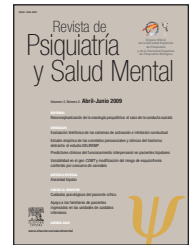


Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ORIGINAL

Predictores clínicos del funcionamiento interpersonal en pacientes bipolares

Adriane R. Rosa^{a,b}, Caterina Mar Bonnin^a, Luis Mazzarini^a, Benedikt Amann^c, Flavio P. Kapczinski^b y Eduard Vieta^{a,*}

^aPrograma de Trastorno Bipolar, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, España

^bPrograma de Trastorno Bipolar, Centro de Pesquisas, Hospital Clínic de Porto Alegre, Brasil

^cUnidad de Investigación, CSAM, Hospital Psiquiátrico Benito Menni, CIBERSAM, St. Boi de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 10 de diciembre de 2008; aceptado el 19 de febrero de 2009

PALABRAS CLAVE

Relaciones
interpersonales;
Funcionamiento;
Funcionamiento social;
Trastorno bipolar

Resumen

Objetivo: Numerosas investigaciones han demostrado un marcado deterioro funcional en pacientes bipolares asintomáticos. Sin embargo, hay poca evidencia sobre las áreas específicas del funcionamiento como, por ejemplo, las relaciones interpersonales. El objetivo de este estudio fue investigar cuáles son los predictores clínicos del empobrecimiento en las relaciones interpersonales de los pacientes bipolares.

Métodos: Se utilizó el dominio "relaciones interpersonales" de la prueba breve del funcionamiento (FAST) para evaluar una muestra de 71 pacientes eutímicos (HAM-D < 8; YMRS < 5) con trastorno bipolar. Se dividió la muestra en dos categorías: bueno o pobre funcionamiento en las relaciones interpersonales, según el cálculo de la mediana de la muestra. Se aplicaron análisis multivariantes para dilucidar posibles predictores clínicos del empobrecimiento en las relaciones interpersonales.

Resultados: Se observó que la edad ($p = 0,026$), el número previo de episodios depresivos mixtos y las puntuaciones de HAM-D eran estadísticamente diferentes entre ambos grupos ($p < 0,05$). Respecto a los episodios de manía, se observó una tendencia ($p = 0,064$). Tras el análisis multivariable, la edad ($p = 0,026$), los síntomas depresivos ($p = 0,055$) y los episodios de manía ($p = 0,033$) fueron los únicos relacionados con un empobrecimiento en las relaciones interpersonales. Este modelo predice el 83,3% de la variancia ($R = 0,59$; $gl = 1$; $p < 0,001$).

Discusión: Los pacientes con mayor edad, más síntomas depresivos residuales y mayor número de episodios previos de manía presentaban un marcado deterioro en las relaciones interpersonales. Tal y como demuestran los resultados, los pacientes con este perfil están realmente discapacitados en esta área, por ello, se necesitan intervenciones psicológicas que ayuden a mejorar el pronóstico de este tipo de pacientes.

© 2008 Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: EVIETA@clinic.ub.es (E. Vieta).

KEYWORDS

Interpersonal relationships;
Functioning;
Social functioning;
Bipolar disorder

Clinical predictors of interpersonal functioning in patients with bipolar disorder**Abstract**

Objective: Functional impairment has been repeatedly reported in patients with bipolar disorder even during clinical remission. Less is known about specific domains, such as interpersonal relationships. The aim of this study was to identify clinical predictors of poor interpersonal relationships.

Methods: Using a specific subscale of the Functioning Assessment Short Test (FAST), we assessed the interpersonal relationships of a sample of 71 euthymic bipolar (Hamilton Depression Rating Scale [HAM-D] < 8; Young Mania Rating Scale [YMRS] < 5) patients. The sample was divided into two categories: low vs. high level functioning in interpersonal relationships according to the median of the sample. Multivariate analyses were applied to identify significant predictors of interpersonal functioning.

Results: Age ($p = 0.026$), the number of previous depressive and mixed episodes and HAM-D scores differed significantly between the two groups ($p < 0.05$). For manic episodes, only a tendency was detected ($p = 0.064$). After running multivariate analyses, age ($p = 0.026$), depressive symptoms ($p = 0.055$) and the number of previous manic episodes ($p = 0.033$) could be considered predictors of poor interpersonal functioning. The model predicted 83.3% of the variance ($R = 0.59$; $gl = 1$; $p < 0.001$).

Discussion: Our results indicate a link between greater impairment in interpersonal relationships and being older and having more residual symptoms and a higher number of previous manic episodes. Patients with these features should be carefully monitored and specific psychosocial interventions should be implemented to improve their outcome.

© 2008 Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad crónica, grave y recurrente que afecta cerca del 4,4% de la población¹. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, el TB ocupa el sexto lugar entre las enfermedades más discapacitantes^{2,3}. Numerosas investigaciones demuestran un deterioro funcional en pacientes bipolares, tanto en comparación con individuos sanos como con pacientes unipolares^{4,5}.

Hay una correlación directa entre la gravedad de los síntomas afectivos y el grado de deterioro funcional. De hecho, la sintomatología depresiva es la que tiene más impacto en el funcionamiento psicosocial^{4,6-9}. Este dato es especialmente importante ya que muchos pacientes presentan síntomas depresivos durante la mayor parte de sus vidas¹⁰. Asimismo, es importante remarcar que sólo un 40% de los pacientes recuperan el grado de funcionamiento premórbido durante los periodos de remisión clínica^{7,11}.

Hay estudios que han descrito dificultades en diferentes áreas de funcionamiento; concretamente, en el área laboral se ha observado una disminución de la productividad, un mayor número de días perdidos a lo largo de 1 año y elevadas tasas de desempleo^{12,13}. En las relaciones interpersonales, un estudio llevado a cabo por nosotros ha señalado dificultades graves para mantener relaciones sexuales satisfactorias, un aumento de conflictos en la familia y con amigos y una menor participación en actividades sociales¹⁴. En cuanto a la interacción familiar, se ha indicado que la calidad de las relaciones entre sus miembros puede afectar

el grado de funcionamiento psicosocial y aumentar las recaídas^{15,16}.

A pesar de que las relaciones interpersonales son un aspecto crítico, este tema ha recibido poca atención. Esto se debe, en parte, al hecho de que la gran mayoría de los estudios usan escalas de evaluación integral del funcionamiento y ofrecen una visión general sin especificar los dominios afectados. Otra razón es que no hay instrumentos fiables y específicos para evaluar las relaciones interpersonales en el trastorno bipolar. Así pues, se sabe poco sobre qué factores influyen negativamente en esta área. El objetivo de este estudio es averiguar, a partir de un subanálisis¹⁷, posibles predictores clínicos del empobrecimiento de las relaciones interpersonales en una muestra de pacientes bipolares eutímicos.

Métodos

Se aplicó un subanálisis de un estudio recientemente aceptado sobre predictores clínicos del deterioro funcional general en una muestra de pacientes eutímicos¹⁷. En el estudio original se comparó el grado de funcionamiento entre pacientes y controles sanos, y se identificaron variables clínicas predictoras del deterioro funcional observado. Los resultados más detallados están disponibles en el artículo original. El presente artículo únicamente se ha centrado en uno de los dominios del funcionamiento, el de las relaciones interpersonales, y en la identificación de sus variables clínicas predictoras.

Sujetos

Los pacientes que participaron del estudio prospectivo original hacían su seguimiento en el Programa de Trastorno Bipolar del Hospital Clínic de Barcelona. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con 18 años o más, diagnosticados de trastorno bipolar tipo I o II según criterios del DSM-IV, criterios de eutimia, de al menos 3 meses de duración, definidos con puntuaciones < 8 en la 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)¹⁸, y puntuaciones < 5 en la Young Mania Rating Scale (YMRS)¹⁹.

Evaluación

Con los datos obtenidos de la evaluación de 71 pacientes con la prueba breve del funcionamiento (FAST) del artículo original, se aplicó un subanálisis de uno de los dominios de la FAST, concretamente el de “relaciones interpersonales”. Este dominio consiste en 6 ítems, donde se evalúan las relaciones con amigos, familia, la frecuencia de participación en actividades sociales, mantener relaciones sexuales satisfactorias, así como el grado de asertividad. La puntuación para cada uno de los ítems oscila entre 0 y 3. Así, la puntuación total para este dominio (intervalo, 0-18) se obtiene de la suma de las puntuaciones de los 6 ítems. El punto de corte se situó en 3, de tal manera que las puntuaciones mayores indican deterioro en este dominio¹⁴.

Por lo que respecta a las variables clínicas, se contemplaron las siguientes: edad de inicio, número de episodios totales, número de episodios de manía/hipomanía, número de episodios de depresión, número de episodios mixtos, número de hospitalizaciones, historia de psicosis, historia familiar de trastornos afectivos, suicidio y comorbilidades psiquiátricas (eje I y II). También se recogieron los datos sociodemográficos pertinentes.

Métodos estadísticos

Los análisis estadísticos se ejecutaron con el Statistical Package for Social Sciences (SPSS) *software* para Windows (v.14.0). Se calculó la mediana para las puntuaciones del dominio “relaciones interpersonales” de la FAST con el objetivo de dividir la muestra en dos grupos: bueno o escaso funcionamiento en las relaciones interpersonales. Considerando la mediana = 3, los pacientes con puntuaciones de 0-3 fueron clasificados como buena interacción, y > 4 como escaso funcionamiento. En primer lugar se aplicó la prueba de la χ^2 para valorar la relación entre las variables categóricas y los dos grupos. Se utilizó una prueba de ANOVA para las comparaciones de las variables continuas y los distintos grupos. Posteriormente, se aplicó un análisis multivariable en el que el dominio interpersonal de la FAST se introdujo como variable dependiente. Las variables clínicas que mostraron diferencias estadísticas significativas ($p < 0,05$) o una tendencia entre los dos grupos se introdujeron como variables independientes.

Resultados

De los 71 pacientes con una media \pm desviación estándar de edad de $45 \pm 13,5$ años, 34 (47,9%) eran mujeres. Prácticamente

la mitad de la muestra presentaba un buen nivel educativo (47,9%) y el 35,2% vivía en pareja. El resto de las variables aparecen descritas en la tabla 1.

Respecto a la división de los grupos, el 47,9% del total quedó clasificado en la categoría de bajo grado de relaciones interpersonales. Al aplicarse los análisis bivariantes, que comparaban los dos grupos, se constató que la edad, las puntuaciones en HAM-D, los episodios depresivos, mixtos y la situación laboral eran estadísticamente significativos ($p < 0,05$). Los episodios maníacos no alcanzaron significación estadística, pero se detectó una firme tendencia ($p = 0,064$). Después de la aplicación del análisis multivariable ($R = 0,59$; $gl = 1$; $p < 0,001$) sólo la edad ($p = 0,026$), las puntuaciones en HAM-D ($p = 0,055$) y los episodios maníacos ($p = 0,033$) fueron estadísticamente significativos. Este modelo predice el 83,3% de los casos.

Discusión

En general, en nuestra muestra prácticamente la mitad de los pacientes (47,9%) experimentaban empobrecimiento en las relaciones interpersonales. Tras aplicar el análisis multivariable, esta discapacidad fue más evidente en pacientes de mayor edad, con más episodios maníacos y con más sintomatología subclínica depresiva.

Nuestros resultados van en la misma línea que anteriores estudios en los que se ha documentado mayor disfunción social entre pacientes bipolares en comparación con individuos sanos²⁰⁻²². Concretamente, se han demostrado dificultades en el funcionamiento, principalmente en las relaciones familiares y conyugales, disfunción laboral, así como menor capacidad para disfrutar del tiempo libre²³. Recientemente, Goldstein et al²⁴ han estudiado una muestra de adolescentes bipolares que presentaban dificultades tanto en las relaciones interpersonales como en el ámbito académico. Sin embargo, en ese estudio la sintomatología psicótica y las comorbilidades psiquiátricas eran las únicas variables que se relacionaban con empobrecimiento social. Las diferencias entre estos resultados y nuestro estudio podría deberse a diferencias metodológicas como, por ejemplo, la edad de la muestra seleccionada y el tipo de instrumento de evaluación utilizado.

A pesar de que los pacientes cumplían criterios estrictos de eutimia (HAM-D < 8; YMRS < 5, por lo menos durante 3 meses), se observó que la sintomatología subclínica depresiva afectaba de forma negativa a las relaciones interpersonales. Estos resultados apoyan los obtenidos por otros autores^{11,25,26}. Es más, parece ser que hay una correlación lineal entre la gravedad de la sintomatología depresiva y el grado de deterioro funcional^{10,27}. Los síntomas depresivos no sólo afectan al funcionamiento integral, sino también a áreas específicas del funcionamiento como, por ejemplo, las actividades laborales y/o domésticas, así como las relaciones con familia/amigos²⁸. Además, el hecho de tener sintomatología subclínica depresiva hace más vulnerable a las recaídas depresivas, con el consecuente deterioro funcional¹¹. Nuestros hallazgos indican que hay una relación entre la sintomatología depresiva residual y el grado de deterioro en el área interpersonal. Esto indica la necesidad de introducir intervenciones psicológicas centradas en el tratamiento de

Tabla 1 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra (bueno o mal funcionamiento de las relaciones interpersonales)

	Total	Buen funcionamiento	Mal funcionamiento	χ^2 o ANOVA*	p
Sexo				0,018	0,286
Mujeres	34 (47,9)	18 (48,6)	16 (47,1)		
Situación laboral				4,98	0,023*
Inactivos	32 (45,1)	12 (32,4)	20 (58,8)		
Calificación laboral				2,436	0,93
No calificados	37 (52,1)	16 (43,2)	21 (61,8)		
Adaptación laboral				7,99	0,005*
Mala adaptación	20 (32,8)	6 (17,6)	14 (51,9)		
Autonomía				0,903	0,264
Mala	12 (19)	5 (14,7)	7 (24,1)		
Estado civil				0,262	0,396
Sin cónyuge	46 (64,8)	25 (67,6)	21 (61,8)		
Antecedentes familiares	36 (53,7)	18 (58,1)	18 (50)	0,436	0,34
Antecedentes familiares de trastorno afectivo	32 (49,2)	18 (50)	14 (48,3)	0,019	0,544
Historia familiar de suicidio	14 (20,6)	8 (22,1)	6 (18,8)	0,125	0,48
Síntomas psicóticos, primer episodio	22 (35,5)	13 (40,6)	9 (40,9)	0,764	0,272
Comorbilidad del eje I	38 (53,5)	19 (51,4)	19 (55,9)	0,146	0,443
Comorbilidad del eje II	29 (40,8)	13 (35,1)	16 (47,1)	1,043	0,218
Ciclación rápida	8 (11,6)	4 (11,4)	4 (11,8)	0,002	0,629
Edad	44,99 ± 13,5	40,78 ± 12,55	49,6 ± 13,18	8,252*	0,005*
Edad de inicio	27,51 ± 11,17	24,1 ± 7,38	30,82 ± 13,29	6,443*	0,014*
Edad al primer ingreso	25,25 ± 17,2	21,22 ± 12,8	28,27 ± 19,98	2,87*	0,096
Número de ingresos	1,37 ± 1,53	1,23 ± 1,14	1,5 ± 1,8	0,396*	0,532
Episodios maníacos	2,73 ± 3,88	1,78 ± 2,136	3,79 ± 5,03	3,604*	0,064
Episodios mixtos	0,35 ± 0,91	0,08 ± 0,4	0,65 ± 1,19	5,14*	0,028*
Episodios depresivos	5,23 ± 6,42	2,96 ± 3,35	7,68 ± 7,96	7,959*	0,007*
Episodios totales	11,89 ± 15,2	11,17 ± 8,68	12,71 ± 20,35	0,17*	0,69
Cronicidad	17,88 ± 10,95	17,02 ± 11,4	18,73 ± 10,57	0,409*	0,525
Intentos de suicidio	0,51 ± 1,4	0,48 ± 0,81	0,53 ± 1,85	0,018*	0,89
YMRS	1,07 ± 2,07	0,89 ± 1,89	1,26 ± 2,26	0,57*	0,453
HAM-D	2,08 ± 3,31	1,19 ± 2,31	3,06 ± 3,94	6,04*	0,017*

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

estos síntomas con el objetivo de mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Algunos estudios observaron que los pacientes en fase aguda de hipomanía presentan más dificultades en el área social en comparación con pacientes eutímicos^{29,30}. Morris et al²⁹ demostraron que los pacientes hipomaniacos presentaban peor funcionamiento social, en especial en el ámbito de las relaciones conyugales, familiares e interpersonales. Sin embargo, en nuestra muestra, es el número previo de episodios de manía el mejor predictor de un peor funcionamiento en las relaciones interpersonales. En esta misma línea, el efecto acumulativo de estos episodios maníacos parece explicar parte del marcado deterioro cognitivo presente en el TB³⁰⁻³². Además, parece haber una correlación entre los episodios recurrentes de la enfermedad y las alteraciones estructurales en el área cerebral como, por ejemplo, la dilatación ventricular, así como la disminución de los factores neurotróficos (BDNF), que tienen un papel muy importante en los mecanismos de neuroplasticidad^{33,34}.

Probablemente, los episodios recurrentes maníacos acaban dañando permanentemente el tejido cerebral con consecuencias cognitivas y funcionales. En el caso de nuestro estudio estas consecuencias se observaron en las relaciones interpersonales.

Además, a mayor edad más empobrecimiento en las relaciones interpersonales. Anteriores evidencias han demostrado que los pacientes de mediana edad presentaban un peor funcionamiento general y peor calidad de vida^{35,36}. Una posible explicación de este hallazgo es que los pacientes jóvenes han experimentado menor tiempo de evolución de la enfermedad y, posiblemente, también menos comorbilidad física, lo que favorece su funcionamiento en general y, por extensión, también las relaciones interpersonales.

En resumen, este estudio apoya la hipótesis de que los pacientes bipolares, aun eutímicos, presentan un marcado deterioro funcional en las relaciones interpersonales. Sin embargo, al tratarse de un estudio transversal, la causalidad de esta relación no puede determinarse. Es posible que

las deficiencias en el funcionamiento interpersonal conlleven más episodios y síntomas depresivos residuales. También es importante mencionar que no hemos evaluado el funcionamiento cognitivo de esta muestra y se sabe que los déficits cognitivos afectan negativamente tanto al funcionamiento laboral como el social. Finalmente, nuestra selección de pacientes se ha llevado a cabo en un centro de referencia para el TB donde se trata a pacientes más complejos y de peor pronóstico, por lo que esto no permite generalizar los resultados a otros ámbitos.

Bibliografía

- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:543-52.
- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-42.
- Vieta E, Cieza A, Stucki G, et al. Developing core sets for persons with bipolar disorder based on the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Bipolar Disord*. 2007;9:16-24.
- Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, Birnbaum H, Greenberg P, Hirschfeld RM, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1561-8.
- Parker G, Brotchie H, Fletcher K, Hyett M, Barrett M. Outcome in a specialist referral clinic for mood disorders: a qualitative and quantitative review. *Australas Psychiatry*. 2007;15:125-9.
- Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord*. 2008;108:49-58.
- DelBello MP, Hanseman D, Adler CM, Fleck DE, Strakowski SM. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*. 2007;164:582-90.
- Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Frye MA, et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1551-60.
- Coryell W, Turvey C, Endicott J, Leon AC, Mueller T, Solomon D, et al. Bipolar I affective disorder: predictors of outcome after 15 years. *J Affect Disord*. 1998;50:109-16.
- 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;62:1322-30.
- Tohen M, Bowden CL, Calabrese JR, Lin D, Forrester TD, Sachs GS, et al. Influence of sub-syndromal symptoms after remission from manic or mixed episodes. *Br J Psychiatry*. 2006;189:515-9.
- Simon GE, Ludman EJ, Unützer J, Operskalski BH, Bauer MS. Severity of mood symptoms and work productivity in people treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2008;10:718-25.
- MacQueen GM, Young LT. Bipolar II disorder: symptoms, course, and response to treatment. *Psychiatr Serv*. 2001;52:358-61.
- Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-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.
- Hammen C, Gitlin M, Altshuler L. Predictors of work adjustment in bipolar I patients: a naturalistic longitudinal follow-up. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68:220-5.
- Yan LJ, Hammen C, Cohen AN, Daley SE, Henry RM. Expressed emotion versus relationship quality variables in the prediction of recurrence in bipolar patients. *J Affect Disord*. 2004;83:199-206.
- Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. 2009 [en prensa].
- Bobes J, Bulbena A, Luque A, et al. [A comparative psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the Hamilton Depression Rating Scale]. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:693-700.
- Colom F, Vieta E, Martínez-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;119:366-71.
- Chand PK, Mattoo SK, Sharan P. Quality of life and its correlates in patients with bipolar disorder stabilized on lithium prophylaxis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;58:311-8.
- Bauwens F, Tracy A, Pardoën D, Vander EM, Mendlewicz J. Social adjustment of remitted bipolar and unipolar outpatients. A comparison with age- and sex matched controls. *Br J Psychiatry*. 1991;159:239-44.
- Strakowski SM, Williams JR, Fleck DE, Delbello MP. Eight-month functional outcome from mania following a first psychiatric hospitalization. *J Psychiatr Res*. 2000;34:193-200.
- Blairy S, Linotte S, Souery D, Papadimitriou GN, Dikeos D, Lerer B, et al. Social adjustment and self-esteem of bipolar patients: a multicentric study. *J Affect Disord*. 2004;79:97-103.
- Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, Goldstein BI, Gill MK, Esposito-Smythers C, et al. Psychosocial functioning among bipolar youth. *J Affect Disord*. 2008 Aug 18.
- MacQueen GM, Marriott M, Begin H, Robb J, Joffe RT, Young LT. Subsyndromal symptoms assessed in longitudinal, prospective follow-up of a cohort of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2003;5:349-55.
- Frye MA, Yatham LN, Calabrese JR, Bowden CL, Ketter TA, Suppes T, et al. Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: an evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1721-8.
- Simon GE, Bauer MS, Ludman EJ, Operskalski BH, Unützer J. Mood symptoms, functional impairment, and disability in people with bipolar disorder: specific effects of mania and depression. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1237-45.
- Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Frye MA, et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1551-60.
- Morris CD, Miklowitz DJ, Waxmonsky JA. Family-focused treatment for bipolar disorder in adults and youth. *J Clin Psychol*. 2007;63:433-45.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or

- hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161:262-70.
31. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*. 2006;8:103-16.
 32. Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional-outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord*. 2007;9:103-16.
 33. Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2008;8:1101-13.
 34. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience Biobehav Rev*. 2008;32:675-92.
 35. Magalhaes P, Cacilhas A, Cereser KM, Walz J, Weine F, Rosa AR, et al. Age-related functional impairment in bipolar disorder: in 15 th Annual Conference of the International Society for quality of life research, 2008, Montevideo. *Quality of Life Research*; Suppl: A111.
 36. Depp CA, Davis CE, Mittal D, Patterson TL, Jeste DV. Health-related quality of life and functioning of middle-aged and elderly adults with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67:215-21.