87). Cal tenir en compte però, que el tractament farmacològic pot ser una variable confonedora que estigui emmascarant altres factors clínics de gravetat. Per tant, podem concloure que l'estudi dels fàrmacs sobre la cognició segueix sent un repte en el camp de la psiquiatria.

<b>Principals factors associats a disfunció neurocognitiva en el trastorn bipolar</b>
Símtomes subclínic
Durada de la malaltia
Nombre d'episodis (principalment maníacs)
Símtomes psicòtics
Factors hormonals
Comorbiditat (abús de substàncies, ansietat, etc.)
Medicació
Trastorns del son
Estrès
Altres (subtipus diagnòstic, ciclació ràpida, maltractament en la infància, etc.)

**Taula 1. Factors associats a disfunció neurocognitiva en el trastorn bipolar**

### **1.3.2 Neurodesenvolupament o neuroprogressió**

Dins la hipòtesi de neurodesenvolupament, trobaríem dades d'estudis que detecten dèficits neurocognitius en un grau menor abans del debut de la malaltia o en poblacions d'alt risc, no obstant, val a dir que el nombre d'estudis focalitzats en aquest tipus de població són més aviat escassos (47;88). Els estudis que també han trobat dèficits en familiars de primer grau no afectats per la malaltia comparat amb controls també anirien a favor d'aquesta hipòtesi (89-91). Per altra banda, trobaríem la hipòtesi de neuroprogressió que englobaria tots aquells estudis que troben una associació entre afectació neurocognitiva i un pobre curs clínic de la malaltia, especialment amb el nombre d'episodis (principalment maníacs), durada de la malaltia, el nombre d'hospitalitzacions i un major risc de patir una demència. No obstant, algunes contradiccions entre els estudis transversals i els longitudinals, fa que siguin necessaris més estudis d'aquests darrers per tal d'aclarir l'evolució dels dèficits neurocognitius, és a dir, si són estables o progressen. Tot i així, sabem que un cop es manifesta la malaltia, es produeix tota una sèrie de canvis fisiopatològics que podrien explicar en part l'afectació neurocognitiva (92;93) i, dins d'aquesta línia, trobaríem aquells estudis que defensen l'efecte neurotòxic dels episodis maníacs, com s'ha comentat prèviament. Malgrat tota la recerca feta, es requereixen més esforços dins aquesta àrea per tal d'establir quina és la veritable evolució de la disfunció neurocognitiva en el trastorn bipolar.

L'afectació neurocognitiva en el trastorn bipolar, juntament amb altres qüestions neurobiològiques com les taxes elevades de comorbiditat, de malalties físiques i una gran vulnerabilitat a l'estrès en aquest tipus de pacients, es pot englobar en el context

d'un model d'estadiatge com el proposat per Kapczinski i col·laboradors (94;95). Aquest model, anomenat model de Càrrega Al·lostàtica, emergeix com una hipòtesi explicativa capaç d'albergar troballes provinents de diferents àrees aparentment no relacionades amb la simptomatologia purament psiquiàtrica i que no tindrien cabuda en les hipòtesis etiopatològiques tradicionals, permetent integrar aquests resultats. Es podria descriure la malaltia bipolar com una acumulació d'estats al·lostàtics que incrementarien la càrrega al·lostàtica progressivament a mesura que es repeteixen els episodis afectius. Els subjectes amb una càrrega elevada tindrien més risc de patir alteracions neurocognitives entre altres comorbiditats (per ex. malalties endocrines, cardiovasculars, etc.) i això podria explicar el declivi clínic i el pobre funcionament present en els pacients bipolars amb formes més greus de la malaltia. El model, per tal d'explicar la progressió de la malaltia, proposa una sèrie d'estadis que anirien des de fases prodròmiques a estadis amb presentacions clíniques refractàries que s'explicarien per l'exposició acumulativa als episodis afectius, l'abús de substàncies, esdeveniments estressants, juntament amb una vulnerabilitat heretada.

Algunes intervencions psicològiques, entre elles la psicoeducació i la rehabilitació funcional que descriurem més endavant, podrien ajudar a prevenir el cicle de càrrega al·lostàtica i alguns dels seus correlats (94).

Val a dir que s'han proposat altres models d'estadiatge com els de Berk i col·laboradors (96).

### **1.3.3 Funcionament psicosocial i afectació neurocognitiva**

Un concepte important en el tractament de la malaltia és el procés de recuperació, entès no només com una estabilització de la simptomatologia afectiva, sinó també

com l'assoliment d'una recuperació del funcionament autònom per part del pacient. El concepte de funcionament psicosocial és un constructe complex constituït per diferents dominis conductuals com la capacitat per a treballar i/o estudiar, la capacitat de viure de forma autònoma, per a mantenir relacions personals i per a realitzar i gaudir de les activitats de lleure.

Tradicionalment, el funcionament psicosocial en el trastorn bipolar no ha rebut tanta atenció com en el camp de l'esquizofrènia donat que es considerava una malaltia amb millor pronòstic. Però avui dia, tot i que existeix una gran heterogeneïtat entre els pacients bipolars, és ben conegut que són pocs els que assoleixen una recuperació total després d'un episodi afectiu (97;98). És més, s'estima que entre un 30 i 60% dels pacients amb trastorn bipolar experimenten dificultats significatives en el seu funcionament psicosocial (99;100).

Així mateix, durant molt de temps s'ha considerat que un pitjor funcionament sociolaboral podria ser una conseqüència de la simptomatologia afectiva clínica o subclínica, mentre que es va infravalorar l'efecte que podien exercir les disfuncions neurocognitives sobre aquest funcionament. En canvi, actualment, la importància de les alteracions neurocognitives recau, principalment, en les implicacions negatives que comporten sobre l'adaptació funcional dels pacients (57;98). És a dir, algunes disfuncions neurocognitives poden comportar que la persona tingui dificultats per a desenvolupar les seves tasques a nivell laboral, dificultats en mantenir relacions interpersonals així com mantenir una autonomia total en el dia a dia. I, en aquest sentit, alguns estudis han trobat que, principalment, la memòria verbal pot ser un bon predictor del rendiment psicosocial global (70;71;101;102). No obstant, hi ha estudis

que han trobat una relació amb altres variables neurocognitives, com les funcions executives (103), la memòria visual (104) i la velocitat de processament (73).

En general, els resultats de diferents estudis suggereixen que el funcionament psicosocial dels pacients bipolars pot estar influenciat per variables clíniques, sociodemogràfiques, farmacològiques i neurocognitives (105).

#### **1.3.4 Alteracions neurocognitives en el trastorn bipolar tipus II**

Atès que el trastorn bipolar tipus II ha patit una manca d'atenció i ha estat, fins i tot, infradiagnosticat, el nombre d'estudis focalitzats específicament en alteracions neuropsicològiques en aquest subtipus diagnòstic ha estat força reduït. La majoria de resultats en neurocognició en el trastorn bipolar provenen d'estudis realitzats amb mostres de pacients tipus I o de mostres mixtes que inclouen pacients d'ambdós subtipus. Els resultats dels pocs estudis duts a terme específicament amb el subtipus II són contradictoris, probablement degut a diferències en les metodologies utilitzades, fet que ha dificultat extreure conclusions clares. És necessari, per tant, dur a terme més estudis amb aquesta població específica per tal d'establir de manera adequada el seu perfil neurocognitiu donades les implicacions clíniques i terapèutiques que se'n poden derivar.

Tal com s'ha citat anteriorment, tot i que sabem que els pacients bipolars tipus II poden presentar tantes dificultats a nivell funcional com els pacients tipus I, s'ha estudiat molt poc el paper que hi poden jugar les alteracions neurocognitives sobre el funcionament. Així doncs, la identificació de factors o variables neurocognitives predictorres específiques del funcionament en aquest subtipus diagnòstic és un tema



d'especial rellevància ja que podrien estar implicats diferents processos neurocognitius en ambdós subtipus diagnòstics.

## **1.4 TRACTAMENT DE LA DISFUNCIÓ NEUROCOGNITIVA**

### **1.4.1 Rehabilitació cognitiva**

Des dels anys noranta, partint del treball previ dut a terme amb pacients amb trastorns neurològics, s'han desenvolupat múltiples programes de rehabilitació cognitiva en el camp de l'esquizofrènia, considerant-se una eina eficaç i part essencial de la rehabilitació psiquiàtrica. Un gran cúmul d'evidència ha anat demostrant que la disfunció neurocognitiva és una característica central de la malaltia i que és l'epicentre de moltes de les dificultats funcionals que presenten els pacients esquizofrènics (106), de fet, seria la permanència dels dèficits neurocognitius que explicaria millor les dificultats en el funcionament psicosocial que la simptomatologia clínica per sí mateixa. Tanmateix, no ha estat fins l'any 2010 que des de "The Cognitive Remediation Experts Workshop" s'ha proposat una definició consensuada sobre la rehabilitació cognitiva. S'ha definit com un tipus d'intervenció basada en un entrenament conductual, adreçada a millorar els processos neurocognitius (atenció, memòria, funcions executives, cognició social o metacognició) amb l'objectiu no només de que aquesta millora es mantingui en el decurs del temps, sinó que aquesta sigui generalitzada a la vida quotidiana. La gran varietat de programes de rehabilitació cognitiva desenvolupats en aquesta àrea (l'IPT (107), el CET (108), l'APT (109), el F/E (110), la CRT (111), el NEAR (112), etc.) varien tant en la fonamentació teòrica com en les modalitats d'intervenció i no hi ha hagut encara cap consens sobre quins haurien

de ser els elements essencials d'aquest tipus d'intervenció (113). Malgrat això, hi ha nombroses similituds entre els diferents programes existents que probablement contribueixen en els seus beneficis globals. En aquesta línia, segons proposen un grup d'experts en neurocognició, algunes de les característiques que s'haurien de considerar imprescindibles per als programes de rehabilitació cognitiva són: 1) la presència de múltiples sessions amb aprenentatges, 2) diverses pràctiques, 3) posar èmfasi en incrementar el sentiment d'autoeficàcia i la motivació intrínseca i 4) demostrar l'eficàcia dels programes mitjançant mesures de cognició i/o funcionament (113).

Segons els resultats procedents de diferents metanàlisis en el camp de l'esquizofrènia, l'aplicació dels programes de rehabilitació cognitiva suposen un canvi estadísticament significatiu, tot i que moderat, en el funcionament neurocognitiu amb una magnitud de l'efecte entre 0.3-0.5 i existeix certa evidència sobre la permanència d'aquesta millora (114-121). A més, alguns autors plantegen que la combinació d'un programa de rehabilitació cognitiva amb un de rehabilitació psiquiàtrica comporta també una millora a nivell funcional (117;122). Sorprenentment, el fet d'assolir una millora funcional com a objectiu principal d'aquest tipus de programes no s'ha plantejat fins la darrera dècada i tota la recerca prèvia es centrava només en millorar el rendiment neurocognitiu sense analitzar si aquesta millora neurocognitiva es traduïa positivament en un benefici en el funcionament global dels pacients. En qualsevol cas, cal tenir present que la relació entre cognició i funcionament no és una relació simple i directa i cal, per tant, aconseguir una millor comprensió dels dominis cognitius que es relacionen directament amb una millora funcional (123).

#### **1.4.1.1 Principis bàsics de la rehabilitació cognitiva**

En primer lloc, val la pena destacar alguns dels principis proposats per Prigatano, considerat un dels pares de la rehabilitació neuropsicològica (124), com: 1. la rehabilitació neuropsicològica s'ha d'adreçar tant cap a les alteracions cerebrals superiors com cap a l'abordatge de les situacions socials interpersonals; 2. la rehabilitació neuropsicològica ajuda al pacient a observar la seva pròpia conducta i a aprendre sobre els efectes directes i indirectes del dany cerebral; 3. no es coneixen prou bé les relacions entre cognició, personalitat i emoció, per tant, això implica una comprensió parcial d'algunes qüestions de la rehabilitació neuropsicològica; 4. la intervenció psicoterapèutica és, sovint, part important de la rehabilitació neuropsicològica, per tant, és un procés altament individualitzat; 5. cada programa de rehabilitació ha de ser dinàmic, amb canvis constants i implica un desenvolupament i una revisió permanent de la bibliografia científica; 6. una planificació competent i innovadora es centra en una bona comprensió dels mecanismes de recuperació i dels models de funcionament i patrons de deteriorament i, 7. la rehabilitació de pacients amb alteracions de funcions cerebrals superiors requereix l'ús d'evidència científica i fenomenològica, ambdues necessàries per a maximitzar la recuperació i l'adaptació del pacient.

En segon lloc, cal tenir en compte que existeixen diferents enfocaments per a explicar els mecanismes de recuperació neurocognitiva i com abordar els dèficits neurocognitius. La rehabilitació cognitiva idealment hauria de combinar tots ells; la restauració, la compensació i la optimització. La restauració intenta reparar els dèficits directament a través de l'ús repetit d'exercicis sota la premissa que els dèficits

neurocognitius poden ser restaurats a través de l'estimulació i nova activació dels circuits cerebrals. Les tècniques de compensació, en canvi, intenten compensar el dèficit mitjançant l'ús d'estratègies alternatives, modificacions en l'entorn i altres ajuts externs. I, en darrer lloc, l'optimització amb la que es pretén potenciar el rendiment de processos neurocognitius preservats ja que es basa en la premissa que els processos neurocognitius lesionats no es perden del tot si no que es redueix la seva eficiència. En relació amb aquestes aproximacions diferents, Wykes & Reeder van proposar l'ús del terme "Remediation" en lloc de "Rehabilitation" (rehabilitació) ja que el primer concepte no implica necessàriament una restauració de la normalitat, mentre que el segon sí que ho fa (111).

Un altre concepte neuropsicològic clau per a entendre la rehabilitació cognitiva és el de "plasticitat cerebral" o "neuroplasticitat" que descriu la capacitat del cervell de modificar les seves connexions i xarxes neuronals, en altres paraules, la possibilitat de transformació. La plasticitat permet una reestructuració funcional del sistema lesionat i d'altres àrees no afectades per una lesió, de forma que aquestes àrees puguin assumir parcialment aquestes funcions. És conegut que factors traumàtics, genètics, tractaments farmacològics, condicions ambientals i altres processos etiològics no identificats poden afectar aquestes connexions i també s'ha suggerit que condicions ambientals terapèutiques i farmacològiques poden estimular processos neuroplàstics per a la recuperació (125).

Malgrat hi ha diferents posicions teòriques i s'utilitzen diferents tècniques en la base dels diferents programes de rehabilitació cognitiva, tots ells destaquen la necessitat

d'una pràctica cada cop major per a assolir un rendiment satisfactori, per tal de prevenir l'oblit entre les sessions consecutives i per a que es desenvolupi la plasticitat cerebral (125). En aquest sentit, la "generalització", és a dir, la capacitat per a aplicar els aprenentatges adquirits en les sessions a situacions de la vida real del pacient, seria un altre concepte important en la rehabilitació neuropsicològica. Per tal que aquesta generalització sigui efectiva cal que l'aprenentatge inicial es porti a terme a través de la realització de diferents tipus de tasques en diverses situacions similars a les utilitzades en el context real (126). Per tant, la "contextualització" fa referència a que si el material es presenta dins d'una utilitat pràctica i es relaciona amb activitats de la vida quotidiana, l'aprenentatge serà més útil per a cada subjecte (127). Per tant, les expectatives dels pacients seran majors i aquest fet es relacionarà amb una major perpetuació de l'aprenentatge. Apareix aquí un nou concepte que és el de "personalització", que es refereix a l'apropament de les activitats d'aprenentatge a temàtiques d'interès per a cada subjecte. Establir una connexió entre els programes de rehabilitació cognitiva amb objectius aplicats a la vida real del subjecte, com són l'àmbit laboral, la seva vida social o l'autonomia en tasques de la vida diària, pot ser una via possible per a establir la rellevància i la utilitat de participar en aquests programes. De manera que una contextualització de les tasques cognitives i la personalització del procés d'aprenentatge comportaran, probablement, una millor adquisició de les habilitats neurocognitives, un increment de la motivació intrínseca, així com un major sentiment d'autoeficàcia (127).

Així doncs, la rehabilitació cognitiva s'ha d'entendre com una intervenció dirigida a reduir problemes funcionals i a afavorir la rehabilitació integral tenint en compte el

context de cada individu, que combina estratègies d'intervenció cognitiva amb d'altres de farmacològiques, conductuals i psicosocials i que, per tant, requerirà un abordatge interdisciplinari i el treball conjunt de diferents professionals.

#### **1.4.2 Tractament de la disfunció neurocognitiva en pacients bipolars**

##### **1.4.2.1 Rehabilitació cognitiva i rehabilitació funcional**

Pel que fa al trastorn bipolar, podríem dir que la recerca prèviament desenvolupada en el camp de l'esquizofrènia ha servit de guia pels estudis amb aquest grup de pacients. No obstant, cal tenir en compte que els programes desenvolupats per a pacients esquizofrènics poden no ser del tot adients pels pacients bipolars ja que, tal com s'ha mencionat anteriorment, els dèficits neurocognitius en els primers solen ser de major gravetat que en els segons i, per tant, poden resultar massa senzills i comportar una baixa motivació i adherència al tractament (128).

En les dues darreres dècades ha crescut enormement la literatura relacionada amb la cognició en el trastorn bipolar i aquest fet ha comportat que progressivament s'hagi considerat que la rehabilitació cognitiva podria ser també una intervenció útil per als pacients amb aquesta malaltia. És més, alguns autors també han proposat algunes recomanacions a tenir en compte per al desenvolupament de programes específics per aquest tipus de trastorn (128;129). S'han dut a terme pocs estudis entorn a intervencions dirigides a treballar els aspectes neurocognitius en pacients bipolars i una gran part d'ells han estat amb mostres mixtes de pacients afectius (129). El primer estudi publicat adreçat exclusivament a pacients bipolars era un estudi obert amb

subjectes amb simptomatologia depressiva lleu que va obtenir resultats positius tant sobre el funcionament com sobre els símptomes afectius (130). La principal limitació d'aquest estudi, que fa que haguem d'interpretar els resultats amb certa cura, fou la manca d'un grup control. Posteriorment es va publicar el protocol d'un assaig clínic aleatoritzat amb 40 pacients bipolars els resultats del qual han estat molt recentment publicats (131).

A partir de l'observació en consulta clínica de les queixes cognitives constants per parts dels pacients i la detecció real de la necessitat de desenvolupar un tipus d'intervenció en aquest sentit han estat alguns dels motius que han portat que des del Programa de Trastorns Bipolars de Barcelona s'hagi dissenyat i posat en pràctica un nou tipus d'intervenció anomenada Rehabilitació funcional (Functional Remediation, en anglès) en els darrers anys. Aquesta intervenció pretén no només millorar el rendiment neurocognitiu dels pacients bipolars, sinó que també es planteja com a objectiu final assolir una millora en el seu funcionament psicosocial (132;133). La Rehabilitació funcional s'ha desenvolupat en el context d'una aproximació neuro-cognitiu-conductual i ofereix als pacients un conjunt de tècniques i estratègies pràctiques fàcilment extrapolables a la vida quotidiana dels pacients per a fer front a les dificultats neurocognitives. La seva eficàcia s'ha testat exitosament en un assaig clínic aleatoritzat en el que es va aconseguir millorar el funcionament psicosocial de pacients bipolars eutímics (133). Concretament, es va detectar una millora en el funcionament laboral i en l'interpersonal dels pacients que havien rebut la rehabilitació funcional en comparació amb aquells que havien rebut el tractament farmacològic habitual.

La rehabilitació funcional es basa en un programa de 21 sessions agrupades en cinc grans mòduls (veure taula 2): un primer bloc introductori de caire psicoeducatiu, on s'introdueixen principis bàsics sobre la cognició i el seu impacte sobre el funcionament per tal que els pacients entenguin perquè presenten aquest tipus de dificultats. Una de les sessions d'aquest primer bloc s'adreça a familiars de pacients amb l'objectiu que prenguin consciència de l'afectació cognitiva associada al trastorn bipolar i quin és el rol que poden exercir. Els tres següents blocs van adreçats a treballar les principals àrees cognitives afectades en el trastorn bipolar (atenció, memòria i funcions executives) i a oferir tota una sèrie de tècniques i estratègies per a fer front a aquestes dificultats en el seu dia a dia. Totes les activitats es duen a terme dins d'un context ecològic per tal de facilitar la transferència d'aquests aprenentatges a la vida quotidiana dels pacients. Durant les sessions es desenvolupen exercicis tant individuals com grupals i, per tal de generalitzar l'aprenentatge, els pacients han de fer una sèrie de tasques a casa per tal de practicar en el seu entorn les estratègies que han après a cada sessió. El darrer bloc inclou pautes per a fer front a l'estrès, millorar les habilitats comunicacionals i incrementar l'autonomia dels pacients. L'entrenament en habilitats per a l'abordatge de situacions d'estrès juga un paper important si tenim en compte l'associació entre l'estrès i el risc de recaigudes. És per aquest motiu que es van incorporar aquest tipus de sessions d'entrenament en relaxació, resolució de problemes i habilitats comunicacionals en el programa. En el darrer bloc, una de les sessions és dirigida per un/a treballador/a social amb l'objectiu d'oferir informació sobre recursos socials que poden ser d'utilitat per als pacients per a fomentar la seva autonomia, les relacions interpersonals i potenciar les activitats de lleure. Finalment,



es porta a terme una sessió de tancament i de repàs de les estratègies ofertes durant tot el programa.

Totes les sessions es porten a terme en format grupal, un cop per setmana amb una durada aproximada de 90 minuts i amb una estructura predeterminada. Idealment, la rehabilitació funcional s'hauria d'aplicar amb pacients eutímics per tal d'aïllar la influència que pugui exercir la simptomatologia afectiva sobre la cognició i per tal d'aprofitar el màxim cada sessió i puguin assimilar correctament els continguts. El format grupal pot afavorir l'intercanvi d'experiències i l'aprenentatge d'estratègies entre els membres del grup, a més de potenciar la xarxa social tot i que aquest no sigui un objectiu de la intervenció. I, en darrer lloc, és una opció aparentment més econòmica.

El títol i contingut de les sessions apareix de forma més detallada i agrupada en blocs en la taula següent:

<b>PROGRAMA DE REHABILITACIÓ FUNCIONAL</b>
<b>MODUL 1: PSICOEDUCACIÓ</b>
1. Introducció a la rehabilitació funcional: el rol de la família. Afavorir pràctica i reforç
2. Quines són les principals disfuncions cognitives en el trastorn bipolar
3. Factors que influeixen en les dificultats cognitives
<b>MODUL 2: ATENCIÓ</b>
4. Què és l'atenció? Estratègies per a millorar-la
5. Estratègies per a millorar l'atenció i aplicació a la vida diària
<b>MODUL 3: MEMÒRIA</b>
6. Què és la memòria? Estratègies per a millorar-la

7. Memòria: Agenda i altres ajudes externes
8. Estratègies internes per millorar la memòria
9. Altres estratègies mnemotècniques i aplicació a la vida diària
10. Llegint i recordant
11. Trencaclosques: recuperant la informació del passat
<b>MODUL 4: FUNCIONS EXECUTIVES</b>
12. Funcions executives: Autoinstruccions i automonitorització
13. Funcions executives: Programar i organitzar activitats
14. Funcions executives: Gestió del temps
15. Funcions executives: Tècnica de resolució de problemes
16. Funcions executives: Resoldre problemes
<b>MODUL 5: COMUNICACIÓ, AUTONOMIA I AFRONTAMENT DE L'ESTRÈS</b>
17. Afrontament de situacions d'estrès
18. Entrenament en habilitats comunicacionals
19. Millorant la comunicació
20. Millorant autonomia i funcionament
21. Sessió final

**Taula 2. Programa de Rehabilitació Funcional**

#### **1.4.2.2 Tractaments procognitius**

Una altra possible via per al tractament de l'afectació neurocognitiva seria la d'instaurar tractaments farmacològics amb efectes procognitius de forma coadjuvant, però els resultats dels estudis clínics vers nous tractaments per a la disfunció neurocognitiva en el trastorn bipolar han estat escassos i no han aportat efectes completament convincents. Cal tenir en compte que els tractaments farmacològics emprats en el trastorn bipolar poden atenuar la disfunció neurocognitiva com acció

indirecta en la reducció dels símptomes afectius, però a la mateixa vegada poden tenir un efecte cognitiu negatiu lleu mediatitzat pels seus propis efectes anticolinèrgics, extrapiramidals, sedatius o d'embotiment afectiu. Per tant, a l'hora d'instaurar un tractament farmacològic, els clínics haurien de tenir en compte la presència o no de disfuncions neurocognitives per tal de prescriure tractaments amb els menors efectes cognitius possibles.

Per una banda, en un estudi doble-cec creuat, es va trobar un benefici cognitiu instaurant mifepristona (un antagonista dels receptors glucocorticoesteroids) en una mostra petita de pacients bipolars. Els pacients que van rebre mifepristona van rendir significativament millor en mesures de memòria de treball, fluència verbal i memòria de reconeixement quan es comparaven amb els pacients que rebien placebo, no obstant, aquesta millora s'acompanyava d'una reducció de la simptomatologia depressiva, per tant, no es podia descartar una pseudoespecificitat (134). Per una altra banda, en un altre assaig controlat no varen trobar efectes clarament positius de forma significativa en la cognició afegint pramipexol (un agonista dopaminèrgic dels receptors  $D_2/D_3$ ) al tractament eutimitzant habitual dels pacients bipolars (135). Només varen trobar una millora en algunes variables neurocognitives relacionades amb velocitat de processament i memòria de treball quan centraven les anàlisis en aquells pacients estrictament eutímics. Un altre tipus de tractament que podria ser un candidat prometedor com a coadjuvant al tractament habitual ha estat la eritropoietina (EPO), que va mostrar una millora cognitiva significativa en variables relacionades amb atenció sostinguda, cognició social i funció executiva, independentment de la millora en l'estat d'ànim, en pacients bipolars en remissió parcial en un assaig clínic aleatoritzat (136). Malgrat es va detectar una millora

significativa en els dominis cognitius citats, cal esmentar que la variable principal de l'estudi, la memòria verbal, no es va veure afavorida després de l'administració de l'EPO. En qualsevol cas, tal com assenyalen els propis autors de l'estudi, mancaran estudis futurs amb components que tinguin característiques anàlogues a l'EPO ja que l'activitat hematopoiètica que la caracteritza limita el seu ús clínic.

Un altra fàrmac que va mostrar una millora cognitiva en pacients bipolars en un estudi clínic ha estat la galantamina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Tot i així, val a dir que es va dur a terme en un assaig obert amb una mostra molt petita de pacients i, per tant, caldria replicar aquests resultats (137).

Partint de línies convergents d'evidència que assenyalen que la insulina i els seus receptors tenen un paper important per a la supervivència neuronal i la plasticitat sinàptica, la insulina intranasal ha estat un altre component que s'ha provat (138).

Mentre en aquest assaig doble-cec aleatoritzat no es va trobar un efecte terapèutic de la insulina intranasal pel que fa a les variables principals de l'estudi (mesures relacionades amb memòria), sí es va detectar una millora en el test de traços B (TMT-B), una variable neurocognitiva secundària.

En darrer lloc, un extracte estandarditzat d'una planta medicinal, la *Withania somnifera* (Sensoril), també s'ha provat en un assaig doble-cec aleatoritzat com a complement procognitiu, millorant la memòria de treball en pacients bipolars, tot i que caldria, de nou, més estudis per a replicar aquests resultats (139).

Per tant, hi ha una necessitat clínica urgent de trobar tractaments que puguin tenir un efecte positiu sobre la cognició en el trastorn bipolar, tal com passa en altres malalties psiquiàtriques. De la mateixa manera també queda ben reflectida la necessitat de

desenvolupar i proporcionar eines o estratègies d'intervenció psicològiques que s'adeqüin a les necessitats dels pacients per tal que puguin fer front a les dificultats cognitives i puguin així millorar el seu funcionament diari. La rehabilitació funcional pot ser, per tant, una eina eficaç per aquest tipus de població, afavorint el seu nivell d'autonomia funcional i la qualitat de vida tant dels pacients com la del seus familiars.

## **2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS**

## **HIPÒTESIS**

### Estudi I i II

1. Els pacients amb trastorn bipolar tipus II, com els del tipus I, presentaran disfuncions neurocognitives en comparació amb els controls sans.

### Estudi II

2. Les disfuncions neurocognitives constituïran un predictor de funcionament en pacients amb trastorn bipolar tipus II.

### Estudi III

3. Els pacients presentaran certa heterogeneïtat en relació al perfil de dèficits neurocognitius presents.
4. Diferències en variables clíniques i sociodemogràfiques estaran relacionades amb determinats perfils neurocognitius.
5. Els pacients que presentin major afectació neurocognitiva tindran un pitjor funcionament psicosocial.

### Estudi IV

6. Una intervenció dirigida a millorar les disfuncions neurocognitives en pacients amb trastorn bipolar tipus II proporcionarà una millora en el funcionament general dels pacients.

## **OBJECTIUS**

(Estudi I i II)

1. Determinar els principals dèficits neurocognitius en pacients bipolars tipus II eutímics.

(Estudi II)

2. Determinar quines variables sociodemogràfiques, clíniques i neurocognitives es relacionen amb el funcionament psicosocial.

(Estudi III)

3. Identificar l'existència de subgrups quant a diferent perfil d'afectació neurocognitiva.
4. Identificar diferències en variables clíniques i sociodemogràfiques entre els diferents grups que podrien estar relacionades amb els diferents perfil neurocognitius.

(Estudi IV)

5. Avaluar l'eficàcia d'una nova estratègia d'intervenció neurocognitiva per a valorar l'impacte sobre el funcionament en pacients amb trastorn bipolar tipus II.





### **3. METODOLOGIA**

### 3.1 ESTUDI I

#### *Disseny de l'estudi*

Revisió sistemàtica de la literatura relacionada amb la neurocognició en el trastorn bipolar tipus II.

La cerca d'articles de publicacions escrites en anglès es va realitzar en la base de dades Pubmed/Medline utilitzant diferents paraules clau. Es van revisar també les referències bibliogràfiques dels articles seleccionats per tal de poder identificar altres publicacions que pogueren ser rellevants.

Criteris d'inclusió:

- a) Inclusió d'un grup comparatiu (amb malaltia psiquiàtrica o subjectes sans) o dades normatives pels tests estandarditzats utilitzats.
- b) Grup de pacients amb trastorn bipolar tipus II més gran de 10 subjectes.
- c) Articles publicats entre l'any 1980 i juliol de 2009.
- d) Inclusió de pacients adults (entre 18 i 65 anys d'edat).
- e) Inclusió de criteris diagnòstics estandarditzats, com el 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' (DSM).
- f) Selecció de tasques cognitives estandarditzades o ben establertes.
- g) Inclusió de metodologia estadística descriptiva i comparativa clara de les mesures neurocognitives.

## 3.2 ESTUDI II

### ***Subjectes***

Els pacients reclutats per a aquest estudi provenien de les Consultes Externes de Psiquiatria de l'Hospital Clínic de Barcelona i del Centre de Salut Mental Esquerra de l'Eixample contextualitzats dins del Programa de Trastorns Bipolars de l'Hospital Clínic. Aquest programa disposa d'una àmplia base de dades iniciada l'any 1996 en la que es recullen variables clíniques i sociodemogràfiques d'aproximadament 750 pacients. Es va fer un cribratge d'aquesta base de dades per tal de reclutar una mostra àmplia de pacients.

Els pacients havien de complir els següents criteris d'inclusió: (a) pacients ambulatoris, (b) criteris DSM-IV per al diagnòstic de Trastorn Bipolar tipus II, (c) adults (18-65 anys), (d) complir criteris d'eutímia estrictes en el moment de l'avaluació, definit per la presència de remissió clínica amb unes puntuacions inferiors o iguals a 6 punts en les escales Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (140;141) i Young Mania Rating Scale (YMRS) (142;143), durant els 6 mesos previs a l'avaluació i (e) acceptar participar en l'estudi, mitjançant consentiment informat escrit. Els criteris d'exclusió foren: (a) quocient intel·lectual (QI) inferior a 85, (b) presència de malalties orgàniques cerebrals o qualsevol altre condició clínica que pogués afectar el rendiment neurocognitiu, (c) presència de qualsevol altra patologia psiquiàtrica segons criteris del DSM-IV-TR o del SCID-I o (d) haver rebut teràpia electroconvulsiva durant l'any previ a l'exploració neuropsicològica.

Els subjectes sans pel grup control eren participants voluntaris sense antecedents neurològics o psiquiàtrics i sense antecedents familiars de primer grau amb trastorn

afectiu o psicòtic. Es va incloure una mostra representativa formada per estudiants, treballadors/es i empleats/des de la llar.

### ***Disseny de l'estudi***

Estudi clínic transversal d'una cohort de pacients bipolars tipus II.

### ***Avaluació***

Els pacients foren avaluats mitjançant una entrevista semiestructurada basada en la Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID) amb la qual es van recollir les principals variables sociodemogràfiques i clíniques d'interès (p. ex. edat, sexe, nivell d'educació, ocupació, nombre i tipus d'episodis, cronicitat, nombre d'hospitalitzacions, antecedents de psicosi, edat d'inici del trastorn, fàrmacs, nombre d'intents de suïcidi i història de ciclació ràpida) seguint un protocol específic de recollida de dades. Les dades obtingudes es verificaven i/o es complementaven amb la revisió de la història clínica del pacient.

La presència de simptomatologia depressiva i hipomaníaca s'avaluava mitjançant l'administració de les escales HDRS i YMRS, respectivament. Els participants sans també foren avaluats clínicament amb aquestes dues escales. Per a avaluar el funcionament global social i laboral el mes previ a l'exploració neurocognitiva es va utilitzar l'Escala d'Avaluació de l'Activitat Sociolaboral (EEASL) (DSM-IV-TR) (en anglès SOFAS= Social and Occupational Functioning Assessment Scale), escala que no està influïda directament per la severitat dels símptomes psicològics.

Per a l'exploració de les variables neuropsicològiques es va fer servir una àmplia bateria neuropsicològica basada en la revisió de la literatura i on es van seleccionar

aquells tests ben documentats i més freqüentment utilitzats en pacients bipolars (annex 1): (a) per a fer una estimació del QI premòrbid es va utilitzar el subtest de Vocabulari del WAIS (144); (b) el Trail Making Test part A i part B (TMT-A, TMT-B) (145), (c) el subtest de Dígits del WAIS, (d) el component fonètic –FAS- i semàntic – Animals- del Controlled Oral Word Association Test (146); (e) el Test d'Aprenentatge Verbal de California (147), (f) el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (148) i (g) el Stroop Colour-Word Interference Test (SCWT) (149).

### ***Anàlisi estadística***

Per tal d'analitzar les diferències existents en variables clíniques, sociodemogràfiques i neuropsicològiques entre ambdós grups es va utilitzar una anàlisi de la variància (ANOVA) per a les variables quantitatives i per a les variables de tipus categòric els tests de Khi quadrat. El nivell de significació estadística es va establir en  $p < 0.05$ . Es va calcular les grandàries de l'efecte (d de Cohen) per a conèixer la magnitud de les diferències entre els dos grups. Donat que es va trobar diferències significatives entre els dos grups en una de les variables de simptomatologia clínica (puntuacions en l'escala YMRS), aquesta es va incloure com a covariable en una anàlisi multivariant de la covariància (MANCOVA) per tal de controlar el possible efecte que podia exercir sobre la cognició.

Posteriorment es van dur a terme correlacions de Pearson amb l'objectiu d'identificar associacions entre variables clíniques i/o neurocognitives amb el funcionament psicosocial (avaluat amb l'EEASL). En base a aquests resultats, es va realitzar un model de regressió lineal múltiple, utilitzant un mètode stepwise backward, amb la finalitat de detectar aquelles variables clíniques i/o neurocognitives que millor podrien

desenvolupar un rol predictor del funcionament. Es van incloure com a variables independents aquelles variables que havien correlacionat significativament amb l'escala EEASL (variable dependent). Tots els procediments estadístics es van dur a terme amb el programa SPSS (versió 16).

### **3.3 ESTUDI III**

#### ***Subjectes***

Els pacients ambulatoris bipolars tipus II inclosos en aquest estudi provenien del Programa de Trastorns Bipolars de l'Hospital Clínic de Barcelona.

Els pacients havien de complir els següents criteris d'inclusió: (a) pacients ambulatoris, (b) criteris DSM-IV per al diagnòstic de Trastorn Bipolar tipus II, (c) adults (18-65 anys), (d) complir criteris d'eutímia en el moment de l'avaluació, definit per la presència de remissió clínica amb unes puntuacions inferiors o iguals a 8 punts en l'escala Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (140;141) i inferiors o iguals a 6 en la Young Mania Rating Scale (YMRS) (142;143), durant els 3 mesos previs a l'avaluació i (e) acceptar participar en l'estudi, mitjançant consentiment informat escrit.

Per tant, els criteris d'inclusió foren els mateixos que es van utilitzar en el cas de l'estudi II, amb l'excepció del criteri d'eutímia per a l'escala HDRS que era d'igual o menor a 8 punts i el mínim de mesos necessaris d'eutímia que en aquest cas eren 3 (criteri d'inclusió d). Pel que fa als criteris d'exclusió, foren els mateixos que l'estudi II.

Els subjectes sans pel grup control eren participants voluntaris sense antecedents neurològics o psiquiàtrics i sense antecedents familiars de primer grau amb trastorn afectiu o psicòtic. Es va incloure una mostra representativa formada per estudiants, treballadors/es i empleats/des de la llar.

#### ***Disseny de l'estudi***

Estudi clínic transversal d'una cohort de pacients bipolars tipus II.



### ***Avaluació***

Per a l'avaluació clínica es van realitzar els mateixos procediments que en l'estudi II, amb excepció dels següents canvis:

(a) Per a l'avaluació del funcionament dels pacients subjectes a estudi s'utilitzava en aquest cas l'escala Functioning Assessment Short Test (FAST) (annex 2) (150). Aquesta escala heteroaplicada, que consta de 24 ítems, va ser desenvolupada amb el propòsit d'identificar de manera objectiva les principals dificultats experimentades per part de pacients psiquiàtrics mitjançant l'exploració de sis dominis específics de funcionament: autonomia, funcionament laboral, funcionament neurocognitiu, finances, relacions interpersonals i oci. És un instrument fàcil i ràpid d'aplicar i permet fer un seguiment de la funcionalitat del pacient. Les puntuacions globals de l'escala es mouen entre 0 i 72, sent les puntuacions més altes indicadores de més dificultats a nivell funcional.

(b) En relació a la bateria neuropsicològica, es van substituir els subtests del WAIS pels del WAIS-III amb l'objectiu d'actualitzar la bateria de proves neuropsicològiques i es va ampliar per tal de disposar d'altres mesures més àmplies d'atenció, velocitat de processament, memòria verbal i memòria visual. A més de les proves utilitzades en l'estudi II, les proves que es van incloure foren les següents: (a) Cerca de símbols del WAIS-III (144), (b) Clau de números del WAIS-III, (c) Aritmètica del WAIS-III, (d) Lletres i números del WAIS-III, (e) Figura Complexa de Rey-Osterrieth (151) i (g) Continuous Performance Test-II (CPT-II) (152).

### ***Anàlisi estadística***

Les anàlisis estadístiques es van dur a terme amb el paquet estadístic PASW (versió 18.0.0). Seguint un procediment similar al de l'estudi II, es va dur a terme una anàlisi

inicial per tal d'identificar diferències significatives en les variables clíniques, sociodemogràfiques i neurocognitives entre els pacients i els subjectes sans. Es van utilitzar els test de T de Student per a les variables contínues i els tests de Khi quadrat per a les categòriques.

Totes les puntuacions directes de les variables neurocognitives dels pacients es van estandarditzar a puntuacions Z basades en les puntuacions del grup control de subjectes sans. Vàries variables neurocognitives es van sumar en diferents dominis cognitius i es va calcular la mitjana per tal de disposar d'una mesura única per a cada un dels dominis cognitius. Es van crear 6 dominis cognitius corresponents als dominis tradicionalment afectats en el trastorn bipolar segons la literatura científica (una descripció més detallada de les variables neuropsicològiques agrupades en cada domini cognitiu es troba en l'article corresponent), ajustant-nos el més semblant possible a la bateria neurocognitiva proposada per la International Society of Bipolar Disorder (ISBD-BANC). Posteriorment, es van tornar a estandarditzar de nou les puntuacions en base a les puntuacions del subjectes sans.

Amb la finalitat d'identificar subgrups homogenis de pacients bipolars tipus II en funció del seu rendiment neuropsicològic, es va dur a terme una anàlisi de conglomerats jeràrquica i, posteriorment, una anàlisi de funció discriminant per tal de verificar la validesa dels clústers. Un cop confirmats els diferents conglomerats es van comparar els diferents perfils neurocognitius dels subgrups amb una ANOVA i comparacions per parelles post-hoc per tal de detectar diferències entre aquests. En darrer lloc, també es va dur a terme aquest tipus de comparacions per tal de detectar possibles diferències entre els diferents subgrups a nivell de variables sociodemogràfiques, clíniques i funcionals. Tots els nivells de significació estadística es van establir en  $p < 0.05$ .

### 3.4 ESTUDI IV

#### ***Subjectes***

Els pacients bipolars tipus II ambulatoris inclosos en aquest estudi provenien de 10 centres diferents integrats en la xarxa espanyola per a la recerca en trastorns mentals, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Aquests pacients havien participat en un estudi multicèntric que incloïa pacients tant tipus I com tipus II.

Els pacients havien de complir els següents criteris d'inclusió: (a) pacients ambulatoris, (b) criteris DSM-IV per al diagnòstic de Trastorn Bipolar tipus II, (c) adults (18-55 anys), (d) complir criteris d'eutímia en el moment de l'avaluació, definit per la presència de remissió clínica amb unes puntuacions inferiors o iguals a 8 punts en l'escala Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (140;141) i de 6 en la Young Mania Rating Scale (YMRS) (142;143), durant els 3 mesos previs a l'avaluació, (e) puntuació igual o major a 18 punts en l'escala FAST que indicaria la presència de dificultats funcionals de caràcter moderat o sever i (f) acceptar participar en l'estudi, mitjançant consentiment informat escrit.

Per tant, els criteris d'inclusió foren els mateixos que en l'estudi III, amb l'excepció de la franja d'edat, que es va reduir a 18-55 anys (criteri c) i el criteri de dificultats funcionals en l'escala FAST.

Pel que fa als criteris d'exclusió eren els mateixos que en els estudis II i III. També es van excloure aquells pacients que havien rebut algun tipus d'intervenció psicosocial estructurada en els dos anys previs a l'inici de l'estudi.

### ***Disseny de l'estudi***

Anàlisi post-hoc de les dades d'una cohort de pacients bipolars tipus II provinents d'un estudi longitudinal, que inclou tant dades prospectives (fruit del seguiment post-intervenció) com retrospectives (dades recollides durant l'avaluació basal en el moment del reclutament). Aquest estudi parteix d'un assaig clínic aleatoritzat, d'avaluador cec, multicèntric per avaluar l'eficàcia de la rehabilitació funcional.

L'assaig incloïa tres branques paral·leles de tractament (1:1:1): rehabilitació funcional (FR), psicoeducació (PSY) i només tractament farmacològic habitual (TAU). Es van aleatoritzar els pacients en les tres branques en funció de gènere, edat i anys d'educació.

### ***Avaluació***

Els instruments utilitzats per a la valoració de variables clíniques, neurocognitives i de funcionament psicosocial eren els mateixos que en l'estudi III. Tots els pacients de les tres branques d'intervenció varen ser avaluats tant a nivell clínic com neuropsicològic i funcional basalment i un cop finalitzada la intervenció.

La variable principal de l'estudi era la millora funcional assolida després dels 6 mesos d'intervenció, avaluada a través del canvi en l'escala FAST (pre i post-intervenció). Es requeria una avaluació cega per aquest instrument donat que es tractava de la variable principal de l'estudi.

### ***Intervenció***

Breument, la rehabilitació funcional es una intervenció basada en un entrenament en estratègies i tècniques per a millorar l'atenció, la memòria i les funcions executives

amb l'objectiu final de millorar el funcionament psicosocial global dels pacients amb trastorn bipolar. Aquest entrenament es contextualitza dins d'un enfocament ecològic per tal que els pacients puguin transferir aquests aprenentatges en les activitats de la seva vida diària. El programa consta de 21 sessions un cop per setmana, agrupades en cinc grans blocs: (1) psicoeducació en dèficits neurocognitius, (2) atenció, (3) memòria, (4) funcions executives i (5) afrontament de l'estrès, habilitats de comunicació i autonomia (Veure taula 2).

Pel que fa al programa de psicoeducació (153), una intervenció amb una eficàcia àmpliament demostrada, reconeguda internacionalment i que rep l'aprovació de les directrius clíniques per al tractament del trastorn bipolar, també consta de 21 sessions adreçades principalment a assolir els següents objectius: proporcionar un bon coneixement per tal de prendre consciència de la malaltia, millorar l'adherència farmacològica, facilitar la detecció precoç de nous episodis afectius i establir un pla d'actuació eficaç davant una possible recaiguda (153;154).

### ***Anàlisi estadística***

Es va dur a terme un anàlisi post-hoc d'aquelles dades pertanyents als pacients que complien el diagnòstic de trastorn bipolar tipus II. Per a l'anàlisi descriptiva de les variables clíniques i sociodemogràfiques a nivell basal, es van utilitzar una ANOVA i els tests de Khi quadrat segons correspongués. En segon lloc, es va utilitzar una ANOVA de mesures repetides per a avaluar l'impacte de les diferents branques de tractament sobre el funcionament global (avaluat amb l'escala FAST) en diferents moments temporals (pre i post-intervenció). Es va dur a terme el mateix tipus d'anàlisis per a cada domini funcional de l'escala FAST.

Com a anàlisi secundària, es va realitzar el mateix tipus d'anàlisi per a detectar possibles canvis en les variables de caire neurocognitiu i la simptomatologia afectiva.

De nou, els procediments estadístics foren realitzats amb el paquet estadístic PASW (versió 18.0.0) i s' establia el nivell de significació estadística en  $p < 0.05$ .



#### **4. LLISTAT DE PUBLICACIONS I RESUM DE RESULTATS**



#### 4.1 LLISTAT DE PUBLICACIONS

- I. **Solé B**, Martínez-Arán A, Torrent C, Bonnín CM, Reinares M, Popovic D, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review. *Psychol Med.* 2011;41(9):1791-803.  
IF (2014): 5.938
- II. **Solé B**, Bonnín CM, Torrent C, Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Popovic D, Martínez-Arán A, Vieta E. Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(4):309-17.  
IF (2014): 5.605
- III. **Solé B**, Jimenez E, Torrent C, Bonnín CM, Torres I, Priego A, Salamero M, Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A. Cognitive variability in bipolar II disorder: who is impaired and who is preserved. (*submitted*)  
IF (2014):
- IV. **Solé B**, Bonnín CM, Mayoral M, Amann BL, Torres I, González-Pinto A, Jimenez E, Crespo JM, Colom F, Tabarés-Seisdedos R, Reinares M, Ayuso-Mateos JL, Soria S, García-Portilla MP, Ibañez Á, Vieta E, Martínez-Arán A, Torrent C; CIBERSAM Functional Remediation Group. Functional remediation for patients with bipolar II disorder: improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(2):257-64.  
IF (2014): 4.369

**Factor d'impacte (total): 15.912**

## 4.2 RESUM DE RESULTATS

**I. Solé B, Martínez-Arán A, Torrent C, Bonnin CM, Reinares M, Popovic D, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review. *Psychol Med.* 2011;41(9):1791-803.**

En les darreres dues dècades ha crescut l'evidència científica sobre els dèficits neurocognitius associats al trastorn bipolar. Molt pocs estudis han centrat aquesta qüestió en el subtipus II. L'objectiu d'aquesta revisió va ser descriure el perfil de deteriorament neurocognitiu associat al trastorn bipolar tipus II, intentant identificar aquelles alteracions neurocognitives específiques que podrien diferenciar els dos subtipus diagnòstics.

Es va dur a terme una revisió sistemàtica recollint tots aquests articles centrats en la neuropsicologia del trastorn bipolar tipus II. Només catorze articles van complir els criteris d'inclusió. Es va detectar una gran variabilitat metodològica entre els diferents estudis que va dificultar l'extracció de conclusions amb les dades disponibles (ex. nombre de grups a comparar, avaluació en diferents fases de la malaltia, bateria neuropsicològica emprada, etc.). La majoria dels estudis, excepte dos d'ells, van trobar dèficits neurocognitius en les mostres de pacients bipolars tipus II, fossin en un grau major o menor que en els pacients amb trastorn bipolar tipus I. Els principals dèficits neurocognitius presents en el trastorn bipolar tipus II segons la revisió es trobaven en la memòria de treball i determinades funcions executives (control inhibitori) i aproximadament la meitat dels estudis també van detectar alteracions en memòria verbal.

Per tant, existirien petites diferències entre els dos subtipus diagnòstics pel que fa a la neurocognició, amb alguns estudis detectant una major afectació d'alguns dominis en els pacients tipus I, que podrien ser degudes a variacions en freqüència i gravetat de símptomes o suggerir diferències neurobiològiques entre tots dos subtipus.

**II. Solé B, Bonnin CM, Torrent C, Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Popovic D, Martínez-Arán A, Vieta E. Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(4):309-17.**

Malgrat avui dia existeix una evidència cada cop major sobre la presència de dèficits neurocognitius en el trastorn bipolar, inclòs en fases de remissió afectiva, la neurocognició en el trastorn bipolar tipus II ha estat estudiada en un menor grau i els resultats dels diferents estudis són discrepants. Així mateix, mentre la literatura científica ha anat demostrant una relació entre el rendiment neurocognitiu i el funcionament psicosocial, aquesta relació ha estat escassament estudiada en el subtipus II.

Per tant, l'objectiu d'aquest estudi fou determinar el perfil neuropsicològic en pacients bipolars tipus II amb criteris d'eutímia rigorosos i determinar la possible relació entre el funcionament psicosocial global i variables sociodemogràfiques, clíniques i neurocognitives. En base a estudis previs, vàrem hipotetitzar que els subjectes amb un trastorn bipolar tipus II també presentarien dèficits neurocognitius principalment en els dominis d'atenció, memòria i algunes funcions executives.

Es va administrar una bateria neuropsicològica a un grup de 43 pacients eutímics emparellats demogràficament i a nivell educatiu amb 42 subjectes controls sans.

Pel que fa al funcionament psicosocial, la mostra de pacients es va caracteritzar per tenir un relatiu bon funcionament amb una puntuació mitjana de 71.7 (DS=14.15), no obstant, cal assenyalar que gairebé un 35% dels pacients estaven aturats. No es van trobar diferències entre els dos grups pel que fa a la simptomatologia subdepressiva, mentre que sí es diferenciaven en la simptomatologia subclínica maniforme (YMRS). Es

va controlar el possible efecte confonedor d'aquesta variable utilitzant una MANCOVA donat que podria influir en la cognició i es va confirmar que, en general, ambdós grups es diferenciaven entre ells a nivell neurocognitiu (Pillai  $F=1.814$ ,  $df=15$ ,  $68$   $p=0.05$ ). Comparat amb el grup control, els pacients van mostrar un rendiment significatiu pitjor en la majoria de les mesures relacionades amb l'atenció -dígit directes ( $p<0.001$ ) i TMT-A ( $p=0.003$ )-, amb la memòria verbal -record demorat lliure ( $p=0.003$ ) i guiat ( $0.003$ ), aprenentatge ( $p=0.021$ ), record immediat guiat ( $p=0.017$ ) i reconeixement ( $p=0.025$ )- com també amb les funcions executives -errors perseveratius WCST ( $p=0.005$ ), nombre de categories WCST ( $p=0.043$ ), dígit indirectes ( $p=0.011$ ), TMT-B ( $0.024$ ) i fluïdesa verbal semàntica ( $p=0.012$ )-. Les mesures de l'efecte ( $d'$  de Cohen) foren moderades (de  $0.51$  a  $0.76$ ), amb l'excepció del nombre de categories en el test de WCST amb un efecte petit ( $d'=0.49$ ).

Els pacients amb més puntuació en l'escala de YMRS van tenir un pitjor rendiment en tasques de record immediat en la CVLT ( $r=-0.30$ ,  $p=0.044$ ); els pacients amb un major nombre d'episodis hipomaniacs tenien un QI premòrbid més elevat ( $r=0.35$ ,  $p=0.027$ ); i els pacients amb una curs de la malaltia més llarg van tenir un pitjor rendiment en el TMT-A ( $r=0.36$ ,  $p=0.018$ ), en la fluència semàntica ( $r=-0.38$ ,  $p=0.013$ ) i en la fluència fonètica ( $r=-0.36$ ,  $p=0.017$ ).

Pel que fa al funcionament psicosocial, l'escala EEASL va correlacionar amb la simptomatologia depressiva HDRS ( $r=-0.57$ ,  $p=0.001$ ) i també amb el TMT-A ( $r=-0.36$ ,  $p=0.040$ ) i el TMT-B ( $r=-0.47$ ,  $p=0.006$ ). No es van trobar altres correlacions significatives entre el funcionament global i altres variables clíniques, sociodemogràfiques o neurocognitives.

Respecte a l'anàlisi multivariant, la simptomatologia subclínica depressiva ( $\beta=-0.523$ ,  $p<0.001$ ) així com una mesura de funció executiva, el TMT-B ( $\beta=-0.416$ ,  $p=0.004$ ), foren les variables que millor explicaven el funcionament, avaluat a través de l'escala EEASL. La HDRS explicava al voltant del 30% de la variància i el TMT-B el 16%.

Per tant, els resultats d'aquest estudi confirmaven la presència de dèficits neurocognitius en el trastorn bipolar tipus II i el possible impacte que algunes variables neuropsicològiques, a més de la simptomatologia subdepressiva, poden exercir sobre el funcionament global.

**III. Solé B, Jimenez E, Torrent C, Bonnín CM, Torres I, Priego A, Salamero M, Colom F, Vieta E, Martínez-Aran A. Cognitive variability in bipolar II disorder: who is impaired and who is preserved. (submitted)**

Mentre ja no es qüestiona que l'afectació neurocognitiva és una característica present en el trastorn bipolar, en la pràctica clínica trobem una gran heterogeneïtat entre els pacients en aquest sentit, des de pacients amb un rendiment neurocognitiu pràcticament normal a altres amb importants dificultats neurocognitives. És important tenir en compte aquesta variabilitat existent entre els pacients, tan a nivell clínic com a nivell neurocognitiu, a l'hora d'establir intervencions farmacològiques i psicosocials més personalitzades o individualitzades.

L'objectiu d'aquest estudi fou dur a terme una anàlisi de clústers per tal d'establir diferents subgrups neurocognitius que compartien un patró neuropsicològic similar i tractar d'identificar possibles variables sociodemogràfiques, clíniques o funcionals que podrien ajudar a explicar les diferències entre aquests subgrups.

Per tal de dur a terme aquest estudi, es varen reclutar 64 pacients bipolars tipus II eutímics i 52 controls sans. Es va administrar una àmplia bateria neuropsicològica i es van agrupar diferents variables neurocognitives sota un mateix domini cognitiu, d'aquesta manera es van avaluar les següents funcions neurocognitives: velocitat de processament, atenció, memòria de treball, memòria verbal, memòria visual i funcions executives.

Es van identificar tres grups amb diferent perfil neurocognitiu: un grup amb un rendiment neurocognitiu preservat similar als controls, que agrupava un 48% dels pacients; un segon grup amb un perfil de dèficits neurocognitius selectius,

principalment en velocitat de processament, memòria verbal i visual i atenció que englobava el 40% de pacients; i un tercer grup amb un perfil neurocognitiu alterat globalment, amb un percentatge més petit de pacients que arribava fins a un 11.6% dels subjectes. Els pacients agrupats en aquest darrer clúster tenien un quocient intel·lectual premòrbid més baix, un pitjor rendiment funcional global i més dificultats per gaudir de les seves aficions i/o temps lliure. No es varen trobar diferències significatives en altres variables clíniques relacionades amb una possible severitat de la malaltia.

En resum, aquestes dades confirmen que més d'un 50% de pacients bipolars tipus II presenten algun tipus d'afectació neurocognitiva, malgrat existeix una gran heterogeneïtat entre ells, i que algunes variables que estan relacionades amb la reserva neurocognitiva podrien explicar aquestes diferències existents entre els diferents perfils neurocognitius.



**IV. Solé B, Bonnin CM, Mayoral M, Amann BL, Torres I, González-Pinto A, Jimenez E, Crespo JM, Colom F, Tabarés-Seisdedos R, Reinares M, Ayuso-Mateos JL, Soria S, Garcia-Portilla MP, Ibañez Á, Vieta E, Martinez-Aran A, Torrent C; CIBERSAM Functional Remediation Group. Functional remediation for patients with bipolar II disorder: improvement of functioning and subsyndromal symptoms. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25(2):257-64.**

La rehabilitació funcional és una intervenció adreçada a millorar les dificultats neurocognitives presents en pacients amb trastorn bipolar però sempre amb l'objectiu final de millorar el funcionament psicosocial. En els darrers anys s'ha provat l'eficàcia d'aquest tipus d'intervenció en la millora del funcionament dels pacients bipolars eutímics en un assaig clínic multicèntric aleatoritzat.

L'objectiu d'aquest estudi va ser testar l'eficàcia d'aquest tipus d'intervenció en una submostra de pacients bipolars tipus II, partint de la hipòtesi que els pacients millorarien el seu funcionament global en comparació amb els altres dos grups que rebien psicoeducació o només el tractament farmacològic habitual.

Es va a dur a terme una anàlisi post-hoc utilitzant les dades de 52 pacients que complien els criteris per aquest subtipus diagnòstic i havien participat en l'assaig clínic multicèntric, d'avaluador cec, l'objectiu del qual era avaluar l'eficàcia del programa de rehabilitació funcional dissenyat i adaptat específicament per a pacients amb trastorn bipolar. L'eficàcia d'aquest programa de rehabilitació funcional (n=17) es comparava amb un grup que rebia psicoeducació (n=19) i un altre grup amb només el tractament farmacològic habitual (n=17). La variable principal de l'estudi era el canvi en la escala

FAST, que avalua el funcionament psicosocial desglossat en diferents dominis, des de la valoració basal al final de la intervenció.

Encara que el subtipus diagnòstic no s'havia tingut en compte en l'aleatorització dels pacients, no es van trobar diferències significatives en la proporció de pacients assignats a cada grup de tractament (FR=17; PSY=19; TAU=17). Tampoc es van trobar diferències entre els tres grups a nivell basal pel que fa a variables sociodemogràfiques i clíniques. Malgrat l'anàlisi estadística va revelar una millora funcional significativa en relació a l'efecte del tractament entre les dues avaluacions en el temps (Traça de Pillai=0.164;  $F=3.619$ ;  $p=0.037$ ), les anàlisis post-hoc només van mostrar una tendència a favor de la rehabilitació funcional quan es comparava amb els altres dos grups -TAU ( $p=0.058$ ) i PSY ( $p=0.062$ ). Aquesta millora funcional en els pacients que rebien la rehabilitació funcional es reflectia en una reducció de gairebé 6 punts entre la mesura funcional pre-intervenció (FAST=28.9) i la post-intervenció (FAST=23). Així mateix, també vàrem trobar una interacció entre el tractament i el canvi en la simptomatologia subdepressiva (Traça de Pillai'=0.157;  $F=3.635$ ;  $p=0.036$ ), amb una reducció significativa d'aquests símptomes en els pacients que havien rebut la rehabilitació funcional quan es comparava amb aquells que havien rebut la psicoeducació ( $p=0.041$ ).

Els resultats d'aquest estudi suggerien que aquest tipus d'intervenció sembla efectiva en millorar el funcionament global dels pacients bipolars tipus II així com en reduir la simptomatologia subdepressiva.



## **5. ESTUDIS PUBLICATS**

## ESTUDI I

# Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review

B. Solé<sup>1</sup>, A. Martínez-Arán<sup>1</sup>, C. Torrent<sup>1</sup>, C. M. Bonnín<sup>1</sup>, M. Reinares<sup>1</sup>, D. Popovic<sup>1,2</sup>,  
J. Sánchez-Moreno<sup>1</sup> and E. Vieta<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Bipolar Disorders Program, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Department of Psychiatry, Neurobiology, Pharmacology and Biotechnology, University of Pisa, Pisa, Italy

**Background.** There is evidence that bipolar disorder (BD) is associated with significant neurocognitive deficits and this occurs in individuals with BD type I (BD I) and with BD type II (BD II). Only a few studies have focused on cognitive impairment in BD II. The aim of this study was to describe the pattern of cognitive impairment in patients with BD II, in order to identify specific cognitive deficits that distinguish BD II from BD I patients as well as from healthy subjects.

**Method.** We performed a systematic review of the literature of neuropsychological studies of BD II published between 1980 and July 2009. Fourteen articles fulfilled the inclusion criteria and were included in this review.

**Results.** Main cognitive deficits found in BD II include working memory and some measures of executive functions (inhibitory control) and approximately half of the studies also detected verbal memory impairment.

**Conclusions.** There are subtle differences between the two subtypes regarding cognition. This may suggest neurobiological differences between the two subgroups which will be helpful in order to determine cognitive endophenotypes in BD subtypes.

Received 23 June 2010; Revised 7 November 2010; Accepted 22 December 2010; First published online 28 January 2011

**Key words:** Bipolar disorder II, cognition, neuropsychology, systematic reviews.

## Introduction

Bipolar disorder (BD) occurs in multiple forms and degrees of severity. Whereas the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) includes the BD II subtype, the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) does not recognize it as a specified nosological category (Vieta & Suppes, 2008).

The clinical course of BD II is characterized by the presence or history of one or more major depressive episodes and at least one hypomanic episode lasting at least 4 days (APA, 2000). It is often initially misdiagnosed as unipolar depression, adjustment disorder or personality disorder (Berk & Dodd, 2005). Many clinicians still consider BD II as a mild form of classical BD, although the data indicate that it may be associated with high morbidity and mortality, including higher episode frequency, co-morbidity, suicidal behaviour and rapid cycling as compared with BD I

(Vieta *et al.* 1997, 1999). Misdiagnosing BD II may also affect therapeutic decisions and therefore the course and prognosis of bipolar patients (Vieta & Suppes, 2008). An early age at onset of BD II has been associated with a higher degree of severity, a poorer treatment response and a worse prognosis (Engstrom *et al.* 2003).

The estimated prevalence of BD II is from 0.5% to 6% depending on the flexibility of the application of diagnostic criteria (Akiskal, 1996; Angst, 1998; Benazzi, 1999).

In the past, several reviews have been published supporting recognition of BD II as a distinct category within mood disorders (Vieta & Suppes, 2008).

Emerging evidence suggests considering cognitive impairment as a trait marker in BD, this impairment being present even during euthymic periods. Recently published meta-analyses have shown that executive functions and verbal memory are the most impaired cognitive domains in euthymic patients (Robinson *et al.* 2006; Torres *et al.* 2007) as well as attention/processing speed (Torres *et al.* 2007). These neurocognitive deficits have been postulated to constitute trait markers or endophenotypes of BD (Glahn *et al.* 2004; Savitz *et al.* 2005), but the specific neurocognitive and

\* Address for correspondence: Dr E. Vieta, Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, University Clinic Hospital of Barcelona, CIBERSAM, Villarroel 170, 08036-Barcelona, Spain.

(Email: evieta@clinic.ub.es)

therefore endophenotypic status of BD II and other bipolar spectrum disorders remains unclear (Savitz *et al.* 2008). Moreover, the concept of allostatic load is interesting in order to explain cognitive impairment in BD. The increased allostatic load in bipolar patients may be related to the cognitive decline seen among such patients as well as other pathophysiological mechanisms involved in illness progression. The main mediators of allostatic load are the dysregulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, and altered immunity, pro-inflammatory and oxidative stress states (Kapczinski *et al.* 2008).

Only a few studies have focused on cognitive impairment in BD II, probably due to the fact that BD II is an underdiagnosed entity. Most data regarding neuro-cognition in BD come from studies focusing on BD I patients or mixed samples of BD I and BD II subjects.

In one of the first studies comparing BD I and BD II, euthymic BD II patients had significantly less insight and higher level of subjective cognitive complaints than BD I patients (Pallanti *et al.* 1999). It is noteworthy that cognitive impairment, particularly memory deficits, may have negative implications in the functional outcome of bipolar patients (Martínez-Arán *et al.* 2004a, b). Between 30% and 50% of patients with BD experience significant social disability that may be related to persistent cognitive impairment (Zarate *et al.* 2000) and there is a paucity of studies focusing on this topic in BD II.

The main aim of this critical review is to examine the existing literature on cognitive impairment in BD II in order to identify specific cognitive deficits that distinguish BD II from BD I patients, as well as from healthy subjects, therefore having implications for the patho-aetiology and nosology of this disorder.

## Methodology

A comprehensive PubMed/Medline search was carried out in order to conduct an objective review of the available literature on the neuropsychology of BD II. The search was supplemented by manually reviewing reference lists from the identified publications. Only English-language articles published from 1980 to July 2009 were included in the present paper, using the search term ‘bipolar II’ cross-referenced with ‘cognition’, ‘cognitive function’, ‘cognitive impairment’, ‘neuropsychological’, ‘neuropsychological function’, ‘neurocognitive’, ‘attention’, ‘memory’, ‘executive function’ and ‘intellectual function’. Eligibility criteria were: (a) studies that included a comparison group [psychiatric or healthy control (HC) group] or normative data for standardized tests; (b) groups formed of more than 10 BD II subjects; (c) published between 1980 and July 2009; (d) adult patients (aged 18–65

years); (e) the use of standardized diagnostic criteria, such as DSM; (f) selection of standardized or well-established cognitive tasks; and (g) provided clear descriptive and comparative statistics of cognitive function measures.

## Results

The systematic search yielded 55 articles, out of which 15 fulfilled the inclusion criteria. Table 1 summarizes the findings of the studies included in this review. Results will be shown according to different neuro-cognitive domains.

### General intellectual function

One of the selected studies did not assess pre-morbid intelligence quotient (IQ) or current IQ (Hsiao *et al.* 2009). Most of the other studies did not find significant differences between BD I, BD II and the HC group in the estimated current IQ, using different subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale or the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI), or the pre-morbid IQ using the National Adult Reading Test (NART) (Torrent *et al.* 2006; Taylor Tavares *et al.* 2007; Andersson *et al.* 2008; Holmes *et al.* 2008; Savitz *et al.* 2008). Harkavy-Friedman *et al.* (2006) did not find significant differences in estimated current IQ assessed by the Peabody Picture Vocabulary either. It is noteworthy that Simonsen *et al.* (2008) did not find any difference between the three groups (BD I, BD II and HC) in pre-morbid IQ assessed by the NART; however, current IQ assessed by the WASI revealed that the mean score of BD I patients was lower than that of the HC group, whilst BD II patients did not differ significantly from either group. However, although these differences were statistically significant, they were not significant from a clinical point of view.

Only one study found that both BD I and BD II patient groups differed significantly from the HC group as to pre-morbid IQ, but they did not differ significantly one from another (Dittmann *et al.* 2008). The baseline differences in pre-morbid IQ among groups might have affected the results on neuropsychological performance.

Furthermore, only one study considered an index of IQ change in order to assess intellectual decline and found that BD II patients scored significantly lower than BD I on full-scale IQ change (Summers *et al.* 2006). Bruno *et al.* (2006), using the same sample of BD patients, aimed to correlate cognitive performance (IQ change) with structural brain abnormalities using neuroimaging techniques. An association between fronto-temporal abnormalities and decline in IQ in BD was detected as well as that the structural/cognitive

**Table 1.** Studies on neurocognition including patients with BD II

Authors	Sample	Cognitive measures	Results	Comments
Berns <i>et al.</i> (2002)	13 BD II <i>v.</i> 14 HC	RT task (novel spatial–motor sequence)	BD II = HC in RT Differences in brain activation, BD II reacted biologically in a way congruent with affective lability	Lack of parietal activation in patients; widespread medial prefrontal and limbic activation
Martínez-Aran <i>et al.</i> (2004a)	108 BD (30 D <i>v.</i> 34 M <i>v.</i> 44 E) <i>v.</i> 30 HC	WAIS Voc; WCST, SCWT, FAS, Animal Naming; WAIS digits, TMT-A TMT-B; CVLT, WMS-R Logical Memory, WMS-R Visual Reproduction	BD I < BD II: CVLT	No differentiation in clinical status in the analysis of diagnostic subtype
Bruno <i>et al.</i> (2006)	11 BD II <i>v.</i> 25 BD I	IQ NART; IQ WAIS-R; Recognition Memory Test, PALT, ROCFT, Doors and People Test; MCST; SWM, IDED of CANTAB	Structural/cognitive correlates more extensive in BD II than BD I	Same sample as in Summers <i>et al.</i> (2006) study. Structural brain abnormalities were correlated with decline in IQ. They also explored differences between clinical subtypes
Harkavy-Friedman <i>et al.</i> (2006)	19 BD II <i>v.</i> 32 BD I <i>v.</i> 58 HC	PPVT; Finger Tapping Test, Brief Computerized RT; WAIS-III Digit Symbol, TMT-A, TMT-B; Buschke Selective Reminding Test, BVRT; CPT, Stroop; N Back Test, A not B RT; Go-No-Go, Time Estimation Test; FAS	BD I, BD II < HC: Digit Symbol, N Back Test, Go-No-Go BD II < HC: A not B RT, FAS (BD I = BD II, HC) BD II < HC, BD I: RT, Stroop	Patients in a depressive episode with suicide attempt
Summers <i>et al.</i> (2006)	11 BD II <i>v.</i> 25 BD I	IQ NART, IQ WAIS; Recognition Memory Test, PALT, ROCFT, Doors and People Test; TMA-A; Graded Naming Test; MCST, SCWT, COWAT, Hayling Sentence Completion Test, CANTAB SWM and IDED Set-Shift, TMT-B; Emotional expression multimorph task	BD I, BD II: impaired in recognition of surprise BD II < BD I: IQ change, memory (RMF, PALT1, ROCFT) and executive functions (TMT-B, SWM) BD I: impaired in verbal recognition, SWM BD II: impaired verbal recognition, SWM, recognition for faces, shape test, ROCFT, PALT1, Heyling Sentence Test, Stroop, IDED set-shift	Nine patients had a current depressive episode (no differences between subtypes BD I <i>v.</i> BD II). No patients with current manic/hypomanic episode. The effects of depressive symptomatology were controlled for
Torrent <i>et al.</i> (2006)	33 BD II <i>v.</i> 38 BD I <i>v.</i> 35 HC	WAIS Voc; WCST, SCWT, FAS, Animal Naming; WAIS Digits, TMT-A, TMT-B; CVLT	BD I < BD II < HC: CVLT, SCWT BD I, BD II < HC: attention (TMT-A, digits forward), WM (digit backward)	Euthymic patients during 6 months (HAM-D ≤ 8, YMRS ≤ 6)



Table 1 (cont.)

Authors	Sample	Cognitive measures	Results	Comments
Taylor Tavares <i>et al.</i> (2007)	17 BD II <i>v.</i> 22 MDD <i>v.</i> 25 HC	WASI: CANTAB (PRM, SRM, SSP, SMTS & DMTS, SWM, IDDED); CGT; IST	BD II = HC: on all neuropsychological measures MDD < HC: SWM, IST EDS (IDED) MDD < BD II: CGT (quality of decision after a loss trial)	Unmedicated depressed patients during 3 weeks (8 weeks for fluoxetine)
Andersson <i>et al.</i> (2008)	25 BD II <i>v.</i> 28 HC	WASI Voc, Matrices; PASAT; SCWT, FAS; CVLT-II; ROCFT; WAIS-R Digit Symbol ERP	BD II < HC: on all neuropsychological measures except FAS BD II > HC: MMN latency	Euthymic patients or middle to moderate depressed patients. Authors assessed neurocognitive functioning combining neuropsychological test and ERP
Dittmann <i>et al.</i> (2008)	38 BD II <i>v.</i> 65 BD I <i>v.</i> 62 HC	HAWIE-R Information; RBANS Form-A; TMT-A, TMT-B; WAIS-III Letter-Number Sequencing	BD I < HC: on all domains except visual/constructional abilities BD II < HC: psychomotor speed, WM, visual/constructional abilities and executive functions BD I = BD II; on all domains	Euthymic patients (at least 1 month). Results supported a similar neuropsychological profile in both subtypes
Holmes <i>et al.</i> (2008)	33 Medicated BD (6 BD I, 27 BD II) <i>v.</i> 32 unmedicated BD (7 BD I, 25 BD II) <i>v.</i> 52 HC	IQ WASI; CANTAB (RVP, PRM, SWM) Affective Shift Task	Medicated BD, particularly BD II: deficits on affective processing (positive) and sustained attention (RVP) Medicated BD = unmedicated BD = HC: PRM, SWM	Patients tested during depressed mood states. Additional tests omitting BD I patients to determine the impact of this smaller group on the overall results
Savitz <i>et al.</i> (2008)	19 BD II <i>v.</i> 49 BD I <i>v.</i> 44 MDD-R <i>v.</i> 33 MDD-S <i>v.</i> 20 other DSM-IV <i>v.</i> 65 unaffected relatives	SA-WAIS General Knowledge; Digits; COWAT, WCST, SCWT; ROCFT; RAVLT	BD I < HC: unaffected relatives: RAVLT BD II = unaffected relatives	Patients tested in a euthymic or at least relatively euthymic state (Beck Depression Inventory < 10, ASRM < 6). Assessment of neuropsychological performance while controlling for childhood trauma, alcohol abuse and medication
Simonsen <i>et al.</i> (2008)	31 BD II <i>v.</i> 42 BD I <i>v.</i> 124 HC	IQ NART, IQ WASI; WMS-III logical memory, CVLT-II; WAIS-III Digits, WM-MA; D-KEFS Verbal Fluency; D-KEFS Colour-Word Interference Test	BD I < BD II, HC: logical memory, CVLT BD I < HC: digits backward, fluency set-shifting BD I, BD II < HC: WM-MA, phonetic fluency, Colour-Word Interference Test	Excluded severely depressed or severely manic patients 24% BD I and 13% BD II had clinically significant cognitive impairment ( $\leq 1.5$ s.d.)

Derntl <i>et al.</i> (2009)	36 BD II <i>v.</i> 26 BD I <i>v.</i> 62 HC	SPM; VERT-K; VIEMER-K	BD I < HC: SPM, VERT-K BD II > HC: VIEMER-K	Euthymic patients or with residual affective symptoms (MADRS < 18). Two patients with YMRS > 8
Simonsen <i>et al.</i> (2011)	102 SZ <i>v.</i> 27 SZA <i>v.</i> 80 BD I <i>v.</i> 56 BD II <i>v.</i> 280 HC	NART-IQ; WMS-III Logical Memory, CVLT-II; WAIS-III Digit Symbol; Digits, WM-MA; D-KEFS Verbal Fluency; D-KEFS Colour-Word Interference Test	Diagnostic subtype only affects two verbal recall measures (WMS-III logical memory, CVLT-II)	Authors investigated the role of lifetime history of psychosis for neurocognitive functioning. History of psychosis explained the neurocognitive variance in BD better than diagnostic subtype
Hsiao <i>et al.</i> (2009)	37 BD II <i>v.</i> 30 BD I <i>v.</i> 22 HC	WMS-III (Logical Memory I and II; VPA I and II, Faces I and II, Family Pictures I and II, Digit Span, Spatial Span); WAIS-III Digit Symbol, TMT-A; TMT-B	BD I < BD II, HC: WMS-III, TMT-B BD I = BD II = HC: Visual Memory, TMT-A BD I, BD II < HC: WM BD I < BD II < HC: Digit Symbol	Patients in an interepisode state (HAM-D ≤ 7, YMRS ≤ 6) for at least 1 week before the assessment. Using Memory Index for WMS-III. Pre-morbid IQ was not estimated

ASRM, Altman Self-Rating Mania Scale; BD, bipolar disorder; BD I, bipolar disorder type I; BD II, bipolar disorder type II; BVRT, Benton Visual Retention Test; CANTAB, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; CGT, Cambridge Gamble Test; COWAT, Controlled Oral Word Association Test; CPT, Continuous Performance Test; CVLT, California Verbal Learning Test; D, depressed patients; D-KEFS, Delis Kaplan Executive Functioning Scale; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; E, euthymic patients; EDS, Extra-Dimensional Shift; ERP, event-related potentials; FAS, letter fluency test; HAWIE-R, German version of WAIS-R Information; HC, healthy controls; HAMD, Hamilton Depression Rating Scale; IDED, Intra-Dimensional Extra-Dimensional Set Shifting; IQ, intelligence quotient; IST, Information Sampling Test; M, manic or hypomanic patients; MADRS, Montgomery Asberg Depression Rating Scale; MCST, Modified Wisconsin Card Sorting Test; MDD, major depressive disorder; MDD-R, major depressive disorder – recurrent; MDD-S, major depressive disorder – single; MMN, mismatch negativity; NART, National Adult Reading Test; PALT, Paired Associates Learning Test (Warrington, 1996); PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; PPVT, Peabody Picture Vocabulary Scores; PRM, Pattern Recognition Memory; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; RMF, Recognition Memory Faces; ROCFT, Rey-Osterreich Complex Figure Test; RT, reaction time; RVP, Rapid Visual Information Processing; SA-WAIS, South African-Wechsler Adult Intelligence Scale; SCWT, Stroop Colour-Word Test; *s.d.*, standard deviation; SMTS & DMTS, Simultaneous and Delayed Matching to Sample; SPM, Ravens's Standard Progressive Matrices; SRM, spatial recognition memory; SSP, spatial span; SWM, spatial working memory; SZ, schizophrenia; SZA, schizo-affective; TMT-A, Trail Making Test A; TMT-B, Trail Making Test B; VERT-K, Vienna Emotion Recognition Tasks; VIEMER-K, Vienna Memory of Emotion Recognition; VPA, Verbal Paired Associates; WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised; WASI, Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; WM, working memory; WM-MA, Working Memory-Mental Arithmetic Test; WMS, Wechsler Memory Scale; YMRS, Young Mania Rating Scale.

correlates were more extensive in BD II than in BD I patients. The authors hypothesized that persistent depression, rather than mania, may represent a key pathophysiological factor or, alternatively, that BD II represents a clinical phenotype at risk for developing cognitive abnormalities. Although it is not possible to know whether the neuroanatomical substrate of cognitive function in patients deviates from that of normal subjects since the study did not include HCs, this does not invalidate the detection of differences between the two subgroups of BD patients. Moreover, the BD II sample was small ( $n=11$ ).

In conclusion, most studies failed to detect significant differences in the IQ of BD II patients compared with BD I patients or healthy subjects.

#### *Attention and psychomotor speed*

In the selected studies attention and psychomotor speed have been assessed by different tests [Trail Making Test (TMT), Digits Span, Digit Symbol, Stroop Test, simple reaction time, Continuous Performance Test (CPT), Coding Task in RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status), Rapid Visual Information Processing from the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)]. In three studies euthymic BD II patients were found to have poorer performance compared with HCs (Torrent *et al.* 2006; Andersson *et al.* 2008; Dittmann *et al.* 2008), as well as BD I patients; there were no differences between these two groups (Torrent *et al.* 2006; Dittmann *et al.* 2008). In another more recent study BD II patients in an inter-episodic phase had an intermediate performance between BD I and healthy subjects (Hsiao *et al.* 2009). In a study (Harkavy-Friedman *et al.* 2006) assessing BD patients with a depressive episode, BD II patients had a worse performance in the Digit Symbol subtest, and performed worse than BD I patients in the Stroop Test. However, no significant differences were found in the TMT Test A (TMT-A) and CPT; this is the only study that assessed sustained attention by means of the CPT. Holmes *et al.* (2008) detected deficits in sustained attention in depressed medicated BD patients, particularly those with BD II, but not unmedicated BD patients, and suggested that such attention impairment may be specifically related to treatment with mood-stabilizing agents, therefore representing a medication side-effect or being the combination of the two.

On the other hand, two studies did not find impaired attention using the Digits Forward (Savitz *et al.* 2008; Simonsen *et al.* 2008) and three of them did not find impairment in psychomotor speed using the TMT-A with respect to HC subjects

(Harkavy-Friedman *et al.* 2006; Hsiao *et al.* 2009) or with respect to normative data (Summers *et al.* 2006).

Hence, concerning this domain the results are contradictory, probably due in part to the attentional measures used. Most measures implicate other components such as working memory and psychomotor speed, which may be less sensitive. In this regard, only one of the studies used the CPT, a widespread measure of sustained attention.

#### *Learning and memory*

##### *Verbal memory*

Verbal memory is usually evaluated with tests including word lists and story recall.

In four out of nine studies, BD II patients scored significantly worse than control subjects or normative data in this domain (Martínez-Arán *et al.* 2004*b*; Summers *et al.* 2006; Torrent *et al.* 2006; Andersson *et al.* 2008) and two of them showed that the BD I group performed worse on some measures of verbal memory than the BD II group (Martínez-Arán *et al.* 2004*a*; Torrent *et al.* 2006). Of these reports, only the study conducted by Torrent *et al.* (2006) assessed exclusively euthymic patients. In the study by Summers *et al.* (2006) BD I patients were only impaired in verbal recognition memory, whereas BD II patients presented more impairment in verbal memory measures. The small sample size of the BD II group ( $n=11$ ) should, however, be taken into account.

In contrast, deficits in verbal memory in BD II patients were not found in five studies (Harkavy-Friedman *et al.* 2006; Dittmann *et al.* 2008; Savitz *et al.* 2008; Simonsen *et al.* 2008; Hsiao *et al.* 2009), whereas in four of them a significantly worse performance in BD I patients was observed (Dittmann *et al.* 2008; Savitz *et al.* 2008; Simonsen *et al.* 2008; Hsiao *et al.* 2009). However, Harkavy-Friedman *et al.* (2006) did not find significant differences between BD I and BD II patients with a depressive episode and suicide attempts and HCs.

Simonsen *et al.* (2011) investigated whether neurocognitive dysfunction depends more on the history of psychosis or the diagnostic subtype and found that the latter only had significant main effect on two verbal recall measures, whereas history of psychosis influenced all subscores.

Discrepancies between studies do not allow us to draw conclusive results; nonetheless, four out of nine studies detected poorer performance in verbal memory in BD II patients. These discrepancies might be due to the different memory tasks used. Nevertheless, other factors could explain these discrepant findings such as the above-mentioned, history of psychoses or

the presence of subclinical symptoms, among other factors that require further research.

#### *Visual memory*

Visual memory has been assessed in eight studies. In three of them BD II patients had a worse performance than healthy subjects (Andersson *et al.* 2008; Dittmann *et al.* 2008) or with respect to normative data (Summers *et al.* 2006). In the study by Dittmann *et al.* (2008), both BD I and BD II groups significantly differed from the HC group but the two patient groups did not differ from each other. However, the findings reported by Andersson *et al.* (2008) did not reflect important functional impairment since the difference did not exceed 0.5 s.d. below the normative mean.

In contrast, five studies did not detect impaired visual memory in BD II patients (Harkavy-Friedman *et al.* 2006; Taylor Tavares *et al.* 2007; Holmes *et al.* 2008; Savitz *et al.* 2008; Hsiao *et al.* 2009). Savitz *et al.* (2008) suggested that verbal and, perhaps, visual recall deficits distinguish BD I patients from individuals with bipolar spectrum disorders. However, in two of them, BD I patients also did not differ from the HC group in visual memory (Harkavy-Friedman *et al.* 2006; Hsiao *et al.* 2009).

Only three out of eight studies detected visual memory deficits in BD II patients. Therefore, the visual memory impairment, if confirmed, would be relatively small, and may depend on factors such as mild depressive symptoms or prior history of psychotic symptoms.

#### *Executive functions and working memory*

##### *Working memory*

Most of the studies reported that the working memory and executive function domain is impaired in BD II patients. In studies with samples formed of euthymic patients or patients with mild or residual symptomatology, deficits in some working memory measures were detected (Summers *et al.* 2006; Torrent *et al.* 2006; Andersson *et al.* 2008; Dittmann *et al.* 2008; Simonsen *et al.* 2008; Hsiao *et al.* 2009). In this regard, Summers *et al.* (2006) found that BD II patients were significantly more impaired than BD I patients. Moreover, in a sample of depressed BD I and BD II suicide attempters, a poorer working memory performance was observed in BD II in two measures while BD I patients presented poorer performance only in one measure when compared with HCs (Harkavy-Friedman *et al.* 2006).

On the other hand, two studies failed to find impaired working memory in depressed BD II patients (Taylor Tavares *et al.* 2007; Holmes *et al.* 2008) as well

as a study assessing euthymic patients (Savitz *et al.* 2008).

In summary, six studies found impaired working memory while three of them failed to detect it; therefore, we can hypothesize that a working memory deficit may be one of the features of cognitive dysfunction associated with BD II.

##### *Verbal fluency*

Regarding phonemic verbal fluency, five out of six studies did not find a deficit in BD II patients (Summers *et al.* 2006; Torrent *et al.* 2006; Andersson *et al.* 2008; Savitz *et al.* 2008; Simonsen *et al.* 2008), while Harkavy-Friedman *et al.* (2006) pointed out that BD II patients had a worse performance than HC subjects in this task. It is also important to underline that BD II subjects in the latter study were depressed, so this finding may be related to findings reported by Martínez-Arán *et al.* (2002, 2004b) where the only significant difference between euthymic patients and depressed patients was observed in verbal fluency, suggesting that performance in the phonemic fluency task may be state-dependent.

Three studies examined semantic verbal fluency and two of them found that both BD I and BD II participants performed worse than HCs (Torrent *et al.* 2006; Simonsen *et al.* 2008). On the other hand, one study showed that only BD I patients performed worse than controls and BD II patients did not significantly differ from both BD I and HC groups (Dittmann *et al.* 2008).

##### *Cognitive flexibility*

The Wisconsin Card Sorting Test measures executive function, especially concept formation and cognitive flexibility. Three studies using this test did not find impaired BD II patients (Summers *et al.* 2006; Torrent *et al.* 2006; Savitz *et al.* 2008). However, Torrent *et al.* (2006) found that BD II patients, as well as BD I patients, showed a trend towards a higher number of perseverative errors compared with HCs, which may also be related to greater impulsivity. In two studies, cognitive flexibility was evaluated with another measure, the Intra-Dimensional/Extra-Dimensional Set-Shift subtest from CANTAB, with contradictory results; one of them found that unmedicated BD II depressed subjects demonstrated intact performance (Taylor Tavares *et al.* 2007) and the other found that BD II patients scored significantly lower than BD I patients (Summers *et al.* 2006).

The TMT Test B (TMT-B) is used as a cognitive flexibility measure as well as a working memory measure. Three studies out of five did not find differences between the BD II and HC groups

(Harkavy-Friedman *et al.* 2006; Torrent *et al.* 2006; Hsiao *et al.* 2009). In the study by Summers *et al.* (2006) BD II patients were not impaired with respect to the normative data on the TMT-B, although they scored significantly lower than BD I participants on this measure. On the other hand, in the sample of Dittmann *et al.* (2008) BD II patients performed significantly poorer than the HC group in this measure, although BD I patients did not differ from both groups. However, in the study by Torrent *et al.* (2006), although no significant differences were found, a trend towards a poorer performance was detected in both BD subtypes when compared with HCs.

Overall, probably there is a decrease of cognitive flexibility in BD II.

#### *Inhibitory control*

The Stroop Colour and Word Test (SCWT) is a measure of selective attention, but the interference measure on the SCWT is usually considered a cognitive flexibility and, therefore, executive function measure. Three out of four studies found that BD II participants had a significantly poorer performance than the HC group (Torrent *et al.* 2006; Andersson *et al.* 2008; Simonsen *et al.* 2008). In one of them, both BD I and BD II groups did not differ significantly among each other (Simonsen *et al.* 2008) and in another the BD II patients showed an intermediate level of performance between the BD I and control group (Torrent *et al.* 2006). Another study, detected as well that the BD II group was impaired with respect to normative data regarding this measure and scored significantly lower than the BD I group as well (Summers *et al.* 2006).

In summary, all studies reported impaired inhibitory control as measured by the SCWT in BD II.

#### *Other neuropsychological domains*

##### *Motor functioning*

One study assessed motor functioning by the performance of two tasks (Harkavy-Friedman *et al.* 2006). In the Finger Tapping Test, no differences were detected between the BD I, BD II and HC groups, but depressed BD II patients performed significantly worse than BD I patients and HC subjects on a simple motor task.

Another study (Berns *et al.* 2002) failed to find differences in a reaction time task between euthymic BD II and HC subjects, but different brain responses when performing novel motor-spatial sequences were shown. The authors suggested that the adaptation to a novel sequence occurs by different mechanisms in patients, with a widespread medial prefrontal and limbic activation. However, the lack of a BD I group

made it impossible to know whether both subtypes had a similar activation of brain areas.

Motor functioning is a neglected domain, so future studies should focus on it, also given the task simplicity and compatibility with concomitant brain imaging analysis.

##### *Visual/constructional abilities*

Only one study (Dittmann *et al.* 2008) evaluated this domain and found that BD II patients showed significant deficits in this cognitive function compared with HC subjects, while BD I patients did not differ from any of the groups.

##### *Affective processing*

In a study by Holmes *et al.* (2008), the medicated BD group exhibited greater response latency than unmedicated BD and healthy subjects and made more omission errors during the happy condition than in the sad condition in an affective processing task, indicating a potential attentional bias in subjects with bipolar depression on mood-stabilizing medications. The sample included both depressed BD I and BD II participants; however, additional tests were run after omitting BD I subjects to determine the impact of this smaller group without altering the results. The authors consider that affective blunting may occur as a result of treatment with mood-stabilizing medications. In another study (Summers *et al.* 2006), BD patients underperformed with respect to normative data in accuracy on the expression of surprise and there were no significant differences between the BD I and BD II groups. Patients with residual depression were less sensitive to expressions of happiness and anger than euthymic patients. They suggested that a poor emotion processing in these patients is due to depression-related cognitive deficits. On the other hand, Derntl *et al.* (2009) observed a reduced emotion recognition performance in BD I but not BD II patients. BD I participants tended to misinterpret especially sadness as fear. These results were not correlated with either residual symptoms or other various clinical characteristics.

Although these studies reported differences in the emotion to which the BD patients are biased in affective processing, they support the notion that BD patients are impaired in recognizing emotions, regardless of diagnostic subtype.

#### **Discussion**

There is a paucity of studies addressing cognitive deficits in BD II, even more so regarding patients in euthymia. The latter are more suitable in order to

**Table 2.** Methodological issues of comparative studies on cognition: role of factors involved in cognition

- 
- No consistent results about the effect of pharmacological treatment on cognition. There is a lack of control due to polypharmacy
  - Subclinical affective symptoms may have an impact on cognitive functioning<sup>a</sup>. Some studies do not control statistically this variable
  - History of psychosis may partly account for the cognitive dysfunction even when controlling for bipolar diagnostic subtype<sup>b,c</sup>
  - Childhood trauma has been reported to influence cognition negatively<sup>d</sup>. It might be important to control for. Other factors to control for are factors related to prenatal development and obstetric complications<sup>e</sup>, and factors associated with the neurodevelopmental process in general
  - Potentially confounding variables in neuropsychological analyses are co-morbid alcohol abuse<sup>f</sup>, attention deficit/hyperactivity disorder<sup>g,h,i</sup> and other co-morbid conditions
- 

<sup>a</sup> Martínez-Arán *et al.* (2000). <sup>b</sup> Martínez-Arán *et al.* (2008). <sup>c</sup> Simonsen *et al.* (2011). <sup>d</sup> Savitz *et al.* (2008). <sup>e</sup> Martino *et al.* (2009). <sup>f</sup> Sánchez-Moreno *et al.* (2009). <sup>g</sup> Pavuluri *et al.* (2006). <sup>h</sup> Henin *et al.* (2007). <sup>i</sup> Rucklidge (2006).

evaluate the magnitude and the permanence of cognitive disturbance. Furthermore, methodological differences exist regarding comparative groups, such as heterogeneity of samples or inclusion of different mood states of the illness, for instance, making it difficult to draw conclusions. Some of the studies evaluated differences in neuropsychological performance between BD I and BD II; other studies compared depressed BD II patients with major depressive disorder; further studies focused on the comparison with other bipolar spectrum patients. Small sample-sized studies, especially regarding BD II patients, might have determined type I or type II errors, so larger samples should be analysed in order to reach firmer conclusions. Some studies were conducted in unmedicated patients, since treatments may play an important role in cognitive deficits, although available data regarding the effects of mood-stabilizers on cognition are inconsistent, possibly due to methodological issues (Goldberg & Chengappa, 2009; Vieta, 2009; Balanzá-Martínez *et al.* 2010). The cognitive deficits observed in BD are not simply the effect of medication since these same cognitive deficits have been observed in unaffected relatives (Arts *et al.* 2008; Bora *et al.* 2009). There is also a lack of consensus on neuropsychological tasks that assess different cognitive functions and the classification of tasks included under each cognitive domain; the same cognitive task may be used as a measure of different cognitive domains in different studies, because the performance in most tests involves more than one cognitive process. Depending on the classification of the neuropsychological measures on the different neurocognitive domains, the results of meta-analyses or systematic reviews may vary. The literature has suggested an association between cognitive impairment and several clinical factors, such as residual affective symptoms, number and subtype of episodes, age at illness onset and number of

admissions (Martínez-Arán *et al.* 2004a, b). Nevertheless, there are other important clinical factors related to worse cognitive functioning that have not been systematically investigated. Table 2 summarizes the methodological issues of comparative studies regarding the role of factors involved in cognition.

Regarding the selected studies, some of them conclude that there are no essential differences in neuropsychological profiles between BD I and BD II patients (Dittmann *et al.* 2008). In the above-mentioned study, BD I patients showed significantly lower scores in psychomotor speed, working memory, verbal learning, delayed memory and executive functions than HCs, while BD II patients showed significant deficits in psychomotor speed, working memory, visual/constructional abilities and executive functions, but not on verbal learning and delayed memory. No significant differences among clinical groups were detected on any tested domain, supporting a similar pattern of cognitive deficits.

Other studies found that BD II patients had an intermediate level of performance between BD I and HC groups in verbal memory (Martínez-Arán *et al.* 2004b; Torrent *et al.* 2006) and executive functions (Torrent *et al.* 2006). Similarly, some authors suggest that BD I patients have more widespread cognitive dysfunction than BD II patients (Simonsen *et al.* 2008; Hsiao *et al.* 2009). In the study by Simonsen *et al.* (2008) BD II patients showed reduced performance on certain measures of attention and executive function (working memory, verbal fluency and interference control), while the BD I group showed reduced performance on all verbal memory measures and on most measures of attention and executive function (working memory, fluency, interference control and set-shifting). Moreover, a higher proportion of BD I patients had clinically significant cognitive impairment compared with BD II patients, and they concluded that both groups

have different neurocognitive profiles. In the study by Hsiao *et al.* (2009), while BD II patients showed a reduction only in working memory and psychomotor speed, BD I patients also showed a reduction in verbal memory and executive function.

Nevertheless, two studies suggest that cognitive deficits are more severe and pervasive in BD II than BD I patients (Harkavy-Friedman *et al.* 2006; Summers *et al.* 2006). In the study by Summers *et al.* (2006), whereas the BD I group was only impaired in verbal recognition and spatial working memory, the BD II group was also impaired in these measures and additionally in other memory and executive measures. These authors point out that recurrent depressive episodes, rather than mania, may have a more detrimental and lasting effect on cognition. Regarding the study conducted by Harkavy-Friedman *et al.* (2006), their sample of BD II patients may represent a greater severity of illness than those with BD II who have never committed a suicide attempt; however, they suggested that BD II is a serious disorder with a distinguishing pattern of neuropsychological functioning.

Finally, two studies failed to find deficits in the BD II group. The first study found that unmedicated depressed BD II subjects displayed relatively intact cognitive function (Taylor Tavares *et al.* 2007). The latter found that BD II patients did not differ significantly from their unaffected relatives, whereas BD I patients showed impaired verbal memory (Savitz *et al.* 2008). However, the sample size of BD II patients in these two studies was relatively small.

Noteworthy, also, is the study by Andersson *et al.* (2008), where performance of BD II patients was significantly worse than that of HCs on all measures, except for phonemic verbal fluency. These authors discussed the functional significance of neuropsychological impairment and suggested that differences regarding some aspects of executive function may be related to psychomotor speed, and not primarily to dysexecutive functioning, taking into consideration their findings in electrophysiological index.

Therefore, the results of these studies are inconsistent, possibly due to different methodologies used. For example, a factor that may predispose to a greater cognitive dysfunction in BD II than BD I is the increased prevalence of subclinical depressive symptoms in BD II (Benazzi, 2001). Despite the scarcity of studies, the neuropsychological profiles of both diagnostic subtypes are different and, except for two studies, all of them detected cognitive deficits in BD II. The main findings include impaired working memory and some measures of executive functions (inhibitory control) and approximately half of the studies also detect verbal memory impairment.

Underlying mechanisms for differences in cognitive functioning between the two diagnostic subtypes could be due to either variations in frequency and severity of symptoms, as well as residual depressive symptoms, or to different genetic liability (Dittmann *et al.* 2008), or these may indicate neurobiological differences (Simonsen *et al.* 2008). These findings showing distinct cognitive profiles in both subtypes could lead to better identification of cognitive endophenotypes in BD. BD I would be nearer schizophrenia and BD II would show a lesser degree of cognitive impairment, reflecting the idea of a continuum in the psychoses (Torrent *et al.* 2006; Martínez-Arán *et al.* 2008).

### Future directions

Future studies should routinely assess cognitive functioning in euthymic patients with both subtypes of BD. Furthermore, large samples are to be highly recommended. One implication arising from this review is that future neurocognitive research needs to focus on individuals with BD and concomitant history of psychosis separately from those without a history of psychosis in order to study the impact of this variable on neuropsychological performance. Similarly to the above-mentioned study by Simonsen *et al.* (2011), Martínez-Arán *et al.* (2008) also suggested that the history of psychosis may partly account for the cognitive dysfunction seen in euthymic patients, especially with regard to persistent verbal memory dysfunction as well as some executive dysfunctions. Future studies should take into account residual symptoms, which are not frequently measured, since these might possibly explain some persistent cognitive deficits (Martino *et al.* 2009); furthermore a consensual definition of subclinical symptoms is necessary (Daban *et al.* 2006). Other variables to consider should be the polarity of the last episode, predominant polarity and the period of time from the last recurrence. Sustained attention should be routinely assessed, since attention is a function that influences other cognitive domains. Motor functioning is another aspect to evaluate (Balanzá-Martínez *et al.* 2008). In a recent study it was suggested that motor speed may be a potential endophenocognitive for both schizophrenia and BD I patients (Salazar-Fraile *et al.* 2009). It is necessary to reach a consensus on the most appropriate cognitive tests for the assessment of cognitive impairment in BD, in order to obtain comparable studies and replicate findings.

Differentiation between BD I and BD II patients will be helpful in order to determine cognitive endophenotypes in BD. Findings on neurocognitive differences between the two subtypes can be used as

markers in research for underlying neurobiological distinguishers using neuroimaging techniques. Neuroimaging and genetics might be useful in validating BD II diagnostic subtype (Vieta & Suppes, 2008). Some genetic studies have suggested that BD II and BD I 'breed true' in families; therefore, in further studies it would be interesting to correlate clinical and neuropsychological data with genetic data in BD II patients. Although this specific issue has not been extensively examined in this paper, focused basically on cognition, it could be important to do so in a future report.

Differences in cognitive dysfunction between both subtypes may have an effect on psychosocial functioning, treatment adherence as well as the possibility to benefit from psychoeducational programmes. Neurocognitive rehabilitation should consider differences in cognitive profiles in order to design specific programmes aiming to treat prevailing cognitive dysfunctions for each subtype.

According to the conclusions of this systematic review, though still not clearly established, it appears that there are subtle differences between BD I and BD II regarding cognition; deficits in BD II subjects were identified mainly in the areas of working memory, inhibitory control and verbal memory as well. Nowadays, BD II is classified as a distinct category within mood disorders, but the definition and boundaries deserve further clarification (Vieta & Suppes, 2008).

### Acknowledgements

This review was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación en Red de Salud Mental, CIBERSAM and the Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2009 SGR 1022) and the following grant support by the Spanish Ministry of Science and Innovation (CP07/00144, PI080180 and PI08/90094). C.M.B. is funded by the Spanish Ministry of Education through an FPU (Formación de Profesorado Universitario) scholarship.

### Declaration of Interest

A.M.-A. has received research funding from the Spanish Ministry of Innovation. E.V. has received research grants and served as consultant, advisor or speaker for the following companies: Ammirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Geodon Richter, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer Inc., Sanofi-Aventis, Servier, Solvay, Schering-Plough, Takeda, United Biosource Corporation, and Wyeth. E.V. also received research funding from the Spanish Ministry of Science and

Innovation, the Stanley Medical Research Institute and the 7th Framework Program of the European Union.

### References

- Akiskal HS** (1996). The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **16**, 4S–14S.
- Andersson S, Barder HE, Hellvin T, Lovdahl H, Malt UF** (2008). Neuropsychological and electrophysiological indices of neurocognitive dysfunction in bipolar II disorder. *Bipolar Disorders* **10**, 888–899.
- Angst J** (1998). The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *Journal of Affective Disorders* **50**, 143–151.
- APA** (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn, text revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Press: Arlington, VA.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J** (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine* **38**, 771–785.
- Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R** (2008). Neurocognitive endophenotypes (endophenocognotypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **32**, 1426–1438.
- Balanzá-Martínez V, Selva G, Martínez-Arán A, Prickaerts J, Salazar J, González-Pinto A, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R** (2010). Neurocognition in bipolar disorders – a closer look at comorbidities and medications. *European Journal of Pharmacology* **626**, 87–96.
- Benazzi F** (1999). Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **249**, 62–65.
- Benazzi F** (2001). Prevalence and clinical correlates of residual depressive symptoms in bipolar II disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics* **70**, 232–238.
- Berk M, Dodd S** (2005). Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disorders* **7**, 11–21.
- Berns GS, Martin M, Proper SM** (2002). Limbic hyperreactivity in bipolar II disorder. *American Journal of Psychiatry* **159**, 304–306.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C** (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders* **113**, 1–20.
- Bruno SD, Papadopoulou K, Cercignani M, Cipolotti L, Ron MA** (2006). Structural brain correlates of IQ changes in bipolar disorder. *Psychological Medicine* **36**, 609–618.
- Daban C, Martínez-Arán A, Torrent C, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Vieta E** (2006). Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics* **75**, 72–84.



- Derntl B, Seidel EM, Kryspin-Exner I, Hasmann A, Dobmeier M** (2009). Facial emotion recognition in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *British Journal of Clinical Psychology* **48**, 363–375.
- Dittmann S, Hennig-Fast K, Gerber S, Seemuller F, Riedel M, Emanuel SW, Langosch J, Engel RR, Moller HJ, Grunze HC** (2008). Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disorders* **10**, 877–887.
- Engstrom C, Brandstrom S, Sigvardsson S, Cloninger R, Nylander PO** (2003). Bipolar disorder. II: personality and age of onset. *Bipolar Disorders* **5**, 340–348.
- Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA** (2004). The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders* **6**, 171–182.
- Goldberg JF, Chengappa KN** (2009). Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* **11** (Suppl. 2), 123–137.
- Harkavy-Friedman JM, Keilp JG, Grunebaum MF, Sher L, Printz D, Burke AK, Mann JJ, Oquendo M** (2006). Are BPI and BPII suicide attempters distinct neuropsychologically? *Journal of Affective Disorders* **94**, 255–259.
- Henin A, Mick E, Biederman J, Fried R, Wozniak J, Faraone SV, Harrington K, Davis S, Doyle AE** (2007). Can bipolar disorder-specific neuropsychological impairments in children be identified? *Journal of Consulting and Clinical Psychology* **75**, 210–20.
- Holmes MK, Erickson K, Luckenbaugh DA, Drevets WC, Bain EE, Cannon DM, Snow J, Sahakian BJ, Manji HK, Zarate Jr. CA** (2008). A comparison of cognitive functioning in medicated and unmedicated subjects with bipolar depression. *Bipolar Disorders* **10**, 806–815.
- Hsiao YL, Wu YS, Wu JY, Hsu MH, Chen HC, Lee SY, Lee IH, Yeh TL, Yang YK, Ko HC, Lu RB** (2009). Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disorders* **11**, 547–554.
- Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer-Sant'anna M, Grassi-Oliveira R, Post RM** (2008). Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **32**, 675–692.
- Martínez-Arán A, Penades R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, Gasto C** (2002). Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychotherapy and Psychosomatics* **71**, 39–46.
- Martínez-Arán A, Torrent C, Tabarés-Seisdedos R, Salamero M, Daban C, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J, Manuel GJ, Benabarre A, Colom F, Vieta E** (2008). Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry* **69**, 233–239.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gastó C, Salamero M** (2000). Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychotherapy and Psychosomatics* **69**, 2–18.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugue E, Daban C, Salamero M** (2004a). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders* **6**, 224–232.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M** (2004b). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* **161**, 262–270.
- Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scapola M, Ais ED, Perinot L, Strejilevich SA** (2009). Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *Journal of Affective Disorders* **116**, 37–42.
- Pallanti S, Quercioli L, Pazzagli A, Rossi A, Dell'Osso L, Pini S, Cassano GB** (1999). Awareness of illness and subjective experience of cognitive complaints in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *American Journal of Psychiatry* **156**, 1094–1096.
- Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S, Harral EM, Hill SK, Herbener ES, Sweeney JA** (2006). Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *American Journal of Psychiatry* **163**, 286–293.
- Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB** (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* **93**, 105–115.
- Rucklidge JJ** (2006). Impact of ADHD on the neurocognitive functioning of adolescents with bipolar disorder. *Biological Psychiatry* **60**, 921–928.
- Salazar-Fraile J, Balanzá-Martínez V, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Vieta E, Gómez-Beneyto M, Tabarés-Seisdedos R** (2009). Motor speed predicts stability of cognitive deficits in both schizophrenic and bipolar I patients at one-year follow-up. *European Journal of Psychiatry* **23**, 184–197.
- Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Colom F, Scott J, Tabarés-Seisdedos R, Sugranyes G, Torrent C, Daban C, Benabarre A, Goikolea JM, Franco C, González-Pinto A, Ayuso-Mateos JL, Vieta E** (2009). Neurocognitive dysfunctions in euthymic bipolar patients with and without prior history of alcohol use. *Journal of Clinical Psychiatry* **70**, 1120–1127.
- Savitz JB, Solms M, Ramesar RS** (2005). Neurocognitive function as an endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder. *NeuroMolecular Medicine* **7**, 275–286.
- Savitz JB, van der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar RS** (2008). Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disorders* **10**, 479–494.
- Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Færden A, Jónsdóttir H, Ringen PA, Opjordsmoen S, Melle I, Friis S, Andreassen OA** (2011). Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophrenia Bulletin* **37**, 73–83.
- Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, Jónsdóttir H, Ringen PA, Opjordsmoen S,**

- Friis S, Andreassen OA** (2008). Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disorders* **10**, 245–255.
- Summers M, Papadopoulou K, Bruno S, Cipolotti L, Ron MA** (2006). Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychological Medicine* **36**, 1799–1809.
- Taylor Tavares JV, Clark L, Cannon DM, Erickson K, Drevets WC, Sahakian BJ** (2007). Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biological Psychiatry* **62**, 917–924.
- Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, Salamero M, Vieta E** (2006). Cognitive impairment in bipolar II disorder. *British Journal of Psychiatry* **189**, 254–259.
- Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN** (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **116** (Suppl. 434), 17–26.
- Vieta E** (2009). The influence of medications on neurocognition in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **120**, 414–415.
- Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Gasto C** (1999). Personality disorders in bipolar II patients. *Journal of Nervous and Mental Disease* **187**, 245–248.
- Vieta E, Gasto C, Otero A, Nieto E, Vallejo J** (1997). Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Comprehensive Psychiatry* **38**, 98–101.
- Vieta E, Suppes T** (2008). Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disorders* **10**, 163–178.
- Warrington EK** (1996). *The Camden Memory Tests*. Psychology Press: Hove, East Sussex.
- Zarate Jr. CA, Tohen M, Land M, Cavanagh S** (2000). Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatric Quarterly* **71**, 309–329.

## ESTUDI II

# Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder

Solé B, Bonnin CM, Torrent C, Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R, Popovic D, Martínez-Arán A, Vieta E. Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder.

**Objective:** There is a growing body of evidence on neurocognitive impairment in euthymic bipolar patients, but this issue has been studied mostly in bipolar I disorder, data on bipolar II (BD-II) are scant and discrepant. The two aims of this study were to ascertain whether strictly defined euthymic BD-II patients would present neurocognitive disturbances and to evaluate their impact on functional outcome.

**Method:** Forty-three BD-II patients and 42 demographically and educationally matched healthy subjects were assessed with a comprehensive neuropsychological test battery and with the Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS). The euthymia criteria were reduced (Hamilton Rating Scale for Depression score  $\leq 6$  and a Young Mania Rating Scale score  $\leq 6$ ) to minimize the influence of subdepressive symptomatology on cognition and functioning.

**Results:** BD-II patients showed a significantly lower performance on several measures of attention, learning and verbal memory, and executive function compared with healthy controls. The presence of subthreshold depressive symptomatology and one measure related to executive function (Trail Making Test, part B) was the variables that best predicted psychosocial functioning measured with the SOFAS.

**Conclusion:** This report provides further evidence that euthymic BD-II patients present cognitive impairment which may impact psychosocial functioning.

**B. Solé<sup>1</sup>, C. M. Bonnin<sup>1</sup>,  
C. Torrent<sup>1</sup>, V. Balanzá-Martínez<sup>2</sup>,  
R. Tabarés-Seisdedos<sup>2</sup>,  
D. Popovic<sup>1,3</sup>, A. Martínez-Arán<sup>1</sup>,  
E. Vieta<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Bipolar Disorders Program, Institute of Neuroscience, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, <sup>2</sup>Section of Psychiatry, Department of Medicine, University of Valencia, CIBERSAM, Valencia, Spain and <sup>3</sup>Department of Psychiatry, Neurobiology, Pharmacology and Biotechnology, University of Pisa, Pisa, Italy

Key words: bipolar II disorder; cognition; functioning; depression; hypomania

Eduard Vieta and Anabel Martínez-Arán, Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, University Clinic Hospital of Barcelona, CIBERSAM, Villarroel 170, 08036-Barcelona, Spain.  
E-mail: evieta@clinic.ub.es; amartiar@clinic.ub.es

Accepted for publication July 8, 2011

## Significant outcomes

- Patients with bipolar II disorder in remission show cognitive dysfunction in attention, verbal memory, and executive functions.
- The presence of subdepressive symptomatology and executive dysfunction may influence these patients' psychosocial functioning.
- Neurocognitive rehabilitation should be considered in each subtype of bipolar disorder to improve the functional outcome.

## Limitations

- The cross-sectional design did not allow to draw conclusions regarding the stability of cognitive deficits in euthymic bipolar II patients.
- The effect of medication and the impact of psychosis on neurocognition were not controlled for.
- The directionality of the relationship between subclinical depressive symptoms and psychosocial dysfunction remain unclear.

## Introduction

It is well-documented that bipolar II disorder (BD-II) is underdiagnosed in clinical practice (1). The difficulty in diagnosing may be due to some limitations of current diagnostic criteria for this subtype of bipolar disorder (2). Hence, it is not surprising that many aspects of BD-II are still understudied such as pharmacological treatment, clinical course, and neurocognitive impairment. Regarding the latter issue, few studies have specifically investigated neuropsychological profile in BD-II patients. A recent systematic review reported working memory problems and deficits in inhibitory control in BD-II subjects and subtle neurocognitive differences with bipolar I (BD-I) patients (3). Similarly, a recent published meta-analysis showed that, with the exception of memory and semantic verbal fluency (which are more impaired in BD-I), cognitive impairment in BD-II is as severe as in BD-I patients (4). Hsiao et al. (5) also found different profiles of neurocognitive impairment between BD-I and BD-II patients, in the sense that BD-II patients did not show impairments in verbal memory compared with BD-I patients. However, psychomotor speed and working memory deficits were present in both groups. Similarly, another study, conducted by our group some years ago (6), found that patients with BD-II showed an intermediate level of performance in verbal and executive functions when compared with the BD-I group. In a subsequent report, neurocognitive dysfunctions were found in euthymic BD-I and BD-II patients; however, non-significant neuropsychological profiles were identified between both subtypes (7). Other studies have been conducted comparing BD-I and BD-II patients, using, also, other comparative groups; however, non-rigorous criteria for euthymia were established and patients with mild-to-moderate symptomatology were included (8–14). In conclusion, the results of these studies are inconsistent, and further research is needed to elucidate the nature of neurocognitive impairment in BD-II.

Moreover, it is known that cognitive impairment may have negative implications in the functional outcome of bipolar patients (15–19). In BD-II, this relationship has been studied to a lesser extent (6, 20). However, at least two reports have shown that BD-II patients are as functionally disabled as BD-I patients (21, 22). Therefore, it may be useful to identify specific neurocognitive predictors of functional outcome in BD-II, because it is not known to which extent both subtypes share the same pattern in neurocognitive deficits and functional outcome.

To the best of our knowledge, only one study has focused on the research of neurocognitive dysfunction in two groups, a BD-II group vs. a healthy control group, without including other comparative groups (23). However, the sample comprised not only euthymic patients but also hypomanic and depressed participants.

## Aims of the study

Our primary aim was to study a large sample of strictly defined BD-II euthymic patients to compare it with a demographically and educationally matched sample of healthy controls to elucidate the neuropsychological profile of this bipolar subtype. The second objective was to study the relationship between neurocognitive performance and functional outcome. Based on previous studies, we hypothesized that BD-II patients would show deficits in several cognitive domains, especially with respect to attention, verbal memory, and aspects of executive functions.

## Material and methods

### Participants

A total of 85 participants, 43 of whom were BD-II patients and 42 healthy controls, from the Barcelona Bipolar Disorder Program at Hospital Clinic were screened for inclusion in the study. Inclusion criteria were represented by the following: i) BD type II diagnosis, according to DSM-IV as assessed by the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (APA, 1994); ii) strict euthymia, defined by a Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS) score  $\leq 6$  (24, 25) and a Young Mania Rating Scale (YMRS) score  $\leq 6$  (26, 27) during at least 6 months prior to neuropsychological evaluation; and iii) age between 18–65 years. Exclusion criteria were as follows: i) history of mental retardation or any clinical condition that could affect cognitive performance (significant physical or neurological illness, neurodegenerative disorder or endocrine disorders, except for corrected hypothyroidism); ii) axis I comorbidity; iii) electroconvulsive therapy during the year prior to neuropsychological assessment. Of 70 potential BD-II patients, 27 patients were excluded because they did not meet the strictly defined euthymia criteria ( $n = 21$ ) or were older than 65 years ( $n = 6$ ). Twenty-one patients of the 106 subjects (19%) assessed in the Torrent et al. 2006 (6) report participated in this study as well. All participants provided written informed consent, and the study was conducted in accordance

with the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki.

We decided to reduce the HDRS criteria for euthymia to minimize the influence of subdepressive symptomatology on cognitive functioning, as it has been shown that it has a negative impact on cognition and psychosocial outcome.

A group of healthy controls without psychiatric or neurological history were recruited from a pool of volunteers. It included a demographically and educationally matched sample of students, workers, and housewives. The matching was performed on group level. It was ensured that none in the control group had first-degree relatives with an affective or a psychotic disorder. Controls were screened for Axis I psychiatric disorders using the SCID (28).

#### Neuropsychological assessment

Patients and healthy volunteers were tested during euthymia with a comprehensive neuropsychological battery. It consisted of: i) Premorbid intelligence quotient (IQ), estimated with the WAIS Vocabulary subtest (29); ii) verbal learning and memory: California Verbal Learning Test (CVLT) (30); iii) Executive functions: Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (31); Stroop Colour-Word Interference Test (SCWT) (32); FAS and Animal Naming (Controlled Oral Word Association Test) (33); Digits Backwards from the WAIS (29); and Trail Making Test – part B (34); iv) Attention: Digits Forward; (29) Trail Making Test – part A (34). This battery takes approximately 60 min to administrate.

#### Clinical and sociodemographic assessment

We gathered all the relevant clinical and sociodemographic data through a clinical interview that belongs to our Program's Protocol (35) based on the SCID for DSM-IV (36). The self-reported patient information was checked with the clinical history. Hence, age, gender, educational level, occupation, diagnosis, the number and type of episodes, chronicity, age at first hospitalization, number of hospitalizations, number of suicide attempts, history of psychosis [defined by delusions and/or hallucinations during mood episodes (37)], and history of rapid cycling and symptomatology at the time of assessment (depressive and manic) were also collected.

#### Functional assessment

Functional outcome was assessed using the Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS-DSM-IV). The SOFAS was used

to measure psychosocial functioning 1 month prior to neuropsychological assessment. This scale differs from the Global Assessment of Functioning scale as it focuses exclusively on the individual's level of social and occupational functioning, whereas clinical symptoms are not taken into account. Functioning was only measured in patients to find out clinical and cognitive predictors of poor functioning.

#### Statistical analyses

All data were analyzed with the Statistic Package for Social Sciences [SPSS v.16 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)]. First, we performed a one-way analysis of variance (ANOVA) for continuous variables or chi-square for the categorical ones, to find differences in clinical, sociodemographic, and neuropsychological variables between both groups (BD-II patients vs. healthy control group). Statistical significance was set at  $P < 0.05$  level.

As neuropsychological tests are naturally correlated, this procedure was considered better than Bonferroni inequality correction, which would have increased type II error. The effect sizes (Cohen's  $d$  value) were calculated to estimate the magnitude of the differences between both groups (0.2 = small, 0.5 = medium, 0.8 or greater = large). If any clinical or sociodemographic variables were significantly different between both groups, these were included as covariates in an analysis of covariance (ANCOVA) to investigate if group differences in neurocognitive performance remained significant after controlling for.

The next step was to run Pearson's correlations to identify the clinical and neurocognitive variables linked to functional outcome. As a final step, the clinical and neuropsychological variables that were significantly correlated with the SOFAS scores were introduced in a linear regression model using a stepwise method to find the variables that could best predict the patients' functional outcome.

#### Results

BD-II patients and healthy controls did not differ with respect to age, gender, educational level, and estimated premorbid IQ, as shown in Table 1. Regarding the mean SOFAS scores, our sample was characterized by a reasonably good psychosocial functioning with a mean score of 71.70 [14.15 standard deviation (SD)], as a value equal or higher to 70 stands for scarce difficulties in social, occupational, or academic activities. However, it is noteworthy that nearly 35% of patients was unemployed at the time of assessment.



Table 1. Clinical and sociodemographic data

	Bipolar II subjects ( <i>n</i> = 43)		Control group ( <i>n</i> = 42)		<i>F</i>	<i>P</i>
	Mean	DS	Mean	DS		
Age (years)	46.58	9.22	44.33	11.5	0.98	0.323
Educational level (years)	13.36	4.24	13.15	3.19	0.06	0.804
Premorbid IQ	110.60	11.23	113.26	9.29	1.40	0.239
Duration of illness (years)	15.49	10.19				
Age at first hospitalization	44.25	12.16				
Number of hospitalizations	0.37	0.97				
Number of depressive episodes	6.85	6.01				
Number of hypomanic episodes	6.51	5.93				
Total episodes	13.49	11.52				
Number of suicide attempts	0.41	1.09				
YMRS scores	1.72	2.08	0.95	0.85	4.90	<b>0.030</b>
HDRS scores	2.33	2.2	1.86	0.95	1.60	0.208
SOFAS scores	71.70	14.15				
	<i>n</i>	%				
Gender						
Women	23	53.5	27	64.3		0.380
Occupation						
Not working	15	34.9				
Family history of affective disorders						
Yes/positive	25	58.1				
History of rapid cycling						
Yes	6	14.0				
Prior psychotic symptoms						
Yes	5	11.6				

SOFAS, Social and Occupational Functioning Assessment Scale; HDRS, Hamilton Rating Scale for Depression; YMRS, Young Mania Rating Scale; IQ, intelligence quotient; Bold Value, *P* statistically significant.

When ANOVA was performed, 13 of 15 neurocognitive comparisons between-group differences were statistically significant. Only non-significant differences between groups were found regarding FAS and SCWT interference score. We found that subsyndromal symptomatology (YMRS scores) was statistically different between groups ( $P = 0.030$ ). As this variable may influence neuropsychological performance, we decided to apply an analysis of covariance (ANCOVA) controlling for the confounding effect of subsyndromal hypomanic symptoms but overall the results did not significantly vary. ANCOVA yielded Pillai's  $F = 1.814$ ,  $df = 15, 68$  ( $P = 0.050$ ) for the main effect, indicating that there were overall differences in neuropsychological performance between groups. For 12 of 15 comparisons, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ) (see Table 2). In general, the patients performed poorer on most neuropsychological measures than the healthy control group, particularly on those measures related to attention (Digits Forward and TMT-A), executive function (WCST perseverative errors) and verbal learning and memory (CVLT delayed recall) with a greater statistical significance. Other measures in which

BD-II patients significantly differed from controls are WCST categories, Digits Backwards subtest, TMT-B, semantic verbal fluency (Animal Naming), and CVLT learning task, short cued recall and recognition. Neuropsychological data and effect sizes are provided in Table 2. It is noteworthy that effect sizes were, in general, moderate, except for the WCST categories with a small effect.

Pearson's correlations showed that patients with higher YMRS scores had a poorer performance on CVLT short cued recall ( $r = -0.30$ ,  $P = 0.044$ ); patients with a higher number of hypomanic episodes had a higher premorbid IQ ( $r = 0.35$ ,  $P = 0.027$ ); longer illness duration was positively correlated with TMT-A ( $r = 0.36$ ,  $P = 0.018$ ), and negatively correlated with semantic fluency ( $r = -0.38$ ,  $P = 0.013$ ) and phonemic fluency ( $r = -0.36$ ,  $P = 0.017$ ).

Functional outcome, assessed by means of the SOFAS, was found to correlate with HDRS ( $r = -0.57$ ,  $P = 0.001$ ) as well as with performances on the TMT-A ( $r = -0.36$ ,  $P = 0.040$ ) and TMT-B ( $r = -0.47$ ,  $P = 0.006$ ). No further correlations were found between SOFAS scores and other clinical, sociodemographic, or neurocognitive variables.

The subsequent stepwise multiple linear regression analysis, using SOFAS scores as dependent variable, showed that the HDRS scores ( $t = -3.94$ ,  $\beta = -0.523$ ,  $df = 31$ ,  $P < 0.001$ ) together with TMT-B ( $t = -3.13$ ,  $\beta = -0.416$ ,  $df = 31$ ,  $P = 0.004$ ) were the variables that could best predict functional outcome. This model reached significance ( $F = 14.34$ ,  $df = 2, 31$ ,  $P < 0.001$ ) with an adjusted  $r^2 = 0.46$ . The HDRS scores (mild depressive symptoms) explained 30.4% of the variance of psychosocial functioning and the TMT-B (an executive function measure) explained 15.9% of the variance of psychosocial functioning as measured through the SOFAS.

## Discussion

On one hand, in accordance with previous studies (5–7), the present report provides further evidence that euthymic BD-II patients differ from healthy control subjects with respect to neuropsychological performance. On the other hand, these findings suggest that these patients' functional outcome can be partially explained by two main factors, subthreshold depressive symptoms and executive functioning.

With regard to attention, in line with our findings, euthymic BD-II patients were found to

Table 2. Neuropsychological performance across groups

	Bipolar II subjects (n = 43)		Control group (n = 42)		F*	P	F <sub>2,84</sub> †	P	Effect size Cohen's d
	Mean	DS	Mean	DS					
<i>Executive functions</i>									
WCST									
Categories	4.81	1.82	5.57	1.21	5.03	<b>0.027</b>	4.22	<b>0.043</b>	0.49
Perseverative errors	18.84	17.68	8.98	6.30	11.61	<b>0.001</b>	8.20	<b>0.005</b>	0.73
SCWT									
Interference	1.19	7.96	4.24	9.25	2.66	0.107	2.70	0.104	0.35
Subtest digits WAIS									
Digits backwards	4.19	1.16	4.79	1.15	5.68	<b>0.019</b>	6.75	<b>0.011</b>	0.51
TMT									
Trail B	105.16	57.22	78.76	36.89	6.35	<b>0.014</b>	5.25	<b>0.024</b>	0.54
<i>Verbal fluency</i>									
FAS	34.07	11.82	38.88	12.43	3.34	0.071	2.10	0.151	0.39
Animal naming	18.98	4.02	21.71	5.57	6.76	<b>0.011</b>	6.60	<b>0.012</b>	0.56
<i>Attention</i>									
Subtest digits WAIS									
Digits forward	5.37	1.32	6.31	1.29	10.83	<b>0.001</b>	13.96	<b>&lt;0.001</b>	0.72
TMT									
Trail A	43.05	19.12	31.48	11.26	11.47	<b>0.001</b>	9.55	<b>0.003</b>	0.73
<i>Verbal learning and memory</i>									
List A (total)	48.16	11.13	54.29	9.42	7.47	<b>0.008</b>	5.53	<b>0.021</b>	0.59
Short free recall	10.23	2.91	11.64	3.15	4.58	<b>0.035</b>	3.25	0.075	0.46
Short cued recall	11.56	2.34	13.07	2.36	8.79	<b>0.004</b>	5.93	<b>0.017</b>	0.64
Delayed free recall	10.58	2.98	12.76	2.90	11.64	<b>0.001</b>	9.58	<b>0.003</b>	0.74
Delayed cued recall	11.35	2.61	13.33	2.55	12.51	<b>0.001</b>	9.18	<b>0.003</b>	0.76
Recognition	14.33	1.62	15.12	1.21	6.46	<b>0.013</b>	5.17	<b>0.025</b>	0.55

CVLT, California Verbal Learning Test; SCWT, Stroop Color–Word Interference Test; TMT, Trail Making Test; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; FAS, Controlled Oral Word Association Test; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; Bold Values, P statistically significant.

\*ANOVA.

†ANCOVA. Covarianting for subclinical symptomatology (Young Mania Rating Scale). Signification fixed at P < 0.05.

have a poorer performance when compared with healthy controls in previous reports (6, 7). Moreover, in a meta-analytic study, attention/processing speed appears as a trait-related neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients (38). However, in our study, attention domain was assessed only with two measures and probably the use of a widespread measure of sustained attention could be helpful to confirm this disturbance, like the Continuous Performance Test (39). As mentioned earlier, the TMT-A, a measure related to attention, was correlated with psychosocial functioning, although it was not found to be a predictor of functioning.

We were able to replicate the results of the study by Torrent et al. with regard to deficits in verbal learning and memory tasks. However, other studies failed to detect these deficits in euthymic BD-II subjects (5–7). We hypothesize that these discrepancies between studies in verbal memory impairment might be due to different memory tasks used. The CVLT test might have a frontal executive component, because semantic strategies are needed to encode information (40). Recently, a committee of experts has proposed a preliminary

neuropsychological battery of tests for research in the field of cognition in BD (41), and the CVLT was considered an appropriate tool to detect verbal learning/memory difficulties in patients with BD. Nevertheless, other factors could also explain these discrepant findings: some studies emphasize the role of psychotic symptoms in bipolar disorder, as history of psychosis could explain the neurocognitive impairment better than the diagnostic subtype (37, 42). Simonsen et al. (42) found that diagnostic subtype only had significant main effects on two verbal recall measures, while history of psychosis had significant main effects on most neurocognitive measures. Similarly to the previously mentioned study, Martinez-Aran et al. (37) suggested that psychosis may partly account for the cognitive dysfunction seen in euthymic patients, especially with regard to persistent verbal memory dysfunction as well as in some executive dysfunctions. Unfortunately, the small number of patients with history of psychosis in our sample did not allow us to investigate the impact of this variable on neurocognition. Moreover, the impact of psychosis in BD-II patients is difficult to study as they can only be present in depressive episodes (43). The



extent to which BD-I and BD-II patients differ in the pattern of impairment in verbal learning and memory could not be assessed in this report. Nevertheless, a meta-analytic study suggests that BD-I patients may be more impaired owing to the manic episodes, which are known to be neurotoxic, or to secondary features such as psychosis, age of illness onset and treatment (4).

Regarding executive functions, BD-II participants achieved a lower number of categories and committed a significant higher number of perseverative errors in the WCST compared with healthy controls. Our results confirm the trend toward a higher number of perseverative errors previously observed in Torrent and colleagues' report (6).

The time spent in the TMT-B was higher in patients compared with healthy controls. This latter finding is in line with the study conducted by Dittmann et al. (7), and a trend was also found in the study by Torrent et al. (6).

Other measures like the semantic verbal fluency and working memory were also impaired in our BD-II sample. The former finding is not surprising because other reports and some meta-analyses have also emphasized this deficit (6, 13, 44, 45), and concerning working memory, our finding is also in line with the literature (5–7, 23), although we assessed working memory only by using a simple index: digits backward (WAIS); hence, this result should be taken as preliminary.

We did not find a significant difference between groups in the Stroop interference task. This was an unexpected result because most of the studies assessing this measure in BD-II subjects reported impaired inhibitory control (6, 13, 23). However, in support to our findings, Andersson et al. (23) discuss the significance of the interference deficit because when controlling for psychomotor speed in the Stroop condition, the differences between groups disappeared. Moreover, the authors suggested that the deficits in executive function may be more related to psychomotor than to executive functioning. Phonemic fluency was also preserved as confirmed by other studies (6, 12, 13, 23). Only one report found impaired phonemic fluency, but their finding may not generalize beyond the subtype because the sample was formed by depressed suicide attempters, which represents more severely ill individuals (10). In this regard, impaired phonemic verbal fluency has been reported as a more state-dependent neuropsychological measure in other studies (46–48).

Therefore, the main executive measures affected in our sample were reasoning, problem solving, semantic verbal fluency, working memory, and speed of processing.

As mentioned before, there is a scarcity of data with regard to functional outcome in BD-II patients. We found that our sample presented an acceptable functional outcome based on the mean SOFAS score. However, over one-third of patients were unemployed, suggesting that not all the patients have achieved a complete functional recovery. This result may indicate that BD-II is not a less severe illness and that these patients seem to be as disabled as BD-I in functional outcome (22). It may also mean that the SOFAS, although helpful and easy to use, is not the ideal tool to measure functioning in bipolar disorder (20, 49), as it is just a global measure of functioning. Instruments with an objective evaluation for assessing different functional abilities or areas are needed. Moreover, functioning is a complex concept that involves several real-world domains (such as occupational capacity, autonomy, interpersonal relationships, leisure time). Therefore, it would be useful to assess functioning with instruments measuring problems more specifically associated with bipolar disorders.

Neurocognitive impairment has been demonstrated to be significantly associated with lower psychological functioning in euthymic patients (17). Cognitive function may be mediating between illness course and functional outcome (18, 47, 50, 51). In previous studies, verbal memory has been to influence on psychosocial outcome in euthymic bipolar patients (16, 52, 53). However, this finding emerged from studies with mixed samples (BD-I and BD-II) or samples composed only of BD-I patients. As far as we know, few studies have assessed psychosocial functioning in BD-II patients (6, 13) but only the study by Torrent and colleagues (6) assessed predictors of functional outcome related to cognitive variables on euthymic BD-II and found that the TMT-B was a good predictor of psychosocial outcome. In the present study, the same index of executive function (TMT-B) was found to predict psychosocial functioning in BD-II euthymic patients. Hence, it may suggest that impairment in executive functions and specifically the TMT-B may be the best predictor of functional outcome for BD-II patients. It is noteworthy that two recent reports studying BD-I patients have found other predictive variables in psychosocial functioning: such as IQ together with white matter volume (54) or changes in a composite neurocognitive score, which included eight neurocognitive domains (19). All together, the evidence so far suggests that different neurocognitive variables could be involved in the functional outcome of BD-I and BD-II. However, further research studying separately both subtypes is urgently needed to identify cognitive endophenotypes and clarify

which variables could best predict their functional outcome.

We have to keep in mind that executive functions and working memory are needed to develop and maintain everyday life activities as are important for successful adaptation and performance in real-life situations. Specifically, planning and generation of strategies, problem solving and flexibility, semantic memory organization are needed to perform complex tasks. In real-world life, the main executive dysfunctions found in our sample of patients, by means of performance in standard neuropsychological tests, might affect daily activities such as starting, maintaining and completing tasks in work, housework, pharmacological treatment adherence as well as difficulties in interpersonal relationships. Nowadays, the use of traditional neuropsychological tests may be questioned as they may lack of ecologic validity; however, as mentioned elsewhere (55), traditional tests are known to have veridicality. This concept refers to the degree to which classical neuropsychological tests are empirically related to measures of every-day functioning. Thus, even though the tests used in this report are not designed with 'ecological validity' in mind, they may still be predictive of everyday functioning, as reported in several studies (51, 56–58).

It is well established that subthreshold depressive symptoms influence both neurocognition and functional outcome (18, 59–61). A recent report by Parker and Fletcher (62) pointed out that BD-II subjects showed high rates of psychomotor retardation that could be associated with cognitive dysfunction. Once again, our results suggest that the presence of subthreshold depressive symptoms is a good predictor of psychosocial functioning in bipolar disorders. Nevertheless, those patients with a low functioning may be more likely to show subdepressive symptoms in the long term, so that the directionality of this association is not as clear in our study as it was in the follow-up study by Bonnin et al. (18).

The association between subthreshold symptomatology, cognitive dysfunction, and functional impairment implies the use of more stringent remission criteria and, therefore, to aim higher in symptomatic treatment goals (63).

There are some limitations in the present study. First, a larger sample would have been recommendable, providing increased statistical power and firmer conclusions. Second, we cannot rule out the effect of the medication interfering with the cognitive performance, because most patients were polimedicated (64, 65). In two studies conducted on unmedicated subjects with bipolar depression,

type II patients appeared to be unaffected (9, 11). However, the former had a relatively small sample size and the latter included a brief neuropsychological battery, failing to assess some neurocognitive domains. It seems that the cognitive disturbances observed in bipolar disorder are not simply effect of medication as some of the same deficits have been observed in unaffected relatives as well (45, 66). Thus, more research is needed to clarify the influence of medications on neurocognition. A further limitation is the cross-sectional design of the present study. In this regard, it would also be interesting to conduct a longitudinal follow-up study to provide more information about the progression or stability of cognitive deficits and their influence on psychosocial functioning.

Finally, other instruments, such as the Functioning Assessment Short Test (FAST) (67), would probably provide more information about specific areas of functioning than the SOFAS. The FAST involves specific functional domains, as above mentioned, which could be impaired in bipolar patients, such as occupational functioning, leisure time, autonomy and finances.

In conclusion, we have found that BD-II patients performed worse than healthy controls in attention (Digits Forward and TMT-A), executive functions (WCST categories and perseverative errors, semantic verbal fluency, digits backward and TMT-B), and on most measures of verbal learning and memory (CVLT learning task, short cued recall, delayed free and cued recall, and recognition hits). Moreover, one measure of executive function (TMT-B) and the subthreshold depressive symptomatology was found to predict the functional outcome of these patients.

This report does not allow us to conclude that there may be differences in neuropsychological profiles between the two subtypes, although we can confirm that cognitive deficits exist in BD-II. Differences on cognitive dysfunction between the bipolar subtypes may have an effect on psychosocial functioning, treatment adherence as well as the possibility to benefit from psychoeducational programs. Neurocognitive rehabilitation should consider differences in cognitive profiles to design specific programs to treat prevailing cognitive dysfunctions for each subtype and improve the functional outcome.

### Acknowledgements

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación en Red de Salud Mental, CIBERSAM, and the Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders

Group (2009 SGR 1022), and the following grant support by the Spanish Ministry of Science and Innovation (CP07/00144, PI080180 and PI08/90094). Mar Bonnin is funded by Spanish Ministry of Education through a FPU. The work was carried out 'in part' at the Esther Koplowitz Center (CEK) in Barcelona.

### Declaration of interest

Professor Eduard Vieta has served as consultant, advisor, or speaker for the following companies: Almirall, AstraZeneca, Bial, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Geodon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck-Sharp and Dohme, Novartis, Organon, Otsuka, Pierre Fabre, Pfizer Inc, Sanofi-Aventis, Servier, Shering-Plough, Takeda, UBC, and Wyeth. Professor Rafael Tabarés-Seisdedos has received grants from Lilly, Pfizer and AstraZeneca companies. Dr. Balanzá-Martínez has received research grants and has served as consultant, advisor, or speaker during the last 3 years for the following companies: Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Grunenthal, Janssen, and Pfizer Inc. Dr Martínez-Aran has served as speaker or advisor for the following companies: Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Pfizer. The rest of co-authors have no conflict of interest.

### References

- ARVILOMMI P, SUOMINEN KS, MANTERE OK, LEPPAMAKI S, VALTONEN H, ISOMETSA ET. Adequacy of treatment received by diagnosed and undiagnosed patients with bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry* 2007;**68**:102–110.
- VIETA E, SUPPES T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord* 2008;**10**:163–178.
- SOLE B, MARTINEZ-ARAN A, TORRENT C et al. Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review. *Psychol Med* 2011;**28**:1–13.
- BORA E, YUCEL M, PANTELIS C, BERK M. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011;**123**:165–174.
- HSIAO YL, WU YS, WU JY et al. Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 2009;**11**:547–554.
- TORRENT C, MARTINEZ-ARAN A, DABAN C et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006;**189**:254–259.
- DITTMANN S, HENNIG-FAST K, GERBER S et al. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord* 2008;**10**:877–887.
- SUMMERS M, PAPADOPOULOU K, BRUNO S, CIPOLOTTI L, RON MA. Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychol Med* 2006;**36**:1799–1809.
- TAYLOR TAVARES JV, CLARK L, CANNON DM, ERICKSON K, DREVETS WC, SAHAKIAN BJ. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry* 2007;**62**:917–924.
- HARKAVY-FRIEDMAN JM, KEILP JG, GRUNEBaum MF et al. Are BPI and BPII suicide attempters distinct neuropsychologically? *J Affect Disord* 2006;**94**:255–259.
- HOLMES MK, ERICKSON K, LUCKENBAUGH DA et al. A comparison of cognitive functioning in medicated and unmedicated subjects with bipolar depression. *Bipolar Disord* 2008;**10**:806–815.
- SAVITZ JB, VAN DER MERWE L, STEIN DJ, SOLMS M, RAMESAR RS. Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disord* 2008;**10**:479–494.
- SIMONSEN C, SUNDET K, VASKINN A et al. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord* 2008;**10**:245–255.
- DERNTL B, SEIDEL EM, KRYSPIN-EXNER I, HASMANN A, DOBMEIER M. Facial emotion recognition in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Br J Clin Psychol* 2009;**48**:363–375.
- MARTINEZ-ARAN A, VIETA E, COLOM F et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004;**6**:224–232.
- MARTINEZ-ARAN A, VIETA E, TORRENT C et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007;**9**:103–113.
- WINGO AP, HARVEY PD, BALDESSARINI RJ. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disord* 2009;**11**:113–125.
- BONNIN CM, MARTINEZ-ARAN A, TORRENT C et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 2010;**121**:156–160.
- TABARES-SEISDEDOS R, BALANZA-MARTINEZ V, SANCHEZ-MORENO J et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord* 2008;**109**:286–299.
- SANCHEZ-MORENO J, MARTINEZ-ARAN A, TABARES-SEISDEDOS R, TORRENT C, VIETA E, AYUSO-MATEOS JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom* 2009;**78**:285–297.
- RUGGERO CJ, CHELMINSKI I, YOUNG D, ZIMMERMAN M. Psychosocial impairment associated with bipolar II disorder. *J Affect Disord* 2007;**104**:53–60.
- ROSA AR, BONNIN CM, VAZQUEZ GH et al. Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord* 2010;**127**:71–76.
- ANDERSSON S, BARDER HE, HELLVIN T, LOVDAHL H, MALT UF. Neuropsychological and electrophysiological indices of neurocognitive dysfunction in bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 2008;**10**:888–899.
- HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;**23**:56–62.
- RAMOS-BRIEVA JA, CORDERO VA. [Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1986;**14**:324–334.
- YOUNG RC, BIGGS JT, ZIEGLER VE, MEYER DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;**133**:429–435.
- COLOM F, VIETA E, MARTINEZ-ARAN A et al. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med Clin (Barc)* 2002;**119**:366–371.
- FIRST MB, SPITZER R, GIBBON M. Structured clinical interview for DSM IV axis I disorder, research version. 1997.
- WESCHLER D. Wechsler adult intelligence scale-Revised. Cleveland, OH: The Psychological Corporation, 1955.
- DELIS DC, KRAMER JH, KAPLAN E, OBER B. California verbal learning test. New York: Psychological Corporation, 1987.
- HEATON RK. Wisconsin card sorting test manual. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, 1981.
- GOLDEN CJ. Stroop colour and word test. Chicago: Stoelting, 1978.
- BENTON AL, HAMSHER K. Multilingual aphasia examination. Iowa City, IS: AJA Associates; 1976.



34. REITAN RM. Validity of the trailmaking test as a indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958;**8**:271–276.
35. VIETA E. Bipolar units and programmes: are they really needed? *World Psychiatry* 2011;**10**:152.
36. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV. Washington, DC: APA, 1994.
37. MARTINEZ-ARAN A, TORRENT C, TABARES-SEISDEDOS R et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2008;**69**:233–239.
38. TORRES IJ, BOUDREAU VG, YATHAM LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;**434**:17–26.
39. CONNERS CK. Conners' continuous performance test (CPTII). Technical guide and software manual. Multi-Health Systems, North Tonawanda, NY: 2002.
40. TREMONT G, HALPERT S, JAVORSKY DJ, STERN RA. Differential impact of executive dysfunction on verbal list learning and story recall. *Clin Neuropsychol* 2000;**14**:295–302.
41. YATHAM LN, TORRES IJ, MALHI GS et al. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord* 2010;**12**:351–363.
42. SIMONSEN C, SUNDET K, VASKINN A et al. Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophr Bull* 2009;**37**:73–83.
43. MAZZARINI L, COLOM F, PACCHIAROTTI I et al. Psychotic versus non-psychotic bipolar II disorder. *J Affect Disord* 2010;**126**:55–60.
44. ROBINSON LJ, THOMPSON JM, GALLAGHER P et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;**93**:105–115.
45. ARTS B, JABBEN N, KRABBENDAM L, VAN OS J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008;**38**:771–785.
46. MARTINEZ-ARAN A, VIETA E, COLOM F et al. Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2002;**46**(Suppl 1):16–21.
47. MARTINEZ-ARAN A, VIETA E, REINARES M et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;**161**:262–270.
48. CHAVES OC, LOMBARDO LE, BEARDEN CE et al. Association of clinical symptoms and neurocognitive performance in bipolar disorder: a longitudinal study. *Bipolar Disord* 2011;**13**:118–123.
49. JAEGER J, VIETA E. Functional outcome and disability in bipolar disorders: ongoing research and future directions. *Bipolar Disord* 2007;**9**:1–2.
50. HARVEY PD, WINGO AP, BURDICK KE, BALDESSARINI RJ. Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research. *Bipolar Disord* 2010;**12**:364–375.
51. MARTINO DJ, MARENGO E, IGOA A et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord* 2009;**116**:37–42.
52. ATRE-VAIDYA N, TAYLOR MA, SEIDENBERG M, REED R, PERRINE A, GLICK-OBERWISE F. Cognitive deficits, psychopathology, and psychosocial functioning in bipolar mood disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998;**11**:120–126.
53. ALTSHULER LL, BEARDEN CE, GREEN MF, VAN GORP W, MINTZ J. A relationship between neurocognitive impairment and functional impairment in bipolar disorder: a pilot study. *Psychiatry Res* 2008;**157**:289–293.
54. FORCADA I, PAPACHRISTOU E, MUR M et al. The impact of general intellectual ability and white matter volume on the functional outcome of patients with bipolar disorder and their relatives. *J Affect Disord* 2011;**130**:413–420.
55. CHAYTOR N, SCHMITTER-EDGEcombe M. The ecological validity of neuropsychological tests: a review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychol Rev* 2003;**13**:181–197.
56. TORRES IJ, DEFREITAS CM, DEFREITAS VG et al. Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. *Psychol Med* 2011;**41**:971–982.
57. MUR M, PORTELLA MJ, MARTÍNEZ-ARÁN A, PIFARRÉ J, VIETA E. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2008;**69**:712–719.
58. LEVY B, MEDINA AM, HINTZ K, WEISS RD. Ecologically valid support for the link between cognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2011;**185**:353–357.
59. SIMON GE, BAUER MS, LUDMAN EJ, OPERSKALSKI BH, UNUTZER J. Mood symptoms, functional impairment, and disability in people with bipolar disorder: specific effects of mania and depression. *J Clin Psychiatry* 2007;**68**:1237–1245.
60. ALTSHULER LL, POST RM, BLACK DO et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry* 2006;**67**:1551–1560.
61. ROSA AR, REINARES M, FRANCO C et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord* 2009;**11**:401–409.
62. PARKER GB, FLETCHER K. Is bipolar II depression phenotypically distinctive? *Acta Psychiatr Scand* 2009;**120**:446–455.
63. BERK M, NG F, WANG WV et al. The empirical redefinition of the psychometric criteria for remission in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;**106**:153–158.
64. VIETA E. The influence of medications on neurocognition in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009;**120**:414–415.
65. BALANZA-MARTINEZ V, SELVA G, MARTINEZ-ARAN A et al. Neurocognition in bipolar disorders – a closer look at comorbidities and medications. *Eur J Pharmacol* 2010;**626**:87–96.
66. BORA E, VAHIP S, AKDENIZ F, ILERISOY H, ALDEMIR E, ALKAN M. Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2008;**161**:318–324.
67. ROSA AR, SANCHEZ-MORENO J, MARTINEZ-ARAN A et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007;**3**:5.

### ESTUDI III

**COGNITIVE VARIABILITY IN BIPOLAR II DISORDER: WHO IS IMPAIRED AND WHO IS PRESERVED.**

**Running head: Cognitive variability in bipolar II**

**B Solé<sup>1</sup>, E Jimenez<sup>1</sup>, C Torrent<sup>1</sup>, CM Bonnin<sup>1</sup>, I Torres<sup>1</sup>, A Priego<sup>2</sup>, M Salamero<sup>3</sup>, F Colom<sup>1</sup>, E Vieta<sup>1</sup>, A Martinez-Aran<sup>1</sup>.**

**Affiliations:**

<sup>1</sup>Barcelona Bipolar Disorders Program, Institute of Neurosciences, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain.

<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Psychology. Clinical Institute of Neuroscience. Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

<sup>3</sup>Institute of Neurosciences, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERES, Barcelona, Catalonia, Spain

**\*Corresponding authors:**

**Carla Torrent.** Bipolar Disorder Programme. Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS) & CIBERSAM. Mallorca 183. 08036 Barcelona, Spain.

**Eduard Vieta.** Department of Psychiatry and Psychology. Clinical Institute of Neuroscience. Hospital Clinic of Barcelona, Villarroel, 170. 08036 Barcelona, Spain.

Tel.: +34 93 227 54 01; fax: +34 93 227 5795. *E-mail address:* [evieta@clinic.ub.es](mailto:evieta@clinic.ub.es)

**Word count: 3988**

## ABSTRACT

**Objectives:** Although it is well established that euthymic bipolar patients may be neurocognitively impaired, substantial heterogeneity exists and little is known about the extent and severity within the bipolar II subtype. Therefore, this study attempts to analyze cognitive variability in a sample of bipolar II patients.

**Method:** The neuropsychological performance of 116 subjects, including 64 euthymic bipolar II patients and 52 healthy control subjects, was examined and compared by means of a comprehensive neurocognitive battery. Neurocognitive data were analysed using a cluster analysis to provide groups of different neurocognitive patterns. Subsequently, the clusters were compared on demographic, clinical and functional variables.

**Results:** A three cluster solution was identified with an *intact* neurocognitive group (N=29, 48,3%), an intermediate or *selectively* impaired group (N=24, 40%) and a *globally impaired* group (N=7, 11,6%). The three clusters statistically differed in the premorbid intelligence quotient ( $p = 0.002$ ), the global functional outcome ( $p = 0.021$ ) and leisure activities ( $p = 0.001$ ). Concerning these three variables, two of them considered proxies of cognitive reserve, the globally impaired cluster showed the lowest attainments. No differences in other clinical characteristics were found between groups.

**Conclusions:** These results confirm that neurocognitive variability is also present among bipolar II patients. Roughly, about a half of patients with bipolar II disorder are cognitively impaired, and among those 12% are severely and globally impaired. The identification of different cognitive profiles may help to develop cognitive remediation programs specifically tailored for each cognitive profile.

**Key words:** bipolar II disorder, neurocognition, cluster analysis.

## **INTRODUCTION**

Nowadays it is widely known that bipolar disorder (BD) is often accompanied by neurocognitive deficits that may be present beyond mood episodes. Despite some inconsistent findings, last evidence suggests that there are little differences between the two main bipolar subtypes, BD-I and BD-II (1;2). Cognitive impairments have most often been identified in attention, memory and executive functions in euthymic BD patients (3;4). Research has also shown that cognitive disturbances play an important role in the overall functional outcome of bipolar patients (5-9) and it is well established that BD-II patients present similar psychosocial functioning impairment compared to BD-I patients (10). All these data comport with the idea that BD-II is not a milder form of bipolar disorder (11;12). Furthermore, some differences have been reported in neural anatomy and function (13-15) supporting the hypothesis of neurobiological differences between both subtypes. Other differences in psychological factors such as cognitive and coping styles and their relationships with symptoms across the bipolar subtypes have been also described (16). Therefore, besides those already mentioned, there is substantial amount of findings in support of bipolar II disorder as a valid category (17). Although impairments in all the abovementioned neurocognitive domains have been consistently reported in euthymic bipolar patients, there is a large neurocognitive heterogeneity among patients and not all show these difficulties, with a significant proportion of patients showing an unimpaired neurocognitive performance (18;19). Burdick and coworkers suggest that a gradient of severity may be present within BD or, alternatively, qualitatively distinct groups might exist (20). Taken together, this heterogeneity in both clinical presentation and neurocognitive performance is an important issue to bear in mind in order to establish more tailored pharmacological and psychosocial interventions.



Hence, cluster analysis provides an approach to identify groups of patients who share similar neurocognitive patterns. Several studies used this approach in schizophrenia and, to the best of our knowledge, only one was exclusively conducted with bipolar patients (20). This study detected a three cluster solution with a neurocognitive intact group, a selectively impaired group with moderate deficits and, finally, a globally impaired group with severe deficits across all domains.

Since there is a paucity of studies addressing cognitive deficits specifically in BD-II patients, we applied a cluster analysis approach to a sample of euthymic BD-II patients using a widespread neurocognitive battery to assess several neurocognitive functions. We try to adjust, as far as possible, our neurocognitive battery to the International Society of Bipolar Disorder for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC) proposal which was designed to have utility across a range of multiple neuropsychological research contexts in the field of BD (21). Afterwards, we compared the different clusters on demographic, clinical and functional variables to determine correlates with each group. Following the previous literature, we hypothesized that different neurocognitive profiles would exist among bipolar II patients, and that some clinical and functional variables would be associated to each group of patients.

## **METHODS**

### **Participants**

A total of 64 euthymic bipolar II patients were recruited through the Bipolar Disorders Program of Barcelona, Hospital Clínic de Barcelona (22). The inclusion criteria were: 1) diagnosis of bipolar disorder type II according to DSM-IV-TR; 2) age between 18-65 years old; 3) current euthymia for at least 3 months before the study enrolment: Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D  $\leq$  8) (23;24) and Young Mania Rating

Scale (YMRS  $\leq$  6) (25;26). Exclusion criteria were: 1) Estimated Intelligence Quotient (IQ) lower than 85; b) any medical and comorbid psychiatric condition affecting neuropsychological performance; and c) electroconvulsive therapy within the past year.

A total of 52 healthy controls (HC) without evidence of psychiatric or neurological history were recruited from a pool of volunteers. There were no differences between patients and healthy subjects in terms of age, gender, educational level and estimated premorbid IQ.

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice and approved by the Hospital Clinic Ethics and Research Board. All participants provided written informed consent prior to be included in the study.

### **Assessment**

We gathered all the relevant clinical and sociodemographic data through a clinical interview based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (27). The collected data were: age, gender, educational level, the number and type of episodes, age at onset, age at first hospitalization, number of hospitalizations, chronicity, history of prior suicide attempts, lifetime history of psychotic symptoms, axis II comorbidity, family history of affective disorders and pharmacological treatment.

As mentioned before, the clinical symptomatology at the time of the assessment (severity of depressive and manic symptoms) was evaluated using the Young Mania Rating Scale (YMRS) and the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). The overall functional outcome was assessed by means of the Functioning Assessment Short Test (FAST), a scale designed to assess specifically the functional impairment in psychiatric patients, for which there is extensive data in patients with BD (28-30)

including the bipolar II subtype (31). The scale encompasses 24 items that evaluate 6 functional domains (autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships and leisure time). Higher scores in this scale correspond to greater disability.

### **Neuropsychological assessment**

All participants completed a comprehensive neuropsychological battery, based on an extensive review of previous literature, to assess different cognitive domains. These were assessed as follows:

- 1) The premorbid IQ was estimated with the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) vocabulary subtest (32);
- 2) The processing speed domain consisted of two subtests of the WAIS-III, the digit-symbol coding and the symbol search subtests (32), the phonemic (F-A-S) and categorical (animal naming) components of the Controlled Oral Word Association Test (COWAT) (33) and the Trail Making Test-part A (34).
- 3) The working memory (WM) index comprised the arithmetic, the digits and the letter-number sequencing subtests of the WAIS-III (32);
- 4) Verbal learning and memory, were assessed with the California Verbal Learning Test (CVLT) (35);
- 5) Visual learning and memory were evaluated by means of the Rey Osterrieth Complex Figure (ROCF) (36);
- 6) The executive functions were tested by several tests assessing set shifting, planning, and response inhibition: the Computerized version of the Wisconsin Card Sorting Test (37), the Stroop Color-Word Interference Test (WCST) (38), and the Trail Making Test-part B (TMT-B) (34);

7) Attention domain was tested with the Continuous Performance Test–II (CPT-II), version 5 (39).

### **Statistical Analysis**

All analyses were performed with the Statistical Package for Social Sciences version 18 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Initial analyses were conducted to compare sociodemographic and clinical characteristics and cognitive composites between bipolar II patients and HC using t-tests for continuous variables and  $\chi^2$  tests for the categorical variables.

All cognitive subjects' raw data scores were standardized to z-scale scores based on the HCs' performance. In turn, several z-scores of different tests were summed up and then averaged to create the cognitive composites and then standardized against the healthy control group composites scores. Six cognitive composites were designed to provide a single score in order to cover the main cognitive domains that have been reported to be affected in BD. The variables included in each cognitive domain were adjusted to cognitive domains proposed by the ISBD-BANC and were as follow: 1) the Processing Speed composite was based on the Digit symbol coding WAIS-III subtest, the Category fluency (Animal naming) and the Trail Making Test-part A; 2) the Working Memory composite included the Letter-number sequencing and the Digit-span WAIS-III subtests; 3) the Verbal Memory index was composed by the total trials 1-5 list-A, short free recall, short cued recall, delayed free recall and delayed cued recall scores of the CVLT; 4) for Visual Memory, the delayed recall of the ROCF; 5) the Executive composite was calculated based on the number of categories and perseverative errors of the WCST, the Stroop interference and the Trail Making Test-part B; and 6) the Attention composite score was based on several measures of the CPT-II such as:

omission, reaction time and reaction time standard error. The z-scores on measures of CPT-II, WCST perseverative errors and TMT-B, where higher scores indicate poorer performance, were reversed before forming the corresponding composite scores. Examination of performance in the CPT-II revealed extreme scores (more than 4 SD below the mean), for this reason these scores were truncated to  $z = -4.0$ . Then, a hierarchical cluster analysis was carried out in order to identify homogeneous subgroups of BD-II patients based on their cognitive performance in the different composite scores. Similarity between cases was computed with the euclidian distance and the Ward linkage was selected as the agglomeration procedure. Since all the variables were standardized (with a mean of 0 and standard deviation of 1) no prestandardization was needed. After that, the dendrogram was analyzed for a visual inspection to establish the appropriate number of clusters to retain. In addition, a discriminant function analysis (DFA) was also conducted in order to test the validity of these clusters. The cognitive profiles of the different bipolar patients' clusters and HC were compared using a one-way ANOVA and, afterwards, Tukey post-hoc pairwise comparisons were carried out to detect differences between the different groups. To finish, comparisons (ANOVA and  $\chi^2$  applied as appropriate) between the different clusters were carried out to examine possible differences in sociodemographic, clinical and functional variables. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

## **RESULTS**

Regarding clinical and demographic variables, comparisons between BD-II patients and HCs only revealed statistically significant differences in global functional outcome with a better functioning for HC and higher subsyndromal depressive symptoms for BD-II patients. With regard to neurocognition, obtained data revealed that BD-II patients, as a

whole, performed significantly worse than HCs on all neurocognitive composites (see table 1).

### ***BD-II Clusters***

From the 64 patients, 4 out of them were excluded from the cluster analysis since some cognitive measures were missing. The visual inspection of the dendrogram provided evidence for three clusters for 60 BD-II patients (see figure 1). The first cluster included 29 subjects (48.3%), the second 24 patients (40%) and 7 for the third one (11.6%). The DFA also revealed the validity of the three clusters with the presence of two discriminant functions explaining 92.6% and 7.4% of the variance, respectively (Wilks'  $\lambda = 0.159$ ,  $\chi^2 = 100.052$ ,  $p < 0.001$ ; Wilks'  $\lambda = 0.766$ ,  $\chi^2 = 14.503$ ,  $p = 0.013$ ). The 90% of original grouped subjects were correctly classified in the DFA. Verbal Memory and Attention composites showed the higher standardized coefficients (-0.67 and 0.49, respectively) therefore, these composites had a higher contribution to assign the BD-II patients into the specific groups.

Patients in the first group were completely neurocognitive preserved when compared with healthy controls (*intact group*), with scores between 0.5 above the mean and 1.0 standard deviations below the mean. The second cluster had an intermediate neurocognitive profile (*selective group*) with a statistically significant poorer performance in all cognitive domains when compared with healthy controls. However, they did not differ from the intact group in working memory and executive functions domains. The scores obtained by this group of patients ranged between 0.5 and 1.7 standard deviations below the mean, that is, they showed mild deficits. Finally, patients on the third cluster were globally and significantly impaired in all cognitive domains (*globally impaired group*). The neurocognitive performance of patients in the latter

group also differed statistically in all the neurocognitive composites when compared with patients from the intact group. When compared with the selective group, the globally impaired group showed a statistically lower performance in processing speed, working memory, executive functions and attention domains, whereas there were no significant differences in verbal and visual memory between both groups. All scores obtained in the global impaired group ranged between 1.5 and 4.5 standard deviations below the mean, so impairment ranged from moderate to severe, with the exception of verbal memory in which only a mild deficit was detected (see table 2).

#### ***Comparisons between BD-II clusters on sociodemographic and clinical variables***

Whereas there were no differences between the three clusters for age, gender and educational level, differences on estimated premorbid IQ ( $p = 0.002$ ) were detected, with post-hoc test indicating statistically significant differences between patients belonging the global impaired group and the other two group (see table 3). There were no significant differences between the selective group and the intact group.

With regard to clinical variables, no significant differences in any of the examined variables were found: age at illness onset, chronicity, total number of episodes, number of hypomanic episodes, number of depressive episodes, number of hospitalizations, manic/depressive symptomatology at time of assessment, lifetime psychotic symptoms and family history of affective disorders.

Concerning functional outcome, there were significant effects on the overall functional outcome ( $p = 0.021$ ) between the three groups. Specifically, the globally impaired group showed a poorer functioning compared with the other two groups of patients. Moreover, when the different subdomains of the FAST were analyzed, a significant effect of group for the performance on leisure ( $p = 0.001$ ) was also found. In this sense, the global

impaired group presented higher difficulties in this domain when comparing to both the intact and the selective group. When evaluating the influence of pharmacological treatment, no differences between the three clusters on types of medications (lithium, other mood stabilizers, antipsychotics, antidepressants or anxiolytics) were reported.

## **DISCUSSION**

As far as we know, this is the first hierarchical cluster analysis aimed to examine cognitive profiles in a sample exclusively composed by BD-II euthymic patients. Following the recent previous literature in bipolar disorder (20), the analysis provides a three cluster solution: a neuropsychological intact group of patients, a globally and significantly cognitive impaired group and an intermediate neuropsychological group. Hence, roughly, about a half of patients with bipolar II disorder are cognitively impaired, and among those 12% are severely and globally impaired.

Firstly, verbal and visual memory domains would allow to differentiate between the preserved group and the both impaired groups since the latter two groups showed deficits in these areas and they did not differ between them. It is worth to mention that deficits in verbal and visual memory were mild. Secondly, it seems that significant processing speed and attentional impairments might entail more difficulties in other cognitive areas, since patients in the globally impaired group showed severe impairments in these areas. Likewise, these deficits might compromise functional outcome seriously, since the latter group was the most functionally affected. Thirdly, working memory and executive functions would also allow to discriminate between the selective and the globally impaired groups. The performance in the former group was quite near to the intact group although statistically different from HC. However, this lower performance was non-clinically meaningful since z-scores did not exceed -1



standard deviation. In contrast, the globally impaired group showed higher deficits (moderate) in both cognitive areas.

Although some of our findings are consistent with previous works, there are some differences that should be mentioned. As other authors pointed out, it is interesting to remark that approximately 40% of bipolar patients show a normal neuropsychological performance (48% in our sample of BD-II patients) (19). The sample of unimpaired patients in the study conducted by Burdick and colleagues was smaller than our intact group; hence, their severely impaired cluster (near 40%) was larger than ours, which accounted for only 11.6% of the recruited sample. This difference might be explained by the fact that our sample was exclusively composed by BD-II patients and, in this regard, some literature has suggested that this subtype of patients may be less neurocognitively affected (40); (41;42). Despite this issue, Burdick et al (20) did not find differences regarding the diagnostic subtype distributions by neurocognitive clusters in their study. Another reason to explain the discrepancy between studies may be related to the type of patients grouped in our globally impaired group, which only encompasses patients with a truly severe impairment, mostly in attention and processing speed domains. In any case, it is noteworthy that if the selective and the global groups are merged, more than a 50% of patients of this study will present with several cognitive deficits.

It is also remarkable that deficits in our globally impaired group of patients were sited more than 2 standard deviations below the mean of HCs, ranging from moderate to severe impairment in all the neurocognitive subdomains, with the exception of verbal memory. Following previous evidence concerning bipolar II disorder, these results were also a bit surprising since we did not expect to detect a global cognitive impairment but rather mild or moderate deficits in specific cognitive areas. Furthermore, no clinical

variable related to severity of the illness, such as the total number or type of episodes, could explain this global neurocognitive impairment. These data are in contrast with Burdick et al. and several previous studies (3;20). Moreover, contrary to what was expected, we did not find any differences among clusters in terms of psychotic and subsyndromal symptomatology. However, it should be kept in mind that psychotic symptoms are not as common in BD-II as in BD-I patients, and that in BD-II patients they only occur in the context of depressive episodes. Moreover, studies reporting an association between number of episodes and cognitive impairment specified that most of the harm was specifically associated with the number of manic episodes, which are absent in BD-II (43;44). In this regard, meta-analytic findings reported that BD-II patients would be less impaired than those with BD-I, which could be related with neurotoxic effects of severe manic episodes on medial temporal structures (although other confounding factors, such as psychosis, pharmacological treatment, among others, could explain differences in memory performance between both bipolar subtypes) (1). On the other hand, besides, another reason that could explain our lack of results regarding subdepressive symptoms may be a lack of statistical power due to the small size of each cluster.

Beyond cognitive variables, regarding functional outcome, the globally impaired group showed a lower functional outcome and more difficulties to have a good outcome in leisure time, whereas the other two groups did not differ from each other. In this sense, our data would be congruent with previous evidence, where cognitive disturbances have been suggested to play an important role in the overall functional outcome of bipolar patients and numerous studies have established a predictive value of cognition for the functional outcome of BD (9;45;46).

Lastly, clusters differed in premorbid-IQ. Specifically, the globally impaired neurocognitive profile was characterized by a significant lower premorbid IQ, as in the

study conducted by Burdick and colleagues (20). In our study, the premorbid IQ was estimated with the vocabulary subtest which correlates most highly with education and may be a good indicator of premorbid functioning as well. Concerning educational level, although significant differences were not found between groups, a trend was found in this regard. Patients belonging to the globally impaired group showed lower attainments. However, as Lewandowski et al pointed out, the direction of the relationship between educational level and neurocognitive performance is not clear enough (47).

It is worth to mention that leisure activities, premorbid IQ and educational level have been considered as proxy measures of cognitive reserve (48); (49); (50). Cognitive reserve appears to be protective against cognitive and functional decline (50); (51). In fact, some authors have suggested that the implementation of programs inspired in functional remediation (52) and aimed to enhance cognitive reserve in early stages of the illness may help to prevent the future decline of cognitive and psychosocial abilities (50;53). Therefore, an early detection of BD-II patients with lower scores in these proxy variables may be useful to implement some programs trying to prevent the cognitive decline.

Likewise, the identification of different neurocognitive profiles may help to design cognitive and functional remediation programs tailored to each of them. In this sense, the efficacy of functional remediation has been also demonstrated when applied to neurocognitively impaired patients, improving not only functional outcome but also some cognitive functions as verbal memory (Bonnin et al, in press). Moreover, another point to bear in mind is that neurocognitive impairment might explain, at least to some extent, part of the success or the failure of other psychological interventions.

Our data can not be totally comparable to data of Burdick and colleagues due to the use of different neurocognitive batteries. As Lewandowski and colleagues have already pointed out, differences in cluster profiles may be reflecting, at least in part, the different tests used to get the clusters (47). Actually, one of the strength of our study is the use of a very comprehensive neuropsychological battery which was specifically designed for the assessment of bipolar patients and prioritises the accurate assessment of some cognitive domains which have been traditionally reported to be impaired in this group of patients, for instance, the executive functions. Higher test sensitivity is an important matter and could be achieved by including either more difficult measures or a larger number of tests tapping each cognitive domain (54). In this line, the ISBD-BANC proposal incorporates some more complex cognitive measures with the goal to be sensitive in identifying patients with a lesser cognitive impairment. Our battery is not completely identical but it would be equivalent to the ISBD-BANC proposal since we used most of the proposed tests or nearly identical versions (21). However, in our study social cognition was not assessed. Despite that, and though inconsistent findings, a large amount of evidence points out that bipolar patients might have a quite preserved social cognition with only impairment in a few social cognition components (55;56); (57;58). It is important to highlight that in the study conducted by Burdick and colleagues patients in the cognitive intact group were superior to healthy controls on the social cognition task (20). Hence, social cognition should be assessed in further cluster analyses research in order to replicate these results in BD-II samples.

This study has some limitations. First of all, the sample size. A second limitation has to do with the tertiary nature of the Barcelona Bipolar Disorder Program, for that reason our sample may represent a more severely subgroup of patients which may limit the generalizability of our results and could not be representative of all bipolar patients in

general. Thirdly, a cross-sectional design does not allow assessing the stability of these neurocognitive profiles, so further longitudinal studies will be needed to confirm that clusters remain stable over time. Finally, the effects of psychopharmacological treatments were not taken into account. Although there were no statistical differences between the different clusters on this regard, definitive data are lacking concerning the influence of drugs on cognition for bipolar illness (59); (60).

Despite the above mentioned limitations, our study allows to add to the canon of knowledge about the cognitive heterogeneity between bipolar patients, in our case, within the BD-II subtype. To sum up, this cognitive variability raises more arguments to the necessity to design tailored programs addressed to improve cognition and psychosocial functioning and we have to take into account that proxies related to cognitive reserve may exert a significant impact on both the cognitive and the psychosocial functioning. According to our results, nearly 50% of BD-II patients are cognitively preserved, and severe global deficits affect almost 12%. Cognitive deficits are associated to poor functioning but the relationship is not linear, so that some patients who show cognitive impairment may have a good functioning, whereas other patients who are cognitively preserved may be functionally impaired. This findings have implications for the concept of staging (61), which may help in guiding specific pharmacological and psychosocial interventions tailored to patients subgroups (62;63). In addition, the inclusion of other clinical variables such as affective temperaments as well as other comorbidities in further research could be of interest to provide additional information concerning a possible influence of these factors in the different cognitive profiles, since it has been demonstrated that aforementioned variables exert a substantial impact on neuropsychological performance in BD-II patients (64);(65-67). Meanwhile, according to our findings, the assessment of neuropsychological performance is relevant

in BD-II as much as it is in BD-I, and should likely be part of standard evaluation at baseline in all patients with bipolar illness.

## **Acknowledgments**

The authors thank the support of the Esther Koplowitz Centre (CEK) and of the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM, and the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2014 SGR 398). Dr. Anabel Martinez-Aran's project is supported in part by a 2013 NARSAD, Independent Investigator Grant from the Brain & Behavior Research Foundation.

## **Disclosures**

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

Dr. Vieta has received grants, CME-related honoraria, or consulting fees from Alexza, Ammirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, GlaxoSmith-Kline, Janssen, Janssen-Cilag, Jazz, Johnson & Johnson, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Pierre-Fabre, Qualigen, Roche, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Servier, Shire, Solvay, Takeda, Teva, CIBERSAM, the Seventh European Framework Programme (ENBREC), the Stanley Medical Research Institute, United Biosource Corporation, and Wyeth. The other authors report no financial relationships with commercial interests.

Doctor Francesc Colom has served as advisory or speaker for the following companies (lifetime): Adamed, Astra Zeneca, Bristol-Myers, Eli-Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Lundbeck, MSD-Merck, Otsuka, Pfizer Inc, Rovi, Sanofi-Aventis, Sanovel, Shire and Tecnifar. He has received copyright fees from: Cambridge University Press, Igaku-Shoin Ltd., Solal Ed., Ars Medica, Giovani Fioriti Ed, Medipage, La Esfera de Los Libros, Morales i Torres Ed, Panamericana, Mayo Ed. & Columna.

### **Funding sources**

Supported by an ETS grant from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (PI11/00637, PI12/00912) PN 2008–2011, Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación; Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Unión Europea, “Una manera de hacer Europa”; CIBERSAM; and the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2014 SGR 398 to the Bipolar Disorders Group) and with the support of the Esther Koplowitz Centre (CEK). Anabel Martinez-Aran’s project is supported, in part, by a 2013 NARSAD, Independent Investigator Grant from the Brain & Behavior Research Foundation. Dr. Carla Torrent is funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto Carlos III, through a ‘Miguel Servet’ postdoctoral contract (CPI14/00175) and a FIS (PI 12/01498). Dr Torrent’s project is also supported in part by a 2014 NARSAD, Independent Investigator Grant from the Brain & Behavior Research Foundation (grant number 22039).



## Reference List

- (1) Bora E, Yucel M, Pantelis C, Berk M. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011 Mar;123(3):165-74.
- (2) Sole B, Martinez-Aran A, Torrent C, Bonnin CM, Reinares M, Popovic D, et al. Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review. *Psychol Med* 2011 Jan 28;1-13.
- (3) Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009 Feb;113(1-2):1-20.
- (4) Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;(434):17-26.
- (5) Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007 Feb;9(1-2):103-13.
- (6) Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scapola M, Ais ED, Perinot L, et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord* 2009 Jul;116(1-2):37-42.
- (7) Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2010 Jul 18.
- (8) Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, Savla GN, Bowie CR, Harvey PD, et al. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012 May;14(3):217-26.
- (9) Bonnin CM, Martinez-Aran A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 2010 Feb;121(1-2):156-60.
- (10) Rosa AR, Bonnin CM, Vazquez GH, Reinares M, Sole B, Tabares-Seisdedos R, et al. Functional impairment in bipolar II disorder: Is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord* 2010 Jun 8.
- (11) Berk M, Dodd S. Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disord* 2005 Feb;7(1):11-21.
- (12) Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord* 2008 Feb;10(1 Pt 2):163-78.
- (13) Caseras X, Murphy K, Lawrence NS, Fuentes-Claramonte P, Watts J, Jones DK, et al. Emotion regulation deficits in euthymic bipolar I versus bipolar II disorder: a functional and diffusion-tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2015 Mar 15.
- (14) Caseras X, Lawrence NS, Murphy K, Wise RG, Phillips ML. Ventral striatum activity in response to reward: differences between bipolar I and II disorders. *Am J Psychiatry* 2013 May;170(5):533-41.
- (15) Li CT, Hsieh JC, Wang SJ, Yang BH, Bai YM, Lin WC, et al. Differential relations between fronto-limbic metabolism and executive function in patients with remitted bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 2012 Dec;14(8):831-42.
- (16) Fletcher K, Parker G, Manicavasagar V. The role of psychological factors in bipolar disorder: prospective relationships between cognitive style, coping style and symptom expression. *Acta Neuropsychiatr* 2014 Apr;26(2):81-95.

- (17) Coryell WH. Bipolar II disorder: reasons to recognize. *J Clin Psychiatry* 2015 Feb;76(2):e222-e223.
- (18) Martino DJ, Strejilevich SA, Scapola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008 Jan 29;109:149-156(1-2):149-56.
- (19) Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, et al. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull* 2009 Sep;35(5):1022-9.
- (20) Burdick KE, Russo M, Frangou S, Mahon K, Braga RJ, Shanahan M, et al. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol Med* 2014 Oct;44(14):3083-96.
- (21) Yatham LN, Torres IJ, Malhi GS, Frangou S, Glahn DC, Bearden CE, et al. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord* 2010 Jun;12(4):351-63.
- (22) Vieta E. Pros and cons of specialised care in bipolar disorder: an international perspective. *Br J Psychiatry* 2013 Mar;202(3):170-1.
- (23) Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960 Feb;23:56-62.
- (24) Ramos-Brieva JA, Cordero VA. [Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1986 Jul;14(4):324-34.
- (25) Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978 Nov;133:429-35.
- (26) Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, et al. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med Clin (Barc)* 2002 Sep 28;119(10):366-71.
- (27) First MB, Spitzer.R., Gibbon M. Structured Clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders. Biometrics Research Department ed. Washington DC: American Psychiatric Press Inc; 1997.
- (28) Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007;3:5.
- (29) Grande I, Magalhaes PV, Chendo I, Stertz L, Panizutti B, Colpo GD, et al. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr Scand* 2014 Jun;129(6):437-44.
- (30) Pinho M, Sehmbi M, Cudney LE, Kauer-Sant'anna M, Magalhaes PV, Reinares M, et al. The association between biological rhythms, depression, and functioning in bipolar disorder: a large multi-center study. *Acta Psychiatr Scand* 2015 May 22.
- (31) Sole B, Bonnin CM, Mayoral M, Amann BL, Torres I, Gonzalez-Pinto A, et al. Functional remediation for patients with bipolar II disorder: improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015 Feb;25(2):257-64.
- (32) Weschler D. The Wechsler Adult Intelligence Scale -III (WAIS-III). 1997.  
Ref Type: Catalog

- (33) Benton AL, Hamsher K. **Multilingual Aphasia Examination**. Iowa City: University of Iowa; 1976.
- (34) Reitan.R.M. **Validity of the Trailmaking Test as a indication of organic brain damage. Percept Mot Skills 1958;8:271-6.**
- (35) Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober B. **California Verbal Learning Test**. New York: Psychological Corporation; 1987.
- (36) Rey A. **Test de copia de una figura compleja. Manual adaptación española Madrid. TEA ediciones; 1997.**
- (37) Heaton RK. **Wisconsin Card Sorting Test Manual**. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources; 1981.
- (38) Golden CJ. **Stroop Colour and Word Test**. Chicago: Stoelting; 1978.
- (39) Conners CK, inventor; **Conner's Continuous Performance Test for Windows (CPT-II)**. Multi-Health Systems Inc. 2000.
- (40) Hsiao YL, Wu YS, Wu JY, Hsu MH, Chen HC, Lee SY, et al. **Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder. Bipolar Disord 2009 Aug;11(5):547-54.**
- (41) Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, et al. **Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. Bipolar Disord 2008 Mar;10(2):245-55.**
- (42) Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C, Sanchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, et al. **Cognitive impairment in bipolar II disorder. Br J Psychiatry 2006 Sep;189:254-9.**
- (43) Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vasquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, et al. **Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. Bipolar Disord 2010 Aug;12(5):557-67.**
- (44) Koziicky JM, Torres IJ, Silveira LE, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. **Cognitive change in the year after a first manic episode: association between clinical outcome and cognitive performance early in the course of bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2014 Jun;75(6):e587-e593.**
- (45) Bowie CR, Depp C, McGrath JA, Wolyniec P, Mausbach BT, Thornquist MH, et al. **Prediction of Real-World Functional Disability in Chronic Mental Disorders: A Comparison of Schizophrenia and Bipolar Disorder. Am J Psychiatry 2010 May 17.**
- (46) Tse S, Chan S, Ng KL, Yatham LN. **Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. Bipolar Disord 2014 May;16(3):217-29.**
- (47) Lewandowski KE, Sperry SH, Cohen BM, Ongur D. **Cognitive variability in psychotic disorders: a cross-diagnostic cluster analysis. Psychol Med 2014 Nov;44(15):3239-48.**
- (48) Sole-Padullés C, Bartres-Faz D, Junque C, Vendrell P, Rami L, Clemente IC, et al. **Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2009 Jul;30(7):1114-24.**
- (49) Stern Y. **Cognitive reserve. Neuropsychologia 2009 Aug;47(10):2015-28.**
- (50) Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartres-Faz D, Portella MJ. **The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2015 Feb;25(2):214-22.**

- (51) Martinez-Aran A, Vieta E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015 Feb;25(2):151-7.
- (52) Torrent C, Bonnin CM, Martinez-Aran A, Valle J, Amann BL, Gonzalez-Pinto A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry* 2013 Aug 1;170(8):852-9.
- (53) Vieta E, Torrent C. Functional remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder. *World Psychiatry*. In press 2015.
- (54) Burdick KE, Ketter TA, Goldberg JF, Calabrese JR. Assessing cognitive function in bipolar disorder: challenges and recommendations for clinical trial design. *J Clin Psychiatry* 2015 Mar;76(3):e342-e350.
- (55) Samame C, Martino DJ, Strejilevich SA. Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatr Scand* 2012 Apr;125(4):266-80.
- (56) Lee J, Altshuler L, Glahn DC, Miklowitz DJ, Ochsner K, Green MF. Social and nonsocial cognition in bipolar disorder and schizophrenia: relative levels of impairment. *Am J Psychiatry* 2013 Mar;170(3):334-41.
- (57) Samame C, Martino DJ, Strejilevich SA. An individual task meta-analysis of social cognition in euthymic bipolar disorders. *J Affect Disord* 2015 Mar 1;173:146-53.
- (58) Lahera G, Herrera S, Reinares M, Benito A, Rullas M, Gonzalez-Cases J, et al. Hostile attributions in bipolar disorder and schizophrenia contribute to poor social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2015 Jun;131(6):472-82.
- (59) Dias VV, Balanza-Martinez V, Soeiro-de-Souza MG, Moreno RA, Figueira ML, Haddad-Vieira R, et al. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr Scand* 2012 Nov;126(5):315-31.
- (60) Vieta E. The influence of medications on neurocognition in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009 Dec;120(6):414-5.
- (61) Kapczinski F, Magalhaes PV, Balanza-Martinez V, Dias VV, Frangou S, Gama CS, et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand* 2014 Nov;130(5):354-63.
- (62) Vieta E. Staging and psychosocial early intervention in bipolar disorder. *Lancet Psychiatry* 2015;2:483-5.
- (63) Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar Disorder. *Lancet*. In press 2015.
- (64) Xu G, Lu W, Ouyang H, Dang Y, Guo Y, Miao G, et al. Association of affective temperaments measured by TEMPS-a with cognitive deficits in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014 Jun;161:109-15.
- (65) Russo M, Mahon K, Shanahan M, Ramjas E, Solon C, Braga RJ, et al. Affective temperaments and neurocognitive functioning in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014 Dec;169:51-6.
- (66) Wu HI, Chang YH, Lai CC, Wu JY, Chen SL, Chu CH, et al. The effect of comorbid anxiety disorder on neuropsychological function in bipolar II disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011 Dec 1;35(8):1841-5.
- (67) Vieta E. The bipolar maze: a roadmap through translational psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 2014 May;129(5):323-7.

**Table 1.** Clinical, sociodemographic and cognitive variables.

	Bipolar II (n=64)	Healthy Controls (n=52)	Statistical Analyses	
			F	p
<b>Demographic and clinical variables</b>				
Age	43.92 (9.91)	40.04 (13.42)	9.067	0.086
Educational level (years)	13.94 (3.98)	12.92 (3.81)	0.740	0.172
Estimated premorbid IQ	107.27 (11.51)	108.27 (8.27)	5.546	0.587
Age at onset	25.22 (9.25)	--		
Chronicity	17.63 (11.07)	--		
Total number of episodes	16.78 (15.56)	--		
Hypomanic episodes	7.02 (7.59)	--		
Depressive episodes	8.75 (8.36)	--		
Number hospitalizations	0.85 (1.43)	--		
Age first hospitalization	31.88 (10.61)	--		
FAST Total Score	24.40 (11.68)	4.48 (5.13)	16.981	<0.001
HAM-D	4.28 (2.61)	1.93 (1.60)	14.941	<0.001
YMRS	1.74 (1.88)	--		
	N (%)	N (%)	X <sup>2</sup> Square	p
Gender, female	43 (67.2%)	34 (65.4%)	0.042	0.838
Lifetime psychotic symptoms (Yes)	17 (26.5%)	--		
Psychotic symptoms first episode (Yes)	8 (12.5%)	--		
Axis II comorbidity	15 (23.4%)	--		
Family History of affective disorders	48 (75%)	--		
History of suicidal attempt	24 (37.5%)	--		
<b>Cognitive composites</b>			F	p
Processing Speed	-1.09 (1.35)	0.00 (0.76)	11.446	<0.001
Working Memory	-0.65 (1.14)	0.00 (0.91)	3.629	0.001
Verbal Memory	-0.79 (1.31)	0.01 (0.92)	6.016	<0.001
Visual Memory	-0.78 (1.20)	0.00 (1.00)	1.752	<0.001
Executive Function	-0.60 (1.14)	0.00 (0.72)	10.710	0.001
Attention	-1.51 (1.84)	0.00 (0.72)	16.759	<0.001

**Table 2. Comparisons between the three neurocognitive bipolar disorder clusters and the healthy controls.**

	Globally impaired Group n=7 (11.6%)	Selectively impaired Group n=24 (40%)	Cognitively Intact group n= 29 (48%)	Healthy Controls n=52	Statistical Analyses		Post hoc tests						
					F	p	G vs. S	G vs. I	G vs. HC	S vs. I	S vs. HC	I vs. HC	
Processing Speed	-3.01 (1.18)	-1.62 (0.96)	-0.19 (0.99)	0.00 (0.76)	37.087	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.792
Working Memory	-2.27 (0.82)	-0.78 (0.96)	-0.16 (0.98)	0.00 (0.91)	14.279	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	0.088	0.006	0.870	
Verbal Memory	-1.72 (0.82)	-1.61 (1.13)	0.16 (0.80)	0.01 (0.92)	24.884	<0.001	0.993	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.902	
Visual Memory	-2.16 (1.14)	-1.10 (1.11)	-0.14 (0.93)	0.00 (1.00)	14.077	<0.001	0.077	<0.001	<0.001	0.005	<0.001	0.926	
Executive Function	-2.47 (0.94)	-0.65 (1.16)	-0.10 (0.68)	0.00 (0.72)	19.880	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.087	0.010	0.944	
Attention	-4.58 (1.16)	-1.70 (1.72)	-0.62 (1.14)	0.00 (0.72)	27.056	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.014	<0.001	0.287	

**Footnotes.** Global: G, Selective: S, Intact: I, Healthy controls: HC.

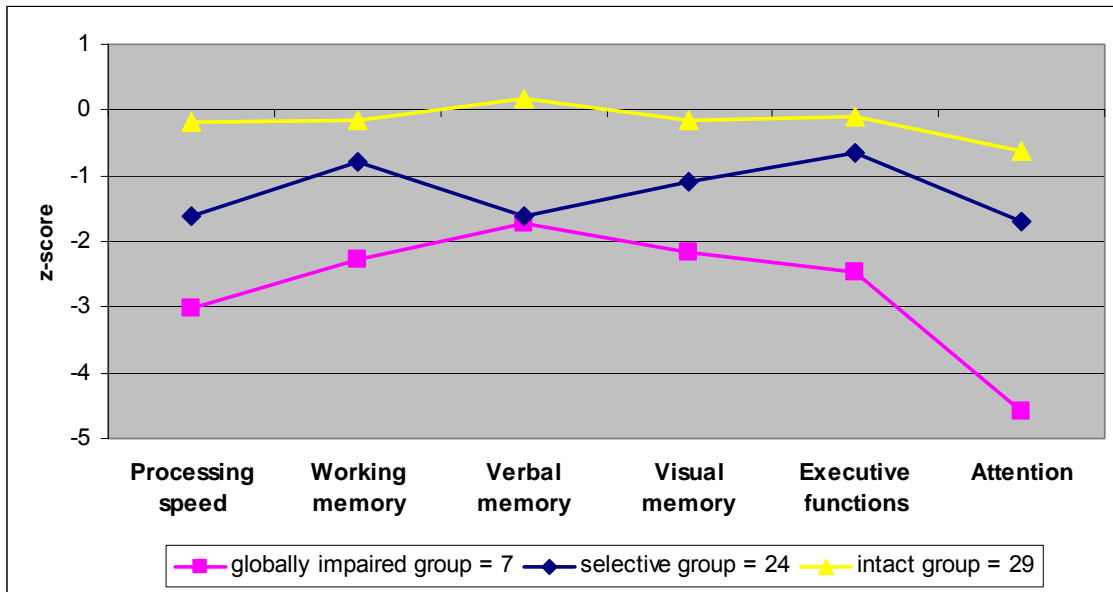
**Table 3.** Comparisons in clinical and sociodemographic characteristics between the three clusters.

	Globally impaired (n= 7)	Selectively impaired (n= 24)	Cognitively Intact (n= 29)	Statistical Analyses		Post hoc tests		
				F	p	G vs.S	G vs. I	S vs. I
Age	45.43 (9.91)	46.96 (9.20)	40.48 (10.21)	3.005	0.057			
Educational level (years)	10.33 (2.65)	14.04 (3.98)	14.66 (4.06)	3.021	0.057			
Estimated premorbid IQ	93.57 (12.15)	106.88 (9.53)	110.17 (11.29)	6.762	<b>0.002</b>	<b>0.015</b>	<b>0.001</b>	0.509
Age at onset	29.00 (10.84)	23.54 (8.96)	25.17 (7.98)	1.076	0.348			
Chronicity	15.14 (10.14)	21.65 (12.71)	14.83 (9.31)	2.725	0.074			
Total number of episodes	11.40 (7.23)	18.74 (19.97)	15.07 (11.74)	0.623	0.540			
Number of hypomanic episodes	4.40 (5.07)	8.48 (10.13)	5.82 (4.77)	1.070	0.350			
Number of depressive episodes	7.00 (2.45)	9.48 (10.43)	7.68 (6.73)	0.371	0.692			
Number of hospitalizations	1.17 (1.16)	0.83 (1.75)	0.83 (1.31)	0.140	0.870			
Age at first hospitalization	34.33 (10.11)	35.79 (14.61)	27.67 (5.69)	1.688	0.209			
FAST Total Score	36.50 (14.96)	23.82 (9.64)	22.00 (11.46)	4.153	<b>0.021</b>	<b>0.044</b>	<b>0.016</b>	0.841
FAST Autonomy	4.40 (3.91)	2.24 (2.92)	2.39 (2.69)	1.137	0.330			
FAST Occupational	11.60 (6.54)	9.47 (5.22)	8.00 (6.20)	0.874	0.425			
FAST Cognitive	9.40 (4.82)	6.15 (2.81)	5.43 (3.23)	3.019	0.060			
FAST Financial	0.80 (1.30)	1.12 (1.21)	0.78 (1.16)	0.405	0.669			
FAST Relationships	6.40 (2.96)	4.65 (3.63)	3.96 (3.09)	1.156	0.325			
FAST Leisure	4.20 (1.30)	1.53 (1.23)	1.48 (1.62)	7.670	<b>0.001</b>	<b>0.002</b>	<b>0.001</b>	0.993

HAM-D	6.17 (2.31)	4.45 (2.95)	3.81 (2.32)	2.059	0.138			
YMRS	2.00 (2.09)	1.50 (1.65)	1.81 (2.04)	0.246	0.783			
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	$\chi^2$	<b>P</b>			
Gender (female)	5 (71.4%)	16 (66.7%)	19(65.5%)	0.089	1.000			
Lifetime psychotic symptoms (Yes)	1 (16.7%)	8 (33.3%)	6 (20.7%)	1.377	0.558			
Family History affect. disorders (Yes)	5 (83.3%)	15 (62.5%)	25 (86.2%)	4.262	0.118			
<b>Type of medications</b>								
Lithium (yes)	3 (42.9%)	11 (47.8%)	13 (46.4%)	0.054	1.000			
Other anticonvulsants (yes)	4 (57.1%)	11 (47.8%)	19 (67.9%)	2.096	0.394			
Antipsychotic (yes)	5 (71.4%)	11 (47.8%)	10 (37%)	2.726	0.275			
Antidepressant (yes)	4 (57.1%)	12 (52.2%)	14 (51.9%)	0.066	1.000			
Anxiolytic (yes)	4 (57.1%)	9 (40.9%)	8 (27.6%)	2.472	0.270			

**Footnotes.** YMRS: Young Mania Rating Scale, HAM-D: Hamilton Depression Scale, FAST: Functioning Assessment Short Test, Global: G, Selective: S, Intact: I.





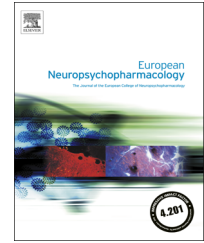
**Fig 1.** Neurocognitive profiles of three BD-II clusters

## ESTUDI IV



ELSEVIER

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



# Functional remediation for patients with bipolar II disorder: Improvement of functioning and subsyndromal symptoms <sup>☆</sup>

Brisa Solé<sup>a</sup>, C. Mar Bonnin<sup>a</sup>, María Mayoral<sup>b</sup>, Benedikt L. Amann<sup>c</sup>,  
Imma Torres<sup>a</sup>, Ana González-Pinto<sup>d</sup>, Esther Jimenez<sup>a</sup>,  
Jose Manuel Crespo<sup>e</sup>, Francesc Colom<sup>a</sup>,  
Rafael Tabarés-Seisdedos<sup>f</sup>, Maria Reinares<sup>a</sup>,  
Jose Luis Ayuso-Mateos<sup>g</sup>, Sara Soria<sup>h</sup>,  
M. Paz Garcia-Portilla<sup>i</sup>, Ángela Ibañez<sup>j</sup>, Eduard Vieta<sup>a,\*</sup>,  
Anabel Martínez-Aran<sup>a,\*</sup>, Carla Torrent<sup>a</sup>,  
the CIBERSAM Functional Remediation Group<sup>1</sup>

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

<sup>b</sup>Gregorio Marañón University General Hospital and Health Research Institute (IISGM), CIBERSAM, Madrid, Spain

<sup>c</sup>FIDMAG Research Foundation Germanes Hospitalàries, CIBERSAM, Barcelona, Spain

<sup>d</sup>Álava University Hospital, CIBERSAM, University of the Basque Country, Kronikgune, Vitoria, Spain

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

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

<sup>g</sup>Department of Psychiatry, Autonomous University of Madrid, Research Institute of the Hospital de la Princesa, CIBERSAM, Madrid, Spain

<sup>h</sup>Department Clinical Psychology, Hospital Universitari Clínic; Universitat de Barcelona, Spain

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

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

Received 13 March 2014; accepted 3 May 2014

<sup>☆</sup>Clinicaltrials.gov identification number: NCT 01370668.

\*Correspondence to: Bipolar Disorder Program. Clinical Institute of Neuroscience. Hospital Clinic of Barcelona, Villarroel, 170. 08036 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 227 54 01; fax: +34 93 227 9228.

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

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.05.010>  
0924-977X/© 2014 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

**KEYWORDS**

Bipolar II disorder;  
Cognitive impairment;  
Cognitive functioning;  
Cognitive remediation;  
Subsyndromic depressive symptoms

**Abstract**

Recently, Functional Remediation (FR) has proven to be effective in improving the functional outcome of euthymic bipolar patients. The aim of this study was to test the efficacy of the FR program in a subsample of euthymic bipolar II patients (BPII). A post-hoc analyses were undertaken using data of 53 BPII outpatients who had participated in a multicenter, rater-blind, randomized, controlled trial exploring the efficacy of FR ( $n=17$ ) as compared with a Psychoeducation group (PSY) ( $n=19$ ) and a treatment as usual control group (TAU  $n=17$ ). The primary outcome variable was the functional improvement defined as the mean change in the Functioning Assessment Short Test (FAST) from baseline to endpoint after the intervention. Regarding the treatment effect, data reveal a significant functional improvement from baseline to endpoint, suggestive for an interaction between program pertinence and time (pre-post). Nevertheless, Tukey's post-hoc test only revealed a trend in favor of a better outcome for FR when compared to the other two groups. We also found an interaction between program pertinence and time when analysing the subdepressive symptoms, with BPII patients in FR showing a significant reduction when compared to the PSY group. Our results suggest that the FR appears to be effective in improving the overall functional outcome in BPII, as well as in reducing subdepressive symptoms.

© 2014 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

## 1. Introduction

Bipolar disorder type II (BPII) has been often considered as a mild form of bipolar disorder type I (BPI). However, nowadays it is known that BPII is not a less impairing variant of bipolar disorder. The disease burden in BPII does not differ from that observed in BPI regarding clinical severity, impairment, patterns of comorbidity, suicide attempts, family history and treatment patterns (Merikangas et al., 2007). Moreover, a recent report has demonstrated that BPII patients are as functionally impaired as BPI (Rosa et al., 2010). Similarly, evidence from recent reviews focused on neurocognition suggests that both subtypes of bipolar disorders present with similar neurocognitive deficits, with BPII only showing subtle differences when compared to BPI (Sole et al., 2011; Bora et al., 2011). Furthermore, there exists also a link between neurocognitive deficits and daily functioning in bipolar disorder, similarly to that found in schizophrenia (Depp et al., 2012; Tabares-Seisdedos et al., 2008; Iosifescu, 2012). In fact, a study with a sample of BPII patients reported that impairment in executive functions as well as the presence of subthreshold depressive symptoms were the best predictors of psychosocial outcome (Sole et al., 2012).

Taking all these data into account, it seems necessary to implement therapies focused on enhancing functional outcome in bipolar disorder. In addition to cognitive remediation programs (Deckersbach et al., 2010), recently some psychological interventions, including mindfulness, have been used in order to improve cognition and functioning in bipolar disorder (Stange et al., 2011; Lahera et al., 2013). However, there is still a need for further innovative treatment approaches (Fuentes-Dura et al., 2012; Anaya et al., 2012), especially concerning to BPII population. In this sense, Martinez-Aran and colleagues proposed a new therapeutic intervention named Functional Remediation (FR), designed exclusively for bipolar patients, aimed at improving neurocognition in order to achieve a functional recovery

(Martinez-Aran et al., 2011). The efficacy of this new intervention has been recently tested in a randomized controlled trial (RCT), suggesting that the FR program is a promising tool to ameliorate daily functioning in bipolar patients (Torrent et al., 2013). Nevertheless, RCTs devoted to analyze the impact of psychological therapies on BPII patients are scarce (Colom et al., 2009a). In fact, most available therapies targeting BP, derive from studies carried out with BPI or mixed samples of BPI and BPII patients. Therefore, it cannot be concluded whether therapies for BPII patients require adjustments to meet the specific needs showed by this group of patients or not.

Hence, the present subanalysis was aimed to assess the efficacy of the Functional Remediation program specifically in a sample of bipolar II patients concerning global psychosocial functioning, assessed by changes in the means of the Functioning Assessment Short Test (FAST). We hypothesized that bipolar II patients in the Functional Remediation group would experience greater improvement in global psychosocial functioning compared with the other two intervention groups (Psychoeducation and TAU).

## 2. Experimental procedures

This was a post-hoc, exploratory subanalysis of data obtained from a larger study focused on the efficacy of FR in the psychosocial functioning improvement in euthymic bipolar patients (Torrent et al., 2013). BPI and BPII patients were hereby randomized by means of a computer-generated sequence to either a structured group of FR, a manual-based group psychoeducative intervention (PSY), or to join a group of patients only following pharmacological treatment as usual (TAU). It was designed as a multicenter, randomized, rater-blind outpatient trial conducted between 2009 and 2011, which was registered with the number NCT 01370668 in [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Detailed explanations of the FR intervention and study procedures can be gathered from the original article (Torrent et al., 2013) and the FR manual (in press). The patients were mainly recruited from different specialised bipolar care centers in Spain (Vieta, 2013, 2011).

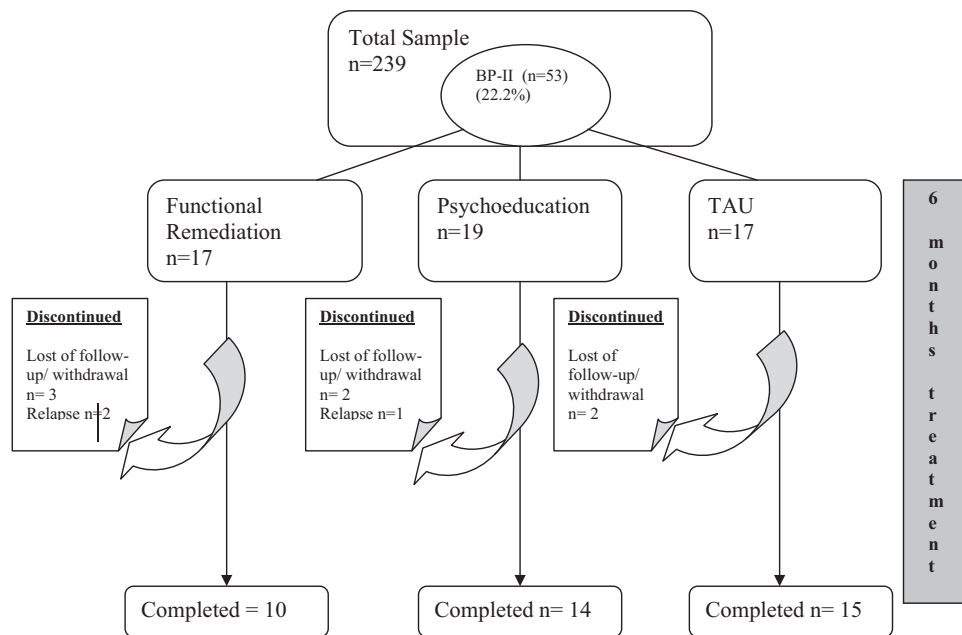


Fig. 1 Flow-chart for post-hoc analyses BP-II patients.

## 2.1. Participants

From two hundred thirty-nine euthymic BPI or II patients enrolled in the original trial, 53 (22.2%) fulfilled criteria for BP-II disorder and were included in this subanalysis. Current euthymia was defined as a score  $\leq 6$  on the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Colom et al., 2002; Young et al., 1978) and a score  $\leq 8$  on the Hamilton Depression Scale (HAM-D) (Hamilton, 1960; Ramos-Brieva and Cordero, 1986). After the treatment phase of 6 months, 10 BP-II patients dropped out from the study due to different reasons (for further details see Fig. 1).

The DSM-IV diagnosis of BP-II was confirmed through a clinical interview based on the SCID (First et al., 1997). All patients were aged between 18 and 55 and they had to be euthymic for at least the last three months before randomization. Moreover, all patients presented a “moderate to severe” degree of functional impairment defined as a score  $\geq 18$  on the Functioning Assessment Short Test (FAST) (Rosa et al., 2007). Exclusion criteria were: an estimated Intelligence Quotient (IQ) lower than 85, any medical condition that could affect neuropsychological performance, a serious comorbid psychiatric condition, patients who had received electroconvulsive therapy in the previous year and patients who received any structured psychological intervention during the previous two years.

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice. The study protocol was approved by an independent ethics committee or an institutional review board at each study center. All patients received extensive information on the study and provided written informed consent prior to be included in the study.

## 2.2. Treatment

All participants received pharmacological treatment according to the guidelines for the management of bipolar disorder. Moreover, patients in the PSY and FR programs received additional group treatment. The principles of the PSY are extensively explained in the corresponding manual (Colom and Vieta, 2006). A manual for

the FR is currently in press, but shortly explained the FR program is focused on the training of neurocognitive strategies in attention, memory and executive functions in order to improve daily functioning. The intervention consists of 21 weekly group sessions over six months. During this period, patients are instructed in a set of strategies and techniques within an ecological framework in order to foster their coping abilities with daily difficulties. More information can be gathered from the publication by Martínez-Aran and colleagues (Martínez-Aran et al., 2011; Torrent et al., 2013).

## 2.3. Primary outcome measure: functional outcome

The primary outcome measure was the achieved functional improvement after 6 months of treatment which was measured by means of changes in the FAST scores. The FAST is a 24-item scale assessing disability in patients with bipolar disorder and is a valid, reliable and sensitive to change instrument (Rosa et al., 2011). It assesses 6 functional domains, such as autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships and leisure. The FAST scores could range from 0 to 72 (higher scores indicate greater disability). It also provides a total global score and 6 subscores for every domain. Since changes detected in FAST scores were the primary outcome criteria of the original study, a single-blind evaluation was required.

## 2.4. Secondary outcome measures: subclinical symptoms and neurocognitive changes

Secondary outcome measures were changes on the subclinical symptoms, as measured by both the YMRS and the HAM-D, as well as changes in neurocognitive measures from baseline to the end of the intervention. All patients completed a comprehensive neuropsychological battery at pre and post-intervention, based on an extensive review of previous literature. Different tasks were selected to assess 6 cognitive domains (1) Estimated IQ, (2) Processing Speed Index, (3) Working Memory Index, (4) Visual/

Verbal Learning and Memory, (5) Executive Functions, and (6) Attention:

- 1- the estimated Intelligence Quotient (IQ) was calculated by the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) vocabulary subtest (Weschler, 1997b),
- 2- the Processing Speed Index consisted of two subtests from the WAIS-III: the Digit Symbol Coding and the Symbol Search (Weschler, 1997b),
- 3- the Working Memory Index, tested with three subtests from the WAIS-III: Arithmetic, Digits (forward and backwards) and Letter-Number Sequencing (Weschler, 1997b),
- 4- visual/verbal Learning and Memory was tested by: on the one hand the Rey Osterrieth Complex Figure (ROCF) (Rey, 1997) for the visual memory and, on the other hand, the California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis et al., 1987) and the Logical Memory Scale (WMS-III) for the verbal learning/memory (Weschler, 1997a),
- 5- executive functions were composed by set shifting, verbal fluency (phonemic and semantic), planning and response inhibition using: the computerized Wisconsin Card sorting Test (WCST) (Heaton, 1981), the Stroop Colour-word Interference Test (SCWT)(Golden, 1978), the FAS and Animal Naming (Controlled Oral Word Association Test) (Benton and Hamsher, 1976), the Trail Making Test-part B (TMT-B) (Reitan, 1958) and the Rey Osterrieth Copy Figure (ROCF) (Rey, 1997) and
- 6- attention was tested with the TMT-part A (Reitan, 1958) as well as the Continuous Performance Test-II v.5 to measure sustained attention.

Other clinical and sociodemographic variables collected were age, gender, level of education, occupational status, body mass index (BMI), number and type of episodes, chronicity (illness duration), age at first hospitalization, age at onset, number of hospitalizations, number of suicide attempts, history of psychosis, family psychiatric history, comorbidities and several course

specifiers, such as rapid cycling, atypical symptoms, melancholia, and psychotic depression.

All patients were clinically, neuropsychologically and functionally assessed at baseline and at the end of the intervention.

## 2.5. Data analysis

Data were analyzed using the Statistical Package of Social Sciences (SPSS, IL, Chicago, 18th version). First, descriptive analysis of clinical and sociodemographic characteristics at baseline were carried out. Continuous variables were analyzed using one-way ANOVA. Chi Square Tests were applied for the categorical variables.

Secondly, repeated-measures ANOVA were conducted to assess the impact of the three different arms of treatment (FR, PSY and TAU) on participants scores in functional outcome (assessed by means of the FAST) across two time periods (pre and post-intervention). Analyses of each domain of the FAST scale were also performed.

For the secondary analysis, repeated-measures ANOVA were also conducted to test changes in neurocognition and clinical variables.

## 3. Results

Although diagnostic subtype was not matter of stratification at the randomization phase, allocation was balanced in the three groups: FR ( $n=17$ ; 32.1%); PSY ( $n=19$ ; 35.8%) and TAU ( $n=17$ ; 32.1%). At baseline, there were no statistically significant differences between groups in neither demographic characteristics nor clinical variables (data summarized in Table 1). The average age was around 40 years and BPII participants had suffered a mean of 5 depressive episodes and 3 hypomanic episodes from illness onset. FAST scores at baseline were around 30 points in the three

**Table 1** Baseline clinical and sociodemographic variables.

Demographic and clinical variables	Functional remediation	Psychoeducation	TAU	Statistical analyses	
	Baseline ( $n=17$ )	Baseline ( $n=19$ )	Baseline ( $n=17$ )	<i>F</i>	<i>p</i>
Age	42.59 (8.5)	40.21 (8.27)	40.35 (7.46)	0.41	0.67
Educational level (years)	12 (2.93)	13.11 (3.10)	13.94 (3.33)	1.60	0.21
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.52 (5.98)	26.00 (5.27)	26.44 (5.15)	0.04	0.95
Estimated premorbid IQ	105.59 (13)	105.74 (10.63)	106.76 (15.2)	0.04	0.95
Age at onset	26.53 (8.31)	25.37 (9.66)	25.24 (9.03)	1.60	0.21
Chronicity	16.06 (9.8)	14.84 (9.31)	15.12 (9.63)	0.07	0.92
Hypomanic episodes	3.18 (3.62)	3.79 (8.05)	3.63 (5.79)	0.04	0.95
Depressive episodes	5.47 (4.34)	4.89 (5.14)	6.44 (6.14)	0.38	0.68
Hospitalizations	3.00(4.48)	2.79 (2.78)	2.24 (2.07)	0.25	0.77
FAST Total Score	28.94 (10.79)	31.16 (10.71)	29.00 (7.47)	0.30	0.74
HAM-D	5.59 (2.06)	4.84 (2.73)	4.71 (2.20)	0.69	0.50
YMRS	2.24 (1.95)	1.68 (2.13)	2.18 (1.97)	0.40	0.66
	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
Gender, female	10 (58.8)	10 (52.6)	11 (64.7)	0.54	0.76
Lifetime psychotic symptoms (Yes)	6 (35.3)	10 (52.6)	9 (52.9)	1.41	0.49
Psychotic depression (Yes)	2 (11.8)	4 (21.1)	4 (40)	2.72	0.60
Axis II comorbidity	2 (11.8)	3 (16.7)	1 (6.3)	0.88	0.64
Family history of affective disorders	11 (68.8)	14 (73.7)	10 (58.8)	0.92	0.63

BMI: body mass index, YMRS: Young Mania Rating Scale, HAM-D: Hamilton Depression Scale, FAST: Functioning Assessment Short Test.



groups. Regarding residual symptoms, there were no significant differences in the baseline mean total scores on the HAM-D and YMRS between groups.

A total of 10 patients (58.8%) completed the FR intervention; 14 patients (73.7%) completed the PSY program and 15 patients the TAU group (88.2%). These differences were not statistically significant (Chi square ( $\chi^2$ )=3.78;  $p=0.151$ ). Fig. 1 represents patients disposition for the present post-hoc analyses. The most common reasons for discontinuation were loss of follow-up/withdrawal ( $n=7$ ; 3 in FR, 2 in PSY and 2 in TAU) and relapses ( $n=3$ ; 2 in FR and 1 in PSY). Other reasons were finding a job ( $n=2$  in FR) and missing too many sessions ( $n=2$  in PSY).

### 3.1. Primary outcome: functional improvement (FAST)

Data were available from 75.4% of BPII patients (12/17 FR; 13/19 PSY; 15/17 TAU; all BPII patients did not complete the endpoint assessment). Longitudinal-repeated measures analyses regarding the treatment effect of the primary outcome showed significant differences between groups (Pillai's Trace=0.164;  $F=3.619$ ;  $p=0.037$ ), suggestive for an interaction between program pertinence and time (pre-post) (see Fig. 2). Nevertheless, when changes between pre-intervention and post-intervention in the various domains of the FAST were analyzed, no statistically significant differences were found between groups (Autonomy:  $F=0.694$ ,  $df=2$ ,  $p=0.505$ ; Occupational:  $F=1.690$ ,  $df=2$ ,  $p=0.198$ ; Cognitive:  $F=1.463$ ,  $df=2$ ,  $p=0.244$ ; Financial:  $F=0.156$ ,  $df=2$ ,  $p=0.856$ ; Interpersonal:  $F=0.539$ ,  $df=2$ ,  $p=0.588$ ; Leisure:  $F=2.347$ ,  $df=2$ ,  $p=0.109$ ). Neither any differences were found on any specific domain of the FAST in favor of the FR. Hence, only differences in FAST overall score were found. This improvement in functioning was a mean change of six points from baseline (28.94) to endpoint (23.00). There was no improvement in the FAST for PSY (baseline=31.16, endpoint=32.08) and TAU groups (baseline=29.00, endpoint=30.00).

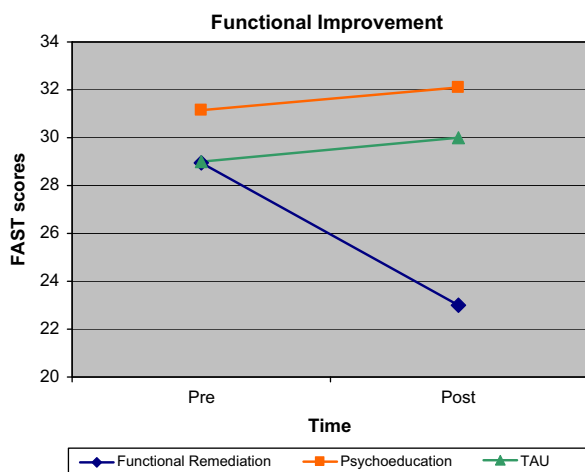


Fig. 2 Overall FAST pre and post intervention scores. Legend. FAST: Functioning Assessment Short Test.

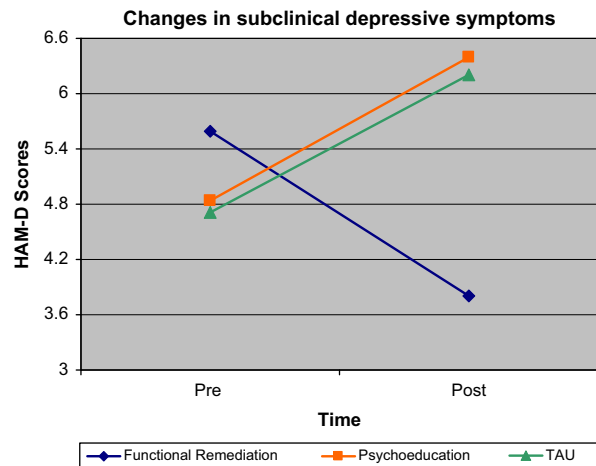


Fig. 3 Changes in HAM-D scores, pre and post intervention. Legend. HAM-D: Hamilton Depression Scale.

When Tukey post-hoc tests were carried out, they revealed a trend in favor of a better outcome for patients belonging to the FR group when compared to both TAU ( $p=0.058$ ) and PSY ( $p=0.062$ ).

### 3.2. Secondary outcomes: clinical and neurocognitive changes pre and post-intervention

With regard to subclinical symptomatology, we found an interaction between time (pre-post intervention) and group pertinence (Pillai's Trace=0.157;  $F=3.635$ ;  $p=0.036$ ). Specifically, patients in the FR group showed a significant reduction in subclinical depressive symptoms only when compared to the PSY group ( $p=0.041$ ) (see Fig. 3). With regard to subclinical manic symptoms, no changes were detected across groups (Pillai's Trace=0.033;  $F=0.675$ ;  $p=0.515$ ).

Finally, repeated measures of neuropsychological variables revealed no significant effect for treatment group (Pillai's Trace=1.487;  $F=1.373$ ;  $p=0.238$ ). However, a substantial main effect for time (baseline to post-treatment) was observed when analyzing neurocognitive performance. In fact, some tests were found to change over time: the Trail Making Test-A ( $F=4.60$   $df=1$ ;  $p=0.041$ ), visual memory assessed with ROCF ( $F=5.34$ ;  $df=1$ ;  $p=0.029$ ) and all recall measures of the CVLT related with the recall: short-delay free recall ( $F=8.76$ ;  $df=1$ ;  $p=0.006$ ), short-delay cued recall ( $F=11.05$ ;  $df=1$ ;  $p=0.003$ ), long-delay free recall ( $F=12.61$ ;  $df=1$ ;  $p=0.001$ ) and long-delay cued recall ( $F=5.03$ ;  $df=1$ ;  $p=0.034$ ).

## 4. Discussion

This manuscript provides preliminary evidence that FR may be an effective tool in improving overall functional outcome and reducing subclinical depressive symptoms in a sample of BPII patients. These results are in line with the recent RCT that showed the efficacy of FR in improving functioning in a larger sample of bipolar I and II patients. However, in the original study the authors did not find a decrease in

subclinical depressive symptomatology (Torrent et al., 2013).

This subanalysis shows further differences in comparison with the original study. Despite the original study found a strong superiority of FR when compared to TAU, our results did not reveal a clear superiority of FR when compared to PSY and TAU. Furthermore, we did not find significant changes pre-post intervention in any specific domain of the FAST, while in the original article patients assigned to FR program showed significant enhancement in the interpersonal relationships and the occupational domains of the FAST. Bearing in mind that obtained results come from a subanalysis of the original sample, and that the original study was designed and powered to show differences between FR and TAU with a sample calculation of more than 200 patients, the marginal significance found in this subgroup of BPII patients is likely to be due to lack of power (type II error). Hence, the improvement in the overall functional outcome was quite similar in both studies. In the present subanalysis BPII patients improved a mean of 6 points in the FAST scale while patients in Torrent's report improved a mean of 8 points.

Surprisingly, the reduction in subsyndromal depressive symptoms was unexpected since FR was not designed to target subclinical symptomatology. However, patients in the FR group improved a mean of two points in the HAM-D scale. This reduction was not only statistically significant but it may also be of clinical relevance since patients were required to be stable with strict euthymia criteria (HAM-D= $<8$ ; YMRS= $<6$ ) for at least three months at the study entry. In line with our results, Deckersbach et al. (2010) found a reduction in the depressive symptomatology when testing the efficacy of a neurocognitive intervention to improve functioning in a sample of mildly depressed bipolar patients. Moreover, the latter intervention shows two important differences to FR: first, their intervention was designed to treat both cognitive impairment and residual depressive symptoms, whereas the FR program only targets neurocognitive deficits in order to enhance daily functioning; and second, they tested the efficacy in an open trial design, while the efficacy of the FR program has been tested in a RCT.

It is worth mentioning that despite literature is teeming with studies suggesting a link between neurocognitive impairment, subdepressive symptomatology and psychosocial functioning, the directionality of this association remains to be elucidated. Several studies have shown that subdepressive symptoms exert a negative impact on cognitive functioning as well as on psychosocial functioning (Martino et al., 2009; Gitlin et al., 2011; Burdick et al., 2010; Rosa et al., 2010; Bonnin et al., 2010). Bonnin et al. (2012), among other authors (Weinstock and Miller, 2010), suggested that the relationship between functional outcome and subdepressive symptomatology is circular and influence each other.

Persistent residual depressive symptoms are very common in BPII disorder (Benazzi, 2001); hence, these type of patients could benefit even more with specifically tailored therapy programs emphasizing techniques to reduce residual depressive symptoms (Colom et al., 2009b). Our results suggest that, in the case of BPII, the FR program seems to be an effective intervention to treat subclinical depressive symptomatology and, more directly or indirectly, to improve

the general functioning in this subgroup of patients. Future studies focused on elucidating which kind of depressive symptoms would be more functionally disabling are needed in order to proceed to treat them and to increase functional outcome. For instance, Gitlin et al. (2011) found that fatigability was the main depressive symptom that predicted slower functional recovery. Deckersbach et al. (2010) included a module focused on mood monitoring and treatment of residual depressive symptoms with standard techniques, such as activity management and problem solving, among others. Some of these techniques (programming and organizing activities, problem solving technique, self-monitoring, etc.) were implemented in our FR program but mainly for the treatment of the executive dysfunction; indirectly the intervention may also help to explain an increasing feeling of self-efficacy in BPII patients if they are able to engage in activities in a more organized way. These sessions aimed to treat executive functions may have accounted for some improvement in residual depressive symptoms, however, other sessions related to strategies to improve memory as well as to improve communication, autonomy and stress management could also explain the improvement of subsyndromal symptoms.

With regard to neurocognitive performance, our results comport with the original study as we did not find any significant effect of treatment group on neurocognitive variables. Patients who received the FR program showed changes in some neurocognitive measures related to attention and visual and verbal memory, however, these differences were not statistically significant when compared with the other two groups. These changes across time in the three groups may be related to factors such as type II error or to learning effects, among others.

This study shows some limitations such as the small sample size of BPII patients in each arm and the fact that this is an exploratory post-hoc analysis. Moreover, the present data analysis is only focused on the immediate effects of the intervention and it is not known if these changes will remain in the long-term. Other limitations are related to the methodology of the original study, such as inclusion criteria regarding functional impairment which may limit the generalization of the results, and the lack of parallel neuropsychological tests at follow-up to control for practice effects. Finally, the effects of psychopharmacological treatments were not taken into account (Dias et al., 2012).

Although these data come from a post-hoc exploratory subanalysis, our focus of interest was to analyze the efficacy of FR in patients with BPII disorder. Our results suggest that FR might enhance functional outcome of BPII patients and it might be even an effective way of reducing subclinical depressive symptomatology in this group of patients. Therapies and studies specifically designed and focused on BPII samples are needed since this subtype may not only be different in terms of clinical outcome and pharmacological treatment but also in terms of treatment response.

## Role of funding source

Supported by an ETS grant from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (PI080180 and PI08/90825, PI08/90327, PI08/



90675, PI08/90224, PI08/90654, PI08/90189, PI08/90916, PI08/90416, PI08/90094) PN 2008-2011, Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación; Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Unión Europea, "Una manera de hacer Europa"; CIBERSAM; and the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2009 SGR 1022 to the Bipolar Disorders Group) and with the support of the Esther Koplowitz Centre (CEK). Anabel Martínez-Aran's project is supported, in part, by a 2013 NARSAD, Independent Investigator Grant from the Brain and Behavior Research Foundation.

## Contributors

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

## Conflict of interest

Dr. Amann has served as a speaker for Bristol-Myers Squibb/Otsuka.

Dr. González-Pinto has received grants from or served as consultant, adviser, or CME speaker for Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Merck, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, and the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM).

Dr. Crespo has served as a consultant or speaker for AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi-SintheLabo, and Wyatt and has received grant support from FIS, Health Ministry, Idibell Foundation, and CIBERSAM.

Dr. Arango has served as a consultant for or has received honoraria or grants from Abbott, AMGEN, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Caja Navarra, CIBERSAM, Alicia Koplowitz Foundation, Carlos III Health Institute, Janssen-Cilag, Lundbeck, Merck, Ministry of Science and Innovation, Ministry of Health, Ministry of Economy and Competitiveness, Mutua Madrileña, Otsuka, Pfizer, Roche, Servier, Takeda, and Schering-Plough.

Dr. Colom has served as a speaker for Adamed, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, and Tecnifar and as an adviser for MSD-Merck and Shire, and he has received copyright fees from Cambridge University Press, Solal Ed., Ars Médica, Giovanni Fioriti Ed., Medipage, La Esfera de Los Libros, Morales i Torres Ed, Panamericana, Mayo Ed. & Columna.

Dr. Vieta has received grants, CME-related honoraria, or consulting fees from Alexza, Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, GlaxoSmith-Kline, Janssen, Janssen-Cilag, Jazz, Johnson & Johnson, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Pierre-Fabre, Qualigen, Roche, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Servier, Shire, Solvay, Takeda, Teva, CIBERSAM, the Seventh European Framework Programme (ENBREC), the Stanley Medical Research Institute, United Biosource Corporation, and Wyeth.

Dr. Martínez-Aran has served as speaker or advisor for the following companies:

Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Lundbeck and Pfizer.

The other authors report no financial relationships with commercial interests.

## Acknowledgments

The authors thank the support of the Esther Koplowitz Centre (CEK) and of the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM, the Spanish Ministry of Education and the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2009

SGR 1022), the postdoctoral fellowship Beatriu de Pinós of the Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement de la Generalitat de Catalunya and the COFUND program of the Marie Curie Actions, the 7th Framework Programme of the European Community for research and technological development. Dr. Anabel Martínez-Aran's project is supported in part by a 2013 NARSAD, Independent Investigator Grant from the Brain and Behavior Research Foundation.

## References

- Anaya, C., Martínez, A.A., yuso-Mateos, J.L., Wykes, T., Vieta, E., Scott, J., 2012. A systematic review of cognitive remediation for schizo-affective and affective disorders. *J. Affect. Disord.* 142, 13-21.
- Benazzi, F., 2001. Prevalence and clinical correlates of residual depressive symptoms in bipolar II disorder. *Psychother. Psychosom.* 70, 232-238.
- Benton, A.L., Hamsher, K., 1976. *Multilingual Aphasia Examination*. University of Iowa, Iowa City.
- Bonnin, C.M., Martínez-Aran, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J. Affect. Disord.* 121, 156-160.
- Bonnin, C.M., Sanchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Sole, B., Reinares, M., Rosa, A.R., Goikolea, J.M., Benabarre, A., yuso-Mateos, J.L., Ferrer, M., Vieta, E., Torrent, C., 2012. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J. Affect. Disord.* 136, 650-659.
- Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., Berk, M., 2011. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta. Psychiatr. Scand.* 123, 165-174.
- Burdick, K.E., Goldberg, J.F., Harrow, M., 2010. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta. Psychiatr. Scand.* 122 (6), 499-506.
- Colom, F., Vieta, E., 2006. *Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder*. Cambridge University Press.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Aran, A., García-García, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J.M., Banus, S., Salamero, M., 2002. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med. Clin.* 119, 366-371.
- Colom, F., Vieta, E., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Popova, E., Bonnin, C.M., Scott, J., 2009a. Psychoeducation for bipolar II disorder: an exploratory, 5-year outcome subanalysis. *J. Affect. Disord.* 112, 30-35.
- Colom, F., Vieta, E., Sanchez-Moreno, J., Palomino-Otiniano, R., Reinares, M., Goikolea, J.M., Benabarre, A., Martínez-Aran, A., 2009b. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br. J. Psychiatry.* 194, 260-265.
- Deckersbach, T., Nierenberg, A.A., Kessler, R., Lund, H.G., Ametrano, R.M., Sachs, G., Rauch, S.L., Dougherty, D., 2010. RESEARCH: Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: an open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neurosci. Ther.* 16, 298-307.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E. and Ober, B., 1987. *California Verbal Learning Test* Psychological Corporation, New York.
- 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 Disord.* 14, 217-226.
- Dias, V.V., Balanza-Martinez, V., Soeiro-de-Souza, M.G., Moreno, R.A., Figueira, M.L., Hado-Vieira, R., Vieta, E., 2012. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta. Psychiatr. Scand.* 126, 315-331.

- First, M.B., Spitzer, R., Gibbon, M., 1997. Structured Clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders, Biometrics Research Department. American Psychiatric Press Inc, Washington DC.
- Fuentes-Dura, I., Balanza-Martinez, V., Ruiz-Ruiz, J.C., Martinez-Aran, A., Giron, M., Sole, B., Sanchez-Moreno, J., Gomez-Beneyto, M., Vieta, E., Tabares-Seisdedos, R., 2012. Neurocognitive training in patients with bipolar disorders: current status and perspectives. *Psychother Psychosom.* 81 (4), 250-252.
- Gitlin, M.J., Mintz, J., Sokolski, K., Hammen, C., Altshuler, L.L., 2011. Subsyndromal depressive symptoms after symptomatic recovery from mania are associated with delayed functional recovery. *J. Clin. Psychiatry* 72, 692-697.
- Golden, C.J., 1978. Stroop Colour and Word Test Stoelting, Chicago.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56-62.
- Heaton, R.K., 1981. Wisconsin Card Sorting Test Manual Psychological Assessment Resources, Odessa, Florida.
- Iosifescu, D.V., 2012. The relation between mood, cognition and psychosocial functioning in psychiatric disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 22 (Suppl 3), S499-S504.
- Lahera, G., Benito, A., Montes, J.M., Fernandez-Liria, A., Olbert, C.M., Penn, D.L., 2013. Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 146, 132-136.
- Martinez-Aran, A., Torrent, C., Sole, B., Bonnin, C.M., Rosa, A.R., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2011. Functional remediation for bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 7, 112-116.
- Martino, D.J., Marengo, E., Igoa, A., Scapola, M., Ais, E.D., Perinot, L., Strejilevich, S.A., 2009. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J. Affect Disord.* 116, 37-42.
- Merikangas, K.R., Akiskal, H.S., Angst, J., Greenberg, P.E., Hirschfeld, R.M., Petukhova, M., Kessler, R.C., 2007. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 543-552.
- Ramos-Brieva, J.A., Cordero, V.A., 1986. Validation of the Castilian version of the Hamilton rating scale for depression. *Actas. Luso. Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc Afines* 14, 324-334.
- Reitan, R.M., 1958. Validity of the Trailmaking test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot. Skills* 8, 271-276.
- Rey, A., 1997. Test de copia de una figura compleja, Manual, Adaptación española, Madrid.
- Rosa, A.R., Bonnin, C.M., Vazquez, G.H., Reinares, M., Sole, B., Tabares-Seisdedos, R., Balanza-Martinez, V., Gonzalez-Pinto, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Functional impairment in bipolar II disorder: Is it as disabling as bipolar I? *J. Affect. Disord.* 127 (1-3), 71-76.
- Rosa, A.R., Reinares, M., Amann, B., Popovic, D., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Bonnin, C.M., Sole, B., Valenti, M., Salamero, M., Kapczinski, F., Vieta, E., 2011. Six-month functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program. *Bipolar Disord.* 13, 679-686.
- Rosa, A.R., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van, R.W., yuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 3, 5.
- Sole, B., Bonnin, C.M., Torrent, C., Balanza-Martinez, V., Tabares-Seisdedos, R., Popovic, D., Martinez-Aran, A., Vieta, E., 2012. Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder. *Acta. Psychiatr. Scand.* 125, 309-317.
- Sole, B., Martinez-Aran, A., Torrent, C., Bonnin, C.M., Reinares, M., Popovic, D., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2011. Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review. *Psychol. Med.*, 1-13.
- Stange, J.P., Eisner, L.R., Holzel, B.K., Peckham, A.D., Dougherty, D.D., Rauch, S.L., Nierenberg, A.A., Lazar, S., Deckersbach, T., 2011. Mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder: effects on cognitive functioning. *J. Psychiatr. Pract.* 17, 410-419.
- Tabares-Seisdedos, R., Balanza-Martinez, V., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., Rubio, C., Mata, I., Gomez-Beneyto, M., Vieta, E., 2008. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J. Affect. Disord.* 109, 286-299.
- Torrent, C., Bonnin, C.M., Martinez-Aran, A., Valle, J., Amann, B. L., Gonzalez-Pinto, A., Crespo, J.M., Ibanez, A., Garcia-Portilla, M.P., Tabares-Seisdedos, R., Arango, C., Colom, F., Sole, B., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., yuso-Mateos, J.L., Anaya, C., Fernandez, P., Landin-Romero, R., Onso-Lana, S., Ortiz-Gil, J., Segura, B., Barbeito, S., Vega, P., Fernandez, M., Ugarte, A., Subira, M., Cerrillo, E., Custal, N., Menchon, J.M., Saiz-Ruiz, J., Rodao, J.M., Isella, S., Alegria, A., Al-Halabi, S., Bobes, J., Galvan, G., Saiz, P.A., Balanza-Martinez, V., Selva, G., Fuentes-Dura, I., Correa, P., Mayoral, M., Chiclana, G., Merchan-Naranjo, J., Rapado-Castro, M., Salamero, M., Vieta, E., 2013. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am. J. Psychiatry* 170, 852-859.
- Vieta, E., 2011. Tertiaryism in psychiatry: the barcelona clinic bipolar disorders programme. *Rev. Psiquiatr. Salud. Ment.* 4, 1-4.
- Vieta, E., 2013. Pros and cons of specialised care in bipolar disorder: an international perspective. *Br. J. Psychiatry* 202, 170-171.
- Weinstock, L.M., Miller, I.W., 2010. Psychosocial predictors of mood symptoms 1 year after acute phase treatment of bipolar I disorder. *Compr. Psychiatry* 51, 497-503.
- Weschler, D. 1997a. Wechsler Memory Scale (Third Edn).
- Weschler, D. 1997b. The wechsler adult intelligence scale -III (WAIS-III).
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429-435.



## 6. DISCUSSIÓ

## 6.1 DISCUSSIÓ GENERAL

L'estudi de l'afectació neurocognitiva, les seves causes i conseqüències, així com l'estudi també de possibles estratègies per a la seva prevenció en els trastorns psiquiàtrics són de gran interès actual donat que avui dia es considera la disfunció neurocognitiva com un tret central de gran part d'aquestes malalties, com per exemple, en l'esquizofrènia i el trastorn bipolar. Cal tenir present que els dèficits neurocognitius difícilment milloren, fins i tot, poden progressar amb el pas del temps. Per tant, el deteriorament neurocognitiu s'ha de considerar com un objectiu clínic i terapèutic important i els esforços per tal de millorar la cognició han d'adreçar-se a millorar tant el funcionament psicosocial com la qualitat de vida dels pacients. L'estudi de factors que poden intervenir en el rendiment neurocognitiu i l'eficàcia de noves intervencions psicològiques cognitives pot ser una de les possibles vies per a prevenir o reduir la disfunció neurocognitiva en el trastorn bipolar.

L'estudi I es va centrar en recollir i revisar la bibliografia existent entorn la disfunció neurocognitiva en el trastorn bipolar tipus II. Com a resultats de la revisió sistemàtica d'aquesta literatura destacaríem, en primer lloc, una escassetat d'articles sobre aquesta temàtica i una gran heterogeneïtat metodològica entre els pocs estudis publicats. En segon lloc, podríem dir que gran part dels estudis assenyalen dèficits neurocognitius en pacients amb aquest subtipus de la malaltia, amb poques diferències amb el subtipus I. Per tant, aquests resultats afegirien més evidència a que el trastorn bipolar tipus II no és una forma més lleu de la malaltia com tradicionalment s'havia considerat (21). Segons els resultats de la revisió, els pacients bipolars tipus II

presentarien principalment alteracions en la memòria de treball, en algunes mesures relacionades amb funció executiva (control inhibitori) i, probablement, també en la memòria verbal. Els resultats d'aquesta revisió es trobarien en línia amb els del metanàlisi publicat per Bora i col·laboradors el mateix any (155). Aquests autors assenyalaven que els pacients bipolars tipus II presentarien dèficits neurocognitius similars als tipus I, amb excepció de la memòria i la fluència semàntica on serien els pacients tipus I els que presentarien una major alteració. El fet que els pacients tipus I puguin presentar més dificultats en aquests dominis podria estar relacionat amb el curs de la malaltia ja que alguns estudis han trobat una associació entre el nombre d'episodis maníacs i major alteració en memòria i funcions executives (61). En aquest sentit, les manies tindrien un major efecte neurotòxic que les depressions; malgrat això, l'evidència actual es força limitada i no és suficient per treure'n conclusions fermes. Val a dir que també s'han detectat associacions entre nombre d'episodis i pitjor rendiment en determinats dominis cognitius en pacients bipolars tipus II en algun estudi (156;157).

A nivell neurobiològic, Bora i Pantelis (158) varen revisar recentment els estudis centrats en neuroimatge i varen concloure: i) anomalies similars en el pacients bipolars tipus II amb la resta de pacients bipolars en conjunt i ii) més característiques comuns que no pas diferències entre els dos subtipus diagnòstics. En aquest sentit, tots dos subtipus mostrarien alteracions estructurals a nivell antero-límbic i en regions frontals, com també alteracions en els tractes de substància blanca que connectarien aquestes àrees amb els ganglis basals i el còrtex temporal. Per altra banda, les diferències es centrarien en: i) més dèficits en memòria i més alteracions en la substància gris en pacients tipus I, ii) especificitat d'anormalitats dopamina/serotonina en subjectes tipus

I en estudis sobre radioligands i iii) una associació específica amb la disbindina en subjectes tipus I.

La diferenciació entre els subtipus de trastorn bipolar podria ajudar en la recerca d'endofenotips neurocognitius i diferències a nivell neurobiològic. No obstant, de la mateixa manera que és difícil establir una especificitat pel que fa als dèficits neurocognitius en diferents malalties psiquiàtriques ja que podem trobar els mateixos dominis afectats en diferents entitats diagnòstiques encara que sigui en diferents graus, és també difícil establir diferents perfils neurocognitius entre els dos principals subtipus diagnòstics en base als resultats dels quals disposem i donada la gran heterogeneïtat metodològica existent entre els estudis disponibles. En conjunt, la revisió de la literatura ens dóna evidència de dèficits relativament similars entre els pacients tipus I i els tipus II amb diferències subtils entre tots dos.

Partint de les conclusions del primer estudi, en que proposàvem que eren necessaris més estudis sobre la cognició en el trastorn bipolar tipus II amb mostres més àmplies i, concretament, amb pacients estrictament eutímics per tal de controlar el possible efecte que pot exercir la simptomatologia afectiva sobre la cognició, es va dur a terme l'estudi II. En aquest estudi es va comparar només pacients bipolars tipus II estrictament eutímics amb un grup control de subjectes sans. Aquest estudi ens va servir per afegir a l'evidència científica que els pacients bipolars tipus II en fase de remissió completa presenten dèficits neurocognitius en la majoria de funcions neurocognitives: atenció, memòria verbal i funcions executives. Aquests resultats estarien en consonància amb els diferents metanàlisis publicats amb pacients bipolars eutímics (39;40).

Tal com s'ha comentat anteriorment, un dels grans desafiaments del tractament psiquiàtric és assolir una recuperació funcional més enllà de la remissió clínica. Tant els dèficits neurocognitius com la simptomatologia subsindròmica de caire depressiu s'han considerat claus mediadores del funcionament psicosocial global. Tot i així, aquesta relació no és del tot ben entesa i la inclusió de mesures per avaluar el funcionament en intervencions farmacològiques o no farmacològiques és considerada d'important rellevància en el context d'assajos clínics. Des del nostre coneixement, només un parell d'estudis han assenyalat que els pacients bipolars tipus II poden presentar tantes dificultats a nivell funcional com els tipus I (35;36). Amb els resultats del segon estudi, varem trobar correlats de funcionament amb una mesura de funció executiva (la memòria de treball) i amb la simptomatologia subdepressiva, és a dir, el funcionament psicosocial global dels pacients pot estar influït per variables neurocognitives i símptomes subclínic. Un parell d'estudis van avaluar aquesta relació en pacients bipolars tipus II, trobant com a possible predictor del funcionament la mateixa variable neurocognitiva (el TMT-B) (157;159). Les funcions executives i la memòria de treball són funcions importants per a desenvolupar i mantenir moltes de les activitats diàries i per tal d'adaptar-nos satisfactòriament a situacions de la vida real. Pel que fa als símptomes subdepressius, malgrat la direccionalitat en la relació amb la cognició i el funcionament tampoc és del tot clara ja que es podria tractar d'una relació circular, sembla que també tindria una influència sobre el funcionament psicosocial (160;161). En un estudi de seguiment a un any es va observar que els símptomes subclínic depressius a nivell basal s'associaven a una pobre recuperació funcional (162).



El dia a dia en la nostra pràctica clínica ens mostra que hi ha una gran heterogeneïtat neurocognitiva, amb pacients greument afectats a nivell neurocognitiu i altres amb un rendiment completament normal i amb una bona adaptació funcional. A més, hi ha tot un conjunt de publicacions que assenyalen que els pacients amb trastorn bipolars tipus II podrien tenir un rendiment neurocognitiu intermedi entre els subjectes sans i els bipolars tipus I (159;163;164). Partint de la base d'algunes d'aquestes troballes i de l'observació clínica, en l'estudi III preteníem explorar l'existència de diferents subgrups en funció de perfils neurocognitius comuns i veure si algunes variables de tipus clínic o sociodemogràfic podrien explicar les diferències entre aquests grups.

En primer lloc, les nostres troballes recolzarien la presència de 3 subgrups diferents: un primer grup amb un perfil neurocognitiu totalment preservat de rendiment similar als subjectes sans; un segon grup amb un rendiment entremig en gairebé totes les àrees neurocognitives avaluades i uns dèficits selectius principalment més marcats en àrees de velocitat de processament, memòria verbal/visual i atenció; i un darrer grup globalment afectat en tots els dominis. Aquests resultats es trobarien, en part, en la mateixa línia que el primer estudi d'aquest tipus dut a terme amb una mostra de pacients bipolars mixta (165). Cal destacar que agrupant aquells pacients amb algun tipus d'afectació neurocognitiva, sigui lleu o moderada, més d'un 50% dels pacients bipolars tipus II presentarien dificultats a nivell neurocognitiu, dades congruents amb estudis previs amb mostres de pacient bipolars mixtes (48;52;53). Les nostres troballes semblen assenyalar que aquells pacients que tenen una afectació important en àrees atencionals i velocitat psicomotora acabarien tenint una afectació major en la resta de dominis cognitius. Per altra banda, dificultats en el domini de memòria (verbal i visual) permetria discriminar entre aquells pacients que presenten afectació neurocognitiva

dels que no en presenten, ja que no es varen trobar diferències entre els dos grups cognitivament afectats.

En segon lloc, quan vàrem analitzar la possible relació entre variables clíniques i sociodemogràfiques que poguessin explicar les diferències presents entre els tres subgrups, varem trobar que cap variable clínica relacionada amb la severitat o cronicitat de la malaltia podia explicar les diferències entre subgrups. En canvi, els grups es varen diferenciar en el QI premòrbid estimat, en el funcionament global i en la capacitat per a gaudir del temps de lleure, amb puntuacions menys favorables en aquestes 3 variables en el grup globalment alterat, sense diferències estadísticament significatives entre els dos grups restants. Novament, aquests resultats estarien en línia amb els estudis que assenyalen que l'afectació neurocognitiva pot jugar un paper important en el funcionament global ja que aquells pacients amb una afectació neurocognitiva global eren els que presentaven més dificultats en el seu funcionament psicosocial global (70;101;166;167).

Altrament, el QI premòrbid i la capacitat per a participar o realitzar activitats de lleure i gaudir d'aquestes (incloent l'exercici físic i l'esport) són variables que tradicionalment es relacionen amb el que s'anomena reserva cognitiva. En els darrers anys la recerca ha començat a interessar-se per l'impacte que la reserva cognitiva pot exercir sobre el funcionament neurocognitiu i psicosocial a llarg termini en les malalties mentals. La reserva cognitiva es defineix com la capacitat que té un cervell adult per a fer front als canvis que es produeixen a nivell cerebral per tal de minimitzar la simptomatologia neurocognitiva (168), per tant, podria tenir un paper protector contra el declivi neurocognitiu i funcional. Seguint aquesta línia, hi ha autors que proposen que la implementació de programes adreçats a incrementar la reserva cognitiva en fases

primerenques de la malaltia podria ajudar a prevenir el declivi del funcionament psicosocial i/o neurocognitiu (169). Altrament, podria ser d'utilitat implementar programes de potenciació cognitiva de forma profilàctica per a evitar un declivi neurocognitiu en pacients bipolars tipus II amb puntuacions baixes en variables relacionades amb la reserva cognitiva.

Partint de les troballes fetes, podríem dir que identificar subgrups en termes de perfil neurocognitiu, tant en el trastorn bipolar tipus II com en el tipus I (165), pot ser útil a l'hora de dissenyar programes de rehabilitació funcional adaptats a les necessitats dels diferents perfils existents, potenciant més unes àrees o altres en funció de les necessitats individuals. S'ha demostrat l'eficàcia de diferents tipus de teràpies psicològiques en el trastorn bipolar, però el benefici de cada tractament pot variar en diferents subgrups de pacients (170). En relació amb els models d'estadiatge, determinar en quin estadi de la malaltia pot ser més efectiu un tipus d'intervenció o un altre per tal de millorar el pronòstic, la recuperació funcional i la qualitat de vida dels pacients són reptes per a futures investigacions (171).

Hi ha autors que suggereixen que el fet que ens trobem amb diversos perfils quant al rendiment neuropsicològic es pot explicar per la presència de diferents subgrups quantitativus o, alternativament, grups qualitativus (53;165). Els primers farien referència a l'existència d'un gradient de severitat on diferents factors, com per exemple, complicacions obstètriques (52), el consum de substàncies (172;173), la comorbiditat amb trastorns d'ansietat (174), l'exposició a fàrmacs antipsicòtics (55), entre d'altres, podrien ajudar a explicar aquestes variacions quantitatives. En canvi,

l'existència de grups qualitativament diferents pel que fa a la cognició potser estaria reflectint diferents processos fisiopatològics de la malaltia (53).

Fins aquí hem observat que l'afectació neurocognitiva pot tenir una repercussió important sobre el funcionament global dels pacients. A partir d'aquestes observacions, tant des de la recerca clínica com des de la pràctica assistencial, va sorgir la necessitat d'introduir intervencions en el tractament de la malaltia bipolar que incloguin la millora de símptomes neurocognitius amb l'objectiu de reduir l'impacte que poden exercir sobre el funcionament global. Des del Programa de Trastorns Bipolars de Barcelona es va dissenyar la rehabilitació funcional atès que no s'havien desenvolupat prèviament programes específics per a pacients bipolars. Malgrat existeix algun precedent d'intervenció neurocognitiva en pacients amb trastorn bipolar (130), l'aspecte innovador de la rehabilitació funcional recau en què és una intervenció dissenyada principalment per assolir una millora en el funcionament diari dels pacients i, el més important, que es va provar la seva eficàcia exitosament amb un assaig clínic aleatoritzat (132;133).

Respecte al trastorn bipolar tipus II, les guies internacionals actuals difícilment s'han preocupat en establir algorismes específics de tractament farmacològic o psicològic per aquest subtipus diagnòstic, malgrat l'elevada prevalença entre la població general i les taxes importants de morbiditat o mortalitat associades. Una de les raons per la manca d'indicacions pròpies per a aquest subtipus diagnòstic és l'escassetat d'assajos clínics duts a terme amb aquesta subpoblació. La informació sobre directrius per al trastorn bipolar II prové freqüentment de subanàlisis d'assajos clínics més amplis, d'estudis observacionals o d'assajos amb mostres reduïdes i, per tant, amb menor poder

estadístic. El mateix passa pel que fa a les teràpies psicològiques (175). Per consegüent, aquest seria un dels motius que ens va conduir cap a l'estudi IV.

Per bé que la mostra de l'estudi IV era petita i que les dades s'haurien de considerar com a preliminars, els resultats també apunten cap a un possible benefici de la rehabilitació funcional per a aquest subgrup de pacients. La millora funcional en els pacients bipolars tipus II fou força similar a la trobada en l'estudi original de Torrent i col·laboradors (un canvi de 6 punts en l'escala FAST en el primer i de 8 punts en el segon). Al mateix temps, tot i no ser l'objectiu principal de la intervenció, la rehabilitació funcional podria ser efectiva en reduir la simptomatologia subdepressiva en pacients bipolars II. De forma similar, Deckersbach i col·laboradors també van trobar una reducció d'aquesta simptomatologia en un grup de pacients amb depressió lleu que rebien una intervenció neurocognitiva (130). D'aquestes dades se'n deriva la necessitat d'optimitzar estratègies, tant farmacològiques com psicosocials, adreçades a combatre aquest tipus de quadres subsindròmics donat l'impacte que exerceixen en la vida quotidiana dels pacients i la capacitat de recuperació (175). Tot i així, val a dir que la direccionalitat en l'associació entre símptomes neurocognitius, subsindròmics i funcionament psicosocial encara no és prou coneguda, com s'ha comentat anteriorment. Alguns autors proposen que aquesta relació pot ser circular i uns factors s'influenciarien uns sobre els altres (160;176). En un estudi recent, amb l'intent de trobar com s'influenciarien aquests factors, es va identificar la memòria verbal com una variable medidora entre la simptomatologia subdepressiva i el funcionament psicosocial a través d'un "path analysis" (102).

La literatura assenjala que els símptomes subdepressius són bastant comuns en el trastorn bipolar tipus II. En estudis futurs caldria detectar aquells símptomes

subsindròmics que poden tenir una influència major sobre el funcionament per tal de buscar estratègies per a reduir-los. En aquest sentit, per exemple, Gitlin i col·laboradors varen trobar que la fatiga seria un bon predictor d'una recuperació funcional més lenta després d'haver patit un episodi (hipo)maníac (177).

La intervenció duta a terme en l'estudi de Deckersbach i col·laboradors incloïa un mòdul dirigit al maneig de la simptomatologia depressiva residual amb tècniques com la resolució de problemes. Algunes d'aquestes tècniques també es van oferir als pacients en el programa de rehabilitació funcional però dins del mòdul de les funcions executives. En són un bon exemple d'aquestes les estratègies d'organització i programació d'activitats, la tècnica de resolució de problemes, les autoinstruccions, etc. Una explicació raonable per la qual aquest conjunt de tècniques estaria ajudant d'una manera indirecta a reduir la simptomatologia residual depressiva podria ser un increment del sentiment d'autoeficàcia quan els pacients disposen d'una sèrie d'estratègies d'afrontament i es poden implicar en activitats de la seva vida diària d'una manera més eficient i en prenen consciència (habilitats metacognitives). Així mateix, altres sessions on es potenciarien aspectes com l'autonomia, les habilitats comunicacionals i l'afrontament de l'estrès també podrien tenir un impacte positiu sobre la simptomatologia residual. Cal assenyalar que els pacients amb trastorn bipolar que tenen un millor rendiment neurocognitiu manifesten una millor qualitat de vida (178).

Molt recentment s'ha publicat un assaig clínic dut a terme pel grup de la Universitat de Copenhagen per a analitzar els efectes d'un programa grupal de rehabilitació cognitiva de 12 setmanes en un grup de pacients amb trastorn bipolar que manifestaven dificultats neurocognitives malgrat estar eutímics o en remissió parcial (179). Els

resultats d'aquest estudi van ser negatius, és a dir, no es va trobar un efecte positiu de la rehabilitació cognitiva sobre la mesura principal de l'estudi (memòria verbal). La rehabilitació funcional tampoc va tenir un efecte en cap mesura neurocognitiva, ni en l'estudi original de Torrent i col·laboradors ni en el nostre (133). Mentre es van detectar canvis en algunes variables relacionades amb l'atenció, la memòria verbal i visual, aquestes diferències no eren estadísticament significatives quan es comparaven amb els altres grups de tractament, per tant, no es va trobar un benefici cognitiu associat al tractament. En l'estudi de Demant els propis autors criticaven que el format del seu programa de rehabilitació cognitiva probablement no fora prou extensiu i intensiu o també podria influir en els seus resultats el fet que no tots els pacients haguessin assolit una remissió afectiva completa. Probablement les millores en el rendiment cognitiu s'assoleixen a més llarg termini un cop s'han practicat o s'ha produït un entrenament suficient amb les eines o estratègies apreses aplicades en la vida quotidiana.

S'han proposat altres variables mediadores que podrien estar explicant part de la relació entre la cognició i el funcionament psicosocial: competències socials, la cognició social, la motivació i la metacognició (167), aspectes no contemplats en cap d'aquests estudis i que podrien ajudar a explicar part dels resultats obtinguts i que estan sent considerats en futures investigacions.

Per concloure, considerem que els nostres resultats poden repercutir en l'àmbit de la pràctica clínica: una gran part dels pacients amb trastorn bipolar tipus II presenten dificultats neurocognitives que s'associen a un pobre funcionament psicosocial,

malgrat la relació entre tots dos factors no sigui lineal. L'avaluació de la funció neurocognitiva és necessària tant en els pacients amb trastorn bipolar tipus I com en els de tipus II i s'hauria de considerar com a part de l'avaluació estàndard en tots els pacients des de l'inici de la malaltia. La heterogeneïtat neurocognitiva present entre els pacients bipolars tipus II pot ajudar a entendre les diferències en el seu funcionament psicosocial. Així mateix, els clínics haurien de procurar oferir intervencions psicològiques als pacients amb dificultats tant neurocognitives com funcionals de forma coadjuvant als tractaments farmacològics per tal d'evitar complicacions posteriors que se'n deriven d'aquest fenomen. Serà útil, per tant, combinar a nivell terapèutic tractament farmacològic i intervencions de tipus cognitiu amb altres tipus d'intervencions psicosocials, com per exemple, la psicoeducació per tal de prevenir possibles recaigudes (o planejar una actuació eficaç davant d'aquestes) i evitar la cronificació o persistència de símptomes subclínics alhora que també un deteriorament funcional.

## **6.2 LIMITACIONS**

Els resultats dels estudis que componen aquesta tesi haurien d'interpretar-se considerant les següents limitacions:

En primer lloc, en tots els estudis, amb excepció del primer (revisió), gran part dels pacients o en la seva totalitat provenien d'un centre terciari, fet que comporta que molts d'ells podrien ser pacients d'alta complexitat terapèutica i de pitjor pronòstic i, per tant, la generalització de les dades s'hauria de fer amb certa prudència.



En segon lloc, una altra limitació és la grandària relativament petita de les mostres de pacients bipolars tipus II dels tres darrers estudis (II, III i IV). Cal tenir en compte, però, una prevalença més petita del trastorn bipolar tipus II comparat amb el tipus I i la dificultat d'ampliar mostra donat que molts dels pacients solen ser controlats a nivell de consulta privada o en centres no terciaris.

Els efectes de la medicació no han estat analitzats en cap dels estudis, per tant no es pot determinar fins a quin punt el deteriorament neurocognitiu observat podria ser atribuïble parcialment als efectes de la combinació de medicacions. Tot i així, en l'estudi III es van analitzar les diferències en el tipus de tractaments rebuts entre els grups de pacients amb diferents perfils neurocognitius, i no es van trobar diferències entre ells. Per tant, no semblaria que el tractament fos la causa principal de la disfunció neurocognitiva.

Limitacions associades als estudis II i III serien el tipus de disseny transversal que no ens permet conèixer l'estabilitat o la progressió dels dèficits neurocognitius i la seva influència sobre el funcionament psicosocial, és a dir, ens impedeix establir la direccionalitat de l'associació entre cognició i funcionament.

Pel que fa a l'estudi IV, la principal limitació és el focus en els efectes immediats de la intervenció, fet que no permet avaluar el manteniment dels efectes positius sobre el funcionament a llarg termini. Caldria avaluar per tant si aquesta eficàcia es manté en el temps a llarg termini en els pacients bipolars tipus II.

Altres limitacions relacionades amb el darrer estudi tenen a veure amb la restricció en el criteri d'inclusió referent a la presència de dificultats moderades de funcionament per tal de participar en l'estudi. Aquest criteri novament limita la generalització dels resultats a tota la població de pacients bipolars tipus II. En aquest mateix estudi, la manca en l'ús de formes paral·leles en l'avaluació neuropsicològica no permet aïllar els efectes d'aprenentatge.

### **6.3 LÍNIES FUTURES**

A continuació comentem alguns interrogants que aquests estudis deixen oberts i podrien ser futures línies de recerca:

Examinar si es manté l'estabilitat dels diferents perfils neurocognitius en el temps pot servir per a entendre millor la fisiopatologia de la malaltia i pot permetre millorar els tractaments adreçats a combatre els símptomes neurocognitius. Per tant, són necessaris més estudis longitudinals que també permetin establir relacions de causalitat vàlides entre la cognició, el funcionament global i la simptomatologia subdepressiva.

Estudis i intervencions futures haurien d'incloure la cognició social ja que podria ser també un factor determinant del funcionament psicosocial, sobretot en aquells pacients amb més afectació neurocognitiva. La cognició social és un concepte complex que engloba diferents components i sembla ser que un subgrup de pacients bipolars podrien tenir algunes dificultats en àrees específiques de la cognició social. Per tant, cal avaluar àmpliament aquest domini i, de fet, ja hem incorporat mesures d'aquest

tipus per analitzar en estudis futurs. Millorar la cognició social podria ajudar a millorar símptomes afectius alhora que aspectes relacionats amb el funcionament psicosocial (180).

En estudis futurs pot ser d'utilitat incorporar tècniques de neuroimatge funcional per veure si poden aportar dades respecte a possibles canvis sobre el funcionament cerebral dels pacients bipolars tipus II després d'haver rebut una intervenció adreçada a millorar el funcionament psicosocial, és a dir, intentar establir correlats entre neuroimatge, cognició i intervencions psicosocials.

La introducció de noves tecnologies (TICs) com una eina complementària a la rehabilitació funcional també podria ser útil per tal de mantenir aquells aprenentatges adquirits durant la intervenció. Entenem l'ús de les noves tecnologies com una eina més, mai com a substitut de la feina d'un terapeuta la qual serà essencial per tal d'optimitzar l'ús de les estratègies pràctiques, individualitzar els tractaments i adaptar-los a les necessitats de cadascun dels pacients.

Pel que fa a la intervenció adreçada a millorar el funcionament treballant aspectes neurocognitius caldria fer un seguiment durant un període de temps més llarg per tal d'observar si els beneficis de la intervenció es mantenen a llarg termini en els pacients bipolars tipus II. En el seguiment longitudinal de l'estudi original, que combinava pacients bipolars tipus I i tipus II, s'ha detectat un manteniment del benefici funcional sis mesos després d'haver finalitzat la intervenció en els pacients que van participar de la rehabilitació funcional comparat amb aquells que només van rebre el tractament

farmacològic habitual (181). A més, els pacients també van millorar el seu rendiment en memòria verbal.

Avui dia un dels principals objectius de la recuperació dels pacients no és només la remissió simptomàtica, sinó que es de gran importància assolir una recuperació funcional sòlida. En aquest sentit, caldrà desenvolupar assajos clínics que combinin la rehabilitació funcional amb algun tractament farmacològic potenciador de la cognició.

## 6.4 CONCLUSIONS

1. Segons la literatura científica prèvia, existeixen diferències subtils pel que fa al perfil de dèficits neurocognitius entre els dos principal subtipus diagnòstics de trastorn bipolar, que podrien suggerir diferències neurobiològiques entre ambdós subgrups.
2. Els pacients amb trastorn bipolar tipus II presenten un rendiment neurocognitiu inferior als subjectes sans tant en el domini d'atenció com en els de memòria verbal, memòria de treball i funció executiva.
3. Les disfuncions executives i la presència de simptomatologia subclínica depressiva podrien ser útils com a predictors d'un major deteriorament funcional, ambdós tenen un impacte en el funcionament psicosocial dels pacients amb trastorn bipolar tipus II.
4. Existeixen diversos subgrups amb perfils neurocognitius diferenciats entre els pacients amb trastorn bipolar tipus II; pacients amb un rendiment neurocognitiu totalment preservat, pacients amb alteracions moderades-greus en tots els dominis cognitius (amb excepció de la memòria verbal amb un dèficit lleu) i pacients amb un rendiment intermedi amb alteracions lleus.
5. Els pacients bipolars tipus II amb un rendiment neurocognitiu deficitari presenten un quocient intel·lectual més baix, així com un pitjor funcionament

psicosocial global i majors dificultats per a realitzar i gaudir de les activitats de lleure.

6. La rehabilitació funcional pot ser efectiva per a millorar el funcionament general dels pacients amb trastorn bipolar tipus II alhora que permet reduir la simptomatologia subclínica depressiva.

## 6.5 CONSIDERACIONS FINALS

- Trobar diferències en el rendiment neurocognitiu entre els diferents subtipus diagnòstics pot ser d'utilitat a l'hora d'identificar possibles endofenotips neurocognitius.
- Una possible implicació del fet de caracteritzar diferents perfils d'afectació neurocognitiva és que permet reduir l'heterogeneïtat en el fenotip. D'aquesta manera, es pot dur a terme una avaluació més específica de predictors clínics i biològics de deteriorament neurocognitiu, fet que permetrà planificar tractaments més adaptats i que puguin ser més eficaços per tal de corregir la disfunció neurocognitiva. De la mateixa manera, tipificar fenotips més homogenis pot ser útil per a estudis de genètica i de fisiopatologia de la malaltia.
- És necessari dur a terme estudis i teràpies específicament dissenyats i focalitzats en el trastorn bipolar tipus II ja que aquest subtipus diagnòstic pot

ser diferent no només en termes de clínica sinó també en termes de resposta al tractament farmacològic i psicològic.

- Un altre aspecte clau a optimitzar es relacionaria amb una homogeneïtzació dels instruments d'avaluació neuropsicològica i funcional, tant en estudis naturalístics com en assajos clínics, per tal d'incrementar la validesa i capacitat de generalització dels resultats obtinguts. En el camp de la neurocognició, ens trobem que gran part dels estudis en la literatura prèvia varien força en els instruments d'avaluació neuropsicològica utilitzats i en la classificació d'aquests dins dels diferents dominis cognitius. Per tant, la proposta de bateria neuropsicològica i les recomanacions realitzades per la International Society of Bipolar Disorder, la ISBD-BANC en són un bon exemple (182).
- Donat que el QI premòrbid i les activitats de lleure són variables neurocognitives relacionades amb la reserva cognitiva, una detecció precoç de pacients amb puntuacions baixes en aquestes variables podria ser útil per tal d'implementar programes enfocats a evitar un deteriorament neurocognitiu o de potenciació cognitiva.
- Una millora en la funcionalitat dels pacients amb trastorn bipolar és important no només per a augmentar el seu benestar sinó que també pot comportar un benefici indirecte per a la societat a llarg termini, reduint costos, evitant possibles baixes laborals i, fins i tot, pensions d'invalidesa.

## **REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES**



- (1) Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011 Mar;68(3):241-51.
- (2) Angst J. [Epidemiology of the bipolar spectrum]. *Encephale* 1995 Dec;21 Spec No 6:37-42.
- (3) Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003 Jan;64(1):53-9.
- (4) Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, Tohen M, Bowden CL. Bipolar depression: overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry* 2010 Jun;18(3):143-57.
- (5) Valenti M, Pacchiarotti I, Rosa AR, Bonnin CM, Popovic D, Nivoli AM, et al. Bipolar mixed episodes and antidepressants: a cohort study of bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2011 Mar;13(2):145-54.
- (6) Swann AC, Lafer B, Perugi G, Frye MA, Bauer M, Bahk WM, et al. Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *Am J Psychiatry* 2013 Jan;170(1):31-42.
- (7) Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012 Dec 15;380(9859):2163-96.
- (8) Catala-Lopez F, Genova-Maleras R, Vieta E, Tabares-Seisdedos R. The increasing burden of mental and neurological disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013 Nov;23(11):1337-9.
- (9) Sachs GS, Thase ME. Bipolar disorder therapeutics: maintenance treatment. *Biol Psychiatry* 2000 Sep 15;48(6):573-81.
- (10) Goldberg JF, Harrow M. Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a 10-year prospective follow-up. *J Affect Disord* 2004 Aug;81(2):123-31.
- (11) Post R, Weiss AP. Kindling and stress sensitization. In: Young LT, Joffe RT, editors. *Bipolar Disorder: Biological Models and their clinical application*. New York, Marcel Dekker: 1997. p. 93-126.
- (12) Blond BN, Fredericks CA, Blumberg HP. Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function, and connectivity in an amygdala-anterior paralimbic neural system. *Bipolar Disord* 2012 Jun;14(4):340-55.
- (13) Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998 Sep;50(2-3):143-51.

- (14) Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003 Jan;73(1-2):133-46.
- (15) Wicki W, Angst J. The Zurich Study. X. Hypomania in a 28- to 30-year-old cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;240(6):339-48.
- (16) Engstrom C, Brandstrom S, Sigvardsson S, Cloninger R, Nylander PO. Bipolar disorder. II: personality and age of onset. *Bipolar Disord* 2003 Oct;5(5):340-8.
- (17) Berk M, Dodd S. Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disord* 2005 Feb;7(1):11-21.
- (18) Vieta E, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M. Diagnóstico diferencial de la hipomanía. In: Vieta E, editor. *Hipomanía*. Madrid: Aula Médica; 2002. p. 77-90.
- (19) Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003 Feb;64(2):161-74.
- (20) Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord* 2001 Dec;67(1-3):45-59.
- (21) Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord* 2008 Feb;10(1 Pt 2):163-78.
- (22) Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, et al. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord* 2005 Aug 25;88:217-33.
- (23) Vieta E, Sanchez-Moreno J, Bulbena A, Chamorro L, Ramos JL, Artal J, et al. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: The 32 item hypomania symptom check list (HCL-32). *J Affect Disord* 2007 Aug;101(1-3):43-55.
- (24) Suppes T, Dennehy EB. Evidence-based long-term treatment of bipolar II disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 10:29-33.
- (25) Suppes T, Mintz J, McElroy SL, Altshuler LL, Kupka RW, Frye MA, et al. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Oct;62(10):1089-96.

- (26) Vieta E, Phillips ML. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull* 2007 Jul;33(4):886-92.
- (27) Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disorders* 2008 Feb 3;10(1p2):163-78.
- (28) Undurraga J, Baldessarini RJ, Valenti M, Pacchiarotti I, Vieta E. Suicidal risk factors in bipolar I and II disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2012 Jun;73(6):778-82.
- (29) Benazzi F. Impulsivity in bipolar-II disorder: trait, state, or both? *Eur Psychiatry* 2007 Oct;22(7):472-8.
- (30) Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, et al. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord* 2003 Jan;73(1-2):19-32.
- (31) Vieta E, Gasto C, Otero A, Nieto E, Vallejo J. Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Compr Psychiatry* 1997 Mar;38(2):98-101.
- (32) Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Dec;62(12):1322-30.
- (33) Mantere O, Melartin TK, Suominen K, Rytsala HJ, Valtonen HM, Arvilommi P, et al. Differences in Axis I and II comorbidity between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006 Apr;67(4):584-93.
- (34) Rosso G, Albert U, Bogetto F, Maina G. Axis II comorbidity in euthymic bipolar disorder patients: no differences between bipolar I and II subtypes. *J Affect Disord* 2009 May;115(1-2):257-61.
- (35) Rosa AR, Bonnin CM, Vazquez GH, Reinares M, Sole B, Tabares-Seisdedos R, et al. Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord* 2010 Dec;127(1-3):71-6.
- (36) Ruggero CJ, Chelminski I, Young D, Zimmerman M. Psychosocial impairment associated with bipolar II disorder. *J Affect Disord* 2007 Dec;104(1-3):53-60.
- (37) Parker G, Fletcher K. Differentiating bipolar I and II disorders and the likely contribution of DSM-5 classification to their cleavage. *J Affect Disord* 2014 Jan;152-154:57-64.
- (38) Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004 Feb;161(2):262-70.

- (39) Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006 Jul;93(1-3):105-15.
- (40) Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;(434):17-26.
- (41) Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2004 Jun;6(3):171-82.
- (42) Savitz JB, Solms M, Ramesar RS. Neurocognitive function as an endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder. *Neuromolecular Med* 2005;7(4):275-86.
- (43) Balanza-Martinez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognotypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2008 May 23;32(8):1426-38.
- (44) Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord* 2011 Jun;13(4):334-42.
- (45) Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008 Nov;18(11):787-93.
- (46) Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(4):675-92.
- (47) Kapczinski F, Vieta E, Magalhaes PV, Berk M. Neuroprogression and staging in bipolar disorder. 2015 ed. Oxford/New York: Oxford University Press; 2015.
- (48) Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, et al. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull* 2009 Sep;35(5):1022-9.
- (49) Martino DJ, Samame C, Ibanez A, Strejilevich SA. Neurocognitive functioning in the premorbid stage and in the first episode of bipolar disorder: a systematic review. *Psychiatry Res* 2015 Mar 30;226(1):23-30.
- (50) Chakrabarty T, Kozicky JM, Torres IJ, Lam RW, Yatham LN. Verbal memory impairment in new onset bipolar disorder: Relationship with frontal and medial temporal morphology. *World J Biol Psychiatry* 2015 Jun;16(4):249-60.

- (51) Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull* 2015 Sep;41(5):1095-104.
- (52) Martino DJ, Strejilevich SA, Scapola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008 Jan 29;109: 149-156(1-2):149-56.
- (53) Martino DJ, Strejilevich SA, Marengo E, Ibanez A, Scapola M, Igoa A. Toward the identification of neurocognitive subtypes in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014;167:118-24.
- (54) Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Salazar-Fraile J, et al. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom* 2006;75(2):72-84.
- (55) Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C, Amann B, Balanza-Martinez V, del Mar BC, et al. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry* 2011 Nov;52(6):613-22.
- (56) Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2011 Feb;41(2):225-41.
- (57) Depp CA, Mausbach BT, Harmell AL, Savla GN, Bowie CR, Harvey PD, et al. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012 May;14(3):217-26.
- (58) Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van OJ. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011 Mar;123(3):190-205.
- (59) Chaves OC, Lombardo LE, Bearden CE, Woolsey MD, Martinez DM, Barrett JA, et al. Association of clinical symptoms and neurocognitive performance in bipolar disorder: a longitudinal study. *Bipolar Disord* 2011 Feb;13(1):118-23.
- (60) Elshahawi HH, Essawi H, Rabie MA, Mansour M, Beshry ZA, Mansour AN. Cognitive functions among euthymic bipolar I patients after a single manic episode versus recurrent episodes. *J Affect Disord* 2011;130(1-2):180-91.
- (61) Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vasquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord* 2010 Aug;12(5):557-67.
- (62) Torres IJ, Kozicky J, Popuri S, Bond DJ, Honer WG, Lam RW, et al. 12-month longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014 Mar;16(2):159-71.

- (63) Kozicky JM, Torres IJ, Silveira LE, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Cognitive change in the year after a first manic episode: association between clinical outcome and cognitive performance early in the course of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2014 Jun;75(6):e587-e593.
- (64) Mur M, Portella MJ, Martinez-Aran A, Pifarre J, Vieta E. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2008 May;69(5):712-9.
- (65) Santos JL, Aparicio A, Bagny A, Sanchez-Morla EM, Rodriguez-Jimenez R, Mateo J, et al. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014 Nov;16(7):722-31.
- (66) Budde M, Schulze TG. Neurocognitive correlates of the course of bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2014 Nov;22(6):342-7.
- (67) Strejilevich SA, Samame C, Martino DJ. The trajectory of neuropsychological dysfunctions in bipolar disorders: a critical examination of a hypothesis. *J Affect Disord* 2015 Apr 1;175:396-402.
- (68) Samame C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord* 2014 Aug;164:130-8.
- (69) Torrent C, Martinez-Aran A, Bonnin CM, Reinares M, Daban C, Sole B, et al. Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2012 Aug;73(7):e899-e905.
- (70) Bonnin CM, Martinez-Aran A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 2010 Feb;121(1-2):156-60.
- (71) Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scapola M, Ais ED, Perinot L, et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord* 2009 Jul;116(1-2):37-42.
- (72) Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord* 2009 Jun;11(4):401-9.
- (73) Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2010 Dec;122(6):499-506.
- (74) Martinez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Salamero M, Daban C, Balanza-Martinez V, et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2008 Feb;69(2):233-9.

- (75) Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Faerden A, et al. Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophr Bull* 2011 Jan;37(1):73-83.
- (76) Selva G, Salazar J, Balanza-Martinez V, Martinez-Aran A, Rubio C, Daban C, et al. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res* 2007 Apr;41(3-4):265-72.
- (77) Brissos S, Dias VV, Soeiro-de-Souza MG, Balanza-Martinez V, Kapczinski F. The impact of a history of psychotic symptoms on cognitive function in euthymic bipolar patients: a comparison with schizophrenic patients and healthy controls. *Rev Bras Psiquiatr* 2011 Dec;33(4):353-61.
- (78) Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul AS, Eryavuz A, Ogut M, et al. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2007 Aug;9(5):468-77.
- (79) Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, Barrett J, Reichenberg A, Bowden CL, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007 Oct 15;62(8):910-6.
- (80) Bora E, Yucel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord* 2010 Dec;127(1-3):1-9.
- (81) Vieta E. The influence of medications on neurocognition in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009 Dec;120(6):414-5.
- (82) Goswami U, Sharma A, Varma A, Gulrajani C, Ferrier IN, Young AH, et al. The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatr Scand* 2009 Dec;120(6):456-63.
- (83) Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009 Nov;70(11):1588-97.
- (84) Fountoulakis KN, Vieta E, Bouras C, Notaridis G, Giannakopoulos P, Kaprinis G, et al. A systematic review of existing data on long-term lithium therapy: neuroprotective or neurotoxic? *Int J Neuropsychopharmacol* 2007 May 17;1-19.
- (85) Savitz JB, van der ML, Stein DJ, Solms M, Ramesar RS. Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disord* 2008 Jun;10(4):479-94.
- (86) Frangou S, Donaldson S, Hadjulic M, Landau S, Goldstein LH. The Maudsley Bipolar Disorder Project: Executive Dysfunction in Bipolar Disorder I and Its Clinical Correlates. *Biol Psychiatry* 2005 Jul 21;58(11):859-64.

- (87) Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009 Feb;113(1-2):1-20.
- (88) de la SE, Vila M, Sanchez-Gistau V, Moreno D, Romero S, Sugranyes G, et al. Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015 Sep 3;65:54-9.
- (89) Zalla T, Joyce C, Szoke A, Schurhoff F, Pillon B, Komano O, et al. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004 Jan 1;121(3):207-17.
- (90) Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppa T, Eerola M, Partonen T, Lonnqvist J. Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. *Psychol Med* 2007 May;37(5):679-87.
- (91) Schulze KK, Walshe M, Stahl D, Hall MH, Kravariti E, Morris R, et al. Executive functioning in familial bipolar I disorder patients and their unaffected relatives. *Bipolar Disord* 2011 Mar;13(2):208-16.
- (92) Kauer-Sant'anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009 May;12(4):447-58.
- (93) Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'anna M, Walz JC, Bond DJ, Goncalves CA, et al. 3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009 Jul;34(4):263-71.
- (94) Vieta E, Popovic D, Rosa AR, Sole B, Grande I, Frey BN, et al. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2013 Jan;28(1):21-9.
- (95) Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2009 Jul;9(7):957-66.
- (96) Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007 Nov;9(7):671-8.
- (97) Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004 Jun;6(3):224-32.
- (98) Wingo AP, Harvey PD, Baldessarini RJ. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disord* 2009 Mar;11(2):113-25.



- (99) Zarate CA, Jr., Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q* 2000;71(4):309-29.
- (100) Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2007 Feb;9(1-2):183-96.
- (101) Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007 Feb;9(1-2):103-13.
- (102) Bonnin CM, Gonzalez-Pinto A, Sole B, Reinares M, Gonzalez-Ortega I, Alberich S, et al. Verbal memory as a mediator in the relationship between subthreshold depressive symptoms and functional outcome in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014 May;160:50-4.
- (103) Bonnin CM, Torrent C, Goikolea JM, Reinares M, Sole B, Valenti M, et al. The impact of repeated manic episodes and executive dysfunction on work adjustment in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014 Apr;264(3):247-54.
- (104) Mur M, Portella MJ, Martinez-Aran A, Pifarre J, Vieta E. Influence of Clinical and Neuropsychological Variables on the Psychosocial and Occupational Outcome of Remitted Bipolar Patients. *Psychopathology* 2009 Mar 10;42(3):148-56.
- (105) Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabares-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom* 2009;78(5):285-97.
- (106) Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 2000;26(1):119-36.
- (107) Brenner HD, Hodel B, Kienzle N, Reed D, Liberman RP. *Integrated Psychological Therapy for Schizophrenic Patients*. Toronto: Hogrefe & Huber Publishers; 1994.
- (108) Hogarty GE, Greenwald DP. *Cognitive Enhancement Therapy: The Training Manual*. Pittsburgh: Western Psychiatric Institute and Clinic; 2006.
- (109) Sohlberg M, Johnson L, Paule L, Raskin S, Mateer CA. *Attention Process Training II: A Program to Address Attentional Deficits for Persons with Mild Cognitive Dysfunction*. Puyallup: Association for Neuropsychological Research and Development; 1994.
- (110) Delahunty A, Morice R. *The Frontal Executive Program. A Neurocognitive Rehabilitation Program for Schizophrenia, Revised Edition*. Albury, NSW, Australia: New South Wales Department of Health, 1993.

- (111) Wykes T, Reeder C. *Cognitive Remediation Therapy: Theory and Practice*. Hove: Routledge; 2005.
- (112) Medalia A, Herlands T. *Remedation of Cognitive Deficits in Psychiatric Outpatients: A Clinician's Manual*. Nueva York: Montefiore Medical Center Press; 2002.
- (113) Keefe RS, Vinogradov S, Medalia A, Silverstein SM, Bell MD, Dickinson D, et al. Report from the working group conference on multisite trial design for cognitive remediation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011 Sep;37(5):1057-65.
- (114) Kurtz MM, Moberg PJ, Gur RC, Gur RE. Approaches to cognitive remediation of neuropsychological deficits in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev* 2001 Dec;11(4):197-210.
- (115) Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Martindale B, et al. Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med* 2002 Jul;32(5):783-91.
- (116) Krabbendam L, Aleman A. Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2003 Sep;169(3-4):376-82.
- (117) McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007 Dec;164(12):1791-802.
- (118) Bell MD, Bryson GJ, Greig TC, Fiszdon JM, Wexler BE. Neurocognitive enhancement therapy with work therapy: Productivity outcomes at 6- and 12-month follow-ups. *J Rehabil Res Dev* 2005 Nov;42(6):829-38.
- (119) Medalia A, Revheim N, Casey M. Remediation of problem-solving skills in schizophrenia: evidence of a persistent effect. *Schizophr Res* 2002 Oct 1;57(2-3):165-71.
- (120) Grynszpan O, Perbal S, Pelissolo A, Fossati P, Jouvent R, Dubal S, et al. Efficacy and specificity of computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: a meta-analytical study. *Psychol Med* 2011 Jan;41(1):163-73.
- (121) Twamley EW, Jeste DV, Bellack AS. A review of cognitive training in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003;29(2):359-82.
- (122) Penades R, Catalan R, Pujol N, Masana G, Garcia-Rizo C, Bernardo M. The integration of cognitive remediation therapy into the whole psychosocial rehabilitation process: an evidence-based and person-centered approach. *Rehabil Res Pract* 2012;2012:386895.

- (123) Penades R, Catalan R, Puig O, Masana G, Pujol N, Navarro V, et al. Executive function needs to be targeted to improve social functioning with Cognitive Remediation Therapy (CRT) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010 May 15;177(1-2):41-5.
- (124) Prigatano GP. *Principles of Neuropsychological Rehabilitation*. Nueva York: Oxford University Press; 1999.
- (125) Wykes T, Spaulding WD. Thinking about the future cognitive remediation therapy--what works and could we do better? *Schizophr Bull* 2011 Sep;37 Suppl 2:S80-S90.
- (126) Rougier NP, Noelle DC, Braver TS, Cohen JD, O'Reilly RC. Prefrontal cortex and flexible cognitive control: rules without symbols. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 May 17;102(20):7338-43.
- (127) Medalia A, Choi J. Cognitive remediation in schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2009 Sep;19(3):353-64.
- (128) Fuentes-Dura I, Balanza-Martinez V, Ruiz-Ruiz JC, Martinez-Aran A, Giron M, Sole B, et al. Neurocognitive training in patients with bipolar disorders: current status and perspectives. *Psychother Psychosom* 2012;81(4):250-2.
- (129) Anaya C, Martinez AA, yuso-Mateos JL, Wykes T, Vieta E, Scott J. A systematic review of cognitive remediation for schizo-affective and affective disorders. *J Affect Disord* 2012 Dec 15;142(1-3):13-21.
- (130) Deckersbach T, Nierenberg AA, Kessler R, Lund HG, Ametrano RM, Sachs G, et al. RESEARCH: Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: An open trial for employed patients with residual depressive symptoms. *CNS Neurosci Ther* 2010 Oct;16(5):298-307.
- (131) Demant KM, Almer GM, Vinberg M, Kessing LV, Miskowiak KW. Effects of cognitive remediation on cognitive dysfunction in partially or fully remitted patients with bipolar disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:378.
- (132) Martinez-Aran A, Torrent C, Sole B, Bonnin CM, Rosa AR, Sanchez-Moreno J, et al. Functional remediation for bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2011;7:112-6.
- (133) Torrent C, Bonnin CM, Martinez-Aran A, Valle J, Amann BL, Gonzalez-Pinto A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry* 2013 Aug 1;170(8):852-9.
- (134) Young AH, Gallagher P, Watson S, Del-Estal D, Owen BM, Ferrier IN. Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2004 Aug;29(8):1538-45.

- (135) Burdick KE, Braga RJ, Nnadi CU, Shaya Y, Stearns WH, Malhotra AK. Placebo-controlled adjunctive trial of pramipexole in patients with bipolar disorder: targeting cognitive dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2012 Jan;73(1):103-12.
- (136) Miskowiak KW, Ehrenreich H, Christensen EM, Kessing LV, Vinberg M. Recombinant human erythropoietin to target cognitive dysfunction in bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *J Clin Psychiatry* 2014 Dec;75(12):1347-55.
- (137) Iosifescu DV, Moore CM, Deckersbach T, Tilley CA, Ostacher MJ, Sachs GS, et al. Galantamine-ER for cognitive dysfunction in bipolar disorder and correlation with hippocampal neuronal viability: a proof-of-concept study. *CNS Neurosci Ther* 2009;15(4):309-19.
- (138) McIntyre RS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Miranda A, Vaccarino A, MacQueen G, et al. A randomized, double-blind, controlled trial evaluating the effect of intranasal insulin on neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012 Nov;14(7):697-706.
- (139) Chengappa KN, Bowie CR, Schlicht PJ, Fleet D, Brar JS, Jindal R. Randomized placebo-controlled adjunctive study of an extract of withania somnifera for cognitive dysfunction in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2013 Nov;74(11):1076-83.
- (140) Ramos-Brieva JA, Cordero VA. [Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1986 Jul;14(4):324-34.
- (141) Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960 Feb;23:56-62.
- (142) Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, et al. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med Clin (Barc)* 2002 Sep 28;119(10):366-71.
- (143) Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978 Nov;133:429-35.
- (144) Wechsler D. *The Wechsler Adult Intelligence Scale -III (WAIS-III)*. 1997.
- (145) Reitan.R.M. Validity of the Trailmaking Test as a indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271-6.
- (146) Benton AL, Hamsher K. *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City: University of Iowa; 1976.
- (147) Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober B. *California Verbal Learning Test*. New York: Psychological Corporation; 1987.

- (148) Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources; 1981.
- (149) Golden CJ. Stroop Colour and Word Test. Chicago: Stoelting; 1978.
- (150) Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007;3:5.
- (151) Rey A. Test de copia de una figura compleja. Manual adaptación española Madrid. TEA ediciones; 1997.
- (152) Conners CK, inventor; Conner's Continuous Performance Test for Windows (CPT-II). Multi-Health Systems Inc. 2000.
- (153) Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003 Apr;60(4):402-7.
- (154) Colom F, Vieta E. Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder. Cambridge University Press; 2006.
- (155) Bora E, Yucel M, Pantelis C, Berk M. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011 Mar;123(3):165-74.
- (156) Dittmann S, Hennig-Fast K, Gerber S, Seemuller F, Riedel M, Emanuel SW, et al. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord* 2008 Dec;10(8):877-87.
- (157) Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scapola M, Strejilevich SA. Neurocognitive impairments and their relationship with psychosocial functioning in euthymic bipolar II disorder. *J Nerv Ment Dis* 2011 Jul;199(7):459-64.
- (158) Bora E, Pantelis C. The neurobiology of bipolar II disorder. In: Parker G, editor. *Bipolar II disorder: modeling, measuring and managing*. 2nd ed. Cambridge/New York: Cambridge University Press; 2012. p. 89-99.
- (159) Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C, Sanchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006 Sep;189:254-9.
- (160) Bonnin CM, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Sole B, Reinares M, Rosa AR, et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord* 2012 Feb;136(3):650-9.
- (161) Iosifescu DV. The relation between mood, cognition and psychosocial functioning in psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22 Suppl 3:S499-S504.

- (162) Rosa AR, Gonzalez-Ortega I, Gonzalez-Pinto A, Echeburua E, Comes M, Martinez-Aran A, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2012 Apr;125(4):335-41.
- (163) Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, et al. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord* 2008 Mar;10(2):245-55.
- (164) Hsiao YL, Wu YS, Wu JY, Hsu MH, Chen HC, Lee SY, et al. Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 2009 Aug;11(5):547-54.
- (165) Burdick KE, Russo M, Frangou S, Mahon K, Braga RJ, Shanahan M, et al. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol Med* 2014 Oct;44(14):3083-96.
- (166) Tse S, Chan S, Ng KL, Yatham LN. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014 May;16(3):217-29.
- (167) Bowie CR, Depp C, McGrath JA, Wolyniec P, Mausbach BT, Thornquist MH, et al. Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: a comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2010 Sep;167(9):1116-24.
- (168) Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002 Mar;8(3):448-60.
- (169) Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartres-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015 Feb;25(2):214-22.
- (170) Reinares M, Sanchez-Moreno J, Fountoulakis KN. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when. *J Affect Disord* 2014 Mar;156:46-55.
- (171) Reinares M, Colom F. Illness progression and psychosocial interventions in bipolar disorder. In: Kapczinski F, Vieta E, Magalhaes PV, Berk M, editors. *Neuroprogression and staging in bipolar disorder*. Oxford/New York: Oxford University Press; 2015. p. 295-309.
- (172) Levy B, Monzani BA, Stephansky MR, Weiss RD. Neurocognitive impairment in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence upon discharge from inpatient care. *Psychiatry Res* 2008 Oct 30;161(1):28-35.
- (173) Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Colom F, Scott J, Tabares-Seisdedos R, Sugranyes G, et al. Neurocognitive dysfunctions in euthymic bipolar patients with and without prior history of alcohol use. *J Clin Psychiatry* 2009 Aug;70(8):1120-7.

- (174) Wu HI, Chang YH, Lai CC, Wu JY, Chen SL, Chu CH, et al. The effect of comorbid anxiety disorder on neuropsychological function in bipolar II disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011 Dec 1;35(8):1841-5.
- (175) Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Popova E, Bonnin CM, et al. Psychoeducation for bipolar II disorder: an exploratory, 5-year outcome subanalysis. *J Affect Disord* 2009 Jan;112(1-3):30-5.
- (176) Weinstock LM, Miller IW. Psychosocial predictors of mood symptoms 1 year after acute phase treatment of bipolar I disorder. *Compr Psychiatry* 2010 Sep;51(5):497-503.
- (177) Gitlin MJ, Mintz J, Sokolski K, Hammen C, Altshuler LL. Subsyndromal depressive symptoms after symptomatic recovery from mania are associated with delayed functional recovery. *J Clin Psychiatry* 2011 May;72(5):692-7.
- (178) Mackala SA, Torres IJ, Kozicky J, Michalak EE, Yatham LN. Cognitive performance and quality of life early in the course of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014 Oct;168:119-24.
- (179) Demant KM, Vinberg M, Kessing LV, Miskowiak KW. Effects of Short-Term Cognitive Remediation on Cognitive Dysfunction in Partially or Fully Remitted Individuals with Bipolar Disorder: Results of a Randomised Controlled Trial. *PLoS ONE* 2015;10(6):e0127955.
- (180) Samame C, Martino DJ, Strejilevich SA. Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatr Scand* 2012 Apr;125(4):266-80.
- (181) Bonnin CM, Torrent C, Arango C, Amann B, Sole B, Gonzalez-Pinto AM, et al. One-year follow-up of functional remediation in bipolar disorder: neurocognitive and functional outcome. *Br J Psychiatry*. In press 2015.
- (182) Yatham LN, Torres IJ, Malhi GS, Frangou S, Glahn DC, Bearden CE, et al. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord* 2010 Jun;12(4):351-63.

**ANNEXOS**



## **ANNEX 1. Descripció dels tests neuropsicològics utilitzats en els estudis.**

- 1) **Subtest de Vocabulari** (WAIS; WAIS-III; Wechsler, 1997): es demana al subjecte el significat de 33 paraules en ordre de dificultat creixent.
- 2) **Subtest de Dígits** (WAIS; WAIS-III): el subjecte ha de repetir una sèrie de números de longitud creixent en ordre directe. Posteriorment, el subjecte ha de repetir una sèrie de números de longitud creixent en ordre invers.
- 3) **Subtest de Cerca de símbols** (WAIS-III): consta de 60 elements i en cada element el subjecte ha d'analitzar visualment el grup clau i el de cerca i marcar SI o NO si algun símbol del grup clau es troba entre els del grup de cerca.
- 4) **Subtest de Clau de números** (WAIS-III): consta d'una sèrie de nombres, on a cadascun li correspon un símbol diferent. El subjecte ha de dibuixar sota de cada nombre el símbol que li correspon durant 120 segons.
- 5) **Subtest d'Aritmètica** (WAIS-III): es demana al subjecte que resolgui mentalment una sèrie de problemes numèrics, amb un límit de temps per a cada problema.
- 6) **Subtest de Lletres i números** (WAIS-III): es presenten verbalment cadenes de lletres i nombres barrejats i el subjecte ha de repetir-los, primer els nombres en ordre ascendent, seguit de les lletres ordenades alfabèticament.
- 7) **Trail Making Test-A (TMT-A)** (Reitan & Wolfson, 1985): test que avalua, principalment, atenció i velocitat visomotora. El pacient ha de connectar uns cercles enumerats de l'1 al 25 en ordre ascendent.
- 8) **Trail Making Test-B (TMT-B)** (Reitan and Wolfson, 1985): Test que avalua, principalment atenció, velocitat visuomotora i memòria de treball. En aquesta part, els cercles tenen o bé números (1-13) o bé lletres (A-L). El pacient ha de connectar-los seguint un patró ascendent però alternant números i lletres.

- 9) **FAS -Controlled Oral Word Association Test-** (Benton & Hamser, 1978): S'avalua la fluència verbal. Els subjectes han de produir tantes paraules com puguin que comencin per les lletres F, A i S durant 60 segons. A més, per a avaluar la fluïdesa semàntica s'utilitza la categoria d'animals, on els subjectes han de dir tants animals com puguin en un minut de temps.
- 10) **Test d'aprenentatge verbal de California** (Delis, Kramer, Kaplan y Ober, 1987): el test es compon de dues llistes -A i B-. La llista A s'administra 5 cops, on el subjecte ha de recordar el màxim de paraules que pugui després de cada presentació oral, seguida d'una administració de la llista B. A partir de la llista A es valora la capacitat d'aprenentatge (5 assajos), el record lliure i el record guiat per categories, tant de forma immediata com de forma demorada (als 20 minuts).
- 11) **Figura Complexa de Rey-Osterrieth** (Osterreith, 1944; Rey, 1941): el pacient ha de copiar una figura complexa per a avaluar la seva capacitat visuoconstructiva i visuoespacial. Passats uns minuts el subjecte l'ha de reproduir de memòria sense el model, per tal d'avaluar la memòria visual.
- 12) **Figura de Wisconsin Card Sorting Test (WCST)** (Heaton et al, 1981): consta de 128 targetes amb figures que canvien de forma, color i nombre. Serveix per a observar la capacitat de crear categories i detectar dèficits en flexibilitat cognitiva en funció dels errors perseveratius que faci el subjecte quan l'avaluador canvia de criteri.
- 13) **Stroop Colour-Word Interference Test (SCWT)** (Golden et al, 1995): avalua principalment atenció selectiva i funció executiva (mitjançant la capacitat d'inhibir interferències). Durant un temps determinat el subjecte ha de llegir el més ràpid que pugui una sèrie de paraules (noms de colors); en segon lloc ha de dir el més

ràpid possible el color d'una sèrie d'XXX; i en darrer lloc ha de dir el color en que estan escrites una sèrie de paraules (noms de colors) tractant d'inhibir la lectura.

- 14) **Continuous Performance Test-II (CPT-II)** (Conners, 2000): per a avaluar l'atenció sostinguda s'utilitza un programa informàtic amb un paradigma de 14 minuts de durada, on el subjecte ha de prémer totes les lletres que apareixen a la pantalla amb excepció de la lletra X.

## ANNEX 2. Escala breu de funcionament (FAST).

### PRUEBA BREVE DE EVALUACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO (FAST)

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

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

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