



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS "FEDERICO  
OLÓRIZ"  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

**TESIS DOCTORAL**

**CURSO EVOLUTIVO Y CALIDAD DE VIDA  
EN EL TRASTORNO BIPOLAR**



---

**Luis Gutiérrez Rojas**  
**UNIVERSIDAD DE GRANADA**  
Enero 2008

---

# **CURSO EVOLUTIVO Y CALIDAD DE VIDA EN EL TRASTORNO BIPOLAR**

---

**Memoria para optar al grado de Doctor**

**presentada por**

**Luis Gutiérrez Rojas**

Licenciado en Medicina y Cirugía, Médico Especialista en Psiquiatría

**Dirigida por el**

**Dr. Manuel Gurpegui Fernández de Legaria**

Profesor Titular de Psiquiatría y Psicología Médica

Facultad de Medicina  
Universidad de Granada

Enero de 2008

*“Seguí así durante los próximos días. Mi estado de ánimo saltaba temerariamente de un estado al otro, haciéndome pasar de la alegría a la desesperación tan a menudo que mi mente salía maltrecha del viaje. Casi cualquier cosa podía provocar el cambio: una súbita confrontación con el pasado, una sonrisa casual de un desconocido, la forma en que la luz daba en la acera a una hora determinada. Me esforcé por recuperar cierto equilibrio interior, pero fue en vano: todo era inestabilidad, torbellino, loco capricho. Un momento estaba entregado a una meditación filosófica, absolutamente convencido de que estaba a punto de entrar en las filas de los iluminados; al día siguiente estaba llorando, abrumado por el peso de mi propia angustia. Mi ensimismamiento era tan intenso que yo no podía ver las cosas tal y como eran: los objetos se convertían en pensamientos y cada pensamiento era parte del drama que estaba siendo interpretado en mi interior.”*

***Paul Auster. El palacio de la luna. Ed Anagrama, 1989.***

*A mis padres*

## AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Manuel Gurpegui Fernández de Legaria, sin cuya ayuda habría sido imposible poder realizar esta Tesis. Le agradezco todo el tiempo que me ha dedicado, sus múltiples consejos y sus valiosas observaciones. Espero haber aprendido de él su gran capacidad organizativa.

También quiero agradecer al resto de la Sección Departamental de Psiquiatría y Psicología Médica de la Universidad de Granada, en particular a los profesores y a los alumnos de los cursos de Doctorado, y en especial a José María Martínez Ortega, a Miguel Ruiz Veguilla, a Ana Benito Duarte y al Profesor Jorge Cervilla Ballesteros, por sus comentarios y ayudas múltiples.

A los miembros del Grupo de Investigación “Psiquiatría y Neurociencias” (CTS-549), sobre todo a la Profesora Dolores Jurado Chacón, por su inestimable ayuda y por enseñarme lo mucho que sabe sobre los entresijos del mundo de la investigación.

A aquellos profesores que me han ayudado a completar mi formación en Psiquiatría y que siempre me han animado a seguir adelante, en especial a los Profesores Miguel Ángel Martínez González, Felipe Ortuño Sánchez-Pedreño y José María López Sánchez.

Al Equipo de Salud Mental del Distrito de Jaén, a todo su personal médico, a los enfermeros, auxiliares de clínica y personal administrativo, por ayudarme en la ardua tarea de clasificar historias clínicas y reclutar pacientes. En especial quiero agradecer la ayuda de los psiquiatras Francisca Barbudo Antolín y Pedro Torres Hernández. Asimismo, quiero recordar muy especialmente a psiquiatra Soledad García Eslava, que falleció de manera repentina durante la realización de esta Tesis; ella siempre tuvo para mí palabras amables y puso todo lo que estuvo en su mano por enseñarme a tratar los pacientes con gran humanidad, por lo que me siento muy honrado de haber podido trabajar con ella.

A mis compañeros de Residencia y al Tutor de Residentes, muy especialmente a Nuria Martínez Martín, Miguel Ortigosa Luque y María Dolores Sin Cabrero, por su apoyo y por sus consejos.

A mi familia, en especial a mis padres, sin cuya tenaz colaboración y sin su empeño difícilmente habría podido defender esta Tesis.

A mi esposa, María Jesús, por haber sufrido con paciencia y optimismo los avatares de la Tesis tanto como yo, y por sus sugerencias formales.

Por último, mi más sincero agradecimiento a todos los pacientes que han participado en este estudio, por haber prestado su imprescindible colaboración.



## RESUMEN

Los estudios clínicos o epidemiológicos previos muestran que el trastorno bipolar (TB) tiene una importante repercusión en la calidad de vida (CV) y en la discapacidad de las personas afectadas, comparable a la ocasionada por graves enfermedades crónicas. El objetivo del presente estudio clínico es determinar qué variables sociodemográficas, clínicas y evolutivas, tras controlar por los potenciales factores de confusión, se asocian a una peor CV y a una mayor discapacidad.

Se estudiaron las características de 108 pacientes ambulatorios con TB, diagnosticados según los criterios DSM-IV, del área hospitalaria de Jaén, y su asociación independiente a baja CV física y mental y a discapacidad. La CV se evaluó por medio del Cuestionario del *Medical Outcome Study* (MOS) sobre el Estado de Salud, Forma Corta (*Short-Form*, SF-36); teniendo en cuenta el percentil 25 de las puntuaciones de los sumatorios físico (PCS) y mental (MCS) del SF-36 de una muestra representativa de la población general (n=1210; Ayuso-Mateos *et al.*, 1999), para análisis categoriales se establecieron como líneas de corte PCS <53 y MCS <50 respectivamente. La discapacidad se estimó por medio de la variable pragmática de estar laboralmente inactivo y también se evaluó por medio del Inventario de Discapacidad de Sheehan (*Sheehan Disability Inventory*). Además de puntuar la Impresión Clínica Global (ICG), la sintomatología depresiva se midió con la Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS) y la sintomatología maniaca con la Escala de Young para la Manía; 48 estaban eutímicos y 60 no eutímicos. Para medir la dependencia nicotínica se usó el Test de Fagerström para la Dependencia Nicotínica (FTND). El apoyo social se evaluó con la Escala Autoaplicada de Adaptación Social (*Social Adaptation Self-evaluation Scale*). Tras las comparaciones bivariantes apropiadas, las características independientemente asociadas a las variables dependientes se determinaron por medio de regresión logística y de regresión lineal múltiple.

Los pacientes con TB, eutímicos y no eutímicos, experimentaron peor CV que la población general, tanto en su dimensión mental como en su dimensión física. Dentro de los pacientes con TB, las características independientemente asociadas a baja CV mental fueron el tipo de trastorno (bipolar II o ciclotímico), la edad de comienzo precoz, la presencia de síntomas depresivos, la dependencia nicotínica y la falta de apoyo social. La situación de incapacidad laboral se asoció con haber sufrido tres o más hospitalizaciones, la dependencia nicotínica y el bajo nivel de estudios. Mayor puntuación en la escala de discapacidad de Sheehan se asoció independientemente a mayores puntuaciones en la escala de ICG, en el FTND y en la HDRS.

**ÍNDICE**

<b>ÍNDICE.....</b>	<b>7</b>
<b>1.- INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>12</b>
<b>1.1 VISIÓN ACTUAL DEL TRASTORNO BIPOLAR .....</b>	<b>12</b>
1.1.1 Breve recuerdo histórico.....	12
1.1.2 El trastorno bipolar en la actualidad.....	12
1.1.3 ¿Existe la eutimia en el trastorno bipolar?.....	14
1.1.4 El estigma social asociado al trastorno bipolar .....	15
<b>1.2 DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>16</b>
1.2.1 Retraso diagnóstico .....	16
1.2.2 Error en el diagnóstico.....	16
1.2.3 Consecuencias del infradiagnóstico.....	18
<b>1.3 CURSO Y PRONÓSTICO DEL TRASTORNO BIPOLAR .....</b>	<b>20</b>
1.3.1 Variables sociodemográficas .....	21
1.3.2 Edad de comienzo.....	21
1.3.3 Polaridad del primer episodio.....	23
1.3.4 Vulnerabilidad al estrés .....	25
1.3.5 Antecedentes familiares .....	25
1.3.6 Número de episodios .....	26
1.3.7 Número de hospitalizaciones.....	27
1.3.8 Factores psicopatológicos.....	27
1.3.9 Tipo de trastorno bipolar .....	28
<b>1.4 TRASTORNO BIPOLAR Y CONSUMO DE SUSTANCIAS.....</b>	<b>29</b>
1.4.1 Prevalencia.....	29
1.4.2 Alcohol .....	30
1.4.3 Tabaco .....	33
1.4.4 Otras sustancias .....	34
1.4.5 Evolución y pronóstico.....	35
<b>1.5 EL SUICIDIO EN EL TRASTORNO BIPOLAR.....</b>	<b>36</b>
1.5.1 El suicidio consumado.....	36
1.5.2 Intentos de suicidio.....	37

<b>1.6 TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO Y SU CUMPLIMIENTO .....</b>	<b>40</b>
1.6.1 Incumplimiento terapéutico en el trastorno bipolar.....	40
1.6.2 Factores asociados al incumplimiento.....	42
1.6.3 Consecuencias del incumplimiento .....	43
<b>1.7 FUNCIONAMIENTO GLOBAL.....</b>	<b>44</b>
1.7.1 Funcionamiento psicosocial .....	44
1.7.2 Funcionamiento laboral .....	46
1.7.3 Recuperación funcional.....	47
1.7.4 Apoyo sociofamiliar .....	49
<b>1.8 LA CALIDAD DE VIDA EN EL TRASTORNO BIPOLAR.....</b>	<b>52</b>
1.8.1 La calidad de vida relacionada con la salud .....	52
1.8.2 La calidad de vida en el trastorno bipolar.....	53
1.8.3 El tratamiento farmacológico y la calidad de vida .....	56
1.8.4 Consumo de sustancias y calidad de vida.....	56
1.8.5 Índice de masa corporal y calidad de vida.....	56
<b>1.9 LA DISCAPACIDAD EN EL TRASTORNO BIPOLAR .....</b>	<b>58</b>
<b>2.- OBJETIVOS.....</b>	<b>60</b>
<b>3.- MÉTODO .....</b>	<b>61</b>
<b>3.1 SUJETOS DE ESTUDIO .....</b>	<b>61</b>
3.1.1 Informe de la Comisión de Ética e Investigación sanitaria .....	63
3.1.2 Consentimiento informado .....	63
<b>3.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>64</b>
<b>3.3 INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN Y VARIABLES CONSIDERADAS.....</b>	<b>66</b>
3.3.1 Cuestionario de información general y específica.....	66
3.3.2 Evaluación clínica.....	67
3.3.3 Diagnóstico del trastorno bipolar .....	67
3.3.4 Calidad de vida .....	68
3.3.5 Cumplimiento terapéutico .....	69
3.3.6 Cuestionario de hábitos de consumo .....	70
3.3.7 Funcionamiento psicosocial .....	71

<b>3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>72</b>
3.4.1 Estadística descriptiva .....	72
3.4.2 Estadística analítica .....	72
<b>4.- RESULTADOS .....</b>	<b>74</b>
<b>4.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA .....</b>	<b>74</b>
<b>4.2 DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN CLÍNICA .....</b>	<b>76</b>
<b>4.3 VARIABLES PREDICTORAS.....</b>	<b>78</b>
4.3.1 Comparación según sexo .....	78
4.3.2 Edad de comienzo.....	79
4.3.3 Subtipo diagnóstico (tipo I vs otros).....	81
4.3.4 Polaridad del primer episodio .....	82
<b>4.4 VARIABLES EVOLUTIVAS .....</b>	<b>84</b>
4.4.1 Número de episodios .....	84
4.4.2 Hospitalizaciones psiquiátricas .....	86
4.4.3 Intento de suicidio.....	86
4.4.4 Motivo de las recaídas .....	87
<b>4.5 ANTECEDENTES FAMILIARES .....</b>	<b>88</b>
<b>4.6 PLAN TERAPÉUTICO Y GRADO DE CUMPLIMIENTO.....</b>	<b>89</b>
4.6.1 Tipo de tratamiento farmacológico .....	89
4.6.2 Grado de cumplimiento terapéutico .....	91
<b>4.7 CONSUMO DE SUSTANCIAS .....</b>	<b>92</b>
4.7.1 Resultados del estudio piloto.....	92
4.7.2 Resultados de la muestra final.....	93
<b>4.8 CALIDAD DE VIDA.....</b>	<b>95</b>
4.8.1 Diferencias de sexo y edad en las subescalas y las medidas globales del SF-36	95
4.8.2 La calidad de vida de los pacientes con trastorno bipolar en comparación con la población general.....	96
4.8.3 Variables asociadas a la calidad de vida física en el grupo de pacientes con trastorno bipolar.....	100
4.8.4 Variables asociadas a la calidad de vida mental en el grupo de pacientes con trastorno bipolar.....	105
4.8.5 Índice de masa corporal y calidad de vida en el trastorno bipolar.....	111

<b>4.9 APOYO SOCIAL .....</b>	<b>112</b>
<b>4.10 FUNCIONAMIENTO GLOBAL Y DISCAPACIDAD .....</b>	<b>114</b>
<b>5.- DISCUSIÓN .....</b>	<b>121</b>
<b>5.1 PRINCIPALES HALLAZGOS.....</b>	<b>122</b>
<b>5.2 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>122</b>
<b>5.3 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS .....</b>	<b>123</b>
<b>5.4 VARIABLES PREDICTORAS DEL TRASTORNO BIPOLAR.....</b>	<b>124</b>
5.4.1 Edad de comienzo.....	124
5.4.2 Subtipo diagnóstico .....	125
5.4.3 Retraso diagnóstico .....	125
5.4.4 Polaridad del primer episodio.....	125
<b>5.5 VARIABLES EVOLUTIVAS DEL TRASTORNO BIPOLAR .....</b>	<b>127</b>
5.5.1 Número de episodios .....	127
5.5.2 Hospitalizaciones psiquiátricas .....	127
5.5.3 Intento de suicidio .....	128
<b>5.6 CALIDAD DE VIDA.....</b>	<b>129</b>
5.6.1 La calidad de vida en pacientes con trastorno bipolar y la población general .	129
5.6.2 Calidad de vida física en pacientes con trastorno bipolar .....	131
5.6.3 Calidad de vida mental en pacientes con trastorno bipolar .....	131
<b>5.7 APOYO SOCIAL .....</b>	<b>134</b>
<b>5.8 FUNCIONAMIENTO GLOBAL Y DISCAPACIDAD .....</b>	<b>135</b>
5.8.1 Recuperación funcional en el trastorno bipolar.....	135
5.8.2 Variables asociadas con la discapacidad .....	136
<b>6.- CONCLUSIONES.....</b>	<b>139</b>
<b>7.- BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>140</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>172</b>
Anexo 1: Informe de la Comisión de Ética e Investigación sanitaria .....	173
Anexo 2: Consentimiento informado .....	174
Anexo 3: Cuestionario de información general y específica.....	175

Anexo 4: Evaluación clínica.....	177
Anexo 5: Cuestionario de calidad de vida (SF-36).....	183
Anexo 6: Tratamiento farmacológico y su cumplimiento .....	188
Anexo 7: Cuestionario de hábitos de consumo .....	190
Anexo 8: Cuestionarios de funcionamiento psicosocial.....	192
Anexo 9: Carta de aceptación y artículo publicado en Bipolar Disorders.....	196

## 1.- INTRODUCCIÓN

### 1.1 VISIÓN ACTUAL DEL TRASTORNO BIPOLAR

#### 1.1.1 Breve recuerdo histórico

En 1851, Jean-Pierre Falret (1794-1870) fue el primero en describir el trastorno bipolar (TB) como una entidad independiente. Introdujo el concepto de *folie circulaire* como un ciclo continuo de depresión, manía e intervalos asintomáticos. En 1854, Jules Baillarger (1809-1890) presentó la teoría de la *folie à double forme* donde la manía y la melancolía cambiaban de una a otra.

Posteriormente, la opinión de Kraepelin ha pesado sobre la concepción de las repercusiones de la enfermedad maniaco-depresiva. Según este autor, la esquizofrenia (*dementia precox*), por lo general, seguía un curso crónico y deteriorante mientras que la psicosis maníaco-depresiva cursaba con “*restituto ad integrum*” pasada la fase de la afección. Sin embargo, en la última edición de su tratado, Kraepelin modificó su teoría admitiendo que ocasionalmente ambas enfermedades podían tener un curso indistinguible, con recuperaciones en la esquizofrenia y con curso crónico en la enfermedad maniaco-depresiva. Además, Kraepelin fue el primero en argumentar que las variables sociales y psicológicas influyen en el inicio de las recaídas (Kraepelin 1899, 1921).

Actualmente se cree que seguramente el grupo de pacientes bipolares que Kraepelin observó, con los que estableció las conclusiones acerca de su curso y su pronóstico, pertenecían al grupo de buen pronóstico; eran blancos, de nivel socioeconómico medio-alto, con edad de inicio tardía, puramente maníacos (presentando síntomas psicóticos en la mayoría de las ocasiones) y con escasa comorbilidad psiquiátrica (Grof *et al.*, 1995). Sin embargo, los grupos que solemos encontrar en nuestra práctica diaria suelen sufrir más episodios mixtos, y tener mayor comorbilidad psiquiátrica y mayor variabilidad racial y social (Post *et al.*, 2001).

#### 1.1.2 El trastorno bipolar en la actualidad

La compleja naturaleza del TB se refleja sólo en parte de su polifacética etiología y difícil diagnóstico. En esta enfermedad, cíclica y crónica, el médico se

enfrenta al reto de mantener al paciente sin síntomas y evitar que el péndulo afectivo se desplace demasiado lejos hacia la manía o la depresión.

Si bien es cierto que los trastornos afectivos en general (incluyendo el TB) tienen un pronóstico mejor que los trastornos psicóticos (Marneros *et al.*, 1990), hay que señalar que la curación en el TB es inalcanzable y la recurrencia, prácticamente inevitable (Sachs *et al.*, 2003). Se calcula que más del 90% de las personas que experimentan un episodio maníaco tienen episodios posteriores. Goodwin y Jamison (1990) calculan que entre dos tercios y tres cuartas partes de los pacientes ingresados por manía acaban reingresando por un nuevo episodio. Los periodos de normalidad se alternan con profundas depresiones, con estados de euforia o con una combinación de hiperactividad y depresión (Müller-Oerlinghausen *et al.*, 2002).

El TB se ha destacado como la sexta causa mundial de carga social y sufrimiento y la quinta de discapacidad en jóvenes (López *et al.*, 1998). Los trastornos afectivos suponen el 21% del coste de las enfermedades mentales en los EEUU; y de éstos, una buena parte es la debida a los pacientes con TB (Rice y Miller, 1995). Los costes derivados del TB han sido recogidos en la revisión de Kleinman *et al.* (2003). La carga económica asociada es similar a la de la esquizofrenia; los episodios maníacos representan un gran peso económico, sobre todo en términos de costes de hospitalización y de pérdida de la productividad (Murray y López, 1994; Wyatt y Henter, 1995; Dilla *et al.*, 2004).

El TB afecta al 0,8%-1,6% de la población adulta (Weissman *et al.*, 1991; Kessler *et al.*, 1994). Representa aproximadamente el 15% de todos los trastornos del humor tratados en consulta. Se trata de un trastorno relativamente infrecuente en la infancia y la adolescencia y, la mayoría de las veces es tardíamente diagnosticado. Sin embargo, su frecuencia parece estar en aumento. Es una enfermedad que dura toda la vida y representa un espectro de trastornos caracterizados por oscilaciones angustiosas y perturbadoras del estado de ánimo, entre estados altos y bajos.

Es lógico pensar que una afección con unos cambios tan perturbadores, y que suponen tal alteración a todos los niveles de la vida de la persona, no puede dejar de modificar a largo plazo las áreas de funcionamiento social de quien la sufre. Las pérdidas económicas, dependientes o no del deterioro laboral o del despido, son a menudo la norma. La red social se estrecha, pues en ocasiones se pierden amistades duraderas y se aflojan los lazos establecidos con antiguos conocidos. Varios estudios confirman la elevada incidencia de divorcios, relaciones tempestuosas e insatisfacción



conyugal en los matrimonios de los pacientes bipolares (Janowsky *et al.*, 1970, Hoover *et al.*, 1981, Targum *et al.*, 1981). Las relaciones familiares se establecen a distintos niveles, adquiriendo a menudo un carácter de dependencia por la inestabilidad del sujeto. Además en algunos casos se produce intervención judicial por las acciones cometidas durante la fase maníaca (Livianos *et al.*, 1999).

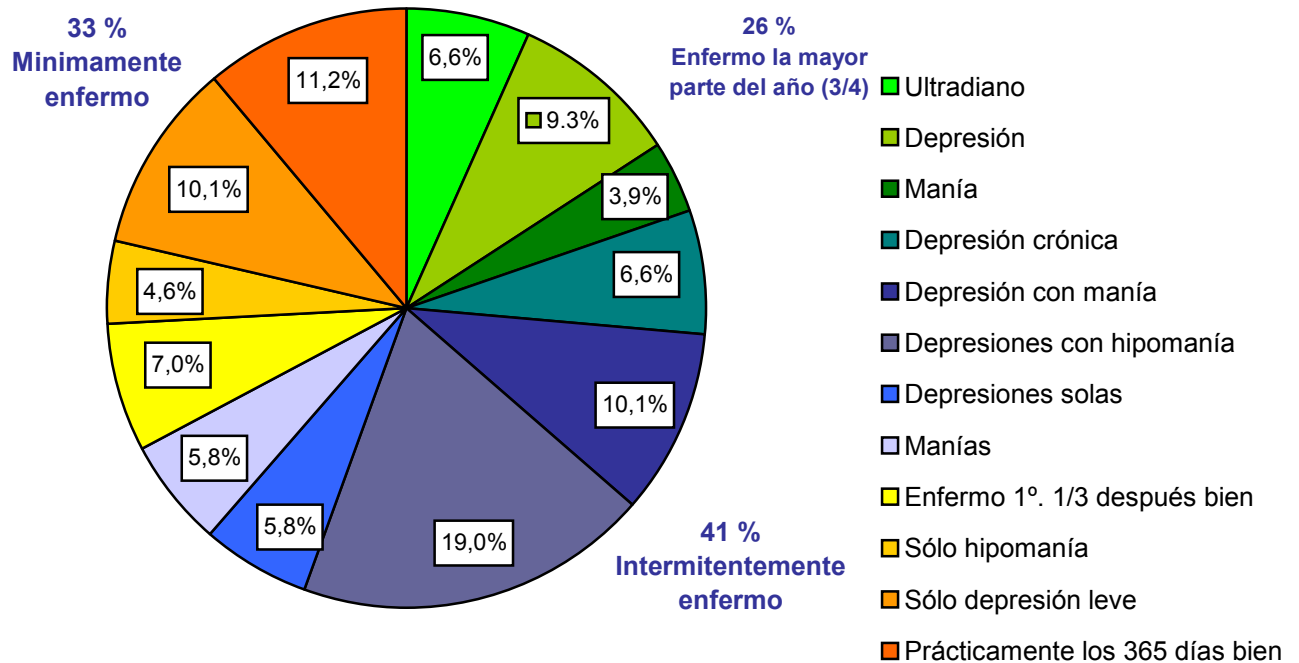
### 1.1.3 ¿Existe la eutimia en el trastorno bipolar?

A pesar de los avances terapéuticos alcanzados en la última década, algunos estudios longitudinales han indicado que la mayor parte de los pacientes pasa casi la mitad de su vida con síntomas activos, especialmente depresivos. Los pacientes están deprimidos el 67% de su vida, el 20% con síntomas maníacos o hipomaníacos y el 13% en estados mixtos (Judd *et al.*, 2002).

En una serie de 258 pacientes de la *Stanley Foundation Bipolar Network*, tratados de forma intensiva y evaluados diariamente durante un año, aproximadamente dos tercios de ellos se sienten enfermos a lo largo del año (Post *et al.*, 2003). Los resultados se resumen en la figura 1. Otros trabajos más recientes también confirman que, si bien la eutimia es el objetivo que buscamos en los pacientes bipolares, ésta se alcanza en pocas ocasiones (Perlis *et al.*, 2006).

En los últimos años los clínicos e investigadores han advertido la importancia de alcanzar en estos pacientes una remisión completa de los síntomas y de disminuir la aparición de nuevos episodios. Sin embargo, aún alcanzando la remisión de los síntomas, es decir, permaneciendo el paciente eutímico, su calidad de vida (CV) se ve afectada por las secuelas de la enfermedad. Diversos estudios confirman el progresivo deterioro social que acompaña, en muchos casos, al curso de la enfermedad, especialmente en los pacientes predominantemente maníacos (Roman y McPherson, 1992). Para hacernos cargo de la gravedad de dicho trastorno, cabe señalar que, pese a los últimos avances, la tasa de mortalidad de los pacientes bipolares es dos o tres veces superior a la de la población general (Tsuang *et al.*, 1977; Müller-Oerlinghausen *et al.*, 2002). Además del suicidio, hay un mayor riesgo de muerte por causa cardiovascular (Weeke *et al.*, 1987), diversos tipos de cáncer (Goodwin y Jamison, 1990; Angst *et al.*, 2002) y más accidentes (Osby *et al.*, 2001).

**Figura 1. Visión global de los recientes hallazgos de la *Stanley Foundation Bipolar Network***



Adaptada de Post *et al.* (2003)

Muchas son las investigaciones que se han ocupado de comprobar la evolución social de los pacientes bipolares; dichos trabajos han puesto en evidencia que los sujetos afectados de un TB de inicio en la adolescencia no tienen un mejor ajuste social a la edad de 30 años de edad del que tienen los afectados de esquizofrenia (Gillberg *et al.*, 1993). Obviamente cuanto mayor sea el periodo de eutimia (cuanto más tiempo pase desde que haya finalizado el último episodio de la enfermedad) mejor es el ajuste psicosocial (Golberg *et al.*, 1995b).

### 1.1.4 El estigma social asociado al trastorno bipolar

El TB es una enfermedad que produce rechazo e incomprensión en la sociedad. Más del 55% de los pacientes experimentan estigmatización. El 18% se sienten estigmatizados en la familia y el 14% en el lugar de trabajo (Morselli y Elgie, 2003).

## 1.2 DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO

### 1.2.1 Retraso diagnóstico

Numerosos estudios de la literatura científica internacional señalan que sólo el 20-30% de aquellos que sufren un TB u otros trastornos del estado de ánimo son correctamente diagnosticados y tratados. El error diagnóstico es la causa principal de tratamiento incorrecto pero incluso cuando los pacientes son bien diagnosticados, a veces, el tratamiento iniciado no es el correcto (Ghaemi *et al.*, 2002; Morselli y Elgie, 2003).

En general se puede decir que desde que aparecen los síntomas de la enfermedad hasta que tenemos un tratamiento correcto o se realiza la primera hospitalización, suelen pasar entre 5 y años (Lish *et al.*, 1994). El tiempo transcurrido desde la primera visita al psiquiatra hasta el diagnóstico de la enfermedad es de 7 años para el TB tipo I y de 12 años para el tipo II. Aproximadamente el 34% habían esperado 10 años o más hasta recibir un diagnóstico correcto (Hirschfeld *et al.*, 2003).

El 48% de los pacientes han tenido que consultar a tres o más profesionales antes de recibir un diagnóstico correcto, mientras que el 10% ha consultado a siete o más; además los pacientes eran diagnosticados de TB tras casi ocho años de tratamiento clínico (Lish *et al.*, 1994).

### 1.2.2 Error en el diagnóstico

De los pacientes con TB el 57% había recibido previamente el diagnóstico de trastorno depresivo unipolar; de ellos, el 37% seguían estando mal diagnosticados (de depresión unipolar) tras haber presentado un primer episodio maníaco o hipomaníaco. Los episodios de depresión mayor aparecen 5 años antes que los de manía y son más frecuentes (Ghaemi *et al.*, 1999).

Según otro estudio, más del 40% de los pacientes diagnosticados de depresión con síntomas atípicos acababan por presentar un TB tipo II (Perugi *et al.*, 1998).

Entre los diferentes motivos por lo que el TB es infra-diagnosticado se podría enumerar los siguientes (Ghaemi *et al.*, 2000a):

- 1) Al diagnosticar al paciente hay una gran diferencia entre usar una entrevista estructurada y realizar una entrevista clínica convencional.
- 2) El paciente suele minimizar los síntomas maníacos debido a la falta de *insight* que éstos conllevan. Algunos autores dicen que este hecho es

casi tan prominente como en la esquizofrenia (Michalakeas *et al.*, 1994; Ghaemi *et al.*, 1995). Por eso, para realizar un diagnóstico correcto se debe recurrir a la historia clínica y a la entrevista familiar.

- 3) Es posible que los clínicos hayamos aprendido a identificar mejor los síntomas depresivos que los maníacos. Así pues, el error diagnóstico podría reflejar un reconocimiento deficiente de los síntomas maníacos por parte de los médicos.

Sin embargo el diagnóstico de TB, tanto tipo I como tipo II, es muy estable a lo largo del tiempo. Sólo el 5% de los tipo II se convierte en tipo I (Coryell *et al.*, 1995b). La mayor parte de las variaciones se producen en el TB tipo III y en las variantes temperamentales; el 25% de las ciclotimias se transforma en TB II y el 6% en el tipo I (Akiskal *et al.*, 1977).

De hecho actualmente se considera que la depresión unipolar debería ser un diagnóstico de exclusión. En toda depresión unipolar de inicio reciente en la que no tenemos clara la etiología debería tenerse en cuenta que podría convertirse en un TB con la evolución de la enfermedad.

Numerosos trabajos, han intentado encontrar diferencias entre los pacientes que sufren episodios depresivos de repetición en comparación con los que tienen una depresión bipolar; por ejemplo, una edad temprana de presentación de un trastorno depresivo, cierto perfil sintomático y tener una historia familiar de TB podrían ser señales de que nos encontramos ante un posible paciente bipolar (Akiskal *et al.*, 1983; Gurpegui *et al.*, 1985; Perlis *et al.*, 2006).

Además los episodios depresivos en el caso de la depresión bipolar suelen verse acompañados de irritabilidad (Benazzi *et al.*, 2004; Deckersbach *et al.*, 2004), agresividad, (Perlis *et al.*, 2004b; Mammen *et al.*, 2004), sintomatología mixta (Benazzi *et al.*, 2003), psicosis (Mitchell *et al.*, 2001) y síntomas neurovegetativos como la hipersomnia y la hiperfagia (Gurpegui *et al.*, 1985; Mitchell *et al.*, 2001; Benazzi *et al.*, 2003).

Dada la gravedad de este error, algunos autores proponen una serie de pasos y han desarrollado tanto criterios para identificar síntomas maniformes (DIGFAST: Ghaemi *et al.*, 2000a) como instrumentos de screening, tal como el *Mood Disorder Questionnaire* (MDQ) (Hirschfeld and Vornik, 2004), tal y como se muestra en el siguiente cuadro.

**Pasos para evitar el diagnóstico erróneo de depresión unipolar  
en pacientes bipolares que presentan síntomas depresivos**

- 1) Preguntar por historia personal de manía e hipomanía
- 2) Preguntar por historia familiar de manía e hipomanía
- 3) Involucrar a familiares o amigos en dicho proceso diagnóstico
- 4) Administrar algún instrumento de *screening* como el MDQ o interrogar acerca de la existencia de síntomas maniformes aplicando los criterios maníacos del DIGFAST.

### 1.2.3 Consecuencias del infra-diagnóstico

Las consecuencias del infra-diagnóstico y la ausencia de tratamiento durante este tiempo son una mayor morbilidad y una mayor mortalidad física (Angst y Clayton, 1998). Entre un 25 y un 50 % de los pacientes que están en dicha situación realizan tentativas de suicidio (Goodwin, 1990).

Además, al clasificar erróneamente a los pacientes con TB como depresivos unipolares, se corre el peligro de que los tratemos con fármacos antidepresivos a altas dosis. En un ensayo a doble ciego en el que se trataron a mujeres con TB tipo I, aquellas que recibieron litio con antidepresivos tuvieron una tasa tres veces mayor de episodios maníacos que aquellas que sólo recibieron litio. Además, el grupo que tomaba antidepresivos no prevenía los episodios depresivos más que los que tomaban el litio solo (Quitkin *et al.*, 1981). En estudios con cicladores rápidos, algunos autores postulan que entre el 26 al 35% de los casos se podría explicar dicha ciclación por el uso concomitante de antidepresivos (Kukopoulos *et al.*, 1980, Goodwin, 1994; Altshuler *et al.*, 1995). En otro estudio, la sustitución aleatorizada y a doble ciego de los antidepresivos por placebo provocó la remisión de ciclos rápidos en el 33% de los pacientes con TB (Wehr *et al.*, 1988).

En otro ensayo se encontró que el 55% de quienes fueron mal diagnosticados de depresión unipolar desarrollaron manía o hipomanía, mientras que el 23% se convirtieron en cicladores rápidos, seguramente por el uso inadecuado de antidepresivos (Ghaemi *et al.*, 2000b; 2002). Es posible que, en algunos estudios que sólo valoran la sintomatología depresiva de los pacientes con TB, se afirme que los antidepresivos son beneficiosos, pero lo que no valoran es que dejan de tener esos síntomas porque están

sufriendo un episodio hipomaniaco o maniaco (Ghaemi *et al.*, 1999). Otros autores han señalado que el uso de antidepresivos en el caso de una depresión agitada, lejos de mejorar la situación, induce un episodio mixto (Goodwin *et al.*, 2003).

Por todo ello, podría decirse que los antidepresivos podrían actuar como “desestabilizadores del estado de ánimo”, empeorando el pronóstico de la enfermedad (Wehr y Goodwin, 1987).

Pero no todos los autores están de acuerdo en este punto, dentro de la *Stanley Foundation Bipolar Network*, se seleccionó a 84 pacientes que habían recibido tratamiento agudo con antidepresivos al sufrir una depresión bipolar y habían respondido con éxito. De éstos, 43 suspendieron el tratamiento, mientras que 41 decidieron continuar con el mismo durante al menos 6 meses. Observando las tasas de recidiva durante el año siguiente, el 71% de los que habían interrumpido tuvo una recidiva en comparación con el 41% que continuaron tomándolo ( $P = 0.0049$ ). Sorprendentemente, no hubo diferencias en las recidivas maníacas entre los grupos. Por lo tanto, parece existir al menos un subgrupo de pacientes bipolares que responden de forma aguda a los antidepresivos y que parecen tener una evolución a largo plazo mejor si permanecen con los antidepresivos junto con los eutimizantes (Forsthoff y Grunze, 2004).

En lo que sí coinciden diferentes autores es que los eutimizantes en el TB son poco utilizados frente a los antidepresivos (Ghaemi *et al.*, 1999). En el año 2001 los antidepresivos fueron los segundos fármacos más prescritos para el TB en EEUU, sólo por detrás de los antiepilépticos, y por delante del litio (IMS, 2001).

### 1.3 CURSO Y PRONÓSTICO DEL TRASTORNO BIPOLAR

A continuación nos proponemos presentar un amplio resumen de cuáles son las variables pronósticas que se han estudiado en esta compleja enfermedad. Para empezar afirmaremos que, en la amalgama de factores que influyen de un modo u otro en el curso del TB, está claro que las variables biológicas de la enfermedad no son suficientes para explicar la gravedad y recurrencia de los episodios (Johnson *et al.*, 1999).

La bibliografía consultada muestra que la enfermedad bipolar se caracteriza por un curso episódico con frecuentes remisiones y recaídas, y que la mayoría de los pacientes van a recaer si no siguen un tratamiento profiláctico adecuado (Vieta *et al.*, 1997a). Paradójicamente, durante muchos años estos pacientes han sido tratados sin tener en cuenta este fenómeno y, sobre todo, sin proporcionar al paciente la información pertinente.

A su vez, las recurrencias del TB inciden negativamente en la vida del paciente y de aquellos que le rodean, pues pueden dar lugar a hospitalizaciones, intentos autolíticos y alteraciones en el funcionamiento interpersonal, laboral, económico y familiar. En un estudio de seguimiento de entre 22 a 26 años, sólo el 16% de los pacientes con TB presentaron una recuperación definitiva, mientras que el 14% evolucionaron crónicamente hacia el deterioro (Angst, 1995).

Los factores de mal pronóstico que hemos podido encontrar en la bibliografía son: primer episodio depresivo, mayor número de episodios (especialmente depresivos), sexo masculino, ser cicladador rápido, abuso de sustancias, edad de inicio joven, tener antecedentes familiares de TB, ser soltero, tener un bajo apoyo social y disfunción laboral (Vieta, 1999). Estos factores empeoran el pronóstico del TB, especialmente si se tiene en cuenta que, según algunos estudios, la vulnerabilidad para las recaídas podría verse incrementada con cada una de ellas (Post *et al.*, 1984, Coryell *et al.*, 1995a).

Debido a que la evolución es habitualmente heterogénea, es importante identificar los factores que predicen la periodicidad de las recuperaciones y recaídas, así como la respuesta al tratamiento para los distintos subgrupos de pacientes bipolares. A continuación señalaremos cuáles son los factores pronósticos y evolutivos que se han estudiado en esta enfermedad y que vamos a incluir en nuestro estudio.

### 1.3.1 Variables sociodemográficas

Los estudios apuntan a que el sexo femenino, la estructura familiar estable, el nivel socioeconómico alto (O'Connell *et al.*, 1991) y el mayor nivel educacional (Harrow *et al.*, 1990) son variables de buen pronóstico.

Los varones tienen una edad de comienzo más precoz que las mujeres; y en ellas suele presentarse el cuadro como trastorno de conducta en la adolescencia (Kennedy *et al.*, 2005). Los varones con TB, en comparación con las mujeres, tienen un peor funcionamiento social (Deister *et al.*, 1993) y peor pronóstico a largo plazo (Tohen *et al.*, 1990a). En un estudio que indagó sobre las diferencias de CV en varones y mujeres con TB, no se encontraron diferencias significativas (Robb *et al.*, 1998).

Numerosos estudios señalan el alto índice de solteros y divorciados que hay entre los pacientes con TB. En una serie, se encontró que sólo el 18% estaban casados (Gitlin *et al.*, 1995), aunque seguramente se tratará de una consecuencia de la enfermedad, dadas las dificultades que implica convivir con un cónyuge que tenga esta enfermedad (Goodwin y Jamison, 1990). Uno de los estudios consultados muestra que los solteros tienen peor evolución (Kessing *et al.*, 1998b).

### 1.3.2 Edad de comienzo

La edad de comienzo en el TB es importante en individuos genéticamente vulnerables y puede ofrecer claves sobre su futuro curso.

#### a) Edad de inicio precoz vs tardía

Cada vez hay más indicios de que la enfermedad comienza a manifestarse durante la pubertad, e incluso antes, en la mayor parte de pacientes, aunque lo hace de una forma tan inespecífica y sutil que sólo suele ser reconocida retrospectivamente. La mayor parte de las veces se manifiesta en forma de irritabilidad, hiperactividad e insomnio episódico. También se caracteriza por presentar tormentas afectivas o rabietas intensas y prolongadas, que sugieren trastornos de la conducta (Lewisohn *et al.*, 1995). Cierta proporción de pacientes bipolares han recibido durante su adolescencia un diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), de trastornos depresivos o ansiosos y de Trastorno de la Conducta Alimentaria (TCA) (Toro, 1997).

La edad de inicio en el TB varía en función de la definición de esta variable:



- Edad de inicio de la aparición de los **primeros síntomas**: el estudio ECA encontró una media de comienzo de la enfermedad de 21 años y una mediana de 18 (Weissman *et al.*, 1988; Christie *et al.*, 1988).
- Edad del **primer tratamiento**: media de unos 26 años (Baron *et al.*, 1983).
- Edad del **primer episodio**: sobre los 28 (Joyce, 1984), que es la media de los 4210 pacientes contabilizados en el meta-análisis de Goodwin y Jamison (1990).

En cuanto a la relación de la edad de comienzo con el subtipo diagnóstico, sabemos que el TB tipo II parece tener una edad de comienzo más tardía que los TB tipo I (Vieta *et al.*, 1997b).

Debemos saber que dicha la variable edad de comienzo no sigue una distribución normal, en cuanto tiene una fuerte asimetría positiva, de manera que la media no coincide con la mediana. Por ese motivo las medias son engañosas, ya que la incidencia de la enfermedad aumenta desde la adolescencia hasta llegar a su máximo alrededor de los 25 años (Menchón, 1990) y la edad de debut más frecuente se sitúa en torno a los 20 años (Glassner y Haldipur, 1983; Vieta, 1994).

Por todos estos motivos, distintos investigadores han sugerido la existencia de dos formas de comienzo, una precoz y otra tardía. A tenor de toda la bibliografía consultada, hemos optado por dicotomizar la edad como precoz ( $\leq 20$  años) o tardía ( $> 20$  años), haciendo referencia a la edad de comienzo de los síntomas. La mayoría de los científicos reflejan la existencia de un 25% de enfermos bipolares que presentan su primer episodio antes de los 20 años (Goodwin y Jamison, 1990).

## **b) Diferencias de sexo**

Estudios antiguos no detectan diferencias consistentes de sexo en cuanto a la edad de inicio del TB (Goodwin y Jamison, 1990; Kawa *et al.*, 2005), mientras que algunos pequeños estudios transversales, que utilizan criterios diagnósticos operativos estrictos, sugieren que la edad de inicio de manía y de TB que podría ser más tardía en las mujeres (Leibenluft, 1996; Robb *et al.*, 1998; Viguera *et al.*, 2001; Raymont *et al.*, 2003).

Recientemente se realizó un estudio longitudinal de 35 años de duración de todos los pacientes psiquiátricos (hospitalarios, ambulatorios y comunitarios) con un primer episodio de manía y TB; se concluyó que los varones presentan una edad de

inicio significativamente menor en el primer episodio de la manía y del TB, y también que se acompaña de forma significativa de un comportamiento antisocial durante la infancia, mientras que las mujeres muestran una incidencia superior de TB I a lo largo de la vida adulta (Kennedy *et al.*, 2005).

### **c) Curso y pronóstico**

Las características de mal pronóstico asociadas a la edad de inicio precoz son las siguientes: recurrencias más frecuentes, mayor número de episodios (Deister *et al.*, 1993), predominio de episodios maniacos (Carlson y Strober, 1978) o mixtos (Patel *et al.*, 2006), presencia de síntomas clínicos más graves (McGlashan, 1988; Schürhoff *et al.*, 2000), mayor riesgo de cometer un intento de suicidio (Perlis *et al.*, 2004a), mayor presencia de síntomas psicóticos o esquizoafectivos (Goodwin y Jamison, 1990; Carlson, 1990, González-Pinto *et al.*, 2003), mayor vulnerabilidad genética (Taylor *et al.*, 1981), mayor número de antecedentes familiares de trastornos afectivos (Johnson *et al.*, 2000), mayor frecuencia de incumplimiento del tratamiento, mayor comorbilidad con abuso de alcohol y drogas ilegales (Weiss *et al.*, 1999; Carlson *et al.*, 2000; McElroy *et al.*, 2001; Carter *et al.*, 2003), peor ajuste socio-laboral y una evolución clínica desfavorable (Carlson *et al.*, 2000; Suppes *et al.*, 2001; Carter *et al.*, 2003).

Cuando la edad de comienzo supera los 60 años, suele deberse a una causa orgánica de naturaleza neurológica, endocrina, infecciosa o inflamatoria; como, por ejemplo, afecciones vasculares, tumores o efectos farmacológicos (Young *et al.*, 1992; Tohen *et al.*, 1994).

### **1.3.3 Polaridad del primer episodio**

#### **a) Tipos y frecuencia de la polaridad**

El primer episodio del TB puede ser maníaco, hipomaníaco, mixto o depresivo. Para la presente Tesis hemos optado por unificar los tipos maniacos e hipomaníacos, dada la dificultad para diferenciar entre ambos de forma retrospectiva.

En un estudio español, la muestra se repartía más o menos por igual con un ligero predominio de la depresión sobre la manía (Vieta, 1994). El inicio con un episodio mixto se produce en alrededor de un 20% de los casos (Strakowski *et al.*, 1992).

En otro trabajo encontramos que el 50% debutaron con episodios depresivos, el 26% con mixtos y el 23% con maniacos puros en hipomaniacos (Perugi *et al.*, 2000).

**b) Diferencias de sexo**

Las mujeres son más propensas a presentar un primer episodio depresivo antes de uno maníaco (Viguera *et al.*, 2001); y a padecer un mayor número de episodios depresivos, y episodios más duraderos y más resistentes al tratamiento a lo largo de la enfermedad (Roy-Byrne *et al.*, 1985; Angst, 1986). Parece confirmado que un primer episodio maniaco es más frecuente entre los varones que entre las mujeres (Kawa *et al.*, 2005).

**c) Curso evolutivo**

El curso del TB está caracterizado fundamentalmente por episodios de la misma polaridad que la del episodio inicial (Perugi *et al.*, 2000). Se estima que, entre el 20 y el 40% de los adultos con TB la enfermedad comienza en la infancia y el primer episodio generalmente es depresivo, por lo que se ha llegado a indicar que la depresión en edades tempranas es un marcador de bipolaridad (Geller y Luby, 1997). En el 50% de los casos dicho primer episodio se acompaña de síntomas psicóticos, generalmente incongruentes con el estado de ánimo (Crespo *et al.*, 2002). Estos casos son más graves de forma aguda, pero no conllevan un peor pronóstico de la enfermedad (MacQueen *et al.*, 1997).

Hoy sabemos que entre el 5% y el 10% de los sujetos diagnosticados de depresión terminan sufriendo un episodio maníaco y, en consecuencia, son posteriormente diagnosticados de TB tipo I. Un factor que parece asociarse a la aparición posterior de episodios maníacos es el comienzo agudo del episodio depresivo, especialmente si va acompañado de enlentecimiento motor y características psicóticas. La historia familiar de TB también es un factor predictor de la aparición de síntomas maníacos (Olie *et al.*, 1992; Dubovsky y Buzan, 1999).

Los resultados de Strober (1995), cuyo estudio se realizó en enfermos adolescentes con TB tipo I, muestran que la recuperación de los episodios es la regla. El modelo temporal de recuperación depende de la polaridad del episodio. Así, se han descrito recuperaciones más rápidas en episodios maníacos puros (Keller *et al.*, 1993).

Algunos autores han postulado que la persistencia de los síntomas depresivos en los dos primeros años de la enfermedad es un factor de mal pronóstico a largo plazo, mientras que esto no ocurre con los síntomas maníacos (Coryell *et al.*, 1998a).

En resumen, se puede decir que los episodios maníacos son más abruptos y breves mientras que los depresivos son más insidiosos y de mayor duración. Un primer

episodio depresivo puro o mixto parece anunciar una evolución peor (Keller *et al.*, 1986).

#### **1.3.4 Vulnerabilidad al estrés**

Diversos estudios sugieren que los acontecimientos de la vida (AV) influyen al comienzo y en las posteriores recaídas del TB (Bidzinska, 1984; Glassner, 1983); y se encuentra asociación significativa entre el estrés laboral y el desencadenamiento de episodios maníacos e hipomaníacos (Goodwin, 1990).

Existen estudios que apoyan que el estrés está más implicado en el historial inicial de pacientes bipolares de comienzo tardío que en el de pacientes que presentan un comienzo precoz, cuya vulnerabilidad se relaciona en mayor medida con factores genéticos (Glassner *et al.*, 1983).

Los AV anteceden ante todo a los primeros episodios y a los episodios maníacos (Ambelas, 1987) y afectan más a las mujeres que a los varones (Sáiz-Ruiz *et al.*, 1995). También hay que tener en cuenta que, en los pacientes con TB, no sólo influye el AV, sino también el significado que el sujeto le da (Ellicott *et al.*, 1990), lo que podría estar relacionado con algunas variables de su personalidad y con los recursos psicológicos y ambientales de los que el paciente dispone (Swendsen, 1995).

Sin embargo, se acepta que la importancia del papel del estrés disminuye con el desarrollo de la enfermedad, hasta el punto de que los episodios llegan a ser autónomos, de tal manera que la vulnerabilidad de las recaídas podría aumentar con cada una de ellas, lo que se ajusta bastante a los modelos de *kindling* (Post, 1992a), aunque otros autores señalan que esto sucedería en un porcentaje pequeño de pacientes (Baldessarini *et al.*, 2002).

#### **1.3.5 Antecedentes familiares**

Numerosas revisiones han señalado que hay un riesgo mayor de sufrir TB entre los familiares de los pacientes, en comparación con los familiares de los controles (Tsuang y Faraone, 1990). Se puede decir que tener un familiar de primer grado con TB multiplica por diez el riesgo de sufrir esta enfermedad (Smoller y Finn, 2003). También hay un riesgo aumentado entre los bipolares de tener antecedentes familiares de depresión unipolar (Gurpegui *et al.*, 1985), pero no al revés (Tsuang *et al.*, 1980, Weissman *et al.*, 1984). La literatura científica señala que la heredabilidad del TB está en torno al 70-80 % (Tsuang y Faraone, 1990, Kendler *et al.*, 1993).

La mayoría de los autores han hallado un aumento del riesgo de trastornos afectivos en familiares de primer grado de los individuos que presentan un TB de comienzo precoz, aunque algunos datos son ambiguos o contrarios (Taylor, 1981; Rice, 1987). Además, estos familiares de individuos con un trastorno de comienzo precoz presentarían una forma bipolar más severa. Según los resultados obtenidos por Winokur (1994), en un estudio prospectivo de seguimiento durante 10 años, los individuos bipolares que presentan un historial familiar de manía o manía esquizoafectiva sufren significativamente más episodios maníacos o esquizomaníacos que aquellos que no tienen antecedentes familiares. Por lo que puede concluirse que tener antecedentes familiares de dicha enfermedad ensombrece el pronóstico.

El único dato positivo que hemos encontrado en los pacientes con antecedentes familiares de manía es que tienen una buena respuesta al litio (Prien *et al.*, 1974; Kocsis y Stokes, 1979; Carroll, 1979).

### **1.3.6 Número de episodios**

Después de revisar múltiples trabajos sobre este tema, podemos afirmar que las cifras que se ofrecen para el número de episodios varían tanto que es imposible ofrecer una cifra de consenso (Goodwin y Jamison, 1990).

La literatura refiere que el número de recaídas a lo largo de la vida oscila entre 7 y 22 (Roy-Byrne *et al.*, 1985; Stefos *et al.*, 1996). Las directrices de la APA para el TB (APA, 1994) señalan que entre un 10 y un 15% de los pacientes suelen tener más de 10 episodios durante su vida. Otro trabajo señala una media de 8 episodios totales (5 maníacos y 3 depresivos) (ten Have *et al.*, 2002).

Entre dos tercios y tres cuartas partes de los pacientes ingresados por manía vuelven a ingresar por un nuevo episodio (Goodwin y Jamison, 1990). Winokur y Kadrmás (1989) calculan que tan sólo el 15% de los pacientes bipolares presentan un episodio único.

Los individuos bipolares con mayor número de episodios previos recaen significativamente antes que los pacientes que han sufrido menos episodios afectivos previamente (Vieta, 1999). Es decir, a medida que se suceden las fases, el intervalo libre de síntomas se acorta, favoreciendo con los años la ciclación rápida (Angst, 1979; Zis *et al.*, 1980).

El número de depresiones previas puede ser un factor pronóstico relevante en la evolución del trastorno (MacQueen *et al.*, 2000). Incluso varios estudios han constatado

que el número de depresiones previas constituye el factor pronóstico más potente del funcionamiento neuropsicológico posterior (Van Gorp *et al.*, 1998; Kessing, 1998a). Los pacientes con TB que sufren más episodios tienen más hospitalizaciones y un peor funcionamiento global y laboral (Golberg *et al.*, 1995a).

En general, podemos concluir que a mayor número de episodios peor será el pronóstico (Roy-Byrne *et al.*, 1985; Tohen *et al.*, 1990a; Gitlin *et al.*, 1995). Sin embargo, hemos de afirmar que el ajuste psicosocial se correlaciona con mayor intensidad con la gravedad del episodio que con el número total de episodios (Gitlin *et al.*, 1995).

### 1.3.7 Número de hospitalizaciones

Revisando la literatura hemos encontrado algunos trabajos que han demostrado que el número de hospitalizaciones es una variable de mal pronóstico de la enfermedad (Harrow *et al.*, 1990; O'Connell *et al.*, 1991).

### 1.3.8 Factores psicopatológicos

**a) Fases mixtas o manía disfórica:** a pesar de algunas inconsistencias, la mayoría de los estudios actuales apoyan la observación de Kraepelin de que los individuos con manía disfórica, tanto en el episodio agudo como a largo plazo, tienen un peor pronóstico de la enfermedad. Algunos estudios sugieren que, en los pacientes que padecen manía disfórica, la enfermedad se manifiesta antes. Esto se asocia a mayor intencionalidad autolítica y a mayor abuso de drogas (Keller *et al.*, 1986 y 1993). Otros no han conseguido corroborar dichos hallazgos (McElroy *et al.*, 1992).

**b) Cicladores rápidos:** los individuos cicladores rápidos constituyen un grupo de peor pronóstico dentro de los pacientes bipolares debido a que, en el transcurso de la enfermedad, los cicladores rápidos tienen un mayor número de episodios y permanecen menos tiempo asintomáticos. La remisión completa de sintomatología afectiva es bastante menor que en los cicladores no rápidos y tiene menos posibilidades de recuperarse del episodio índice (Dunner y Fieve, 1974).

**c) Episodios depresivos:** el número de episodios depresivos muestra una asociación mayor con la disfunción familiar y el ajuste social que el número de episodios maníacos.

**d) Síntomas psicóticos:** algunos estudios han encontrado un peor pronóstico a corto plazo (un peor funcionamiento social) en los pacientes que presentaban síntomas

psicóticos durante los episodios (Rosen *et al.*, 1983; Angst, 1986; Coryell *et al.*, 1985; Tohen *et al.*, 1990a y 1992, Golberg *et al.*, 1995b), aunque a largo plazo dicho pronóstico no era peor (Coryell *et al.*, 1993, Gitlin *et al.*, 1995; MacQueen *et al.*, 1997).

**e) Trastorno de la personalidad:** algunos autores la consideran como una variable importante asociada al mal pronóstico (Joyce, 1984; Swendsen *et al.*, 1995).

**f) Acontecimientos estresantes:** la existencia de factores estresantes durante el curso de la enfermedad se ha considerado como una variable de mal pronóstico (Hammen *et al.*, 1992; Johnson *et al.*, 1995).

**g) Emoción expresada:** un alto nivel de emoción expresada se ha considerado como una variable altamente predictiva de recaída (Miklowitz *et al.*, 1987, 1988 y 1996; Priebe *et al.*, 1989; O'Connell *et al.*, 1991).

### 1.3.9 Tipo de TB

El TB tipo II generalmente es más recurrente que el tipo I (Ayuso-Gutiérrez *et al.*, 1988; Vieta *et al.*, 1997c), sin embargo es menos incapacitante desde el punto de vista psicosocial que el tipo I (Vieta y Gastó, 1995). La mayor tendencia a recurrir del TB tipo II, podría explicarse por las dificultades que comportan su diagnóstico y la indefinición de su tratamiento. Cuando los pacientes son diagnosticados a tiempo y se les trata no sólo con antidepresivos (AD), sino también con eutimizantes, la evolución es mucho más favorable (Vieta, 1999).

En general puede decirse que el TB tipo II presenta más episodios, mientras que en el tipo I estos son más graves (Ayuso y Ramos, 1982).

## 1.4 TRASTORNO BIPOLAR Y CONSUMO DE SUSTANCIAS

La concomitancia entre el TB y cualquier tipo de abuso o dependencia de una sustancia con actividad psicotropa (alcohol, caféina, opiáceos, psicoestimulantes, nicotina, cannabis, benzodiazepinas...) presenta determinadas características diferenciales que están despertando el interés creciente de los investigadores. Esta variable es de especial interés en nuestro trabajo, pues está asociada a un peor pronóstico de la enfermedad sea cual sea el tipo de adicción.

Hemos de señalar que, tras realizar la revisión bibliográfica, hemos constatado que este apartado adolece de falta de información y de una pobre metodología en la realización de los estudios. Los trabajos, en su conjunto, no efectúan claras distinciones entre abuso y dependencia, no reseñan la posible existencia de politoxicomanía, no se correlacionan con las diversas sustancias consumidas, no subdivide a los pacientes en función de los subtipos de TB, etc.

En el caso de la patología dual, lo más difícil es conocer si el trastorno es primario o secundario. Según la hipótesis de la auto-medicación, los pacientes usarían las sustancias objeto de abuso y dependencia como “medicamentos” para mejorar una desagradable sintomatología “psico-orgánica” de características e intensidad variable, que interfiere en su capacidad de adaptación al medio ambiente y disminuye su CV (Khantzian, 1985; Casas, 1986; Weiss y Mirin, 1987; Casas *et al.*, 1992). Para que la hipótesis de la automedicación pueda ser aplicada se precisa el diagnóstico del cuadro afectivo como primario.

### 1.4.1 Prevalencia

De dos recientes estudios llevados a cabo en EEUU en grandes grupos de población – ECA (*Epidemiological Catchment Area*) del Instituto de Salud Mental de EEUU (Regier y cols., 1990) y el NCS (*National Comorbidity Survey*) (Kessler *et al.*, 1994), – se deduce que el TB es la patología psiquiátrica asociada con mayor frecuencia a las drogodependencias. El 60,7% de los sujetos con TB tipo I y el 48,1% de los sujetos con TB tipo II presentaban un trastorno por uso de sustancias psicotropas.

El riesgo de que un individuo con un TB tenga a su vez una drogodependencia es más de seis veces mayor que en la población general. Esta probabilidad es todavía mayor en el bipolar tipo I, en el que la probabilidad puede llegar a ser ocho veces mayor. Esta elevada asociación, muy superior a la del resto de trastornos afectivos,



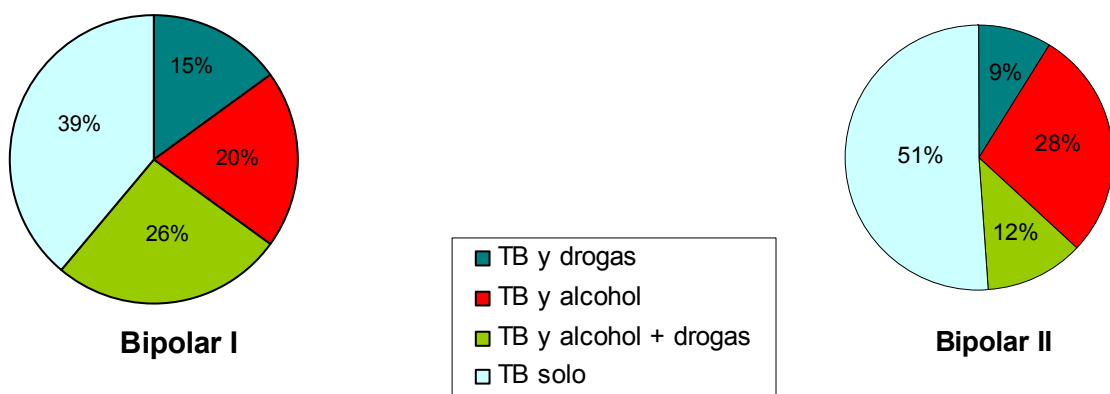
plantea, a juicio de algunos autores, cierta influencia etiológica del consumo de sustancias en el origen del TB tipo I (García-Campayo *et al.*, 2001).

El 39% de adolescentes diagnosticados de trastorno maniaco reunían simultáneamente criterios de trastorno por abuso o dependencia de sustancias psicoactivas (West *et al.*, 1996). El consumo de sustancias tiene una mayor prevalencia entre los pacientes maníacos en general que entre los deprimidos (Goodwin y Jamison, 1990).

Algunos autores defienden la existencia de trastornos maníacos secundarios a patología orgánica o al consumo de drogas (Krauthammer y Klerman, 1978). Otros llamaron “trastornos maníacos complicados” a los cuadros en que coexistía patología orgánica o adictiva y sintomatología maníaca (Black *et al.*, 1988).

A modo de resumen añadiremos una figura 2, donde aparece la prevalencia del consumo de tóxicos según el tipo de TB del que estemos hablando:

**Figura 2. Abuso de sustancias y trastorno bipolar**



Adaptado de Weissman *et al.* (1991)

### 1.4.2 Alcohol

#### a) Prevalencia

La asociación entre los trastornos afectivos y un excesivo consumo de alcohol es un tema antiguo. Kraepelin (1921) lo resume así: “el alcoholismo ocurre entre los pacientes varones en una cuarta parte de los casos pero como consecuencia del estado afectivo, no como causa”. Ésta relación también fue estudiada por diversos autores en las décadas de los 60 y 70 (Parker *et al.*, 1960; Mayfield y Coleman, 1968; Freed, 1969;

Reich *et al.*, 1974; Morrison, 1975; Dunner *et al.*, 1979). Algunos investigadores señalan que alrededor del 50% de los pacientes ciclotímicos incluidos en su estudio presentan consumos abusivos de alcohol y otras drogas (Akiskal *et al.*, 1977).

Hasta el 50% de los pacientes hospitalizados con TB tienen una historia de consumo excesivo de alcohol, casi siempre asociado a episodios maníacos. El bebedor excesivo crónico predomina en la fase maníaca y el temporal durante la depresión (Reich *et al.*, 1974).

La probabilidad de que un individuo con TB consuma alcohol es seis veces mayor en comparación con la población general. Durante los episodios maníacos el consumo de alcohol aumenta en un 40% de los sujetos, preferentemente varones (Winokur *et al.*, 1994; Winokur *et al.*, 1995). En los pacientes con TB encontramos un aumento del riesgo de tener una dependencia al alcohol de 4.6 en el ECA y 9.7 en el NCS (Kessler *et al.*, 1994). En la tabla 1 hemos recogido todos los resultados encontrados sobre este tema (adaptado de Yoller *et al.*, 1999).

**Tabla 1: Prevalencia del consumo de alcohol en el TB**

<b>Autores y año de publicación</b>	<b>Datos de los estudios</b>
Kraepelin (1921)	<b>25 %</b> de los TB varones
Cassidy <i>et al</i> (1957)	<b>21%</b> de los TB varones y <b>2%</b> de los TB mujeres
Parker <i>et al</i> (1960)	<b>33%</b> de los TB
Mayfield y Coleman (1968)	<b>20%</b> de los TB
Freed (1969)	<b>65%</b> de los TB en fase maníaca
Schuckit <i>et al</i> (1969)	<b>27%</b> de los alcohólicos tenían patología afectiva
Mendlewick <i>et al</i> (1972)	<b>45%</b> de los TB
Reich <i>et al</i> (1974)	<b>50%</b> de los TB
Morrison (1975)	<b>44%</b> de los TB
Dunner <i>et al</i> (1979)	<b>19%</b> de los TB I varones y <b>0%</b> de las TB I mujeres
Hensel <i>et al</i> (1979)	<b>21%</b> de los TB II varones y <b>12%</b> de los TB II mujeres
Lewis <i>et al</i> (1982)	<b>3%</b> de los TB
Mirin <i>et al</i> (1984)	<b>30-40%</b> de los trastornos afectivos
Estroff <i>et al</i> (1985)	<b>75%</b> de los TB maníacos y <b>60%</b> de los TB depresivos

Hasin <i>et al</i> (1985)	<b>24%</b> de los TB
Bernadt y Murray (1986)	<b>20%</b> de los TB maníacos y <b>25%</b> de los TB depresivos
Louis y Smith (1988)	<b>53%</b> de los indigentes con patología afectiva
O'Sullivan <i>et al</i> (1988)	<b>11%</b> de los primeros trastornos afectivos
Miller <i>et al</i> (1989)	<b>18%</b> de los TB
Regier <i>et al</i> (1990)	<b>46%</b> de los TB

### **b) Variables sociodemográficas**

Winokur (1969) señala que los varones son más proclives que las mujeres a aumentar la ingesta de alcohol, aunque sólo durante las fases maníacas. En el caso del alcohol, se han descrito diferencias estadísticamente significativas entre la mayor probabilidad de que los pacientes con TB sean varones (85% vs 57%), con una edad de inicio de la enfermedad más temprana en los varones que en las mujeres (20±7 vs 27±9

años) y con una evolución del cuadro clínico más complicada y menos satisfactoria si la drogodependencia es primaria que si es secundaria (Winokur *et al.*, 1995).

### **c) Curso y evolución del TB**

Morrison (1975) sugirió que el enmascaramiento de los síntomas afectivos por el alcohol podría explicar que la duración media de los episodios fuera considerablemente menor en los bipolares no alcohólicos que en los que sí lo son.

El alcoholismo interfiere en el TB, pudiendo empeorar el curso y el pronóstico de quienes tienen estados mixtos o son cicladores rápidos. Se ha observado que varios pacientes cíclicos incrementaron el consumo de alcohol en el viraje desde la depresión a la manía (Mayfield y Coleman, 1968). En general el alcoholismo ha demostrado ser una variable de mal pronóstico, pues está relacionada con un pobre funcionamiento a largo plazo (Tohen *et al.*, 1990a; Coryell *et al.*, 1998a).

Tras varios años de tratamiento del TB, se reduce el número de pacientes con alcoholismo activo (Winokur *et al.*, 1994). En cuanto al pronóstico de la dependencia, la evolución del alcoholismo en TB tipo II fue más satisfactoria que en el tipo I (Hasin *et al.*, 1989).

#### **1.4.3 Tabaco**

Desde el año 1986 algunos investigadores han señalado que los pacientes psiquiátricos tienen mayores tasas de tabaquismo que la población general (Hughes *et al.*, 1986).

En los pacientes con TB, la prevalencia de consumidores de tabaco es del 51% en Álava (González-Pinto *et al.*, 1998) y del 43% en Israel (Itkin *et al.*, 2001). En el estudio de Vitoria se postuló que dado que la mayoría de los pacientes (el 71%) comienzan a fumar antes del debut de la enfermedad, la vulnerabilidad al TB hace a los sujetos más vulnerables a convertirse en fumadores (es lo que se denomina la teoría de la vulnerabilidad) (González-Pinto *et al.*, 1998).

Tanskanen *et al.*, (1998) postulan que el trastorno depresivo mayor podría ser el nexo de unión entre el tabaquismo y el suicidio, a modo de un tercer factor.

Por otro lado, sabemos que la nicotina puede actuar mediante vías directas e indirectas sobre los neurotransmisores (serotonina, noradrenalina y, por supuesto, dopamina), por lo que algunos autores señalan que los pacientes con TB fuman más para paliar sus síntomas (teoría de la auto-medicación). Sin embargo, esta teoría es

controvertida, pues la nicotina posee propiedades antidepresivas en algunas personas (Salín-Pascual *et al.*, 1996).

#### 1.4.4 Otras sustancias

##### a) Prevalencia

No hay muchas publicaciones acerca de de otras drogodependencias en el caso de TB. La tasa de prevalencia de consumo de drogas en pacientes que estaban siendo tratados por un TB oscila entre el 21-31% (Lin *et al.*, 1998; Toner *et al.*, 1991). Entre el 20% y el 30% de los consumidores de cocaína presentan sintomatología bipolar (Gawin y Kleber, 1986; Weiss *et al.*, 1986; Nunes *et al.*, 1989). Asimismo se han encontrado altas tasas de TB en personas que acudían solicitando tratamiento para la drogodependencia (Sloan *et al.*, 1998; Sonne *et al.*, 1994).

**a.1 Cocaína y otros estimulantes:** Ya en los años 70 y 80 se habló de esta relación (Gawin *et al.*, 1984); el consumo parece más frecuente durante las fases maníacas, al acrecentar o provocar síntomas maniformes (Winokur *et al.*, 1998). Se ha observado que las anfetaminas provocan más fácilmente euforia en los deprimidos bipolares que en los unipolares (Ramírez y Elizagarate, 1999).

**a.2 Opiáceos:** su consumo es mayor en bipolares que en la población general. Tienden a hacerlo con mayor frecuencia cuando están deprimidos y es más probable que el trastorno afectivo sea anterior a la dependencia de drogas que al revés (Ramírez y Elizagarate, 1999).

**a.3 Otras drogas:** los estudios relativos al cannabis inciden sobre su posible uso de éste como auto-medicación; se han comunicado casos de pacientes que lo consumen para combatir tanto las fases depresivas como las maníacas y los efectos secundarios de los fármacos (Gruber *et al.*, 1996; Grinspoon *et al.*, 1998). El consumo de cannabis es mayor entre los varones que entre las mujeres bipolares (Kawa *et al.*, 2005).

Los bipolares que consumen LSD tienen mayor tendencia a desarrollar episodios psicóticos prolongados; también hay comunicaciones de episodios maníacos precipitados por LSD (Ramírez y Elizagarate, 1999).

##### b) Curso y pronóstico del TB

A modo de resumen señalaremos que el consumo de drogas en el paciente bipolar puede desencadenar un episodio de la enfermedad, enmascarar los síntomas

(Ross *et al.*, 1988), modificar el curso de la enfermedad (aumento de formas mixtas o disfóricas) y, en general, empeorar el pronóstico de la enfermedad (más hospitalizaciones, peor adherencia al tratamiento y mayor tasa de suicidio).

#### **1.4.5 Evolución y pronóstico**

El consumo de sustancias produce una modificación en el curso de la enfermedad, y suelen provocar un aumento de las formas mixtas o disfóricas. El consumo de drogas está asociado a un peor pronóstico puesto que presentan un comienzo más precoz y una peor evolución (O'Connell *et al.*, 1991), un retraso en la recuperación sintomática con respecto a los pacientes sin comorbilidad adictiva (Keller *et al.*, 1986, Black *et al.*, 1988, Strakowski *et al.*, 1998), un aumento del número de hospitalizaciones (Reich *et al.*, 1974; Tohen *et al.*, 1990b; Brady *et al.*, 1991; Sonne *et al.*, 1994), un mayor número de episodios totales (Golberg *et al.*, 1999), un peor cumplimiento terapéutico, un deterioro cognitivo mayor, un mayor porcentaje de suicidios e intentos de suicidio (Brady y Sonne, 1995; Tondo *et al.*, 1999) y peor calidad de vida (Singh *et al.*, 2005).

## 1.5 EL SUICIDIO EN EL TRASTORNO BIPOLAR

Los pacientes bipolares tienen mayor riesgo de conducta suicida que individuos con otras patologías psiquiátricas o trastornos orgánicos (López Peña *et al.*, 1999). Es la causa de muerte que tiene más posibilidades de ser prevenida entre quienes sufren la enfermedad bipolar (Jamison, 2000).

### 1.5.1 Suicidio consumado

Los primeros estudios realizados sobre este tema señalaban que un 15% de los pacientes afectivos fallecían por suicidio, lo que suponía un riesgo 30 veces mayor que entre la población general (Guze y Robins, 1970). Estudios posteriores hablan de que la tasa oscila entre el 10 y el 15% (Nieto y Vieta, 1997); otros señalan entre un 5 y un 15% (Jamison, 2000). Esta variabilidad depende de cómo se define la población de estudio. Un meta-análisis de 58 estudios señala que entre los pacientes con TB el suicidio es más de 15 veces más frecuente que en la población general (Harris, 1997).

En el brillante estudio que ya hemos citado en varias ocasiones, Goodwin y Jamison (1990) revisaron una treintena de estudios de seguimiento y calcularon una tasa media de 19% en pacientes con trastornos afectivos. En estudios realizados con grupos homogéneos y más de 10 años de seguimiento, se encontró una tasa de suicidios superior al 10% (Coryell *et al.*, 1995a; Akiskal *et al.*, 1995). En un reciente estudio de cohorte, en el que se estudió a 53.466 pacientes diagnosticados de TB durante 20 años, se encontró que el 6% murieron por suicidio consumado (Hoyer *et al.*, 2004). El suicidio asociado al TB es superior al asociado a la depresión unipolar (29% vs 16%; Chen *et al.*, 1996).

En la tabla 2 se recogen los principales estudios de seguimiento que describen el suicidio consumado en personas con TB (Vieta y Gastó, 1997a; Nieto y Vieta, 1997).

<b>Tabla 2. Suicidio consumado en estudios de seguimiento de pacientes afectivos</b>						
AUTOR	N	% CON TB	MUESTRA	AÑOS DE SEGUIMIENTO	% SUICIDIO	COMPARACIÓN UP/BP
Week y Vaeth, 1986	2.168	19	Primera hospitalización	6	3,5	Sin diferencia significativa
Berglund y Nilsson, 1987	1.206	4,5	Depresivos graves Hospital	14-27	8	UP 9% BP 4%
Black <i>et al.</i> , 1987	1.593	37	Hospital	2-13	2,6	UP 3,4% BPDe 3,2% BPMa 0,5%
Fawcett <i>et al.</i> , 1987	954	37	80% Hospital	4	2,6	Sin diferencia significativa
Newman y Bland, 1991	4.022	36	30% Hospital	1-10	2,3	UP 2,9% BPDe 2,0% BPMa 0,9%
Angst y Preisig, 1995	406	54	Hospital	27	11	Sin diferencia significativa
Unipolares (UP), bipolares (BP), bipolares depresivos (BPDe) y bipolares maníacos (BPMa)						

### 1.5.2 Intentos de suicidio

Los intentos autolíticos en personas con TB son más frecuentes que en personas con otras enfermedades mentales. Según el estudio ECA, las personas con TB presentan una probabilidad de realizar un intento de suicidio 2 veces mayor que las personas con depresión unipolar y 6,2 veces mayor que quienes sufren otros trastornos de eje I.

En una revisión de trece estudios sobre este particular realizada por Goodwin y Jamison, (1990) se señala que el porcentaje de bipolares que han realizado algún intento de suicidio oscila entre el 20% hallado por Johnson-Hunt (1979), el 29,2% (Chen *et al.*, 1996) y el 58% que encuentra Roy-Byrne y colaboradores (1988).



**a) Factores de riesgo asociados a la conducta suicida**

Entre los factores de riesgo asociados a la conducta suicida hemos encontrado los siguientes: historia familiar de suicidio (Linkowski *et al.*, 1985; Mitterauer *et al.*, 1988), haber realizado intentos de suicidio previos (Roy-Byrne *et al.*, 1988; Fawcett *et al.*, 1990; Goldstein *et al.*, 1991), edad precoz de comienzo de la enfermedad, abuso del alcohol o de drogas (Isometsa *et al.*, 1994; Elliot, 1996), pobre respuesta a la medicación o falta de cumplimiento, antecedentes de impulsividad, agresividad y violencia (Swann *et al.*, 2005), antecedentes de acontecimientos de la vida (Isometsa *et al.*, 1995), estado disfórico o depresivo y trastorno de personalidad asociados (Dowson, 1992; Vieta, 1997a; Uçok *et al.*, 1998), edad joven, estado civil distinto al de casado, TB tipo II y aislamiento social (Goodwin y Jamison, 1990).

Numerosos trabajos han encontrado que los pacientes bipolares II presentan un número mayor de intentos de suicidio que los bipolares I (56% vs 38% en Dunner *et al.*, 1976; 45% vs 33% en Stallone *et al.*, 1980; 60% vs 55% en Goldring y Fieve, 1984). Otros estudios no han podido confirmar esta diferencia (Angst *et al.*, 1980; Coryell *et al.*, 1987; Mitterauer *et al.*, 1988).

Se ha encontrado una alta prevalencia de TB (especialmente tipo II) como causa de suicidio en jóvenes y adolescentes (Lewinsohn *et al.*, 1995). Tal como ocurre con el suicidio en general, las mujeres con TB realizan intentos de suicidio más frecuentemente que los varones. Por el contrario, los varones con TB tienen más riesgo de consumar el suicidio que las mujeres, pero no mucho más (Vieta y Gastó, 1997a).

Algunos señalan que los pacientes bipolares intentan el suicidio más precozmente que los unipolares en el curso de un episodio concreto (Vieta *et al.*, 1992), que generalmente es depresivo, aunque en algún caso también puede ser mixto (Golberg *et al.*, 1998).

Por otro lado, cabe añadir que no se ha encontrado influencia de otros factores sociodemográficos (educación, estado civil, hijos, empleo o religión) en el riesgo de suicidio (Tondo *et al.*, 1998; Sharma *et al.*, 1998).

Uno de los objetivos del presente estudio es analizar si en el TB hay algún tipo de relación entre las variables que hacen referencia al funcionamiento psicosocial y a la calidad de vida con el riesgo de conducta suicida.

**b) Curso y evolución de la enfermedad**

El número de intentos de suicidio va asociado al mal pronóstico de esta enfermedad. Una gran parte de los trabajos coinciden en señalar que los pacientes bipolares que realizan intentos de suicidio (Goldring y Fieve, 1984; Roy-Byrme *et al.*, 1988) o que consuman el suicidio (Sharma y Markar, 1994) presentan un inicio más precoz de la enfermedad (Tondo *et al.*, 1998), aunque no necesariamente presentan un peor curso evolutivo de la enfermedad (Ahrens *et al.*, 1995).

En cuanto al tratamiento, el litio es el único fármaco que podría tener propiedades anti-suicidas específicas, ya que durante el tratamiento con el litio se observan reducciones significativas de las tasas de suicidio, que vuelven a la tasa anterior, e incluso se incrementan, al retirarlo.

## 1.6 TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO Y SU CUMPLIMIENTO

Dado que la enfermedad tiene un curso recidivante, el tratamiento de mantenimiento o profiláctico es fundamental en los trastornos bipolares. Obviamente, en la actualidad no sería ético realizar estudios que nos permitieran conocer cuál es el curso *natural* del TB. Casi todos los pacientes diagnosticados de esta enfermedad deben seguir un tratamiento farmacológico; por eso debemos recordar que el actual curso de la enfermedad bipolar está muy influido por los fármacos que toma el paciente (Goodwin *et al.*, 2003).

Hoy en día, la prevención de recaídas es el único procedimiento eficaz para prevenir el deterioro. No existe consenso respecto a cuánto tiempo debe prolongarse el tratamiento. Para decidirlo, conviene tener en cuenta la edad del paciente, su situación personal (evaluando los efectos potenciales que una eventual recaída tendría sobre su vida familiar, laboral y social), su conciencia de enfermedad y la gravedad del episodio previo.

El incumplimiento terapéutico se define como la desobediencia, intencionada o accidental, a las directrices médicas (manifiestas o implícitas) sobre la autoadministración de cualquier tipo de medicación (Boyd *et al.*, 1979). Sin embargo, esta definición puede ser un tanto pobre, pues el concepto de incumplimiento también debe tener en cuenta otros aspectos, como el acudir con regularidad a las citas ambulatorias, cumplir las directrices sobre la ingesta y el sueño, decir los síntomas al terapeuta, etc.

### 1.6.1 Incumplimiento terapéutico en el TB

A pesar de la eficacia del tratamiento farmacológico, muchos pacientes abandonan la medicación y otros siguen presentando recaídas aunque lleven a cabo una buena adherencia terapéutica (Miklowitz *et al.*, 1997). Uno de los principales problemas del tratamiento es la gran reticencia de los pacientes a seguir tomándolo cuando ya están bien. En las muestras de pacientes bipolares, se observan tasas de hasta un 12,5% de incumplimiento total y un 27% parcial, como se ilustra en la figura 3, (Jamison *et al.*, 1979; Keck *et al.*, 1996; Colom *et al.*, 2000). Otras series nos hablan de una tasa mayor en torno a un 26% de incumplimiento total y un 27% de incumplimiento parcial (Keller *et al.*, 1998).

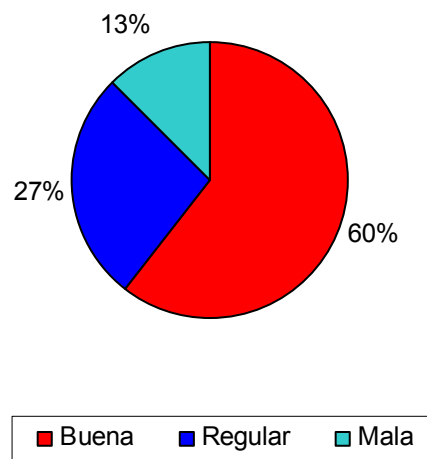
Más de un tercio de la población bipolar ha interrumpido su medicación dos o más veces sin una consulta apropiada con su médico (Jamison *et al.*, 1979). Nueve de

cada diez pacientes bipolares suelen considerar la posibilidad de abandonar su medicación.

No se han encontrado hallazgos significativos que relacionen la medicación prescrita con el grado de incumplimiento terapéutico (Keller *et al.*, 1998).

### Figura 3. Adherencia al tratamiento en los pacientes bipolares eutímicos

Seguimiento de 2 años de 200 pacientes bipolares I y II



Adaptada de Colom *et al.* (2000)

En los pacientes que reciben tratamiento con litio, el cumplimiento parcial suele ser más la norma que la excepción (Maj, 1999). No lo abandonan por completo, pero no lo cumplen adecuadamente; esto es lo que se denomina como cumplimiento intermitente. El peligro es que el clínico crea que el paciente es un buen cumplidor y que la medicación es ineficaz. Este hecho explicaría las discrepancias que encontramos entre la eficacia de los estudios naturalísticos y la de los ensayos clínicos.

Estudios recientes muestran que en el TB el incumplimiento del tratamiento con litio, es sorprendentemente mayor y su eficacia claramente menor que en ensayos más antiguos (Schou, 1997). Esta diferencia podría explicarse porque los pacientes bipolares que se estudian ahora son más atípicos, presentan una comorbilidad más elevada (consumo de alcohol o de drogas), por lo que son más propensos al incumplimiento que hace unos años (Colom *et al.*, 2000).

Entre los pacientes que reciben tratamiento con antipsicóticos, un reciente estudio concluye que el 48% de ellos un cumplimiento parcial o escaso (Sajatovic *et al.*, 2006). En cuanto a la falta de eficacia, algunos estudios sugieren que los pacientes con

una buena respuesta inicial al litio pueden desarrollar refractariedad al mismo tras suspenderlo (Post *et al.*, 1992b; Bauer, 1994; Maj *et al.*, 1995), aunque este hallazgo es controvertido y ha sido puesto en duda por otros investigadores (Tondo *et al.*, 1997; Coryell *et al.*, 1998b).

### 1.6.2 Factores asociados al incumplimiento

Aunque muchos pacientes señalan los efectos secundarios como motivo del abandono o el mal cumplimiento, raramente es ésta la verdadera causa fundamental del mismo. Casi siempre hay detrás una falta de auténtica conciencia de enfermedad y de la necesidad de tratamiento, que es sustituida por una fantasía de autocontrol, con las consiguientes excusas y racionalizaciones tras el advenimiento de una recaída (Colom *et al.*, 1998). Un resumen de dichos factores queda reflejado en siguiente cuadro.

#### **Factores asociados al incumplimiento terapéutico en el TB**

##### **1) Factores relacionados con el paciente:**

Negación de la enfermedad.

Nostalgia de las fases de euforia (Keck *et al.*, 1996).

Hipertimia (Connelly *et al.*, 1982).

Problemas familiares e interpersonales (Volkmar *et al.*, 1981).

Edad joven (en especial entre 18 y 25 años) (Goodwin y Jamison, 1990, Sajatovic *et al.*, 2006)

##### **2) Factores relacionados con la medicación:**

Efectos secundarios: ginecomastia (aumento PRL), efectos extrapiramidales, obesidad, impotencia y sedación (Weiss *et al.*, 1998)

##### **3) Factores relacionados con la enfermedad y la comorbilidad:**

Consumo comórbido de sustancias (Strakowski *et al.*, 1998; Tohen y Zárata, 1999; Winokur, 1999; Sajatovic *et al.*, 2006).

Comorbilidad de un trastorno en el Eje II (Colom *et al.*, 2000).

Alteraciones cognitivas (Martínez-Arán *et al.*, 2000).

##### **4) Factores relacionados con el médico:**

Confianza del psiquiatra en el tratamiento prescrito (Cochran y Gitlin, 1988).

Buena relación terapéutica (Zaretsky y Segal, 1995)

### 1.6.3 Consecuencias del incumplimiento

Los pacientes mal cumplidores tienen índices de recaídas y de mortalidad sustancialmente más elevados (Coppen *et al.*, 1991; Isometsa *et al.*, 1992), lo que podría explicarse por el conocido efecto anti-suicida del litio (Müller-Oerlinghausen, 1991). Se asocia a problemas legales y judiciales y produce un incremento de costes para la sociedad y una mayor carga sanitaria (Bousoño *et al.*, 2005).

Distintos autores consideran el abandono de la medicación como la causa más común de recurrencia (Baastrup, 1969; Strakowski *et al.*, 1998); también se relaciona con el riesgo de hospitalización (O'Connell *et al.*, 1991; Scott, 2000). Otros estudios señalan que **incluso sin interrumpir** el tratamiento también se producen recaídas (Gitlin *et al.*, 1995).

Un dato importante, que además explicaría el incumplimiento, es que la adherencia al tratamiento es menos probable cuanto más frecuente sea el abuso de sustancias por parte del paciente (Keck *et al.*, 1998).

También cobra especial importancia que el paciente comience a tomar la medicación tan pronto como sea diagnosticado de la enfermedad porque una iniciación tardía del uso de estabilizadores puede ser menos efectiva (Swann *et al.*, 1999 y 2000).

De todo lo anteriormente descrito se desprende claramente que el abordaje del cumplimiento y el desarrollo de un marco para su comprensión, así como el diseño y la evaluación de intervenciones terapéuticas apropiadas, son muy importantes para el tratamiento a largo plazo y el pronóstico de los pacientes que sufren TB (Craighead *et al.*, 2000).

## 1.7 FUNCIONAMIENTO GLOBAL

En este apartado estudiaremos cómo se relaciona el funcionamiento psicosocial con el pronóstico y la CV de los pacientes con TB. Comenzaremos describiendo los datos de diferentes estudios que valoran el funcionamiento o la evolución global, ya que, por ser una medida que incluye factores sociales y psicopatológicos, nos puede servir para hacernos una idea global de pronóstico del TB.

Tras algo más de un año de seguimiento, el 26% de los maníacos ingresados presentan un funcionamiento global muy favorable, mientras que el 34% muestra un deterioro severo en múltiples áreas (Harrow *et al.*, 1990). Los resultados mejoran ostensiblemente al realizar un seguimiento más prolongado, tal y como hicieron Golberg *et al.* (1995a); tras cuatro años y medio de seguimiento, encontraron que un 41% mostraban un buen resultado global, mientras que aproximadamente un 60% presentaban un pobre ajuste post-hospitalario, en una o más áreas de su funcionamiento (experimentan de forma crónica dificultades tanto en las relaciones interpersonales como en el plano laboral).

Una evolución global uniformemente mala se encuentra entre un tercio y la mitad de los pacientes con TB que habían sufrido depresiones mayores en el seguimiento, y entre el 40 y 60% de los que habían presentado tanto episodios depresivos como maníacos, por lo que la mala evolución no parece estar asociada a ninguna polaridad concreta (Golberg *et al.*, 1995b).

Harrow *et al.* (1990) sugirieron que el mal funcionamiento global de muchos pacientes maníacos podría estar en función de la presencia de síntomas afectivos durante el período de seguimiento y, aunque el deterioro pueda disminuir con largos períodos sin síntomas afectivos, no hay datos que indiquen cuánto tiempo es necesario. Además, y debido al curso recurrente de la enfermedad, el deterioro puede durar toda la vida en una proporción importante de los casos. En este sentido algunos autores han encontrado que el curso del deterioro en la enfermedad va paralelo al curso de la depresión (Bruce, 2001).

### 1.7.1 Funcionamiento psicosocial

#### a) El funcionamiento psicosocial en el TB

La depresión es una enfermedad asociada a cronicidad y discapacidad significativas y tiene profundas repercusiones en el funcionamiento psicosocial (Parikh

*et al.*, 2001), especialmente en los casos resistentes al tratamiento (Petersen *et al.*, 2004). La depresión bipolar es más severa que la unipolar; alcanza una puntuación media de 30,7 puntos en la escala CES-D, frente a los 21,5 puntos de la unipolar; además demostró que la depresión bipolar causa un mayor deterioro en los aspectos psicosociales (trabajo, vida social y vida familiar) que la unipolar (Hirschfeld *et al.*, 2003).

En el TB, la recuperación sintomática es más frecuente y ocurre más precozmente que la recuperación social (Keck *et al.*, 1998).

Stefos *et al.* (1996) describieron dos formas de deterioro social, basándose en estudios de apoyo social y de ajuste social. La primera, relacionada con la sintomatología afectiva del episodio, se resuelve rápidamente tras la remisión de éste. La segunda muestra poca relación con la sintomatología afectiva, permanece relativamente estable en el tiempo y se relaciona con las habilidades sociales del paciente y la calidad del ambiente social y familiar.

Comparados con la población general, los pacientes con TB presentan una mayor incapacidad (medidas con el Índice de Discapacidad de Sheehan) en las áreas de trabajo/estudio, vida social/ocio y vida familiar (Calabrese *et al.*, 2003). Dicho mal ajuste es la variable que más se asocia a que el paciente sufra recaídas a largo plazo (Perugi *et al.*, 1988; Staner *et al.*, 1997).

Otras facetas que también han podido observarse deterioradas en los pacientes bipolares son las relaciones interpersonales, el disfrute de las actividades recreativas, la frecuencia de la actividad sexual y la satisfacción global, con menor tendencia a mejorar en estos aspectos que los individuos no bipolares (Coryell *et al.*, 1993).

### **b) Influencia de las recaídas en el funcionamiento psicosocial**

Las recaídas se asocian a muchos efectos negativos del funcionamiento psicosocial (global, laboral y de las relaciones interpersonales) (Solomon *et al.*, 1996). Cuanto mayor sea la tendencia a la recurrencia más insidioso será el curso y más grave la repercusión social del cuadro (Bauwens *et al.*, 1991; Deister *et al.*, 1993). Se ha observado que el número de episodios depresivos previos está más relacionado con las disfunciones social y laboral que con el número de episodios maníacos (González- Pinto *et al.*, 1997). Considerando este panorama desde el punto de vista opuesto, un mal ajuste social predice la recurrencia del trastorno (Staner *et al.*, 1997).



Los antecedentes de hipomanía, por su parte, comportan un pronóstico de mayores recurrencias en un paciente deprimido en comparación con las recurrencias de la depresión unipolar. Sin embargo, un TB tipo II es generalmente menos incapacitante desde el punto de vista psicosocial que el tipo I, aunque pueda ser más recurrente. La mayor tendencia a recurrir del TB tipo II, no obstante, podría estar mediatizada por las dificultades que comportan su diagnóstico y la indefinición de su tratamiento.

En definitiva, las continuas recurrencias del TB traen consigo una serie de problemas, como son el suicidio, la cronificación, el abuso de sustancias, la ciclación rápida, los trastornos neurológicos y el deterioro social (ruptura conyugal, una mayor conflictividad familiar, deterioro laboral y pérdidas económicas).

### **1.7.2 Funcionamiento laboral**

La enfermedad maniaco-depresiva constituye un grave obstáculo para un adecuado rendimiento laboral e integración social (Golberg y Harrow, 2001). Sufrir un TB se considera una condición discapacitante pero no incapacitante (Vieta *et al.*, 2003b). En general, la proporción de pacientes con problemas sociales y económicos es muy elevada (Winokur *et al.*, 1969) y esos problemas evolucionan paralelamente al curso de la enfermedad, empeorando en función del número de recaídas (Golberg *et al.*, 1995a). Además, la alteración laboral es el factor psicosocial más importante a la hora de predecir el tiempo de recaída (Gitlin *et al.*, 1995).

En un estudio del National Institute for Mental Health (NIMH) de los EEUU, menos de la mitad de los pacientes ingresados por TB regresaron tras el alta a su puesto de trabajo (Carlson *et al.*, 1974). A los seis meses, el 30% permanece sin empleo (Dion *et al.*, 1988) y el 23% al año (Harrow *et al.*, 1990). A los dos años, una tercera parte de la muestra presenta problemas de rendimiento laboral (Coryell *et al.*, 1987); y a los cinco, incluso los pacientes compensados a lo largo de los dos últimos años, presentaban deterioro en su funcionamiento laboral (Coryell *et al.*, 1993).

Entre un tercio y un sexto de los pacientes presentan deterioro psicosocial a los 15 años; el área más afectada es el empleo (Coryell *et al.*, 1998a). Con relación al empleo, tan sólo un 42% de los bipolares con recurrencias afectivas alcanzan un funcionamiento laboral estable a los 1,7 años después de la hospitalización (Harrow *et al.*, 1990). La situación laboral de los pacientes tiene el doble de posibilidades de deteriorarse que la de los controles (Mannings *et al.*, 1997) y esta disfunción laboral ensombrece el pronóstico a largo plazo (Gitlin *et al.*, 1995). Los pacientes han sido

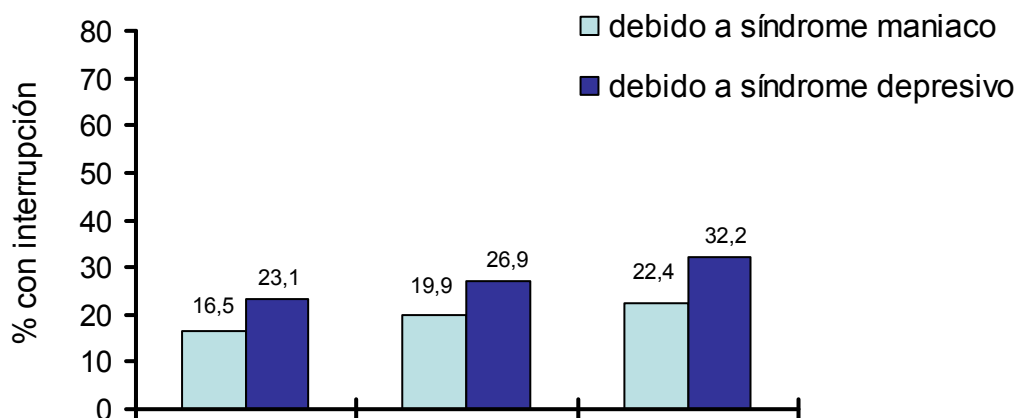
despedidos, están en paro y tienen a su supervisor descontento con mayor frecuencia que los sujetos sanos (Calabrese *et al.*, 2003).

### 1.7.3 Recuperación funcional

Los estudios iniciales tendían a centrarse en si los pacientes bipolares se recuperaban tras los episodios afectivos o tenían un curso crónico. Los más recientes, sin embargo, han trasladado su interés al funcionamiento entre episodios.

Como hemos señalado con anterioridad, los pacientes con un TB pasan más tiempo deprimidos que con síntomas maníacos. Esos episodios depresivos causan un mayor impacto psicosocial, medido por los días perdidos en el trabajo o en la escuela, o por la repercusión en la vida social y la vida familiar. Estos resultados se resumen en la figura 4 (Hirschfeld *et al.*, 2003).

**Figura 4. Impacto de los síntomas maníacos y depresivos en una interrupción funcional grave durante más de cuatro semanas**



\*marcada o extrema por más de 4 semanas

Adaptada de Hirschfeld *et al.* (2003)

El concepto de recuperación en el TB presenta matices a tener en cuenta, para lo cual algunos autores distinguen tres aspectos diferentes en la recuperación: sindrómica, sintomática y funcional:

1.- *La recuperación sindrómica* es una medida categorial que valora la reducción de los síntomas de modo que ya no se cumplan los criterios diagnósticos para un trastorno afectivo.

2.- *La recuperación sintomática* es una medida dimensional que valora la mejoría en la magnitud de los síntomas.

3.- *La recuperación funcional* valora el regreso al nivel previo de funcionamiento laboral y psicosocial.

La recuperación se produce, entonces, en etapas sucesivas: primero la sindrómica, luego la sintomática y finalmente la funcional.

Keck *et al.* (1998) observaron que un año después de un primer ingreso por un episodio maníaco o mixto, un 48% de los pacientes está recuperado sindrónicamente, pero sólo el 26% lo está sintomáticamente y el 24% funcionalmente. Estos autores consideran que, aunque el cumplimiento del tratamiento farmacológico puede ser suficiente para la recuperación sindrómica, en la mayoría de los pacientes pueden ser necesarias otras intervenciones adicionales (por ejemplo, la rehabilitación psicosocial) para conseguir la recuperación sintomática y la funcional. Además, la recuperación funcional ocurre con mayor rapidez en aquellos pacientes que provienen de clases sociales más altas (Keck *et al.*, 1998).

Estudios en otras series señalan un grado de recuperación funcional del 40% (O'Connell *et al.*, 1991), del 28% (Gitlin *et al.*, 1995), del 27% (Golberg *et al.*, 1995b) y del 26% (Harrow *et al.*, 1990).

Sorprendentemente, los enfermos con recuperación mantenida, que permanecen eutímicos durante los dos últimos años del seguimiento, también muestran un deterioro intenso y amplio, lo que apoya la idea de que el deterioro en el funcionamiento persiste durante años, aún en los individuos que experimentan una resolución mantenida de sus síntomas clínicos (Coryell *et al.*, 1993). Es decir, que la recuperación funcional (el funcionamiento psicosocial) es mucho peor que la recuperación sindrómica de la enfermedad (Carlson *et al.*, 1974; Dion *et al.*, 1988; Keller *et al.*, 1993; Gitlin *et al.*, 1995).

Entre los factores que se han asociado a una pobre recuperación funcional, encontramos los siguientes: bajo status socioeconómico, deficiente funcionamiento premórbido, mala adherencia al tratamiento y abuso de sustancias (Strakowski *et al.*, 1998).

Tohen *et al.* (2000) encontraron que el 84% se habían recuperado clínicamente seis meses después; y prácticamente todos (98%) lo habían hecho a los dos años, mientras que sólo un tercio (38%) habían alcanzado la recuperación funcional al cabo de dos años. La recuperación se produce, entonces, en etapas sucesivas: primero laindrónica, luego la sintomática y finalmente la funcional. Esta última, además de ser más lenta, no siempre se alcanza; ello confirma la percepción que tienen muchos clínicos de que una importante proporción de pacientes se deteriora (González-Pinto *et al.*, 2003).

Esto explicaría que el funcionamiento psicosocial, al igual que los síntomas afectivos, mejoraran con el litio, principalmente en aquellos que consiguen niveles plasmáticos de litio entre 0,8 y 1,0 mmol/litro (Solomon *et al.*, 1996), pero que, aun así, haya un grupo de pacientes que presenten un importante grado de deterioro global y social pese a estar en tratamiento con litio (O'Connell *et al.*, 1991; Gitlin *et al.*, 1995).

Por lo tanto, a día de hoy, diremos que los resultados son contradictorios: mientras que algunos autores aseguran que el litio es un buen fármaco para prevenir las recaídas en el TB pero no para recuperar funcionalmente al paciente (Harrow *et al.*, 1990), otros señalan que cuando se consiguen niveles entre 0,8 y 1 mmol/litro mejora el funcionamiento psicosocial (Solomon *et al.*, 1996). ¿Es posible que sólo un subgrupo de los pacientes con TB tenga dicha buena respuesta al litio? No lo sabemos.

Dadas las limitaciones de nuestro estudio (al ser transversal), procuraremos ver si hay diferencias entre las variables de pronóstico entre los pacientes que lo usan y los que no lo usan.

#### **1.7.4 Apoyo sociofamiliar**

##### **a) Definición del apoyo sociofamiliar**

El apoyo social es un concepto que se ha estudiado detenidamente en el campo de la salud mental y, de forma más genérica, en las ciencias sociales (Sarason *et al.*, 1990). La calidad de las relaciones sociales pronostica tanto el estado de salud general como la mortalidad (House *et al.*, 1988), así como los síntomas, los trastornos psiquiátricos (Kessler *et al.*, 1992) y la adaptación emocional al estrés (Monroe *et al.*, 1986).

En general, el término de *apoyo social* se refiere al mecanismo por el cual las relaciones interpersonales protegen a las personas de los efectos perjudiciales del estrés.

Debido a que las relaciones sociales varían enormemente en intensidad y en calidad, es difícil definir el concepto de apoyo social, y todavía es más complicado medirlo.

Se sabe que el apoyo social es una variable muy importante y que explica algunas de las variaciones evolutivas en enfermedades psiquiátricas distintas del TB, tanto en procesos biológicos como psicológicos (Johnson *et al.*, 1999). También sabemos que el apoyo social protege de la depresión mayor en mayor medida a las mujeres que a los varones (Kendler *et al.*, 2005).

### **b) El apoyo sociofamiliar en el TB**

Los pacientes con TB bipolares tienen en general un escaso apoyo social (Romans *et al.*, 1992; Cecil *et al.*, 1995). Tienen mayores dificultades que la población general en áreas como la expresión de opiniones, mantener relaciones sexuales con su cónyuge, el disfrutar de actividades de ocio y las relaciones con los familiares y amigos (Coryell *et al.*, 1993; Morselli y Elgie, 2003; Hirschfeld *et al.*, 2003).

Las familias que tienen uno de los padres afectados por esta enfermedad presentan menor cohesión, menor expresividad emocional, menor independencia y mayor conflictividad que aquellas sin miembros afectados (Romero *et al.*, 2005). Esto ocurre incluso en pacientes que se encuentran actualmente en remisión de su enfermedad (Bauwens *et al.*, 1991; Romans *et al.*, 1992).

Ésta es una variable que puede desempeñar un papel coadyuvante en las recaídas mediante su influencia sobre el cumplimiento terapéutico, la vulnerabilidad al estrés, y su participación en la prontitud del diagnóstico y el tratamiento (Vieta, 1999). Se ha señalado en repetidas ocasiones que el ambiente social y los factores estresantes importantes de la vida tienen un efecto negativo en la evolución del TB.

Stefos *et al.* (1996) encontraron que las siguientes variables psicosociales predicen una evolución menos favorable: el escaso apoyo social, la mala adaptación a actividades sociales y lúdicas y unas escasas relaciones familiares. Enfatizaron el valor pronóstico a largo plazo del ajuste psicosocial como un índice sensible de la adaptación del paciente a su enfermedad y al ambiente; sin embargo, la gravedad de la sintomatología clínica que caracteriza al TB no se asocia a sufrir mayores recurrencias. En un estudio prospectivo se ha demostrado que un escaso apoyo social prolonga el tiempo de recuperación de las recaídas y aumenta los síntomas depresivos de los episodios (Johnson *et al.*, 1999).

La calidad del apoyo social tiene valor predictivo, fundamentalmente porque los pacientes con escaso soporte cumplen peor el tratamiento y, por lo tanto, tienen más recaídas. Es el factor que se asocia con más fuerza al funcionamiento global del paciente. (O'Connell *et al.*, 1985).

En algunos estudios, un mayor deterioro en la red social de apoyo se asocia al número de episodios previos (Kennedy *et al.*, 1983; Sclare y Creed, 1990). Además probablemente los pacientes con escaso apoyo son diagnosticados y tratados de forma mucho más tardía (Vieta, 2000).

La calidad del ambiente familiar o psicosocial del paciente parece ser una variable importante en la evolución de la enfermedad. Algunos autores señalan que un estilo afectivo negativo familiar puede tener un valor predictivo sobre el curso de la enfermedad y el funcionamiento social a corto plazo, sobre todo en aquellas familias que presenten un nivel alto de emoción expresada (Miklowitz *et al.*, 1988). Del mismo modo, un buen apoyo social se correlaciona positivamente con un buen grado de funcionamiento a largo plazo (O'Connell *et al.*, 1991).

La opinión de algunos clínicos (Gastó *et al.*, 1993) es que una alteración en el apoyo social es un efecto más que una causa en aquellas personas que sufren enfermedades psiquiátricas biológicamente condicionadas (esquizofrenia, TB y melancolía). Una explicación razonable podría ser que la enfermedad va debilitando los lazos familiares y sociales.

En definitiva, se podría concluir que la atmósfera emocional de la familia que cuida a un paciente con TB podría ser un importante y poco estudiado predictor del curso clínico en el TB (Miklowitz *et al.*, 1988).

En el presente estudio trataremos de dilucidar cómo afecta el apoyo social a la calidad de vida del paciente.

## 1.8 LA CALIDAD DE VIDA EN EL TRASTORNO BIPOLAR

### 1.8.1 La calidad de vida relacionada con la salud

Bobes *et al.* (1993) define la CV como un concepto personal e interno, basado en la integración de varios factores relacionados con la idea del yo, y con la interacción del individuo con su mundo externo y con sus proyectos existenciales. En este sentido, la CV sería como la evaluación subjetiva de la propia persona de su situación vital (Pinkney *et al.*, 1991). Por lo tanto, estamos hablando de un concepto multidimensional, que se relaciona con distintas variables, como son la salud física y mental, el funcionamiento social, la educación, el trabajo, el ocio, la utilización de bienes y servicios, los niveles de participación y la seguridad social (Guyatt *et al.*, 1993).

En el presente trabajo sólo pretendemos evaluar aquellos aspectos de la CV que pueden ser atribuidos a la enfermedad y a su terapia; es lo que se denomina la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS, *Health-related quality of life*), que se refiere a un parámetro subjetivo en el que procuramos medir cómo afecta la enfermedad al individuo, es decir, cómo vive la enfermedad. Por definición, no tenemos en cuenta la opinión de los familiares y los cuidadores. La CVRS es importante para medir el impacto de una enfermedad crónica (Patrick y Erickson, 1993).

Los estudios que tratan de valorar este parámetro no son fáciles de realizar, dada la dificultad que tienen estos pacientes para completar los cuestionarios adecuadamente (Evenson y Vieweg, 1998). En un estudio realizado sobre un centenar de pacientes con manía aguda, el 31% fueron incapaces de completar la entrevista (Russo *et al.*, 1997). Además no se han desarrollado instrumentos específicos para el TB.

En los últimos tiempos se viene observando un creciente interés en estas evaluaciones, especialmente en los pacientes con enfermedades crónicas (Evans, 1991; Koran *et al.*, 1996). En la actualidad, la CVRS se refleja en un ensanchamiento de las metas del tratamiento, de prolongar la vida y aliviar los síntomas de la enfermedad y de llevar al máximo la satisfacción del individuo por la vida (Harwood *et al.*, 1991).

La CV del paciente es un parámetro de inestimable valor, puesto que recoge el punto de vista del paciente y proporciona una ayuda en la valoración de la utilidad clínica de cualquier tipo de tratamiento.

### 1.8.2 La calidad de vida en el trastorno bipolar

Según un estudio mundial acerca del daño producido por las enfermedades el TB es la tercera causa psiquiátrica de pérdida de CV después de la depresión y la esquizofrenia (Murray y López, 1997).

El impacto de esta enfermedad en la CV es de menor intensidad que en la esquizofrenia (Atkinson *et al.*, 1997), pero similar o peor al de algunas enfermedades crónicas como la esclerosis múltiple, la insuficiencia renal crónica y la artritis reumatoide (Cooke *et al.*, 1996; Robb *et al.*, 1997, 1998; Arnold *et al.*, 2000). En una muestra de 920 pacientes bipolares, las puntuaciones en el SF-36 fueron menores que las de la depresión unipolar (Yatham *et al.*, 2004).

La naturaleza cíclica del TB con sus frecuentes periodos de remisión y exacerbación de los síntomas puede afectar al individuo física, psíquica, social y funcionalmente, disminuyendo ostensiblemente la CV del paciente (Goodwin y Jamison, 1990; Chakrabarti *et al.*, 1992). Sorprendentemente, aunque hay numerosos estudios sobre el impacto de la depresión mayor en la CV, son escasos los que se refieren al TB, aunque es un tema que está recibiendo mayor atención en los últimos años (Michalak *et al.*, 2005). Además, los estudios publicados hasta ahora presentan muestras pequeñas, pues sólo uno supera los 100 pacientes (Russo *et al.*, 1997).

Sólo tres estudios (Arnold *et al.*, 2000; Sierra *et al.*, 2005; Kebede *et al.*, 2006) han comparado la CV en el TB con la población general, y los tres han usado como instrumento de evaluación el SF-36. Estos trabajos encuentran menores puntuaciones relacionadas con la salud mental y dos de ellos (Sierra *et al.*, 2005; Kebede *et al.*, 2006) también encuentran menores puntuaciones en lo que respecta a la salud física. De estos dos, sólo uno (Kebede *et al.*, 2006) usa técnicas de análisis multivariante para ajustar sus hallazgos por diversas variables de confusión y además es el único que incluye pacientes eutímicos y no eutímicos.

Además, sólo tres trabajos (Fenn *et al.*, 2005; Zhang *et al.*, 2006; Depp *et al.*, 2006) calculan y analizan las medidas globales del SF-36 (MCS y el PCS) pero ninguno de ellos usa técnicas estadísticas multivariantes.

#### a) ¿Cómo estudiar la CV en el TB?

En un artículo de revisión acerca de todos los estudios sobre la CV en el TB (Namjoshi y Buesching, 2001), se resume que hasta ahora se han realizado cuatro tipos de trabajos:



1.- Estudios que comparan la CV del TB con individuos que sufren otras enfermedades mentales como la depresión unipolar o la esquizofrenia (Atkinson *et al.*, 1997).

2.- Estudios que comparan diferentes subgrupos de TB entre ellos (MacQueen *et al.*, 1997; Robb *et al.*, 1998; Votja *et al.*, 1998)

3.- Estudios que evalúan las diferentes características de los instrumentos usados para medir la CV (Thunedborg *et al.*, 1995; Revicki *et al.*, 1997; Russo *et al.*, 1997; McHorney *et al.*, 1993).

4.- Estudios que comparan la CV de distintos subgrupos de pacientes bipolares con las diferentes características de los instrumentos de medida (Cooke *et al.*, 1996; Leidy *et al.*, 1998).

Por tanto, lo más interesante sería realizar estudios que comparen pacientes con TB con otras muestras obtenidas de la población general y con escalas que ya hayan sido validadas en trabajos previos (como el SF-36). En un estudio de revisión acerca de este tema, se señala que, mientras no se desarrolle una escala específica para evaluar la calidad de vida en TB, el SF-36 es el cuestionario más adecuado (Namjoshi y Buesching, 2001).

#### **b) Variables sociodemográficas y la CV en el TB**

La literatura señala que el TB es más perturbador en las mujeres que en los varones y que por ese motivo las mujeres puntúan mas bajo que los varones en las escalas que miden la CV (Robb *et al.*, 1998). Sexo masculino, residir en el ámbito rural y estar casado están asociados con una mayor CV (Kebede *et al.*, 2006).

Sin embargo, en un reciente estudio español no se ha encontrado ninguna variable sociodemográfica que se asocie, negativa o positivamente, con la CV del TB (Sierra *et al.*, 2005).

#### **c) Estado clínico y CV en el TB**

Diversos trabajos han señalado la asociación de la sintomatología depresiva con una peor CV en esta enfermedad (Votja *et al.*, 2001; Ozer *et al.*, 2002; Kebede *et al.*, 2006). Otros trabajos señalan que en el TB la CV se encuentra afectada incluso en los períodos estables, asintomáticos, de la enfermedad, y que la CV empeora si los pacientes presentan concomitantemente síntomas depresivos, aunque no cumplan los criterios de episodio depresivo (Robb *et al.*, 1998; Leidy *et al.*, 1998; Kleinman *et al.*,

2003; Sierra *et al.*, 2005). Por tanto, incluso en pacientes eutímicos, se ha observado una CV disminuida.

Sin embargo, la presencia de síntomas maníacos se asocia a mala CV en un estudio (Kebede *et al.*, 2006), pero no en otro (Ozer *et al.*, 2002). Es posible que esta contradicción se deba a que los episodios maníacos se unan a un claro deterioro en la CV, pero que el paciente no sea capaz de percibirlo como tal.

Podríamos resumir diciendo que la CV, en lo que respecta a la salud mental, se puede clasificar en orden decreciente a través de los estados de ánimo de la siguiente manera: eutimia, maniaco/hipomaniaco, mixto y deprimido (Votja *et al.*, 2001; Zhang *et al.*, 2006); y que dicha CV se incrementa tras un tratamiento efectivo (Leidy *et al.*, 1998).

Esta disminución de la CV también está asociada con mayores niveles de ansiedad (Kusznir *et al.*, 2000) o con sufrir un trastorno de ansiedad en el momento actual (Fenn *et al.*, 2005).

Un trabajo publicado encontró que las puntuaciones de la CV podrían predecir las recurrencias depresivas en el TB (Thunedborg *et al.*, 1995).

Revisando la bibliografía, no encontramos trabajos que identifiquen los factores predictores de la CVRS en el TB, pero si hay varios estudios que señalan que la sintomatología depresiva es el factor que mejor predice la mala CV de los pacientes con epilepsia (Perrine *et al.*, 1995; Lehrner *et al.*, 1999, William *et al.*, 2002; Beghi *et al.*, 2004).

En lo que respecta al tipo de TB, sólo hemos encontrado un estudio que encuentra una menor puntuación en el tipo II que en el tipo I (Rob *et al.*, 1997).

#### **d) Curso evolutivo y CV en el TB**

Cuando se considera la historia clínica del paciente en relación con la CV encontramos resultados muy variables. Mientras algunos trabajos no encuentran factores predictivos relacionados con la CV (Kusznir *et al.*, 2000; Ozer *et al.*, 2002; Sierra *et al.*, 2005), otros identifican varios factores de mal pronóstico, en relación con la CV: la duración de la enfermedad (Robb *et al.*, 1997), la edad de comienzo precoz (Perlis *et al.*, 2004a), la duración de la hospitalización (Ozer *et al.*, 2002; Kessing *et al.*, 2006), la disfunción psicosocial (Bidzinska *et al.*, 1984) y el número de episodios depresivos (no maníacos) (Fenn *et al.*, 2005; MacQueen *et al.*, 2000).

### 1.8.3 El tratamiento farmacológico y la calidad de vida

En cuanto al tratamiento que se asocie a una mejor CV en el TB los resultados son muy diversos. Encontramos dos estudios en los que se encontraron diversas mejorías estadísticamente significativas en algunas dimensiones del SF-36 al tratarlos con olanzapina, frente a placebo y haloperidol. (Namjoshi *et al.*, 2002, Shi *et al.*, 2002).

Otros estudios encontraron mejoría esencial de la CV en pacientes tratados con olanzapina, especialmente en el subgrupo que no tenía incremento de peso (Revicki *et al.*, 2003) y en pacientes bipolares esencialmente maniacos (Namjoshi *et al.*, 1999).

En el estudio de Solomon *et al.* (1996) se demuestra que la utilización apropiada de litio no sólo incide favorablemente en el número de recaídas, sino también en el pronóstico sociolaboral de los pacientes.

Otros datos son más controvertidos; por ejemplo, algunos estudios apuntan en la dirección de que necesitar tratamientos combinados (litio más neurolépticos) implica peor pronóstico que tomar solamente litio (Goldberg *et al.*, 1995a y 1996), mientras que otro trabajo describe que el uso de olanzapina asociada a un estabilizador (como litio o ácido valproico) mejora la CV en mayor medida que el estabilizador usado en monoterapia (Namjoshi *et al.*, 2004).

### 1.8.4 Abuso de sustancias y calidad de vida

Se ha encontrado que los pacientes bipolares que consumen alcohol presentan una CV (medida con el WHO-QOL) peor que la de los que no consumen (Votja *et al.*, 1998). La CV de los pacientes bipolares con diagnóstico comórbido de abuso de sustancias es menor en todas sus dimensiones (con el WHO-QOL, excepto en lo que se refiere a salud física), que aquellos sin esa comorbilidad (Kusznir *et al.*, 2000; Singh *et al.*, 2005).

### 1.8.5 Índice de masa corporal y calidad de vida

En los últimos años han aparecido algunos trabajos en diferentes tipos de sujetos de estudio que relacionan el IMC con la CVRS (Fine *et al.*, 1999; Katz *et al.*, 2000; Yancy *et al.*, 2002); la obesidad podría asociarse con una mayor gravedad de la sintomatología depresiva (Carpenter *et al.*, 2000). Los pacientes con bajo peso, sobrepeso y obesidad mórbida tienen peor CV que aquellos que tienen un peso normal (Arterburn *et al.*, 2004; Groessl *et al.*, 2004).

Otros trabajos se han centrado en señalar que el cambio de peso (especialmente el aumento) es lo que está más asociado a una peor CV en el paciente (León-Muñoz *et al.*, 2005); al parecer las subescalas que más se ven afectadas son las de funcionamiento físico y social (López-García *et al.*, 2003), pero la salud mental no se ve afectada; algunos sólo encuentran este efecto en las mujeres (Yan *et al.*, 2004). Es interesante observar que los obesos tiene un índice de recurrencias superior a los no obesos en el TB (Fagiolini *et al.*, 2003).

Nuestro trabajo permite comprobar si el IMC de los pacientes con TB guarda relación con la CV medida con el SF-36.

## 1.9 LA DISCAPACIDAD EN EL TRASTORNO BIPOLAR

Pocos estudios han analizado el grado de discapacidad asociada al TB. En comparación con personas con cualquier daño, aquellas con TB son más proclives a no poder trabajar (OR = 1,7; IC 95%: 1,3-2,1) tras controlar diversos factores de confusión como la edad, el sexo, la raza, la educación y el estado civil (Zwerling *et al.*, 2002).

Los pacientes con trastorno depresivo mayor ha encontrando sufren una gran afectación en el ámbito socio-laboral porque deben pasar más días en cama a causa de la enfermedad – lo que determina un mayor absentismo laboral –, presentan peor rendimiento en el trabajo y suponen un mayor coste sanitario (Lecrubier, 2001; Lépine, 2001). En el trastorno depresivo mayor, la presencia de síntomas al inicio de la evaluación y la duración de los episodios depresivos son los factores que predicen el que el paciente llegue a ser incapacitado por enfermedad (Rytsälä *et al.*, 2007). Después de controlar diferentes variables confusoras, la gravedad de la depresión es el predictor más importante de la discapacidad funcional, medida con el *Brief Disability Questionnaire* (Naismith *et al.*, 2007).

En el TB, la mayoría de los trabajos que han estudiado la discapacidad de esta enfermedad lo han hecho en el contexto de estudios epidemiológicos dirigidos a conocer la prevalencia real de esta enfermedad en la población general (ten Have *et al.*, 2000; Judd y Akiskal, 2003; Mitchell *et al.*, 2004; Morgan *et al.*, 2005). De ellos, la mayoría han usado medidas indirectas para medir la discapacidad como son días sin ir a trabajar (ten Have *et al.*, 2000; Mitchell *et al.*, 2004), días que han pasado en la cama (ten Have *et al.*, 2000), tasas de suicidio (Judd y Akiskal, 2003), el haber solicitado una incapacidad (Judd y Akiskal, 2003) o el acudir a los servicios médicos (Morgan *et al.*, 2005).

En otras ocasiones se han usado herramientas específicas para medir la calidad de vida, como es el SF-12 o SF-36, para estudiar la discapacidad (ten Have *et al.*, 2000; Mitchell *et al.*, 2004). En dos ocasiones se han usado medidas más específicas como el *Brief Disability Questionnaire* (Mitchell *et al.*, 2004) y el módulo de “*impairments and disabilities*” del *Diagnosis Interview for Psychosis* y el *Social and Occupational Functioning Assessment Scale* (Morgan *et al.*, 2005).

Sólo un trabajo, llevado a cabo en la India, ha estudiado el grado de discapacidad (en una muestra de 37 pacientes con TB, comparándolos con 37 sujetos sanos) usando un instrumento específico, el *Schedule Assessment of Psychiatric*

*Disability*, desarrollado específicamente para ese país; se encontró que la discapacidad de los pacientes está relacionada con la presencia de signos neurológicos menores (Goswani *et al.*, 2006).

Se ha observado que los pacientes con TB presentan mayor discapacidad que los controles sanos (ten Have *et al.*, 2000; Judd y Akiskal, 2003 y 2005; Mitchell *et al.*, 2004), e incluso que los pacientes con otros trastornos afectivos diferentes al TB (ten Have *et al.*, 2000; Mitchell *et al.*, 2004), pero mejor que la esquizofrenia (Morgan *et al.*, 2005).

En un trabajo reciente desarrollado en España no se encontraron diferencias entre las variables clínicas al comparar a los pacientes clasificados según el grado de funcionamiento (usando el *Global Assessment of Functioning*, GAF), aunque éste estudio sólo incluyó pacientes eutímicos; la variable que mejor predecía el funcionamiento psicosocial fue la memoria verbal (Martínez-Arán *et al.*, 2007).

Cabe resaltar el trabajo de Judd *et al.* (2005), por ser el único estudio longitudinal (con una media de 15 años de seguimiento), que concluye que la sintomatología depresiva se asocia a la discapacidad psicosocial tanto como la maniaca (y en ocasiones más). La sintomatología subdepresiva también se asocia a discapacidad; cuando los pacientes se encuentran eutímicos, el funcionamiento psicosocial es bueno pero no tanto como el de los controles sanos (Judd *et al.*, 2005).

La situación de discapacidad oscila entre los dos tercios (Goswani *et al.*, 2006) y un tercio (Morgan *et al.*, 2005), y se asocia a ser varón, soltero y no haber terminado los estudios secundarios (Morgan *et al.*, 2005).

Dentro de nuestro estudio deseamos conocer el grado de discapacidad de nuestros pacientes con TB, usando una herramienta específica. Para esta evaluación se han propuesto instrumentos adecuadamente fiables y válidos, desarrollados y validados para distintos trastornos y especialmente para trastornos de gran impacto funcional, como la fobia social (Hambrick, 2004). De ellos hemos elegido el *Sheehan Disability Inventory*, ya que existe una versión en castellano y ha sido validada en España, aunque fuera para pacientes con fobia social (Bobes *et al.*, 1999).

## **2.- OBJETIVOS**

1.- Describir, en una serie de pacientes diagnosticados de TB, sus variables sociodemográficas, las variables evolutivas de la enfermedad, la situación clínica actual del paciente, el grado de cumplimiento terapéutico, la conciencia de enfermedad, los hábitos de consumo, el grado de discapacidad y el apoyo social.

2.- Determinar cuáles de estas variables de la enfermedad, tras controlar por los potenciales factores de confusión, se asocian a una peor CV y a una mayor discapacidad.

### **3.- MÉTODO**

#### **3.1 SUJETOS DE ESTUDIO**

Para realizar nuestro estudio, nos propusimos recoger una muestra de pacientes diagnosticados de TB. Para ello, acudimos a la base de datos informatizada del Equipo de Salud Mental de Distrito (ESMD) de Jaén y observamos que incluía un total de 210 pacientes diagnosticados de TB.

Tras leer todas las historias clínicas y hablar con el psiquiatra responsable de cada caso, decidimos excluir a 38 pacientes porque no cumplían los criterios diagnósticos de TB. Fueron pacientes que en algún momento de su historia recibieron este diagnóstico, pero que la evolución posterior del cuadro demuestra que se trataba de otra enfermedad.

Hubo un total de 35 pacientes que no pudimos localizar. En 15 casos los pacientes habían cambiado de domicilio y no teníamos su teléfono actual. En otros 15 casos dejamos insistentemente mensajes en el contestador automático pero nunca nos respondieron. Cinco de ellos se habían ido a vivir a otra ciudad o país, lo que nos imposibilitaba entrevistarlos.

Cabe resaltar que este grupo de 35 pacientes no acudían regularmente a citas ambulatorias. Nos sorprende que, tras recibir un diagnóstico de TB, no acudieran al ESMD ni estuvieran medicados. Caben dos explicaciones: en algunos casos, que se trate de pacientes que posiblemente recibieran un diagnóstico erróneo de TB; en otros casos, que sean enfermos que han preferido continuar su seguimiento por psiquiatras privados y que, por un motivo u otro, no quieran volver a tener contacto con el ESMD.

Hubo 16 pacientes que se negaron a participar. En la mayoría de los casos se trataba de personas que vivían solas en algunos pueblos cercanos a la capital y para los que suponía un gran esfuerzo acudir a la ciudad para participar en un trabajo de investigación. Aunque intentamos hacer coincidir nuestra cita con la consulta ambulatoria, diversos problemas nos impidieron ver al paciente. En otros casos se trataba de gente que no quería ofrecer sus datos personales para investigaciones de ningún tipo o que se negaban a firmar el consentimiento informado.

Por último, se excluyeron otros pacientes por los siguientes motivos: cinco de ellos por retraso mental, uno por ser sordomudo, otro por padecer la enfermedad de



Parkinson (asociado a un deterioro cognitivo que impedía la entrevista), dos pacientes vivían en residencias de ancianos y no fuimos capaces de conseguir que algún responsable los trajera al ESMD y otros cuatro porque habían fallecido (dos de ellos por suicidio consumado: un varón y una mujer). Todos estos datos se resumen en la Tabla 2.

**TABLA 2. Recogida de la muestra**

Candidatos	N
Participantes	108
Pacientes mal diagnosticados	38
Pacientes no localizados	35
Se niegan a participar	16
Otros motivos	9
Fallecidos	4
<b>TOTAL</b>	<b>210</b>

Por tanto, la muestra final está compuesta por 108 pacientes diagnosticados de TB, en seguimiento ambulatorio por el ESMD. Todos los enfermos procedían del área que atiende el Complejo Hospitalario de Jaén, perteneciente al Servicio Andaluz de Salud.

La participación fue voluntaria, después de leer una descripción detallada de las características del estudio y firmar el consentimiento para su participación. Se obtuvo la información mediante entrevista realizada por el investigador. La recogida de datos tuvo lugar entre julio de 2004 y agosto de 2005.

Para participar en el estudio se requería cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- 1.- Diagnóstico de TB, según el DSM-IV.
- 2.- Edad de 18 años o más.
- 3.- Otorgar el consentimiento informado para ser incluido en el estudio.

La intención de nuestro estudio era incluir la muestra más amplia posible de pacientes que actualmente estuvieran acudiendo a citas regulares en el ESMD y tomaran la medicación. Queríamos saber qué variables evolutivas de la enfermedad se relacionaban con un mejor funcionamiento social, así como con una mejor calidad de vida.

Pretendíamos incluir pacientes que se encontraran no descompensados en el momento de la entrevista. Si en el momento de la evaluación el paciente sufría un episodio depresivo o maníaco, lo citábamos para otra ocasión. Aún así, hemos incluido unas escalas de evaluación clínica que nos permitiera cuantificar cómo es el estado clínico de los pacientes *aparentemente eutímicos*.

Criterios de exclusión:

- 1.- Edad inferior a 18 años.
- 2.- Retraso mental.
- 3.- Deterioro cognitivo o sensorial que imposibilite la entrevista.

### **3.1.1 Informe de la Comisión de Ética e Investigación sanitaria**

Para poder realizar este estudio, previamente se contó con el informe favorable de la Comisión de Ética e Investigación sanitaria del Complejo Hospitalario de Jaén, que aprobó el protocolo, con lo que se dio comienzo a la recogida de datos del estudio (Anexo 1).

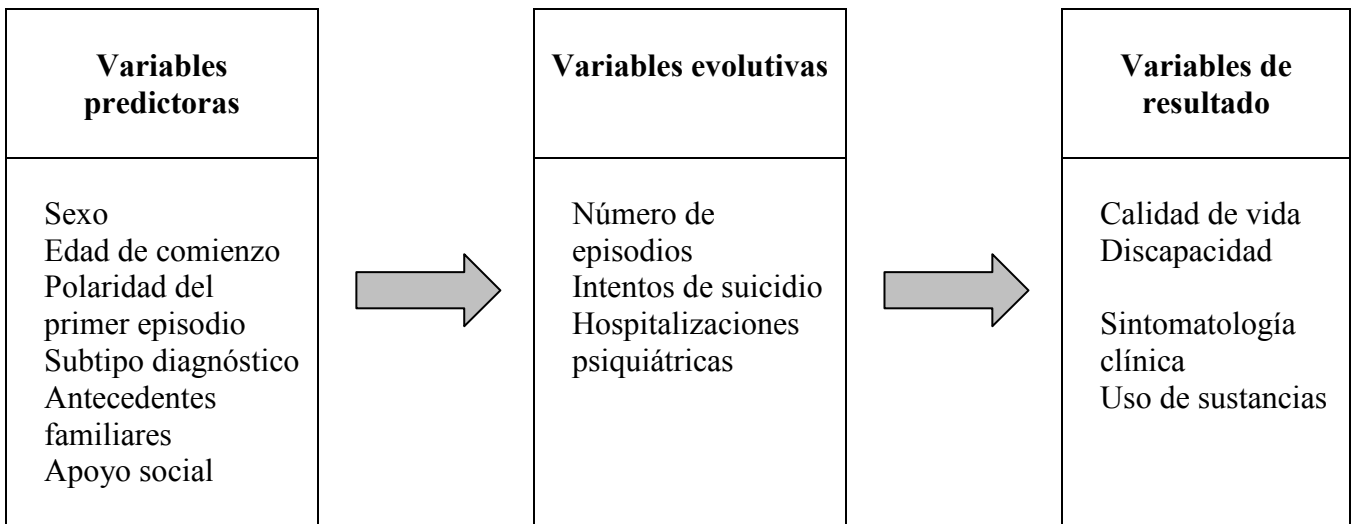
### **3.1.2 Consentimiento informado**

Todos los participantes del estudio firmaron una hoja de consentimiento informado, en la que se les explicaba la naturaleza y los objetivos del presente estudio (Anexo 2).

### 3.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El presente es un estudio transversal y longitudinal retrospectivo. Además de describir las características de los pacientes y de la evolución de su enfermedad, trata de averiguar las características asociadas a mala CV y a discapacidad.

Como estrategia analítica, hemos clasificado las variables en tres grupos, tal y cómo aparece en el cuadro que se muestra a continuación, en el que se distinguen variables predictoras, variables evolutivas y variables de resultado.



Para poder establecer una línea de corte que definiera la mala CV, se pudo contar con los datos del cuestionario SF-36 de una muestra de población general gracias a la colaboración con el Profesor Ayuso-Mateos, de la Universidad Autónoma de Madrid. Tomando como referencia el percentil 25 de una medida global de la CV física y mental, se comparó el grupo de pacientes con la población general y se pudieron identificar las variables asociadas a mala CV dentro de la muestra de pacientes.

También se identificaron las variables asociadas a discapacidad. En este caso, se utilizaron sucesivamente dos variables dependientes: 1) la variable pragmática de estar en situación de incapacidad laboral; y 2) la puntuación total en el cuestionario de discapacidad SDI.

El estudio de las otras variables de resultado (uso de sustancias y sintomatología clínica) queda fuera de los objetivos de esta Tesis.

### 3.3 INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN Y VARIABLES CONSIDERADAS

A continuación se detallan los instrumentos y la batería de escalas que hemos utilizado, así como las variables medidas con cada una de ellas. Para consultar las diferentes escalas y sus métodos de corrección, nos ha sido de gran utilidad el libro de Bobes *et al.* (2002).

#### 3.3.1 Cuestionario de información general y específica

Cuestionario elaborado por los investigadores, con el fin de evaluar las variables para las cuales no existe una escala preestablecida (Anexo 3).

En este apartado hemos recogido las variables sociodemográficas generales, los antecedentes familiares, según el método de la historia familiar (FH-RDC) (Andreasen *et al.*, 1977) y, por último, algunas variables de la evolución clínica de la enfermedad.

Por otro lado, se procuró separar el comienzo de cada uno de los acontecimientos. Siguiendo la bibliografía consultada y descrita en la Introducción, hemos dividido a los pacientes en dos grupos, según comience la enfermedad de manera precoz ( $\leq 20$  años) o tardía ( $>20$  años) (Goodwin y Jamison, 1990).

También se ha hecho especial hincapié en conocer otras variables evolutivas de gran interés para nuestro estudio, como son los intentos de suicidio, el número de hospitalizaciones y su duración total (en días, de todas ellas), número de recaídas totales (especificando si han sido fases depresivas o maníacas), estado clínico del paciente durante el último año, etc.

Resaltaremos que a la hora de contabilizar los episodios depresivos y maníacos, en el subgrupo de los maníacos se incluyeron los episodios hipomaníacos. Lo hemos hecho así porque según los criterios diagnósticos actuales, la única diferencia entre ambos es temporal, y hemos creído que muchos de los episodios hipomaníacos no han pasado a ser maníacos gracias a que el paciente ha solicitado ayuda y ha comenzado a tomar medicación.

Para recoger todos estos datos, además de entrevistar al paciente y a sus familiares más cercanos, (a ser posible el cuidador principal), se consultó su historia clínica y en los casos dudosos se habló con su terapeuta habitual.

### 3.3.2 Evaluación clínica

Para valorar cuál era el estado clínico del paciente en el momento de la evaluación hemos usado los siguientes instrumentos (Anexo 4):

La **Escala de Young para la Manía (YMRS)** (Young *et al.*, 1978): Consta de 11 ítems, que evalúan los síntomas de la manía. Éstos han de ser puntuados por el clínico basándose en el relato del paciente y en su propia observación.

La **Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS)** (Hamilton, 1960: La HDRS consta de 17 ítems, que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo. El marco de referencia temporal es el momento de la entrevista excepto para algunos ítems, como los de sueño que se exploran referidos a los dos días previos. Para cada ítem, la escala proporciona criterios de puntuación. Ha de ser aplicada por un clínico. Hemos usado la escala validada por Ramos-Brieva *et al.* (1986a y b).

Basados en los puntos de corte empleados por Sierra *et al.* (2005), hemos clasificado a los pacientes en eutímicos y no eutímicos. Los eutímicos fueron aquellos que puntuaron <7 en la YMRS y <10 en la HDRS. Esta clasificación se realizó antes de conocer las puntuaciones de los pacientes en otras escalas, como el SF-36.

Para evaluar la **conciencia de enfermedad**, hemos utilizado los ítems número 97 (ausencia de sentimiento de enfermedad), 98 (ausencia de conciencia de enfermedad) y 99 (rechazo del tratamiento) de la **escala AMDP** (Bobon, 1985).

### 3.3.3 Diagnóstico del TB

Para diagnosticar a un paciente de TB se hizo una revisión de su historia clínica y se tuvo en cuenta la opinión de su terapeuta habitual, además el diagnóstico se confirmó mediante una entrevista estructurada con el paciente (First *et al.*, 1994) según los criterios del DSM-IV (APA, 1995).

Para clasificar los subtipos diagnósticos se siguieron los Criterios Diagnósticos de Investigación (RDC) (Spitzer *et al.*, 1978) para dicha enfermedad. Se consideró:

**A.- Trastorno Bipolar tipo I:** Existe uno o más episodios maníacos o mixtos usualmente acompañados de un episodio depresivo mayor. Según los RDC, es el sujeto que alguna vez en su vida ha cumplido los criterios diagnósticos para trastorno maniaco

y para trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo menor o trastorno depresivo intermitente.

**B.- Trastorno Bipolar tipo II:** Existe uno o más episodios depresivos mayores acompañados de al menos un episodio hipomaniaco. Según los RDC, es el sujeto que alguna vez en su vida ha cumplido los criterios diagnósticos para trastorno hipomaniaco y para trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo menor o trastorno depresivo intermitente.

**C.- Trastorno Ciclotímico:** Se caracteriza por presentar durante un período de al menos 2 años numerosos síntomas hipomaniacos que no reúnen todos los criterios para diagnosticar un episodio maníaco y frecuentes períodos de síntomas depresivos no suficientes como para diagnosticar un episodio depresivo mayor.

Debemos añadir que actualmente numerosos autores postulan la existencia de un espectro bipolar que englobaría los casos que van desde manía, hipomanía y estados mixtos hasta el temperamento hipertímico, los episodios depresivos puros y los mixtos (Hirschfeld y Vornik, 2004). Nosotros no hemos tenido en cuenta la existencia de éste espectro y hemos preferido usar los criterios diagnósticos clásicos, pues a día de hoy está poco consolidado.

Además del diagnóstico del subtipo de TB que sufre el paciente, se recogieron los datos relativos a las enfermedades no psiquiátricas del paciente, pues nos parecía una variable importante a la hora de estudiar la CV relativa a la salud física.

### 3.3.4 Calidad de vida

Para evaluar la CV de estos pacientes, hemos empleado el **Cuestionario del Medical Outcome Study (MOS) sobre el Estado de Salud, Forma Corta (Short-Form, SF-36)** (Ware *et al.*, 1992; Ware, 1994), ya validado en España (Alonso *et al.*, 1995), pues es el instrumento más usado en el mundo para evaluar el nivel de CV relacionada con la salud (Ware *et al.*, 1993). Este test se desarrolló a partir de una batería de cuestionarios utilizados en el *Medical Outcome Study*. De entre todos los items, se seleccionó el menor número posible de conceptos que mantuvieran la validez del instrumento inicial. Detecta tanto estados positivos de salud como negativos y explora la salud física y la salud mental.

Es un cuestionario fácil y rápido de administrar (10-15 minutos); conceptualmente está basado en un modelo bidimensional de salud, física y mental. Puntuación de 0 (mínima CV) a 100 (máxima CV). Es una escala auto-aplicada y tiene 36

items agrupados en 8 subescalas: Funcionamiento físico, Rol físico, Dolor, Salud general, Vitalidad, Funcionamiento social, Rol emocional y Salud mental. Las cuatro primeras miden la salud física y las cuatro últimas la salud mental. Existe una pregunta, no incluida en estas ocho categorías, que explora los cambios experimentados en el estado de salud en el último año.

Nosotros hemos usado la versión española de Alonso *et al.* (1995) (Anexo 5). Se han publicado estudios previos de CV en el TB usando esta escala (Leidy *et al.*, 1998). Usando las fórmulas que se especifican en el manual del usuario de esta escala (Ware *et al.*, 1994), hemos calculado el *Physical Component Score* (PCS) y el *Mental Component Score* (MCS), que son los sumatorios globales.

En la muestra de la población general de Ayuso-Mateos *et al.* (1999), dichos cálculos dieron los siguientes resultados: para el PCS, media (DE) = 55,3 (6,5) y mediana = 57,1 (percentil 25 = 53,2 y percentil 75 = 59); para el MCS, media (DE) = 52,7 (7,2) y mediana = 54,5 (percentil 25 = 49,3 y percentil 75 = 59,8). Ni el PCS ni el MCS siguen una distribución normal en esta muestra.

### 3.3.5 Cumplimiento terapéutico

El cumplimiento terapéutico se define como el grado en que la conducta de una persona (en relación con la toma de la medicación, el seguimiento de dietas, o los cambios en el estilo de vida) coincide con las recomendaciones médicas o sanitarias (Haynes, 1976).

Siguiendo un artículo de Colom *et al.* (2000), se evaluó el cumplimiento terapéutico mediante una combinación de tres instrumentos: (1) una entrevista con el paciente centrada en el cumplimiento; (2) una entrevista con el cónyuge o los familiares de primer grado centrada en el cumplimiento; y (3) la determinación de las concentraciones plasmáticas de medicamentos estabilizadores durante los dos últimos años.

Siguiendo de esta estrategia, podemos considerar “buen cumplimiento” cuando los tres criterios coinciden en afirmarlo. El mal cumplimiento se concluye cuando ninguno de los tres criterios lo indica. Puede definirse un tercer tipo de cumplimiento – el cumplimiento “medio” o “parcial”– cuando dos de los criterios sugieren un buen cumplimiento y el tercero sugiere un cumplimiento escaso, o cuando dos de ellos indican un mal cumplimiento y el tercer criterio sugiere un buen cumplimiento e incluso si el propio paciente admite una interrupción parcial –o intermitente– de la medicación.



Pensamos que la combinación de los tres criterios es la mejor estrategia para evaluar el cumplimiento terapéutico en el TB (Anexo 6).

### 3.3.6 Cuestionario de hábitos de consumo

Para evaluar los hábitos de consumo de sustancias psicotropas (no medicamentos) hemos desarrollado nuestro propio cuestionario (Anexo 7).

#### a) Tabaco:

Los pacientes han sido clasificados en: quienes nunca han fumado, ex-fumadores y fumadores actuales. Para medir la dependencia nicotínica hemos usado el **Test de Fagerström para la Dependencia de la Nicotina (FTND)**; este test (Fagerström *et al.*, 1978; Heatherton *et al.*, 1991) sirve para evaluar la intensidad de la adicción nicotínica. Consta de seis preguntas, cada una de las cuales puntúa de forma diferente; la puntuación total (suma de las seis parciales) permite clasificar la dependencia a la nicotina en baja o alta según esté por debajo o por encima de la línea de corte de  $\geq 6$  (Fagerström *et al.*, 1989).

#### b) Alcohol:

Hemos interrogado al paciente acerca del consumo de alcohol a lo largo de la vida y actualmente. Para esto último hemos introducido el **Cuestionario CAGE** (Ewing *et al.*, 1984), que sirve para el diagnóstico precoz de problemas relacionados con el alcohol. Consta de cuatro items; tres de ellos exploran los aspectos subjetivos de la persona en relación con el consumo del alcohol, y el último explora aspectos relacionados con la abstinencia alcohólica. Los cuatro items son de respuesta dicotómica sí/no. Es un cuestionario auto-aplicado, que puede ser administrado por personal auxiliar previamente entrenado en su uso (Rodríguez-Martos *et al.*, 1986).

También se realizaron preguntas estructuradas acerca del consumo actual semanal de diversas bebidas alcohólicas (vino, cerveza y licores). Posteriormente convertimos sus respuestas en gramos de alcohol consumidos diariamente. En cuanto al consumo excesivo, tomando como referencia los trabajos de Vila Corcoles *et al.* (1993) se optó por establecer un punto de corte distinto para las mujeres que para los varones, siguiendo una relación 2:3. Se definió consumo excesivo de alcohol como el superior a los 30 g de alcohol diario en los varones y de 20 g en las mujeres.

**c) Cafeína:**

Además, hemos incluido una serie de preguntas para conocer cómo es el consumo de cafeína en nuestra muestra de pacientes; para ello interrogamos al paciente cuántas tazas de café y de té y cuántas latas de refrescos de cola toma cada semana. Para el cálculo de los miligramos de cafeína hemos usado la fórmula de Paton y Beer (2001): 100 mg por taza de café, 45 mg por taza de té y 30 mg por lata de refresco. Consideramos consumo elevado de cafeína >200 mg/día.

**d) Consumo de drogas ilegales:**

Por último, hemos explorado el consumo, a lo largo de la vida y actual, de sustancias ilegales: cannabis, opiáceos, cocaína, anfetaminas y éxtasis (Anexo 7)

**3.3.7 Funcionamiento psicosocial**

Dentro de este apartado, hemos procurado valorar cómo es el estado clínico global del paciente así como su nivel de funcionamiento. Para ello, hemos usado los siguientes instrumentos (Anexo 8):

La **Escala Autoaplicada de Adaptación Social (*Social Adaptation Self-evaluation Scale, SASS*)** (Bosc *et al.*, 1997), instrumento que fue diseñado para evaluar la conducta y el ajuste social de los pacientes con depresión. Tiene 21 items, que exploran las siguientes áreas: trabajo, familia, ocio, relaciones sociales y motivación/intereses. Hemos usado la versión española de Bobes *et al.* (1999).

La **Escala de Relaciones Sociales (SBS)** (Skantze *et al.*, 1992), que evalúa el nivel de contactos interpersonales en la vida del paciente.

El **Inventario de Discapacidad de Sheehan (*Sheehan Disability Inventory, SDI*)** (Sheehan *et al.*, 1996), que es un instrumento usado para evaluar el nivel de discapacidad de los pacientes psiquiátricos. En nuestro caso, es muy útil porque mide el apoyo social del paciente. Consta de cinco items, que se agrupan en tres escalas: Discapacidad, Estrés percibido y Apoyo social percibido. Nosotros hemos usado la escala hetero-aplicada en su versión en castellano (Bobes *et al.*, 1999).

La **Escala de Impresión Clínica Global (*Clinical Global Impression*)** (Guy, 1976), que es una escala descriptiva que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro y sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal (Bech, 1993). Esta escala ya ha sido usada por otros autores en el TB (Meaden *et al.*, 2000). En nuestro estudio ha sido hetero-aplicada.

### 3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos por los métodos anteriormente descritos fueron trasladados, debidamente codificados, a una base de datos. El análisis estadístico se realizó fundamentalmente mediante el programa estadístico informatizado SPSS para Windows, versión 14.0. Para otros análisis hemos recurrido a la herramienta Excel de Office.

Las variables dimensionales y las frecuencias fueron comparadas mediante técnicas paramétricas y no paramétricas. Para evitar el error de tipo I, cuando realizamos comparaciones múltiples establecimos la significación estadística en el análisis bivalente en una  $P < 0.01$ .

Los cálculos de tamaño muestral se han realizado por medio de los programas informáticos *Confidence Interval Analysis* (Borenstein y Cohen, 1988), para contraste de medias, y el *Statcalc* de *EpiInfo* 6.02, para la comparación de proporciones. Estos cálculos, tal y como se explica en el texto, tuvieron lugar al finalizar un primer estudio de piloto cuando la muestra era de tan sólo 26 pacientes.

#### 3.4.1 Estadística descriptiva

En una primera fase se realizó una estadística descriptiva básica. Para las variables continuas y las ordinales se calculó la media y la desviación estándar, así como la mediana y el percentil 25 y el percentil 75; y para las variables cualitativas la distribución de frecuencias.

#### 3.4.2 Estadística analítica

En una segunda fase se comprobó si las variables se ajustaban a una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov). Para comprobar la homogeneidad de varianzas, hemos realizado la prueba de la F de Snedecor o el test de Levene. Las variables paramétricas, con distribución normal y homogeneidad de varianzas, se compararon entre los grupos por medio de la  $t$  de Student.

Cuando seguían una distribución normal pero no había homogeneidad de varianzas, hemos utilizado el test de Welch; en caso de no cumplir ninguna de estas condiciones, hemos hecho los análisis por medio de la  $U$  de Mann-Whitney.

Cuando se establecieron comparaciones de las medias entre más de dos grupos, se recurrió al análisis de la varianza (ANOVA); cuando las variables no seguían una

distribución normal o no había homogeneidad de varianzas, hemos usado el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

La posible asociación entre variables cualitativas se estudió mediante el test de chi-cuadrado. Cuando alguno de los valores esperados era inferior a 5 se realizó el test exacto de Fisher. Cuando se estudió la relación entre dos variables cuantitativas se utilizó la correlación de Pearson; en el caso de que dichas variables cuantitativas no tuviera una asociación lineal o que alguna de ellas no siguiera una distribución normal se usó la correlación ordinal de Spearman.

En algunos casos, se estudió la relación de dos variables cuantitativas observando si el valor de una de ellas puede predecir el de otra usando modelos de regresión lineal simple (en el caso de un solo factor) o múltiple (cuando se han estudiado varias variables predictoras). Cuando la variable dependiente era cualitativa se recurrió a modelos de regresión logística.

Con el fin de analizar las variables asociadas a baja CV, basados en el percentil 25 de la población general (ver apartado 3.3.4), se estableció un punto de corte de <53 de la PCS para definir una baja CV respecto a la salud física; y un punto de corte de <50 de la MCS, para definir una baja CV respecto a la salud mental. Dichos puntos de corte fueron usados para definir la variable dependiente y así realizar los diversos análisis de regresión logística. Como variables independientes, introdujimos aquellas variables con una  $P < 0.01$  en el análisis bivariante o aquellas con una especial relevancia clínica (por ejemplo, tipo de TB); siempre ajustamos los análisis por sexo y edad. Primero analizamos la asociación entre una baja CV (tanto física como mental) con la condición de ser un paciente bipolar (versus ser un control, procedente de la población general). Y segundo, dentro de la muestra de pacientes con TB, analizamos la asociación de una baja CV con las variables clínicas y evolutivas de la enfermedad. Todos los modelos de regresión logística presentados fueron apropiados según la prueba de Hosmer Lemeshow (2000). La fuerza de la asociación entre las variables independientes y la CV fueron expresadas como *odds ratios* (ORs) con sus intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %).

Además, usando análisis de regresión lineal múltiple, evaluamos el efecto independiente de cada variable en la puntuación de PCS y de MCS. Los parámetros usados para estimar la fuerza de la asociación con ambas variables dependientes fueron los coeficientes de correlación parcial ( $r$  parcial) y el coeficiente de determinación ( $R^2$  ajustado).

## 4.- RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA

Nuestra muestra está compuesta por un total de 108 pacientes, 33 varones (31%) y 75 mujeres (69%). La mayoría de los pacientes eran adultos de mediana edad, casados por primera vez, procedentes de medio urbano, con un nivel educativo primario y convivientes con su propia familia. Éstas y otras características demográficas se presentan en la Tabla 3 (a y b).

**Tabla 3a. Características demográficas de 108 pacientes con TB**

Variables	<i>n</i>	%
Sexo		
Mujer	75	69
Varón	33	31
Educación		
Sin estudios o inferior a primaria	17	16
Primaria	44	41
Secundaria	28	26
Universitaria	19	17
Procedencia		
Urbano	65	60
Peri-urbano	11	10
Semi-urbano	3	3
Rural	29	27
Estado civil	65	60
Actualmente casado	43	40
Actualmente no casado		
Convivencia actual		
Con familia propia creada por el paciente	74	68
Con familia de origen, vive solo o en una residencia	34	32
Situación laboral		
Activo, estudiante o jubilado	52	48
Discapacitado o desempleado	56	52

**Tabla 3b. Características demográficas de 108 pacientes con TB**

<b>Variables</b>	<b><i>n</i></b>	<b><i>%</i></b>
Profesión ejercida		
Trabajo manual	33	31
Administrativo	17	16
Ama de casa	16	15
Agricultor	15	14
Auxiliar de enfermería	9	8
Funcionario	7	6
Empresario	5	5
Estudiante	3	3
Nunca ha trabajado	3	3

La variable profesión ejercida se codificó posteriormente a la recogida de datos; es decir, que procuramos establecer grupos homogéneos en función de las profesiones más frecuentes en nuestra muestra. Esta variable hace referencia al trabajo que los pacientes han realizado a lo largo de su vida laboral. Si nos fijamos en la variable situación laboral actual, observaremos que muchos de ellos no trabajan actualmente. Esta variable es la única en la que encontramos diferencias significativas, debido a la diversidad de profesiones ejercidas entre ambos sexos.

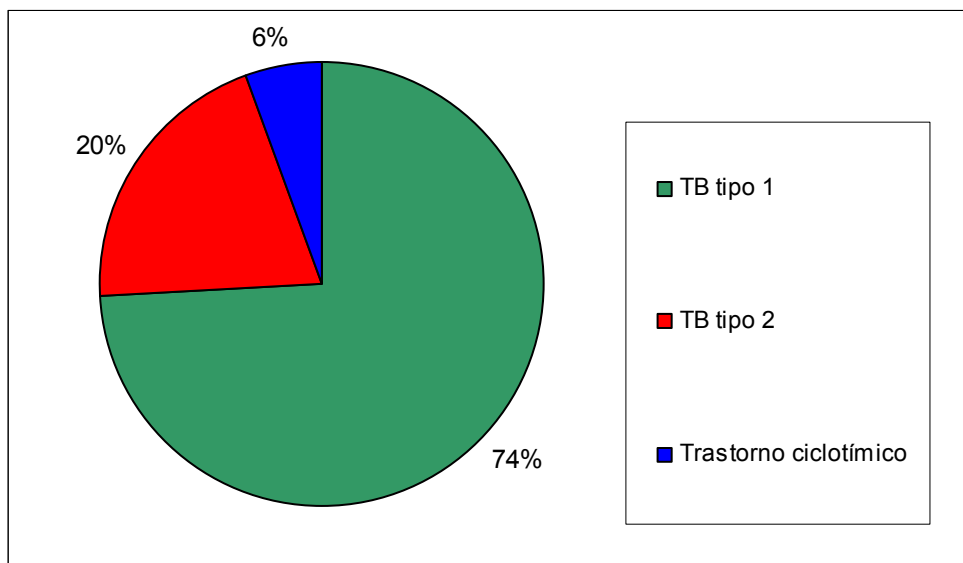
En el resto de las variables vemos que, pese a que la proporción de varones es muy inferior a la de mujeres, no hay diferencias de proporción en cuanto al sexo.

## 4.2 DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN CLÍNICA

Según los criterios de la RCD (Spitzer *et al.*, 1978), en nuestra muestra hay un predominio de pacientes con TB tipo I (74%) (Figura 5). En el momento de la evaluación, el 69,4% del total no presentaban sintomatología maniforme, según la Escala de Young, mientras que el 39% presentaba sintomatología depresiva, según la Escala de Hamilton; éstas y otras muchas variables clínicas y evolutivas se presentan en la Tabla 4.

A la hora de analizar las enfermedades no psiquiátricas concomitantes al paciente con TB, cabe resaltar que sólo hemos considerado como tal aquellas enfermedades de carácter crónico e invalidante.

**Figura 5. Diagnóstico de 108 pacientes con TB**



**Tabla 4. Variables clínicas en 108 pacientes con TB**

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Polaridad del primer episodio	81	75
Depresivo	27	25
Maniaco o mixto		
Historia de sintomatología psicótica		
No	63	62
Congruente con el estado de ánimo	28	27
No congruente con el estado de ánimo	11	11
Enfermedad no psiquiátrica actual		
Sí	53	49
No	55	51
Número de episodios maniacos (media=4.63; DE=4.82)		
1 – 2	32	30
3 – 9	67	62
≥10	9	8
Número de episodios depresivos (media=4.75; DE=3.82)		
0 – 2	22	20
3 – 9	77	71
≥10	9	8
Número total de episodios (media=10.36; DE=9.1)		
1 – 2	6	6
3 – 4	14	13
5 – 9	25	23
≥10	63	58
Número de hospitalizaciones (media=3.2; DE=4.9)		
Ninguna	35	32
1 – 2	37	35
3 – 9	25	23
≥10	11	10
Intentos de suicidio (media=0.7; DE=1.2)		
Ninguno	70	65
Uno	18	17
Dos o más	20	18
Puntuación en la Escala de Young (media=5.3; DE=6.2)		
Baja (<7)	75	69
Media o alta (≥7)	33	31
Puntuación en la Escala de Hamilton (media=7.9; DE=7.3)		
Menor de 10	66	61
10 o mayor	42	39
Eutimia (<7 en YMRS y <10 en HRSD)		
Sí	48	44
No	60	56



### **4.3 VARIABLES PREDICTORAS**

Se describen a continuación las características predictoras de la enfermedad para ver su posible asociación con otras variables predictoras y con las variables evolutivas.

#### **4.3.1 Comparación según sexo**

Entre las mujeres y los varones no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad de comienzo de la enfermedad, el subtipo diagnóstico, la polaridad del primer episodio, los antecedentes familiares de trastornos afectivos, el número de episodios totales (ni depresivos, ni maníacos), el antecedente de algún intento autolítico y el número de hospitalizaciones.

### 4.3.2 Edad de comienzo

La edad media de comienzo de los síntomas fue de 30,5 años, mientras que la edad media a la que el paciente fue diagnosticado de TB fue de 39 años. La media de años de evolución que el paciente llevaba enfermo fue de 17,7 años. Si consideramos los 20 años como punto de corte, un 30% de los pacientes tienen un comienzo precoz y un 70% lo tienen tardío (Tabla 5).

**Tabla 5. Variables de comienzo de la enfermedad de 108 pacientes con TB, por sexo**

Variables	Todos (n=108)		Mujeres (n=75)		Varones (n=33)		gl	t	P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE			
<b>Edad, años</b>	48.2	14.1	48.0	14.0	48.5	12.6	106	-0.17	0.87
<b>Edad de comienzo, años</b>	30.5	13.7	30.4	13.1	30.6	15.3	106	-0.10	0.92
<b>Edad de diagnóstico, años</b>	39.3	14.2	39.1	14.4	39.7	14.0	106	-0.17	0.87
<b>Retraso diagnóstico, años</b>	8.9	9.5	8.8	9.8	9.0	8.4	106	-0.12	0.81
<b>Duración de la enfermedad, años</b>	17.7	11.7	17.1	12.7	17.9	9.2	106	-0.10	0.92
	N	%	N	%	N	%	gl	$\chi^2$	P
<b>Edad de comienzo</b>									
≤ 20 años	32	30	19	25	13	39	1	2.17	0.14
> 20 años	76	70	56	75	20	61			
<b>Edad de diagnóstico</b>									
≤ 35 años	41	38	31	41	10	30	1	1.19	0.27
> 35 años	67	62	44	59	23	70			

Definimos el retraso diagnóstico como el número de años transcurridos desde que el paciente sufrió los primeros síntomas de la enfermedad hasta que fue diagnosticado de la misma. En nuestra muestra la edad de diagnóstico suele coincidir con la edad de tratamiento, por lo que no hemos recogido esa variable.

Los pacientes de comienzo precoz sólo se distinguen significativamente de los de comienzo tardío en cuanto al antecedente de hospitalización psiquiátrica (Tabla 6).

**Tabla 6. Algunas características asociadas a edad de comienzo precoz**

Variable	Comienzo precoz ( $\leq 20$ años) (n=32)	Comienzo tardío ( $> 20$ años) (n=76)	OR bivariada	IC 95%
Número de hospitalizaciones*				
Ninguno	8 (25%)	27 (36%)	1.0	
1-2	7 (22%)	30 (39%)	0.79	0.25–2.5
3 o más	17 (53%)	19 (25%)	3.1	1.1–8.4
Intentos de suicidio**				
Ninguno	17 (53%)	53 (70%)	1.0	
1 o más	15 (47%)	23 (30%)	2.1	0.87–4.7

\* $\chi^2 = 8.15$ ; gl = 2;  $P = 0.017$ .

\*\* $\chi^2 = 2.72$ ; gl = 1;  $P = 0.099$ .

Por otra parte, encontramos una correlación negativa y débil pero significativa entre la edad de comienzo de la enfermedad y el retraso diagnóstico ( $r = -0.31$ ;  $P = 0.001$ )

### 4.3.3 Subtipo diagnóstico (tipo I vs otros)

Los pacientes con TB tipo I, comparados con los tipo II o ciclotímicos, tuvieron con más frecuencia hospitalizaciones y con menor frecuencia un inicio de la enfermedad expresado en un episodio depresivo (Tabla 7).

**Tabla 7. Algunas características asociadas al subtipo diagnóstico.**

Variable	Trastorno bipolar tipo I (n=80)	Trastorno bipolar tipo II o ciclotímico (n=28)	OR bivariada	IC 95%
Número de hospitalizaciones*				
Ninguna	17 (21%)	18 (64%)	1.0	
1-2	29 (36%)	8 (29%)	3.8	1.4-10.7
3 o más	34 (43%)	2 (7%)	17.9	3.7-83.3
Polaridad del primer episodio**				
Depresivo	54 (67%)	27 (96%)	1.0	
Maniaco o mixto	26 (32%)	1 (4%)	13.0	1.7-101.0

\* $\chi^2 = 19.99$ ; gl = 2;  $P < 0.001$ .

\*\* $\chi^2 = 9.26$ ; gl = 1;  $P = 0.002$ .

#### 4.3.4 Polaridad del primer episodio

##### a) Datos del estudio piloto

Al realizar el trabajo de Suficiencia Investigadora, cuando nuestra muestra era de tan sólo 26 pacientes observamos que entre aquellos pacientes cuyo *primer episodio* fue depresivo, la proporción de quienes había cometido al menos un intento de suicidio (10/17) fue mayor que entre los que comenzaban con un episodio maniaco o mixto (2/9), de lo que resulta una OR de 5,0 (IC 95%: 0,78-31,6), pero la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa. Dada la importancia de la predicción de la conducta suicida, se procedió a hacer cálculos del tamaño muestral: para un error  $\alpha$  del 5% y una potencia estadística del 80%, para que esa OR llegara a ser estadísticamente significativa sería necesario incluir un total de 64 individuos (32 en cada grupo). En la Tabla 8 incluimos cuantos individuos sería necesario incluir según el error  $\alpha$  que estemos dispuestos a asumir y la potencia estadística que deseamos alcanzar. Para dichos cálculos, hemos usado el programa *Statcalc* de *EpiInfo* 6.02.

**Tabla 8. Cálculo de tamaño muestral**

Número de individuos necesarios		Error $\alpha$	Potencia estadística
Ep. Depresivo	Ep. Maniaco		
32	32	5%	80%
46	46	1%	80%
65	65	0.1%	80%
41	41	5%	90%
49	49	5%	95%
66	66	5%	99%

##### b) Datos de la muestra final

Una vez que completamos la muestra con los 108 pacientes actuales, realizamos nuevos análisis, pero no se confirmó la tendencia que habíamos observado en el estudio piloto. No se encontró asociación entre la polaridad del primer episodio y la intencionalidad autolítica.

Por otra parte, los pacientes con un primer episodio maniaco o mixto tuvieron un número mayor de hospitalizaciones ( $4,1 \pm 4,9$ ) que los que comenzaron con un episodio depresivo ( $2,9 \pm 4,5$ ) ( $\chi^2 = 4,4$ ;  $gl = 1$ ;  $P = 0,035$ ).

Además se encontró que entre los pacientes con un primer episodio depresivo hubo una proporción mayor de pacientes que presentaban cuatro o más episodios depresivos (74%, 60/81) que aquellos con un primer episodio maniaco o mixtos: (48%, 13/27) ( $\chi^2 = 6,2$ ;  $P = 0,013$ ). No encontramos diferencias significativas en el número total de episodios ni en el número de episodios maníacos.

#### 4.4 VARIABLES EVOLUTIVAS

Antes de analizar por separado cada una de las variables evolutivas del TB, se calcularon diversas correlaciones para explorar cuál era el grado de asociación entre estas variables. Los resultados se resumen en la Tabla 9.

**Tabla 9. Matriz de correlaciones entre las variables evolutivas**

Variables	Número de hospitalizaciones	Número total de episodios	Número de episodios maniacos o mixtos	Número de episodios depresivos
Número de intentos de suicidio	<u>0,32</u>	0,05	-0,03	0,12
Número de hospitalizaciones		<u>0,38</u>	<u>0,57</u>	0,17
Número total de episodios			<u>0,76</u>	<u>0,80</u>
Número de episodios maniacos o mixtos				<u>0,34</u>
Número de episodios depresivos				

Nota: Se subrayan las correlaciones que alcanzan una significación estadística  $P < 0.01$

Cómo se puede observar, las correlaciones más importantes aparecen entre el número de hospitalizaciones y el número total de episodios (especialmente maníacos o mixtos) y con el número de intentos de suicidio. También es de destacar la correlación entre el número de episodios maniacos o mixtos y el de episodios depresivos.

##### 4.4.1 Número de episodios

La variable número total de episodios se ha considerado una variable evolutiva y se realizaron diversos análisis para estudiar la asociación de esta variable con las variables predictoras de la enfermedad.

En análisis bivalente se encontró una correlación, débil pero significativa, entre el número total de episodios y el retraso diagnóstico ( $r=0,26$ ;  $P=0,02$ ).

También se realizaron análisis multivariante de regresión logística dicotomizando la variable número total de episodios en dos categorías, la de quienes desarrollaron entre uno y nueve episodios y la de quienes tuvieron diez o más. Se encontró que las variables asociadas significativamente con una mayor recurrencia de la enfermedad (diez o más episodios) fueron la edad actual de los pacientes y el comienzo precoz de la enfermedad (Tabla 10).

Tabla 10. Regresión logística de factores asociados a una mayor recurrencia de la enfermedad (diez o más episodios)

Variables	n	%	Odds ratio bivariante	IC 95%	$\chi^2$ de Pearson	gl	P	Odds ratio ajustada	IC 95%	$\chi^2$ de Wald	gl	P
Sexo					0.02	1	0.89			2.07	1	0.15
Varón	22/33	67	1.0					1.0				
Mujer	51/75	68	0.94	(0.4–2.5)				1.9	(0.78–4.7)			
Edad					5.54	2	0.06			8.41	2	0.015
Temprana (<36)	8/18	44	1.0					1.0				
Mediana (36-55)	43/61	70	3.0	(1.0–8.8)	4.12	1	0.042	6.5	(1.8–24.3)	7.86	1	0.005
Tardía (>55)	22/29	75	3.9	(1.1–13.8)	4.7	1	0.029	7.9	(1.7–36.5)	7.03	1	0.008
Edad de comienzo					6.21	1	0.013			4.83	1	0.028
>20 años	48/76	63	1.0					1.0				
≤20 años	25/32	78	3.1	(1.2–7.6)				3.6	(1.1–11.1)			

Nota: Para la regresión logística, el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow mostró que el modelo era apropiado ( $\chi^2=2.41$ ; gl=6;  $P=0.88$ ). En la regresión logística por el procedimiento de atrás condicional se introdujeron inicialmente las variables polaridad del primer episodio, dependencia nicotínica, diagnóstico en dos categorías y haber sufrido sintomatología psicótica, aunque no entraron en el modelo final.



También se realizaron otros análisis de regresión logística poniendo el punto de corte en una recurrencia inferior (haber sufrido cinco o más episodios) usando el mismo procedimiento e introduciendo las mismas variables. Se encontraron resultados muy similares. Tan sólo las variables edad y edad de comienzo estuvieron asociadas a la mayor recurrencia de la enfermedad.

#### 4.4.2 Hospitalización psiquiátrica

Tal y como resumíamos en la Tabla 14, el 67,6% de los pacientes de nuestra muestra han estado hospitalizados alguna vez. La media de hospitalizaciones fue de 3,2 veces (DE=4,9).

La única variable asociada al antecedente de hospitalización psiquiátrica fue el subtipo de diagnóstico bipolar tipo I (vs tipo II o ciclotímico), con una OR=5,5 (IC 95%: 2,0-15,0). Este hallazgo se obtuvo mediante la regresión logística por el procedimiento de atrás condicional; en el primer paso, también se incluyeron las variables sexo, edad, comienzo precoz de la enfermedad, polaridad del primer episodio y haber sufrido sintomatología psicótica, pero estas variables no fueron estadísticamente significativas. El test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow mostró que el modelo era apropiado ( $\chi^2 = 3,24$ ; gl = 7;  $P = 0,86$ ).

#### 4.4.3 Intento de suicidio

La prevalencia de intento suicidio en nuestra muestra fue de 35,2%; y la media de intentos, de 0,7 (DE=1,2). No conocemos cuál será la incidencia de suicidio consumado, pero podemos decir que, al revisar las historias de los pacientes candidatos a ser incluidos, encontramos que dos de ellos habían muerto por suicidio.

Los pacientes con algún intento de suicidio tenían más años de evolución que aquellos que nunca han realizado un intento: 21,7 años  $\pm 10,8$  vs 15,6  $\pm 11,6$  ( $t$  de Student = 2,68;  $P = 0,009$ ).

Entre los pacientes que habían intentado suicidarse se observó una mayor proporción de pacientes que habían sido hospitalizados: 82% (31/38) vs 18% (7/38) ( $\chi^2 = 5,2$ ; gl = 1;  $P = 0,022$ ). El número total de hospitalizaciones también había sido mayor en los primeros que en los segundos: 5,24  $\pm 6,5$  vs 2,04  $\pm 3,2$ , ( $\chi^2$  de Mann-Whitney = 9,95; gl = 1;  $P = 0,002$ ).

También se encontró correlación, débil pero significativa, entre el número de intentos de suicidio y el retraso diagnóstico ( $r = 0,27$ ;  $P = 0,004$ ).

Sin embargo, al realizar análisis multivariante mediante regresión logística, por el procedimiento atrás condicional, no obtuvimos ninguna variable predictora que se asociara de manera significativa con el antecedente de algún intento de suicidio.

#### 4.4.4 Causa de las recaídas

Se le ha preguntado al paciente sobre cuál era el motivo por el que sufría un episodio de su enfermedad. Evidentemente la respuesta es subjetiva, pero queríamos conocer cuál es su opinión, por qué creen que empeoran.

Las opiniones de los pacientes eran muy dispares. Posteriormente a la encuesta hemos codificado las respuestas de los pacientes según las opiniones más frecuentes. Cabe resaltar que, siempre que el paciente opinaba que su episodio fue secundario a fármacos, se refería a casos de manía secundaria al uso de antidepresivos. Estos resultados se resumen en la Tabla 11.

**Tabla 11. Opinión de los pacientes acerca de la causa de la recaída**

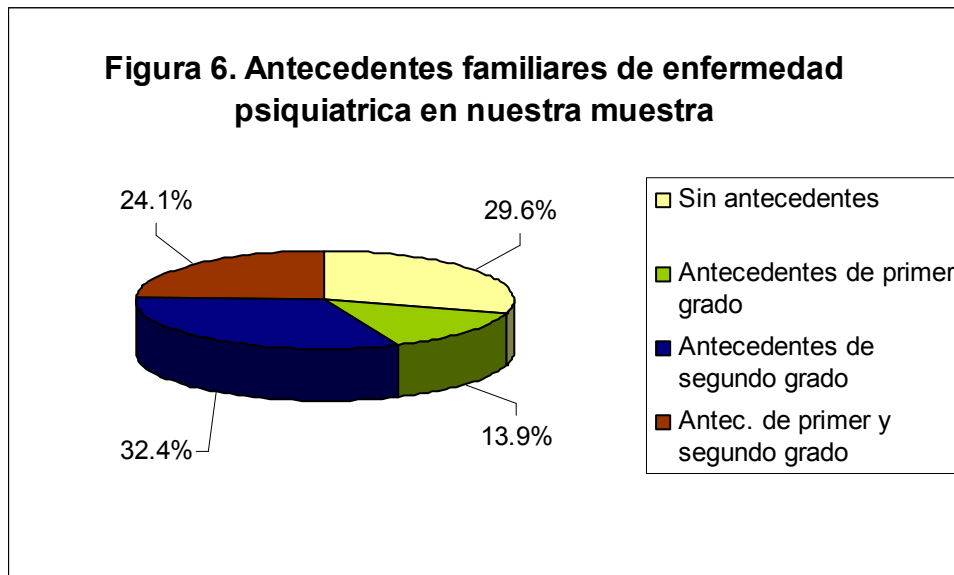
Motivo de la recaída	N	%
No lo sabe (Genética...)	34	31,5
Acontecimientos de la vida	23	21,3
Problemas familiares	22	20,4
Cambios estacionales	11	10,2
Consumo de sustancias	5	4,6
Cambios estacionales y AV	8	7,4
2º a fármacos (Manía)	3	2,8
2º a fármacos y AV	2	1,9

\* Acontecimientos de la vida (AV)

Cabe pensar que tener problemas familiares es un subtipo de acontecimiento de la vida (AV), pero en la muestra hemos querido separarlo porque muchos pacientes señalaban que los problemas en casa eran los únicos que predecían una recaída de su enfermedad.

#### 4.5 ANTECEDENTES FAMILIARES

La mayoría de los participantes de nuestra muestra tenían antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica (70,4%), de todos ellos lo más frecuente es que los antecedentes fueran de segundo grado (32,4%). Estos datos se presentan en la figura 6.



Para realizar los análisis estadísticos hemos preferido agrupar los antecedentes familiares en sólo dos grupos tal y cómo se recoge en la tabla 12.

**Tabla 12. Antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica**

Antecedentes familiares	N	%
Con antecedentes	76	70
Sin antecedentes	32	30

No encontramos ninguna diferencia entre aquellos pacientes que tienen antecedentes en ninguna variable ni clínica, ni evolutiva de la enfermedad. Tampoco se encontraron diferencias en la CV ni en la discapacidad.

## 4.6 PLAN TERAPÉUTICO Y GRADO DE CUMPLIMIENTO

### 4.6.1 Tipo de tratamiento farmacológico

A continuación presentamos los hallazgos referidos al tipo de tratamiento seguido por nuestros pacientes y el grado de cumplimiento.

#### a) Tratamiento farmacológico

Quizás lo más importante sea ver la gran dificultad que hemos encontrado para poder establecer grupos comparativos homogéneos dadas las grandes diferencias que hemos visto entre las diversas medicaciones que toman los pacientes. En la Tabla 13 se resumen los tratamientos farmacológicos de los pacientes.

**Tabla 13. Tratamiento farmacológico en 108 pacientes con TB**

Medicación	N	%
Ninguna	5	5
Estabilizador del humor	92	85
Antipsicótico	48	44
Antidepresivo	40	37
Ansiolítico	57	53

**b) Efectos secundarios de la medicación**

Nos parece interesante añadir un resumen de los porcentajes y el tipo de efectos secundarios que los pacientes declaran sin indagación específica (Tabla 14).

**Tabla 14. Efectos secundarios de la medicación**

Tipo de efectos secundarios	N*	%
Ninguno	57	56
Fatiga o somnolencia	15	15
Sequedad de boca	6	6
Aumento de peso	6	6
Disfunción sexual	6	6
Diarrea	3	3
Efectos extrapiramidales	2	2
Alteraciones cognitivas	1	1
Temblor	1	1
Dolor cólico	1	1
Acné	1	1
Dolor de estomago	1	1
Estreñimiento	1	1
Temblor de reposo	1	1

\* La N es de 102 pues en 6 casos no se recogió esta información

Creemos que esta tabla es interesante pues nos muestra que el 57% de los pacientes no presentan ningún tipo de efecto secundario pese a tomar la medicación (como veremos a continuación, nuestra muestra presenta un alto grado de cumplimiento).

#### 4.6.2 Grado de cumplimiento terapéutico

En la Tabla 15 se resumen los porcentajes de grado de tratamiento farmacológico en nuestra muestra de pacientes.

**Tabla 15. Grado de cumplimiento terapéutico**

Variables	Todos (n=108)		Mujeres (n=75)		Varones (n=33)		$\chi^2$ (gl=1)	P
	N	%	N	%	N	%		
Buena	90	83	64	85	26	79	0.72	0.70
Parcial	10	9	6	8	4	12		
Mala	8	7	5	7	3	9		

El 82,4% tenían un buen grado de cumplimiento terapéutico mientras que el 16,7% no seguían el tratamiento correctamente, pues no cumplían alguno de los criterios de los anteriormente expuestos (en el apartado de Método, punto 3.3.5).

Entre los motivos por los cuales los pacientes no tomaron la medicación, tenemos 5 casos (4,6%) que no lo tomaron por olvido; otros 5 casos (4,6%) que dejaron su tratamiento debido fundamentalmente a los efectos secundarios de dichos fármacos; y 3 casos (2,8%), por mejoría subjetiva.

## 4.7 CONSUMO DE SUSTANCIAS

### 4.7.1 Resultados del estudio piloto

Cuando la muestra era de tan sólo 26 pacientes, encontramos los siguientes datos en cuanto al consumo de sustancias: el 35% (9/26) consumían cafeína con regularidad, mientras que el 65% (17/26) habían sido fumadores diarios alguna vez, de los cuales 4 (15%) no fumaban en la actualidad (ex-fumadores) y el 50% restante (13/26) eran fumadores diarios. De este último grupo, un 58% (7/12) tenían una alta dependencia nicotínica (medida con el FTND, puntuación  $\geq 6$ ).

Quienes fumaban actualmente a diario eran más jóvenes que los no fumadores (mediana e IIQ): 40 (35-43) vs 61 (47-69) (en la prueba *U* de Mann-Whitney,  $P=0,01$ ; tamaño del efecto=1,43); su edad de comienzo de los síntomas fue anterior: 28 (17-38) vs 44 (36-60) (en la prueba *U* de Mann-Whitney,  $P=0,002$ ; tamaño del efecto=1,19); y tuvieron un número de episodios (hipertímicos o depresivos) no significativamente distintos: 5 (4-16) vs 4.5 (3,5-7) (en la prueba *U* de Mann-Whitney,  $P=0,32$ ).

En este tercer caso, en el que se trata de comprobar si en el grupo de fumadores hay un mayor número de episodios que entre los no fumadores, la diferencia no es estadísticamente significativa, por lo que realizamos un cálculo de tamaño muestral con el programa informático *Confidence Interval Analysis* (Borenstein y Cohen, 1988). Los resultados se presentan en la Tabla 16.

**Tabla 16. Cálculo del tamaño muestral**

Número de individuos necesarios		Error $\alpha$	Potencia estadística
Fumadores	No fumadores		
36	36	5%	80%
41	41	5%	85%
48	48	5%	90%
59	59	5%	95%

#### 4.7.2 Resultados de la muestra final

En cuanto a los resultados de la muestra final, los resumimos en la Tabla 17 (a y b). Presentamos datos básicos de la prevalencia del consumo de sustancias en nuestra muestra, junto con otras variables cuantitativas de interés.

**Tabla 17a. Consumo de sustancias en 108 pacientes con TB**

Variables	Todos (n=108)		Mujeres (n=75)		Varones (n=33)		$\chi^2$	gl	P
	N	%	N	%	N	%			
<b>Cafeína</b>							1,20	2	0,55
No toma	57	53	42	56	15	45			
Consumo bajo	35	32	22	29	13	39			
Consumo alto (>200 mg/día)	16	15	11	15	5	15			
<b>Tabaco</b>							<b>14,63</b>	1	<b>0,000</b>
Nunca fumador diario	46	43	41	55	5	15	<b>5,08</b>	1	<b>0,025</b>
Alguna vez fumador diario	62	57	34	45	28	84			
Ex-fumadores	14	13	6	8	8	24			
Fumadores actuales	48	44	28	37	20	60			
<b>Test de Fagerström en fumadores</b>							0,022	1	0,88
FTND $\geq$ 6	27	56	16	57	11	55			
FTND < 6	21	44	12	43	9	45			
<b>Alcohol</b>							<b>8,86</b>	2	<b>0,012</b>
No bebe	82	76	63	84	19	58			
Bebedor no excesivo	21	19	10	13	11	33			
Bebedor excesivo*	5	5	2	3	3	9			
<b>CAGE</b>							<b>7,12</b>	1	<b>0,008</b>
CAGE $\geq$ 2	15	14	6	8	9	27			
CAGE < 2	93	86	69	92	24	73			
<b>Tabaco y alcohol</b>							<b>8,03</b>	3	<b>0,045</b>
Ni fumador ni bebedor excesivo	60	56	47	63	13	39			
Fumador pero no bebedor excesivo	43	40	26	35	17	51			
Bebedor pero no fumador	1	1	1	1	0	0			
Fumador y bebedor excesivo	4	4	1	1	3	9			
<b>Drogas</b>									
Consumo de drogas alguna vez	12	11	6	8	6	18	2,40	1	0,12
Consumo habitual de drogas	4	4	3	4	1	3	0,06	1	0,81
<b>Tipo de drogas ilegales, alguna vez</b>									
Cannabis	11	10	6	8	5	15	1,28	1	0,26
Cocaína	5	5	2	3	3	9	2,14	1	0,14
Opiáceos	2	2	1	1	1	3	0,36	1	0,55
Otras drogas	5	5	2	3	3	9	2,14	1	0,14

\*Definimos bebedor excesivo como mujeres que consumen más de 20 gramos al día o varones que consumen más de 30 (Vila-Corcoles *et al.*, 1993).



En esta tabla vemos cómo entre los pacientes que han sido fumadores diarios y que lo son actualmente hay una mayor proporción de varones que de mujeres, con diferencia estadísticamente muy significativa. También encontramos que hay una proporción significativamente mayor de bebedores entre los varones que entre las mujeres.

**Tabla 17b. Consumo de tóxicos en 108 pacientes con TB**

Variables	Todos (n=108)		Mujeres (n=75)		Varones (n=33)		t	gl	P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE			
<b>Cafeína (mg/día)</b>	(n=52) 144,0	127,5	(n=34) 133,2	96,5	(n=18) 164,7	173,3	-0,84	50	0,40
<b>Alcohol (g/día)</b>	(n=26) 16,62	12,76	(n=12) 11,18	11,07	(n=14) 21,28	12,6	<b>-2,15</b>	24	<b>0,041</b>
<b>Alcohol (g/kg de peso/día)</b>	(n=25) 0,21	0,15	(n=12) 0,15	0,14	(n=13) 0,26	0,15	-2,01	23	0,056
<b>Edad del primer cigarrillo, años</b>	(n=66) 17,17	6,31	(n=39) 17,6	7,3	(n=27) 16,6	4,6	0,65	64	0,52
<b>Edad a la que se hizo fumador diario, años</b>	(n=62) 20,34	7,68	(n=34) 21,6	9,2	(n=28) 18,9	5,0	1,40	60	0,17
<b>Edad del primer consumo de drogas, años</b>	(n=12) 18,33	3,98	(n=6) 19,2	4,75	(n=6) 17,5	3,3	0,71	10	0,50
<b>Edad del consumo habitual de drogas, años</b>	(n=7) 22	8,96	(n=4) 25,75	10,7	(n=3) 17	1,7	1,37	5	0,23

Cómo se ve en esta última tabla, en nuestra muestra de 108 pacientes encontramos los siguientes datos en cuanto al consumo de sustancias: el 48% (52/108) consumían cafeína con regularidad, mientras que el 57% (62/108) habían sido fumadores diarios alguna vez, de los cuales 14 (13%) no fumaban en la actualidad (ex fumadores) y el 44% restante (48/108) eran fumadores diarios. De este último grupo, más del 50% (27/48) tiene alta dependencia nicotínica (FTND, puntuación  $\geq 6$ ).

Otro hallazgo interesante es que hay una diferencia estadísticamente significativa entre varones y mujeres en cuanto al consumo diario de alcohol; los varones consumen más miligramos diarios de alcohol que las mujeres (21,28 vs 11,28).

## 4.8 CALIDAD DE VIDA

En nuestra muestra hemos valorado la calidad de vida con el Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud (*Short-Form*, SF-36). Cada una de cuyas subescalas da una puntuación que va de 0 a 100, entendiéndose como 0 (mínima calidad de vida posible) y 100 (máxima calidad de vida posible). También hemos calculado los dos sumatorios globales, el físico (PCS) y el mental (MCS).

### 4.8.1 Diferencias de sexo y edad en las subescalas y las medidas globales del SF-36

Antes de realizar los análisis relacionados con la CV, decidimos estudiar si había diferencias de sexo y edad respecto a las subescalas y medidas globales del SF-36. Al estudiar estas diferencias obtuvimos que la proporción de mujeres dentro del grupo de pacientes BP fue mayor que en la muestra de la población general (69% vs 49%;  $\chi^2=16,30$ ;  $gl=1$ ;  $P<0,001$ ) y además su edad fue mayor ( $48\pm 14$  vs  $40\pm 13$ ;  $t=6.48$ ;  $gl=1316$ ;  $P<0,001$ ); por este motivo, posteriormente en los análisis de regresión logística ajustamos por estas dos variables demográficas (Tablas 19 y 20).

Dentro de la población general, hubo algunas diferencias respecto al sexo en la medida global de la CV mental (MCS) y en dos subescalas del SF-36 –dolor y salud mental–, en las que las mujeres puntuaron menos que los varones (todos los valores  $P$  fueron  $<0.01$ ). Dentro de los pacientes bipolares, no hubo diferencias significativas respecto al sexo.

La edad mostró algunas correlaciones significativas con algunas medidas de CV física, tanto en la población general como en los pacientes bipolares. En ambos grupos, la edad tuvo una correlación general con la medida global de CV física (PCS) ( $r = -0.20$  en la población general y  $r = -0.40$  en los pacientes con TB, ambas con  $P < 0.01$ ) y con la subescala de funcionamiento físico ( $r = -0.27$  y  $r = -0.55$  respectivamente, ambas con  $P < 0.01$ ). Además, la edad mostró una correlación significativa con la subescala de percepción de la salud general ( $r = -0.17$ ;  $P < 0.01$ ) en la población general y con la subescala de limitaciones referidas al rol físico ( $r = -0.32$ ;  $P < 0.01$ ) en el grupo de pacientes.

#### 4.8.2 La calidad de vida de los pacientes con trastorno bipolar en comparación con la población general

Hemos comparado las medias de las puntuaciones obtenidas en las ocho subescalas de la SF-36 de nuestra muestra con las del grupo control de 1210 de sujetos de la población general (Ayuso-Mateos *et al.*, 1999), para ellos se hizo la prueba de la *U* de Mann Whitney. Los resultados se presentan en la Tabla 18.

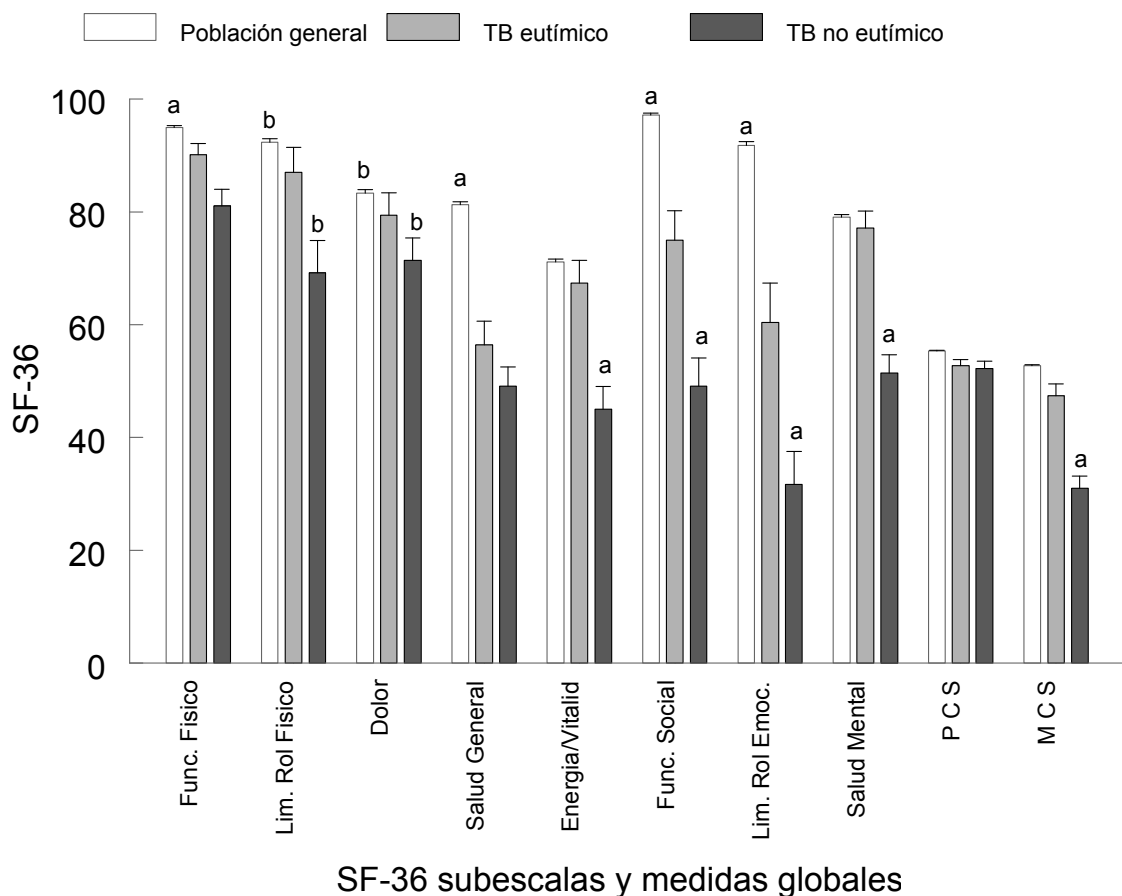
**Tabla 18. Comparación de las subescalas del SF-36 y de las medidas globales entre 108 pacientes con TB y una muestra de la población general (n=1210)**

Variables (media $\pm$ DE)	Trastorno Bipolar (n=108)	Población General (n=1210)	<i>P</i> de la <i>U</i> de Mann-Whitney (gl = 1)	Tamaño del efecto (d')
Subescalas SF-36				
Funcionamiento físico	85,05 ( $\pm$ 20,05)	94,42 ( $\pm$ 12,82)	0,049	0,73
Rol físico	77,08 ( $\pm$ 39,88)	91,13 ( $\pm$ 25,76)	0,036	0,55
Dolor	74,99 ( $\pm$ 29,43)	82,35 ( $\pm$ 24,82)	0,138	0,30
Salud General	52,36 ( $\pm$ 28,19)	80,00 ( $\pm$ 18,89)	0,164	1,46
Vitalidad	54,95 ( $\pm$ 31,67)	69,99 ( $\pm$ 18,45)	<0,001	1,07
Funcionamiento social	60,65 ( $\pm$ 39,73)	96,03 ( $\pm$ 14,12)	0,001	1,36
Rol emocional	44,44 ( $\pm$ 48,24)	90,19 ( $\pm$ 26,03)	0,001	1,76
Salud mental	62,85 ( $\pm$ 27,01)	77,72 ( $\pm$ 17,32)	<0,001	0,86
Medidas globales				
<i>Physical component score</i> (PCS)	52,43 ( $\pm$ 9,07)	55,33 ( $\pm$ 6,52)	0,970	0,44
<i>Mental component score</i> (MCS)	38,30 ( $\pm$ 18)	52,73 ( $\pm$ 7,17)	<0,001	2,01

Podemos observar cómo los pacientes bipolares puntuaron significativamente menos que la población general en todas las subescalas y las medidas globales del SF-36; los tamaños del efecto fueron especialmente altas para el MCS y la subescala de limitaciones asociadas a problemas emocionales.

Además, en la figura 7, presentamos la comparación de los pacientes bipolares eutímicos (n=48) y no eutímicos (n=60) con la muestra de la población general. En esta figura se muestra cómo la puntuación de los pacientes eutímicos fue intermedia, en general, entre la población general y los pacientes no eutímicos.

**Figura 7. Puntuaciones (media  $\pm$  EEM) en las subescalas del SF-36 y las medidas globales de pacientes bipolares eutímicos (n=48) y no eutímicos (n=60) y una muestra de la población general (n=1210)**



Nota: PCS, Physical Component Score; MCS, Mental Component Score.

<sup>a</sup> Diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0.01$ ) con los otros dos grupos.

<sup>b</sup> Diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0.01$ ) con el otro grupo.

Por último, basándonos en los puntos de corte descritos en el apartado de Método definimos una baja CV física como PCS  $< 53$  y una baja CV mental como MCS  $< 50$ . Por medio de regresión logística, comprobamos si la condición de ser paciente con TB se asoció o no a baja CV. Los resultados se presentan en las Tablas 19 y 20. Encontramos que, independientemente del sexo y la edad, la condición de ser paciente estuvo significativamente asociada con una baja CV. Además, una baja CV física estuvo estadísticamente asociada con la edad; y una baja CV mental estuvo asociada con el estado no eutímico del paciente y el sexo femenino.

**Tabla 19. Regresión logística de factores asociados a una baja calidad de vida física (PCS <53) en 108 pacientes con TB y en la población general**

Variables	n	%	Odds ratio bivariante	IC 95%	$\chi^2$ de Pearson	gl	P	Odds ratio Ajustada	IC 95%	$\chi^2$ de Wald	gl	P
Grupo					62.42	2	<0.001			37.98	2	<0.001
Población general	172/1210	14	1.0					1.0				
Pacientes BP eutímicos	19/48	40	4.0	(2.2–7.2)	23.07	1	<0.001	3.5	(1.9–6.5)	16.25	1	<0.001
Pacientes BP no-eutímicos	28/60	47	5.3	(3.1–9.0)	45.37	1	<0.001	4.0	(2.3–7.0)	25.09	1	<0.001
Sexo					6.84	1	0.009			2.94	1	0.086
Varón	90/648	14	1.0					1.0				
Mujer	129/670	19	1.5	(1.1–2.0)				1.3	(0.97–1.8)			
Edad					33.29	2	<0.001			21.85	2	<0.001
Temprana (<36)	53/512	10	1.0					1.0				
Mediana (36-55)	110/603	18	1.93	(1.4–2.8)	13.81	1	<0.001	1.7	(1.2–2.5)	8.89	1	0.003
Tardía (>55)	56/203	28	3.30	(2.2–5.0)	33.42	1	<0.001	2.8	(1.8–4.3)	21.56	1	<0.001

Para la regresión logística, por el procedimiento de introducir, el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow mostró que el modelo logístico era apropiado ( $\chi^2=1,78$ ; gl=4;  $P=0,78$ ). Cuando comparamos a los pacientes eutímicos con los no eutímicos, controlando por sexo y edad, obtuvimos una OR=0,93 (IC 95%: 0,40–2,2) (Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow:  $\chi^2=1,30$ ; gl=6;  $P=0,97$ ).

**Tabla 20. Regresión logística de factores asociados a una baja calidad de vida mental (MCS <50) en 108 pacientes con TB y en la población general**

Variables	n	%	Odds ratio bivariante	IC 95%	$\chi^2$ de Pearson	gl	P	Odds ratio Ajustada	IC 95%	$\chi^2$ de Wald	gl	P
Grupo					72.71	2	<0.001			50.65	2	<0.001
Población general	328/1210	27	1.0					1.0				
Pacientes BP eutímicos	22/48	46	2.28	(1.27–4.07)	8.06	1	0.005	2.2	(1.2–4.0)	7.01	1	0.008
Pacientes BP no-eutímicos	46/60	77	8.85	(4.78–16.39)	67.58	1	<0.001	8.5	(4.6–15.7)	45.53	1	<0.001
Sexo					12.74	1	<0.001			7.18	1	0.007
Varón	165/648	26	1.0					1.0				
Mujer	231/670	34	1.5	(1.2–2.0)				1.4	(1.1–1.8)			
Edad					1.79	2	0.41			1.31	2	0.52
Temprana (<36)	151/512	30	1.0					1.0				
Mediana (36-55)	176/603	29	0.99	(0.76–1.3)	0.01	1	0.91	0.86	(0.66–1.1)	1.18	1	0.28
Tardía (>55)	69/203	34	1.2	(0.87–1.7)	1.38	1	0.24	0.98	(0.68–1.4)	0.01	1	0.93

Para la regresión logística, por el procedimiento de introducir, el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow mostró que el modelo logístico era apropiado ( $\chi^2=0,38$ ; gl=5;  $P=0,99$ ). Cuando comparamos a los pacientes eutímicos con los no eutímicos, controlando por sexo y edad, obtuvimos una OR=3,9 (IC 95%: 1,6–9,1) (Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow:  $\chi^2=3,92$ ; gl=6;  $P=0,6$ ).

### 4.8.3 Variables asociadas a la calidad de vida física en el grupo de pacientes con trastorno bipolar

A continuación, dentro de la muestra de pacientes con TB, analizamos qué variables de las estudiadas se asociaron con una baja CV físico (PCS). Según el punto de corte del PCS, que quedó fijado en <53, hemos construido una tabla para mostrar cómo se distribuían las variables sociodemográficas (Tabla 21).

**Tabla 21. Variables Socio-demográficas y evolutivas de 108 pacientes con TB, según el componente físico de la calidad de vida (PCS<53)**

Variables	Todos (n=108)		Bajo PCS (n=47)		Alto PCS (n=61)		$\chi^2$ (gl=1)	P	OR bivariada (IC 95%)
	n	%	n	%	n	%			
Sexo							2,52	0,11	
Mujer	74	68	36	49	38	51			1,0 (ref.)
Varón	34	32	11	32	23	68			2,0 (0,85 – 4,6)
Educación							0,14	0,71	
Universitaria	19	18	9	47	10	53			1,0 (ref.)
No universitaria	89	82	38	43	51	57			1,2 (0,45 – 3,3)
Estado civil							7,08	0,008	
Casados	65	60	35	54	30	46			1,0 (ref.)
No casados	43	40	12	28	31	72			0,33 (0,14 – 0,76)
Discapacitado o desempleado							0,40	0,53	
No	52	48	21	40	31	60			1,0 (ref.)
Sí	56	52	26	46	30	54			1,3 (0,6 – 2,7)
Tipo de Trastorno Bipolar							0,27	0,60	
Bipolar I	80	74	44	55	36	45			1,0 (ref.)
Bipolar II o ciclotímico	28	26	17	61	11	39			0,79 (0,33 – 1,9)
Polaridad del primer episodio							0,61	0,43	
Depresivo	81	75	37	46	44	54			1,0 (ref.)
Otro	27	25	10	37	17	63			1,43 (0,59 – 3,5)
Edad de comienzo precoz							8,67	0,003	
No (edad >20 años)	76	70	40	53	36	47			1,0 (ref.)
Si (edad ≤ 20 años)	32	30	7	22	25	78			4,0 (1,5 – 10,3)
Hospitalización							0,01	0,92	
No	35	32	15	43	20	57			1,0 (ref.)
Sí	73	68	32	44	41	56			0,96 (0,43 – 2,2)
Intentos de suicidio							0,05	0,82	
No	38	35	31	44	39	56			1,0 (ref.)
Sí	70	65	16	42	22	58			0,91 (0,41 – 2,0)

Tabla 21. (continuación)

Variables	Todos (n=108)		Bajo PCS (n=47)		Alto PCS (n=61)		$\chi^2$ (gl=1)	P	OR bivariada (IC 95%)
	n	%	n	%	n	%			
Cumplimiento terapéutico							0,008	0,93	
Buena	90	83	39	43	51	57			1,0 (ref.)
Parcial o pobre	18	17	8	44	10	56			0,96 (0,35 – 2,6)
Puntuación en la Escala de Young							0,04	0,83	
Baja (<7)	77	71	34	44	43	56			1,0 (ref.)
Mediana o alta ( $\geq 7$ )	31	29	13	42	18	58			0,91 (0,39 – 2,1)
Puntuación en la Escala de Hamilton									
Baja (<8)	47	43	17	36	30	64			1,0 (ref.)
Mediana (8 a 14)	43	40	19	44	24	56	0,60	0,44	1,4 (0,6 – 3,3)
Alta (>14)	18	17	11	61	7	39	3,30	0,069	2,8 (0,91 – 8,5)
Puntuación en la Escala de Hamilton							1,17	0,28	
Menor de 10	66	61	26	39	40	61			1,0 (ref.)
10 o mayor	42	39	21	50	21	50			1,5 (0,70 – 3,4)

	Todos (n=108)		Bajo PCS (n=47)		Alto PCS (n=61)		t	gl	P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE			
Edad, años	48,2	14,1	54,0	13,1	43,7	13,3	-4,00	106	0,000
Edad de comienzo, años	30,5	13,7	34,9	14,6	27,1	12,1	-3,04	106	0,003
Edad de diagnóstico, años	39,3	14,2	44,3	14,5	35,3	12,3	-3,38	103	0,001
Retraso diagnóstico, años	8,9	9,5	9,4	10,6	8,3	8,5	-0,48	103	0,63
Número de episodios	10,4	9,1	10,2	6,5	10,4	10,6	0,09	75	0,93
Número de episodios maníacos	4,6	4,8	5,3	5,8	4,1	3,9	-1,00	70	0,32
Número de episodios depresivos	4,8	3,8	4,9	3,5	4,6	4,1	-0,40	69	0,69
Número de Hospitalizaciones	3,2	4,9	3,0	5,0	3,3	4,8	0,31	106	0,76
Número de intentos de suicidio	0,7	1,2	0,6	1,3	0,7	1,1	0,29	106	0,77
Duración de la enfermedad, años	17,7	11,7	19,1	12,7	16,7	10,7	-1,08	106	0,28
Puntuación en la Escala de Young	5,3	6,2	5,3	6,4	5,3	6,1	-0,02	106	0,99
Puntuación en la Escala de Hamilton	7,9	7,2	9,9	8,5	6,3	5,6	-2,61	106	0,01



Posteriormente realizamos diversos análisis estadísticos que quedan recogidos a continuación. En el análisis bivariante, una baja CV física estuvo significativamente asociado con el estado civil (estar casado), la edad (ser mayor de 36 años) y la edad de inicio de la enfermedad (tardía). En los análisis de regresión logística, (Tabla 22) la baja CV física estuvo significativamente asociada sólo con dos factores: la edad (ser mayor de 55 años) y estar casado.

Posteriormente pareció apropiado estudiar si había interacción entre el sexo y el estado civil; cuando ésta fue introducida en el modelo, el sexo, el estado civil y la interacción entre ambos no fueron estadísticamente significativas (ver nota al pie de la Tabla 22). Sólo entre las mujeres, aquellas que están actualmente casadas presentan una baja CV física en una proporción mayor que aquellas que no lo están [60% (26/43) vs 31% (10/32);  $\chi^2=6,27$ ;  $gl=1$ ,  $P=0,012$ ].

Además, es de señalar que una baja CV física fue más frecuente entre los pacientes con una enfermedad no psiquiátrica [55% (29/53)] que en aquellos sin ella [33% (18/55)]; estas frecuencias fueron significativamente diferentes en el análisis bivariante [ $\chi^2=5,31$ ;  $gl=1$ ;  $P=0,021$ ; OR=2,5 (IC 95%: 1,1–5,4)], pero no en el multivariante y por ese motivo dicha variable fue excluida del modelo. Sin embargo, la edad de inicio de la enfermedad, el subtipo de TB, la puntuación en la YMRS y la HDRS no estuvieron significativamente asociadas con una baja CV física, pero dada la relevancia clínica de las mismas se mantuvieron en el modelo.

Tabla 22. Regresión logística de factores asociados a una baja CV física (PCS &lt; 53) en 108 pacientes con TB

Variables	n	%	Odds ratio bivariante	IC 95%	$\chi^2$ de Pearson	gl	P	Odds ratio ajustada	IC 95%	$\chi^2$ de Wald	gl	P
Sexo					2.01	1	0.16			2.91	1	0.088
Varón	11/33	33	1.0					1.0				
Mujer	36/75	48	1.8	(0.79–4.3)				2.4	(0.88–6.0)			
Edad					13.42	2	0.001			5.12	2	0.077
Temprana (<36)	2/18	11	1.0					1.0				
Mediana (36-55)	26/61	43	5.9	(1.3–28.1)	6.03	1	0.014	3.4	(0.61–18.5)	1.93	1	0.16
Tardía (>55)	19/29	66	15.2	(2.9–77.7)	13.30	1	<0.001	7.4	(1.2–46.9)	4.55	1	0.033
Estado civil					7.08	1	0.008			5.30	1	0.021
No casado	12/43	28	1.0					1.0				
Casado	35/65	54	3.0	(1.3–6.9)				3.3	(1.2–9.2)			
Tipo de TB					0.28	1	0.60			1.87	1	0.17
Tipo I	36/80	45	1.0					1.0				
Tipo II o ciclotímico	11/28	39	0.79	(0.33–1.9)				0.47	(0.16–1.4)			
Edad de comienzo					8.67	1	0.003			1.90	1	0.17
>20 años	40/76	53	1.0					1.0				
≤20 años	7/32	22	0.25	(0.10–0.65)				0.46	(0.15–1.4)			
Puntuación en YMRS					0.04	1	0.83			1.04	1	0.31
Baja (< 7)	34/77	44	1.0					1.0				
Media o alta (≥ 7)	13/31	42	0.91	(0.39–2.1)				0.59	(0.21 – 1.6)			
Puntuación en HDRS					3.31	2	0.19			2.73	2	0.26
Baja (< 8)	17/47	36	1.0					1.0				
Media (8–14)	19/43	44	1.4	(0.60–3.3)	0.60	1	0.44	0.99	(0.36–2.7)	0.00	1	0.98
Alta (> 14)	11/18	61	2.8	(0.91–8.5)	3.30	1	0.069	2.8	(0.76–10.1)	2.39	1	0.12

Nota: Para la regresión logística, por el procedimiento de introducir, el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow mostró que el modelo era apropiado ( $\chi^2=8,68$ ; gl=7;  $P=0,28$ ). Cuando la interacción sexo y estado civil fue introducida en el modelo, Sexo ( $P=0,66$ ), Estado civil ( $P=0,46$ ) y su interacción no fueron significativas ( $P=0,63$ ); el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow mostró que el modelo logístico era apropiado ( $\chi^2=6,49$ ; gl=8;  $P=0,59$ ).

En el análisis de regresión lineal múltiple (Tabla 23), la puntuación de CV física (PCS) mostró una correlación parcial estadísticamente significativa con la edad y con la puntuación en la HDRS. El número de episodios, la edad de inicio de la enfermedad, la puntuación en la escala de apoyo social, el estado civil, el nivel educativo, el número de hospitalizaciones y el número de intentos de suicidio no estuvieron significativamente asociados con la puntuación en CV física y por ese motivo se excluyeron del modelo. Este modelo explica el 23 % de la varianza del PCS, lo que supone un resultado modesto para las ciencias de la conducta.

**Tabla 23. Regresión lineal múltiple de factores asociados con la medida global física (PCS) en 108 pacientes con TB**

<b>Variables</b>	<b>Coefficiente de regresión estandarizado (<math>\beta</math>)</b>	<b>Coefficiente de correlación parcial</b>	<b><math>t_{exp}</math></b>	<b><math>P</math></b>
Sexo (mujer)	0,13	0,15	1,52	0,13
Edad (años)	-0,34	-0,36	-3,86	<0,001
Convivencia actual (su propia familia)	0,17	0,19	1,91	0,059
Puntuación en la Escala de Young	0,16	0,18	1,86	0,065
Puntuación en la Escala de Hamilton	-0,21	-0,23	-2,35	0,021

Coefficiente de determinación ( $R^2$  ajustada)=0,23;  $F=7,39$ ,  $gl=5, 102$ ;  $P < 0,001$

#### **4.8.4 Variables asociadas a la calidad de vida mental en el grupo de pacientes con trastorno bipolar**

A continuación, dentro de la muestra de pacientes con TB, analizamos qué variables de las estudiadas se asoció con una baja CV mental (MCS). Tal y como explicamos anteriormente, el punto de corte quedó establecido en  $<50$ . En la Tabla 24 se presenta la distribución de las variables sociodemográficas y clínicas según este punto de corte.

**Tabla 24. Variables socio-demográficas y evolutivas de 108 pacientes con TB, según el componente mental de la calidad de vida (MCS <50)**

Variables	Todos (n=108)		Bajo MCS (n=68)		Alto MCS (n=40)		$\chi^2$ (gl=1)	P	OR bivariada (IC 95%)
	n	%	n	%	n	%			
Sexo							0,06	0,80	
Mujer	75	65	46	62	28	38			1,0 (ref.)
Varón	33	31	22	65	12	35			0,90 (0,38 – 2,1)
Educación							0,29	0,59	
Universitarios	19	18	13	68	6	32			1,0 (ref.)
No universitarios	89	82	55	62	34	38			1,3 (0,46 – 3,9)
Estado civil							1,42	0,23	
Casados	65	60	38	58	27	42			1,0 (ref.)
No casados	43	40	30	70	13	30			1,6 (0,72 – 3,7)
Discapacitado o desempleado							1,19	0,27	
No	52	48	30	58	22	42			1,0 (ref.)
Sí	56	52	38	68	18	32			1,5 (0,71 – 3,4)
Tipo de Trastorno Bipolar							1,16	0,28	
Bipolar I	80	74	48	60	32	40			1,0 (ref.)
Bipola II o ciclotímico	28	26	20	71	8	29			1,7 (0,65 – 4,2)
Polaridad del primer episodio							<0,001	1,00	
Depresivo	81	75	51	63	30	37			1,0 (ref.)
Otro	27	25	17	63	10	37			1,0 (0,41 – 2,5)
Edad de comienzo precoz							2,82	0,09	
No (edad >20 años)	76	70	44	58	32	42			1,0 (ref.)
Sí (edad ≤ 20 años)	32	30	24	75	8	25			0,46 (0,18 – 1,1)
Hospitalización							2,85	0,09	
No	35	32	26	74	9	26			1,0 (ref.)
Sí	73	68	42	57	31	42			2,1 (0,88 – 5,2)
Intento de suicidio							0,20	0,65	
No	38	35	25	66	13	34			1,0 (ref.)
Sí	70	65	43	61	27	39			1,2 (0,53 – 2,8)

Tabla 24 (continuación)

Variables	Todos (n=108)		Bajo MCS (n=68)		Alto MCS (n=40)		$\chi^2$ (gl=1)	P	OR bivariada (IC 95%)
	n	%	n	%	n	%			
Cumplimiento terapéutico							2,03	0,15	
Buena	90	83	54	60	36	40			1,0 (ref.)
Parcial o pobre	18	17	14	78	4	22			0,43 (0,13 – 1,4)
Puntuación en la Escala de Young							0,92	0,34	
Baja (<7)	75	69	45	60	30	40			1,0 (ref.)
Mediana o alta ( $\geq 7$ )	33	31	23	70	10	30			1,5 (0,64 – 3,7)
Puntuación en la Escala de Hamilton									
Baja (<8)	47	43	18	26	29	74			1,0 (ref.)
Mediana (8 a 14)	43	40	33	77	10	33	13,52	<0,001	5,3 (2,1 – 13,3)
Alta (>14)	18	17	17	94	1	6	16,51	<0,001	27,4 (3,3 – 223,8)
Puntuación Escala de Hamilton							15,25	<0,001	
Menor de 10	66	61	32	48	34	52			1,0 (ref.)
10 o mayor	42	39	36	86	6	14			6,4 (2,4 – 17,2)

	Todos (n=108)		Bajo MCS (n=68)		Alto MCS (n=40)		t	gl	P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE			
Edad, años	48,2	14,1	49,5	14,3	46,0	13,6	-1,23	106	0,22
Edad de comienzo, años	30,5	13,7	31,1	14,4	29,4	12,6	-0,59	106	0,60
Edad de diagnóstico, años	39,3	14,2	40,7	14,3	36,9	13,8	-1,35	103	0,18
Retraso diagnóstico, años	8,9	9,5	9,8	10,3	7,3	7,9	-1,27	103	0,21
Número de episodios	10,4	9,1	11,2	10,3	9	6,5	-1,02	75	0,31
Número de episodios maníacos	4,6	4,8	4,4	5,1	5	4,4	0,54	70	0,59
Número de episodios depresivos	4,8	3,8	4,9	3,8	4,5	4,0	-0,35	69	0,72
Número de Hospitalizaciones	3,2	4,9	3,5	5,5	2,7	3,4	-0,81	106	0,42
Número de intentos de suicidio	0,7	1,2	0,7	1,3	0,6	1,0	-0,51	106	0,61
Duración de la enfermedad, años	17,7	11,7	18,4	12,3	16,6	10,6	-0,79	106	0,43
Puntuación en la Escala de Young	5,3	6,2	6,0	6,5	4,1	5,5	-1,57	106	0,12
Puntuación en la Escala de Hamilton	7,9	7,2	10,3	7,6	3,7	4,1	-5,86	106	<0,001

Posteriormente realizamos una serie de análisis estadísticos para ver qué predictores se relacionaban con un MCS <50 (Tabla 25). En el análisis bivalente, una baja CV mental estuvo significativamente asociada con un bajo apoyo social, una alta puntuación en la HDRS y una alta dependencia a la nicotina. En el análisis de regresión logística, la baja CV mental se mostró significativamente asociada a la edad (ser mayor de 55 años), edad de comienzo precoz de la enfermedad ( $\leq 20$  años) y una alta puntuación en la escala HDRS, mientras que el apoyo social mostró un efecto protector.

Sólo dos variables relacionadas con el consumo de sustancias (alta dependencia de la nicotina y haber abusado de una sustancia ilegal a lo largo de la vida) se mostraron significativamente asociadas a baja CV mental, por lo que ambas se incluyeron en los análisis de regresión logística. Al incluirlas en el modelo, la primera se mantuvo significativa y la segunda se acercó al límite de la significación estadística.

El nivel educativo y el estado civil no estuvieron significativamente asociados con una baja CV mental, por lo que fueron retirados del modelo.

Tabla 25. Regresión logística de factores asociados a una baja CV mental (MCS &lt; 50) en 108 pacientes con TB

Variables	n	(%)	Odds ratio bivariante	IC 95%	$\chi^2$ de Pearson	gl	P	Odds ratio ajustada	IC 95%	$\chi^2$ de Wald	Gl	P
Sexo					0.01	1	0.92			0.51	1	0.48
Varón	21/33	64	1.0					1.0				
Mujer	47/75	63	1.0	(0.45–2.4)				1.6	(0.46–5.2)			
Edad					2.90	2	0.24			7.05	2	0.029
Temprana (<36)	10/18	56	1.0					1.0				
Mediana (36-55)	36/61	59	1.2	(0.40–3.3)	0.07	1	0.79	1.8	(0.28–11.8)	0.38	1	0.54
Tardía (>55)	22/29	76	2.5	(0.71–8.9)	2.11	1	0.15	9.8	(1.1–85.7)	4.28	1	0.039
Apoyo social					13.93	2	0.001			4.76	2	0.092
Bajo (<31)	30/35	86	1.0					1.0				
Mediano (31-39)	23/38	61	0.26	(0.08–0.81)	5.81	1	0.016	0.30	(0.07–1.3)	2.61	1	0.11
Alto (>39)	15/35	43	0.13	(0.04–0.40)	14.0	1	<0.001	0.21	(0.05–0.87)	4.60	1	0.032
Tipo de TB					1.16	1	0.28			4.46	1	0.035
Tipo I	48/80	60	1.0					1.0				
Tipo II o ciclotímico	20/28	71	1.7	(0.66–4.2)				4.5	(1.1–18.2)			
Edad de comienzo					2.83	1	0.093			4.73	1	0.030
>20 años	44/76	58	1.0					1.0				
≤20 años	24/32	75	2.2	(0.87–5.5)				5.2	(1.2–22.7)			
Historia de sint. psicóticos					1.35	1	0.25			2.94	1	0.086
No	44/68	59	1.0					1.0				
Sí	28/40	70	1.6	(0.71–3.7)				2.9	(0.86–9.5)			
Puntuación en YMRS					0.43	1	0.51			0.32	1	0.57
Baja (< 7)	47/77	61	1.0					1.0				
Mediana o alta (≥ 7)	21/31	68	1.3	(0.56–3.2)				1.4	(0.41–5.1)			
Puntuación en HDRS					23.41	2	<0.001			7.94	2	0.019
Baja (< 8)	18/47	38	1.0					1.0				
Mediana (8–14)	33/43	77	5.3	(2.1–13.3)	13.52	1	<0.001	5.0	(1.4–17.2)	6.36	1	0.012
Alta (> 14)	17/18	94	27.4	(3.3–223.8)	16.51	1	<0.001	9.7	(0.91–113.0)	3.55	1	0.059
FTND (puntuación total)					7.62	1	0.006			4.23	1	0.040
<6	45/81	56	1.0					1.0				
≥6	23/27	85	4.60	(1.5–14.5)				5.1	(1.1–24.4)			
Abuso de drogas a lo largo de la vida					4.77	1	0.029			2.96	1	0.085
No	96/108	89	1.0					1.0				
Sí	12/108	11	7.5	(0.93–62.5)				13.7	(0.69–272.3)			

Nota: Para la regresión logística, por el procedimiento de introducir, el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow mostró que el modelo logístico era apropiado ( $\chi^2=1,93$ ; gl=8;  $P=0,98$ ). FTND, Fagerström Test for Nicotine Dependence (el grupo <6 incluye a los no fumadores).



En el análisis de regresión lineal múltiple (Tabla 26), encontramos que la puntuación en la CV mental (MCS) se incrementó con la puntuación de la SASS (apoyo social) y disminuyó en función de la duración de la enfermedad (medida en años), la puntuación en la YMRS y el HDRS. Las variables edad de comienzo de la enfermedad y duración de la enfermedad mantienen colinealidad ( $r = -0,39$ ;  $P < 0,001$ ), por lo que sólo la segunda fue introducida en el modelo.

El estado civil, el nivel educativo, el número de hospitalizaciones y el número de intentos de suicidio no estuvieron asociados significativamente con la MCS y se retiraron del modelo. Este modelo explica el 59% de la varianza del MCS, lo que supone un resultado alto en las ciencias del comportamiento.

**Tabla 26. Regresión lineal múltiple de factores asociados con la medida global mental (MCS) en 108 pacientes con TB**

VARIABLES	Coefficiente de regresión estandarizado ( $\beta$ )	Coefficiente de correlación parcial	$t_{exp}$	$P$
Sexo (mujer)	-0,10	-0,16	-1,36	0,18
Edad (años)	0,15	0,20	1,66	0,10
Convivencia actual (su propia familia)	-0,15	-0,22	-1,88	0,064
Puntuación SASS (apoyo social)	0,23	0,31	2,72	0,008
Número de episodios totales	0,15	0,20	1,67	0,10
Duración de la enfermedad, en años	-0,30	-0,36	-3,21	0,002
Puntuación en la Escala de Young	-0,23	-0,32	-2,74	0,008
Puntuación en la Escala de Hamilton	-0,61	-0,66	-7,27	<0,001

Coefficiente de determinación ( $R^2$  ajustada)=0,59;  $F=14,42$ ;  $gl = 8, 68$ ;  $P < 0,001$

#### 4.8.5 Índice de Masa Corporal y calidad de vida

De acuerdo a las definiciones propuestas por el National Heart, Lung and Blood Institute (1998) y la Organización Mundial de la Salud (1997), hemos hecho la división del IMC en cuatro grupos, cuya distribución se muestra en la Tabla 27.

**Tabla 27. Distribución del IMC en 108 pacientes con TB**

Variables	Todos (n=108)		Mujeres (n=75)		Varones (n=33)		$\chi^2$ (gl = 3)	P
	N	%	N	%	N	%		
<b>Índice de Masa Corporal</b>							5,52	0,14
Bajo peso (IMC < 20 kg/m <sup>2</sup> )	3	3	3	4,4	0	0		
Peso normal (IMC: 20-24.9 kg/m <sup>2</sup> )	26	24	22	29	4	12		
Sobrepeso (IMC: 25-29.9 kg/m <sup>2</sup> )	42	39	28	37	14	44		
Obesidad (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> )	36	34	22	29	14	44		

Al realizar un ANOVA, no se encontraron diferencias significativas entre los cuatro niveles de IMC, en las diferentes subescalas del SF-36 ni en diversas variables de funcionamiento global.

#### 4.9 APOYO SOCIAL

Para medir el apoyo social hemos usado dos escalas, la SASS y la SBS. La SBS se divide en diversos niveles que van de mayor a menor nivel de relación con los demás, mientras que la SASS es una escala cuantitativa que también va de mayor a menor nivel de adaptación social (ver Anexo 8). En la Tabla 28 presentamos los resultados cuantitativos y cualitativos hallados. Cómo se puede observar, además de dar los resultados siguiendo los puntos de corte que aporta el manual de la SASS, también se presentan los datos obtenidos en esta escala distribuidos según en un criterio estadístico, en concreto dividiendo la muestra en tres grupos siguiendo los tertiles.

**Tabla 28. Apoyo Social en 108 pacientes con TB**

Variables	N	%
<b>Escala de Relaciones Sociales (SBS)</b>		
Nivel 1	16	15
Nivel 2	16	15
Nivel 3a	42	39
Nivel 3b	23	21
Nivel 4	7	6
Nivel 5	4	4
<b>Escala de Adaptación Social (SASS), distribución según el manual</b>		
Desadaptación social (<25)	18	17
Normalidad (25-54)	89	82
Súper adaptación patológica (>55)	1	1
<b>Escala de Adaptación Social, distribución por tertiles</b>		
Bajo (SASS<31)	35	32
Medio (31-39)	38	35
Alto (>39)	35	32
	Media	DE
Puntuación total, escala SASS	34,7	10,2

Tal y como explicamos en el apartado de Método, se consideró la variable apoyo social como una variable predictora. Se realizaron comparaciones del apoyo social entre grupos de pacientes clasificados según las variables predictoras y evolutivas del TB.

El único hallazgo importante es una correlación negativa, y débil pero significativa, entre el grado de apoyo social (medido con la SASS) con la edad de diagnóstico ( $r = -0.26$ ;  $P = 0.006$ ) y con el retraso diagnóstico ( $r = -0.28$ ;  $P = 0.003$ ).

El resto de los análisis realizados no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

#### 4.10 FUNCIONAMIENTO GLOBAL Y DISCAPACIDAD

Como explicábamos en el apartado de Método para el estudio del funcionamiento global se usó la Escala de Impresión Clínica Global (*Clinical Global Impresión*, CGI) (Guy, 1976); y para la medida de la discapacidad usamos el Inventario de Discapacidad de Sheehan (*Sheehan Disability Inventory*, SDI) (Sheehan *et al.*, 1996). Los resultados se presentan en la Tabla 29.

**Tabla 29. Funcionamiento global y discapacidad en 108 pacientes con TB**

Variables	Media	DE
<b>Escala de Impresión Clínica Global</b>		
Gravedad de la enfermedad	3,2	1,6
Mejoría de la enfermedad	2,3	1,7
<b>Inventario de Discapacidad de Sheehan</b>		
Trabajo	7,6	3,5
Vida social	5,7	3,7
Vida familiar	5,8	3,7
Suma de los 3 ítems	19,1	8,9
Estrés percibido	6,2	3,5
Apoyo social percibido	72,1	28,1
Variables	N	%
<b>Incapacidad</b>		
Pacientes no incapacitados	52	48
Pacientes incapacitados	56	52

Para estudiar la discapacidad hemos usado dos medidas por un lado, la variable pragmática de que el paciente esté incapacitado o desempleado, frente a estar activo, estudiando o jubilado por edad. Por otro lado, hemos usado como medida de discapacidad los resultados de la SDI.

##### a) Incapacidad del paciente

A continuación presentamos los hallazgos de los análisis univariantes y multivariantes referidos a la comparación entre quienes están o no en situación de incapacidad laboral en cuanto a las variables cualitativas y cuantitativas de la enfermedad que recogidas anteriormente.

### a.1. Análisis bivariante

Se encontraron las siguientes diferencias: una proporción mayor de pacientes incapacitados tenían un bajo nivel de estudios (Primarios: 70%; Secundarios: 21% y Universitarios: 9%) que los no incapacitados (Primarios: 42%, Secundarios: 31% y Universitarios: 27%); ( $\chi^2 = 9,44$ ;  $gl = 2$ ;  $P = 0,009$ ).

Además los incapacitados tenían una alta dependencia a la nicotina (FDNT<6: 32% vs FDNT $\geq$ 6: 68%) que aquellos que no estaban incapacitados (FDNT<6: 60% vs FDNT $\geq$ 6: 40%); ( $\chi^2=4,8$ ;  $gl=1$ ;  $P=0,028$ ).

También hemos encontrado que los pacientes con incapacidad habían presentado más episodios maniacos ( $6.0\pm 5.8$  vs  $3.25\pm 3.1$ ;  $t=-2.5$ ;  $gl=70$ ;  $P=0.005$ ) y mayor número de hospitalizaciones ( $5.0\pm 6.0$  vs  $1.2\pm 1.8$ ;  $t=-4.6$ ;  $gl=106$ ;  $P<0.001$ ) y mostraron una mayor puntuación total en la escala de Hamilton. ( $9.9\pm 7.4$  vs  $5.8\pm 6.5$ ;  $t=-3.03$ ;  $gl=106$ ;  $P=0.003$ )

### a.2. Regresión logística

El análisis de regresión logística según el procedimiento de atrás condicional mostró que las variables que se asociaban significativamente a la incapacidad laboral fueron el número de hospitalizaciones y la puntuación total en la escala de Hamilton, mientras que el nivel de estudios universitarios actuó como factor protector (Tabla 30a). Al introducir en el modelo la variable dependencia nicotínica la puntuación total en la escala de Hamilton dejó de ser estadísticamente significativa (Tabla 30b).

Tabla 30a. Regresión logística de factores asociados con la incapacidad en 108 pacientes con TB

Variables	n	%	Odds ratio bivariante	IC 95%	$\chi^2$ de Pearson	gl	P	Odds ratio ajustada	IC 95%	$\chi^2$ de Wald	gl	P
Sexo					0,62	1	0,43			1,18	1	0,28
Varón	19/33	58	1,0					1,0				
Mujer	37/75	49	1,4	(0,61–3,2)				0,59	(0,22–1,5)			
Nivel de estudios					9,43	2	0,009			5,18	2	0,075
Primarios o menos	39/61	64	1,0					1,0				
Secundarios	12/28	43	0,42	(0,17–1,1)	3,48	1	0,062	0,43	(0,15–1,2)	2,59	1	0,11
Universitarios	5/19	26	0,20	(0,06–0,63)	8,28	1	0,004	0,28	(0,08–0,98)	3,96	1	0,047
Hospitalizaciones					12,57	2	0,002			12,54	2	0,002
Ninguna	12/35	34	1,0					1,0				
Una o dos	17/37	46	1,6	(0,63–4,2)	1,02	1	0,31	2,2	(0,75–6,3)	2,06	1	0,15
Tres o más	27/36	75	5,7	(2,1–16,1)	11,88	1	0,001	7,6	(2,4–23,7)	12,34	1	<0,001
Puntuación en la escala de Hamilton					3,63	2	0,16			4,24	2	0,12
Baja (< 8)	22/47	47	1,0					1,0				
Intermedia (8–14)	21/43	49	1,1	(0,47–2,5)	0,04	1	0,85	1,2	(0,46–3,0)	0,11	1	0,73
Alta (> 14)	13/18	72	2,9	(0,91–9,6)	3,38	1	0,066	3,9	(1,04–14,3)	4,09	1	0,043

Nota: Para la regresión logística, según el procedimiento de atrás condicional, el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow mostró que el modelo era apropiado ( $\chi^2=3,21$ ; gl=8;  $P=0,92$ ). Además de las variables que aparecen en la tabla, se introdujeron las variables edad, intento de suicidio, polaridad del primer episodio, subtipo diagnóstico y antecedente de algún intento de suicidio, pero finalmente no entraron el modelo.

Tabla 30b. Regresión logística de factores asociados con la incapacidad en 108 pacientes con TB

Variables	n	%	Odds ratio bivariante	IC 95%	$\chi^2$ de Pearson	gl	P	Odds ratio ajustada	IC 95%	$\chi^2$ de Wald	gl	P
Nivel de estudios					9,43	2	0,009			9,40	2	0,009
Primarios o menos	39/61	64	1,0					1,0				
Secundarios	12/28	43	0,42	(0,17–1,1)	3,48	1	0,062	0,31	(0,11–0,90)	4,65	1	0,021
Universitarios	5/19	26	0,20	(0,06–0,63)	8,28	1	0,004	0,16	(0,05–0,59)	7,59	1	0,006
Hospitalizaciones					12,57	2	0,002			6,90	2	0,032
Ninguna	12/35	34	1,0					1,0				
Una o dos	17/37	46	1,6	(0,63–4,2)	1,02	1	0,31	1,8	(0,65–5,2)	1,29	1	0,25
Tres o más	27/36	75	5,7	(2,1–16,1)	11,88	1	0,001	4,4	(1,4–13,3)	6,86	1	0,009
Dependencia nicotínica					4,94	1	0,026			4,51	1	0,034
FTND <6 *	37/81	46	1,0					1,0				
FTND ≥6	19/27	70	2,8	(1,1–7,2)				3,3	(1,1–10,2)			

Nota: Para la regresión logística, según el procedimiento de atrás condicional, el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow mostró que el modelo era apropiado ( $\chi^2=4,52$ ; gl=8;  $P=0,81$ ). Además de las variables que aparecen en la tabla, se introdujeron las variables sexo, edad, intento de suicidio, polaridad del primer episodio, subtipo diagnóstico, antecedente de algún intento de suicidio y puntuación en la escala de Hamilton (en 3 categorías), pero finalmente no entraron el modelo.



**b) Discapacidad del paciente: Seehan Disability Inventory**

Hemos de señalar que esta variable (puntuación total en el SDI) sigue una distribución normal, por lo que se realizaron pruebas estadísticas paramétricas.

Se puede destacar que entre las tres áreas evaluadas por el SDI (trabajo, vida social y vida familiar), aquella que presenta un nivel mayor de deterioro es el trabajo. La puntuación en esta área es mayor (lo que indica mayor discapacidad) que en las otras dos (7,6 frente a 5,7 y 5,8) (Tabla 27).

**b.1. Análisis bivalente**

No hubo relación estadísticamente significativa en la puntuación del SDI y las siguientes variables: sexo, edad, estado civil, nivel de estudios, subtipo diagnóstico, edad de los primeros síntomas, edad de diagnóstico, número de episodios de la enfermedad (totales, depresivos y maníacos), años de evolución de la enfermedad, polaridad del primer episodio, hospitalización (sí/no, número), suicidio (sí/no, número de intentos), la escala Young (categorización y puntuación total) y el PCS (categorización y puntuación total).

Los pacientes no eutímicos puntuaron más en la escala SDI que aquellos que estaban eutímicos ( $21,3 \pm 8,4$  vs  $16,4 \pm 9,0$ ;  $t = -2,93$ ;  $gl = 106$ ;  $P = 0,004$ ). A su vez, los pacientes que presentaron una puntuación superior o igual a 10 en la escala de Hamilton puntuaron más en el SDI que aquellos que puntuaban menos de 10 ( $22,9 \pm 7,0$  vs  $16,6 \pm 9,2$ ;  $t = -4,01$ ;  $gl = 106$ ;  $P < 0,001$ ).

Por otra parte, puntuaron menos en la escala SDI aquellos pacientes que tenían mayor grado de apoyo social ( $F = 6,7$ ;  $gl = 107$ ;  $P = 0,002$ ) y un MCS  $< 50$  ( $13,6 \pm 10,1$  vs  $22,3 \pm 6,3$ ;  $t = -5,56$ ;  $gl = 106$ ;  $P < 0,001$ ).

La puntuación en el SDI mostró correlación significativa con la suma total de la escala de Hamilton ( $r = 0,34$ ;  $P < 0,001$ ), la suma total del SASS ( $r = -0,31$ ;  $P = 0,001$ ), la gravedad de la enfermedad, medida con el ICG ( $r = 0,42$ ;  $P < 0,001$ ) y el MCS ( $r = -0,48$ ;  $P < 0,001$ ).

Por lo que respecta al consumo de sustancias, la puntuación total en el SDI fue más elevada en quienes tienen una alta dependencia nicotínica (FTND  $\geq 6$ ) ( $23,3 \pm 6,4$  vs  $17,7 \pm 9,2$ ;  $t = 2,15$ ;  $gl = 52$ ;  $P = 0,004$ ) y dependencia del alcohol (CAGE  $\geq 2$ ) ( $24,76,1 \pm$  vs  $18,2 \pm 9,0$ ;  $t = -2,7$ ;  $gl = 106$ ;  $P = 0,008$ ). Por este motivo la puntuación total en el FTND y en el test CAGE se introdujeron en el análisis multivariante.

No encontramos diferencias entre grupos según el consumo o no de drogas ilegales.

### b.2. Regresión lineal múltiple

Para analizar la asociación entre las variables independientes y la puntuación en el SDI hemos realizado una regresión lineal múltiple (Tabla 31), dado que no existen puntos de corte válidos extraídos de la población general que permitieran dicotomizar la puntuación en el SDI.

**Tabla 31. Regresión lineal múltiple de factores asociados con la puntuación total del SDI en la muestra de 108 pacientes con TB**

Variables	Modelo I (Inicial)*			Modelo II (Final)**		
	<i>r parcial</i>	<i>t<sub>exp</sub></i>	<i>P</i>	<i>r parcial</i>	<i>t<sub>exp</sub></i>	<i>P</i>
Edad	0,11	1,00	0,32			
Edad primeros síntomas	0,02	0,15	0,88			
SASS	-0,08	-0,83	0,41			
Gravedad enfermedad (ICG)	0,26	2,54	0,01	0,29	3,10	0,003
Escala de Hamilton	0,11	1,03	0,31	0,19	1,98	0,05
Puntuación CAGE	0,12	1,27	0,21			
Puntuación FTND	0,23	2,44	0,02	0,21	2,48	0,015

\*Coeficiente de determinación ( $R^2$  ajustada) = 0,23;  $F = 5,61$ ;  $gl = 7, 100$ ;  $P < 0,001$

\*\*Coeficiente de determinación ( $R^2$  ajustada) = 0,23;  $F = 11,77$ ;  $gl = 3, 104$ ;  $P < 0,001$

El modelo I (inicial) incluye las variables que fueron significativas en el análisis bivalente; en este modelo se observa que la gravedad de la enfermedad (medida con el ICG) y el grado de dependencia nicotínica están asociados con el índice de Discapacidad de Sheehan (SDI), independientemente de la edad del paciente, la edad de los primeros síntomas de la enfermedad, el SASS (puntuación total) y la puntuación total obtenida en la escala de Hamilton. El coeficiente de determinación ( $R^2 = 0,23$ ;  $P < 0,001$ ) indica que las variables presentes en el modelo explican el 23% de la varianza del índice del SDI.

En el modelo II (final), que resulta tras realizar unos ajustes eliminando aquellas variables que no fueron significativas, se observa que el SDI muestra una correlación

parcial significativa con la gravedad de la enfermedad, la puntuación total obtenida en la escala de Hamilton y la dependencia nicotínica. El coeficiente de determinación ( $R^2=0,23$ ;  $P < 0,001$ ) es similar del modelo anterior e indica que las variables presentes en el modelo explican el 23% de la varianza del SDI.

## 5.- DISCUSIÓN

Es interesante resaltar que en una primera aproximación a nuestros resultados, observamos que a pesar de que los pacientes tengan un buen seguimiento médico, un buen grado de cumplimiento terapéutico y una buena conciencia de enfermedad, más de la mitad de ellos presentan síntomas activos, especialmente depresivos (Judd *et al.*, 2002). En concreto, el 56,5% de los pacientes tenían una puntuación superior a 7 puntos en la Escala de Hamilton; sin embargo, sólo el 30,6% presentaban sintomatología maniforme relevante (más de 6 puntos en la YMRS); quizás por esta menor prevalencia de estos síntomas no se encontró asociación entre los síntomas maniacos y las variables indicadoras de mayor gravedad y discapacidad en la enfermedad. Como veremos en los siguientes apartados, los síntomas depresivos son los que se asocian a peor curso evolutivo y a peor CV, es decir, los que se asocian a un mayor deterioro.

Se puede afirmar que el TB se caracteriza por un curso episódico, con frecuentes remisiones y recaídas, y que muchos de los pacientes van a recaer a pesar de seguir un tratamiento profiláctico adecuado (Vieta *et al.*, 1997). En nuestra muestra, el 66.7% habían tenido alguna recaída de su enfermedad durante el último año de evolución.

## 5.1 PRINCIPALES HALLAZGOS

Los pacientes con TB de nuestra muestra tenían una CV peor que la de la población general, en las dos medidas globales, tanto física (PCS) como mental (MCS), del SF-36. Los pacientes con TB tienen la percepción de que su salud física es peor que la percepción que tienen los sanos, pero este resultado contrasta con el encontrado en la literatura (Arnold *et al.*, 2000); la CV de nuestros pacientes está deteriorada incluso cuando están eutímicos (Kleinman *et al.*, 2003). Dentro de nuestra muestra de pacientes con TB, la baja CV mental estuvo asociada al subtipo de TB (tipo II o ciclotímico), a la edad de comienzo precoz de la enfermedad (o más años de evolución de la misma), a la presencia de síntomas depresivos y a la dependencia de nicotina, mientras que el apoyo social tuvo un efecto protector.

En cuanto a la discapacidad, encontramos que el nivel de recuperación funcional es menor que el de recuperación sintomática; además, las variables asociadas a incapacidad laboral fueron el número de hospitalizaciones y la puntuación total en la escala de Hamilton, mientras que el nivel mayor de estudios actuó como factor protector. Cuando medimos el grado de discapacidad con la escala SDI, encontramos que las variables que se asociaban a un mayor deterioro fueron la gravedad de la enfermedad (medida con el ICG), la gravedad de los síntomas depresivos (medidos con la escala de Hamilton) y la intensidad de la dependencia nicotínica (medida con el Test de Fagerström).

## 5.2 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene algunas fortalezas y limitaciones que hay que considerar. Dentro de sus fortalezas, debe recordarse que tuvimos la oportunidad de comparar a los pacientes con TB con una muestra representativa de la población general y realizar un análisis de las diferencias, no sólo en las subescalas sino también en las medidas globales del SF-36, algo que no se había realizado con anterioridad.

Hubo además dos fortalezas adicionales. En primer lugar, la inclusión de pacientes eutímicos y no eutímicos, por lo que pudimos tener en cuenta el efecto de la presencia de sintomatología tanto maniaca como depresiva. En segundo lugar, usamos técnicas de análisis multivariante, que nos permitió controlar el efecto de las posibles variables confusoras.

La mayor limitación del estudio es que su diseño es transversal y longitudinal retrospectivo. Como en cualquier otro estudio retrospectivo, se encontraron algunas dificultades a la hora de recoger las variables evolutivas de la enfermedad. En numerosas ocasiones, los pacientes habían recibido diagnósticos iniciales incorrectos, los episodios previos tienden a ser olvidados o minimizados y, a veces, la información está sesgada por el recuerdo, las historias clínicas son incompletas y el seguimiento es incierto y variable.

Para evitar el sesgo de memoria por parte del paciente, en todo momento se procuró ser rigurosos en la recogida de datos, acudiendo a distintas fuentes de información (familiares y profesionales). En aquellos casos excepcionales en los que no podíamos fiarnos de los datos (diagnóstico poco claro, imposibilidad de entrevistar al paciente y a alguno de los familiares), se optó por no incluir al paciente en el estudio.

Al incluir en el estudio sólo a pacientes con un buen seguimiento ambulatorio, seguramente estaremos seleccionando a los que tienen un mejor apoyo social y familiar. En ocasiones, los pacientes que no han querido colaborar son los que se muestran más reticentes a acudir a las citas con el especialista y a tomar la medicación. Este posible sesgo de selección hace que podamos pensar que las diferencias estadísticas encontradas (tanto en calidad de vida como en discapacidad) puedan ser mayores en la realidad. Es decir, que de existir algún error éste iría en la dirección de infravalorar el posible deterioro. Eso explicaría, por ejemplo, el excelente grado de cumplimiento terapéutico o el bajo consumo de tóxicos encontrado, que no se corresponde con muchos de los trabajos publicados.

### **5.3 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS**

En nuestra muestra hay muchas más mujeres que varones (68% frente a 32%); quizás por ese motivo no encontremos ninguna diferencia de sexo en cuanto a numerosas variables, tal y como analizamos a continuación.

Esta alta “prevalencia tratada” entre las mujeres, en contraste con los estudios epidemiológicos, que muestran una prevalencia de TB similar entre mujeres y varones (Goodwin y Jamison, 1990), recuerda a la alta “prevalencia tratada” de esquizofrenia entre los varones (Hambrecht *et al.*, 1993; Salize *et al.*, 1999; Aguilar *et al.*, 2005), que también contrasta con la prevalencia similar de esquizofrenia entre ambos sexos en estudios epidemiológicos (Keith *et al.*, 1991; Kessler *et al.*, 1994).

## 5.4 VARIABLES PREDICTORAS DEL TRASTORNO BIPOLAR

### 5.4.1 Edad de comienzo

La variable edad de comienzo no sigue una distribución normal, sino que tiene una fuerte asimetría positiva. En nuestra muestra la media es de 30,5 años y la mediana, de 27. Si tomamos como referencia la edad media de inicio ésta es muy superior a la de muchas revisiones, que la sitúan en torno a los 20 años (Glassner y Haldipur, 1983; Weissman *et al.*, 1988; Christie *et al.*, 1988 Vieta, 1994).

También la edad de diagnóstico es mayor (39 años de media frente a 26 años) (Baron *et al.*, 1983). No sabríamos explicar por qué en nuestra muestra la edad de inicio fue más tardía; quizás en nuestra población haya más factores protectores; en cuanto a la edad de diagnóstico, es posible que los métodos de detección de nuestra comunidad no sean muy eficaces, lo que podría explicar el elevado retraso diagnóstico.

Al igual que nos señala la bibliografía (Leibenluft, 1996; Robb *et al.*, 1998; Viguera *et al.*, 2001; Raymont *et al.*, 2003), hay una tendencia a que la edad de inicio sea más precoz en los varones que en las mujeres, aunque dicha diferencia no fue significativa lo que concuerda con otros estudios que no encuentran diferencias (Goodwin y Jamison, 1990; Kawa *et al.*, 2005). Tan sólo en seis pacientes (6,4%), la edad de inicio superaba los 60 años; y en todos estos casos, se debió a una causa orgánica de la enfermedad (Young *et al.*, 1992; Tohen *et al.*, 1994).

No se confirmó que la edad de comienzo precoz sea un factor de mal pronóstico; los pacientes que tuvieron una edad de inicio precoz no presentaban una proporción mayor de intentos autolíticos ni tenían menos apoyo social que aquellos que tuvieron un comienzo tardío de la misma, por lo que en principio descartamos que la edad de inicio precoz se asocie a una situación clínica desfavorable, tal y como señalan algunos estudios (Carlson *et al.*, 2000; Suples *et al.*, 2001; Carter *et al.*, 2003). Con lo que sí parece que hay asociación es con el número de hospitalizaciones; en concreto, los pacientes con un inicio precoz de la enfermedad tuvieron mayor riesgo de ser hospitalizados tres o más veces que los de comienzo tardío.

Otro hallazgo interesante es que se observó una correlación débil pero estadísticamente significativa entre los años de retraso diagnóstico y la edad de los primeros síntomas, lo que apuntaría a que cuanto más precoz es la enfermedad, mayor es el retraso diagnóstico de la misma.

#### 5.4.2 Subtipo diagnóstico

Algunos estudios señalan que el TB tipo II tienen una edad de comienzo más tardía que el tipo I, y que el TB tipo II se asocia a un mayor retraso diagnóstico (Vieta *et al.*, 1997b). También se ha observado que el retraso diagnóstico se asocia a ser ciclador rápido, tal vez debido al uso inadecuado de antidepresivos en estos pacientes (Ghaemi *et al.*, 2000b y 2002). Nosotros no hemos podido confirmar estas dos hipótesis. En concreto, al comparar las variables retraso diagnóstico, edad de comienzo y edad de diagnóstico según el subtipo de TB no se observaron diferencias significativas.

En nuestro trabajo, encontramos que en el tipo II o ciclotímico la polaridad del primer episodio suele ser depresiva; y que el TB tipo I sería un grupo de riesgo de sufrir hospitalizaciones a lo largo de la enfermedad, en comparación con el TB tipo II o ciclotímico, por lo que podríamos concluir que el TB tipo I presenta peor pronóstico que el tipo II.

#### 5.4.3 Retraso diagnóstico

En cuanto al retraso diagnóstico, en nuestra muestra se observó un número de años (8,9 años, DE=9,5) que están en consonancia con la literatura. Lish *et al* (1994) describen un promedio de entre 5 y 10 años. Hirschfeld (2003) refiere que el 34% son diagnosticados con 10 años o más de retraso; esto ocurrió en el 35% de nuestros pacientes.

Como señalan algunos autores, entre un 25 y un 50% de los pacientes aún no diagnosticados realizan tentativas de suicidio (Goodwin y Jamison, 1990); de hecho, en nuestra muestra encontramos una correlación positiva, débil pero significativa, entre el número de intentos de suicidio y el retraso diagnóstico.

También encontramos una correlación interesante entre el retraso diagnóstico y el número de episodios totales, especialmente depresivos; esto podría deberse a que el paciente recibe un tratamiento inadecuado durante los años de retraso, pues se ha demostrado que los fármacos estabilizadores del estado de ánimo previenen la recaída depresiva mientras que los antidepresivos son más eficaces en el tratamiento agudo de la depresión (Wehr y Goodwin, 1987; Ghaemi *et al.*, 1999).

#### 5.4.4 Polaridad del primer episodio

En nuestro estudio, la proporción de pacientes con un primer episodio depresivo, frente a los que han comenzado con un episodio maniaco o mixto, fue de 3 a 1, relación



muy superior al de otras muestras publicadas (Angst, 1978, Strakowski *et al.*, 1992, Vieta, 1994, Perugi *et al.*, 2000); aunque todas ellas encuentran un ligero predominio de comienzo depresivo, éste no es tan grande como el de nuestra muestra. Es llamativa la baja proporción de comienzo con un episodio mixto entre nuestros pacientes (sólo 2 de 108 casos), que contrasta con la encontrada en otros estudios [20% en Strakowski *et al.* (1992), 26% en Perugi *et al.* (2000)]. Esa diferente proporción podría deberse a una distinta práctica clasificatoria, de modo que o bien en esos estudios algunos comienzos “depresivos” han sido considerados “mixtos” o bien en nuestro estudio algunos comienzos “mixtos” hayan sido considerados “depresivos”.

En cuanto a las diferencias entre varones y mujeres, la bibliografía consultada apunta a que las mujeres son más propensas a presentar un primer episodio depresivo antes de declararse un cuadro maniaco (Viguera *et al.*, 2001), mientras que en los varones es más frecuente un primer episodio maniaco (Kawa *et al.*, 2005); sin embargo, en nuestra muestra no se confirmó esa desigual distribución por sexo.

Algunos trabajos (Keller *et al.*, 1986; Vieta, 1999) sugieren que un comienzo depresivo del TB es un indicador de mal pronóstico. La posibilidad de que un comienzo depresivo se asociara a mayor probabilidad de cometer algún intento de suicidio venía insinuada por nuestro estudio piloto de 26 pacientes. Una estimación del tamaño muestral suficiente para poder confirmarlo aconsejaba incluir 32 pacientes de comienzo maníaco o mixto y 32 pacientes de comienzo depresivo, pero nuestra muestra resultó ampliada a 28 y 80 respectivamente, con lo que no se confirmó tal hipótesis.

Por otra parte, un primer episodio maniaco o mixto se asoció a más frecuente hospitalización que un primer episodio depresivo, lo que cabe atribuir a la percepción familiar y asistencial de una mayor necesidad de contención.

Siguiendo la observación de Perugi *et al.* (2000), hemos podido comprobar que un primer episodio depresivo predijo más frecuente recurrencia de otros episodios depresivos; sin embargo, un primer episodio maniaco o mixto no se asoció de manera significativa a una recurrencia más frecuente de episodios similares.

## 5.5 VARIABLES EVOLUTIVAS DEL TRASTORNO BIPOLAR

A continuación comentaremos las variables evolutivas del TB, como son el número de episodios, las hospitalizaciones psiquiátricas y el haber realizado algún intento de suicidio a lo largo de la enfermedad.

### 5.5.1 Número de episodios

La bibliografía es tan diversa que es muy difícil encontrar cifras de consenso (Goodwin y Jamison, 1990), pero algunos trabajos señalan que el número de recaídas oscila entre 7 y 22 (Roy-Byrne *et al.*, 1985; Stefos *et al.*, 1996), lo que estaría en consonancia con nuestra observación de que el número total de episodios fue de 10,4 (DE=9,1). Además pudimos comprobar que la frecuencia de episodios maníacos o mixtos ( $4,6 \pm 4,8$ ) y de episodios depresivos ( $4,7 \pm 3,8$ ) fue similar.

Tal y como resumíamos en la Introducción, las líneas directrices de la APA para el TB (APA, 1994) señalan que entre un 10 y un 15% de los pacientes suelen tener más de 10 episodios durante su vida; y Winokur y Kadrmas (1989) calculan que tan sólo el 15% de los pacientes con TB presentan un episodio único. Sin embargo, en nuestra muestra se encontró un grado de recurrencia mayor, pues el 65% tienen más de 10 episodios de la enfermedad y tan sólo un 1% sufre un episodio único. Es posible que en nuestra muestra haya habido un sesgo de selección hacia los más recurrentes, debido a que los menos recurrentes sean atendidos con más frecuencia por profesionales de la práctica privada. En contraste con otros estudios (Ayuso-Gutiérrez *et al.*, 1988; Vieta *et al.*, 1997c) no hemos podido confirmar que el subtipo TB tipo II sea más recurrente.

El hallazgo de mayor importancia en este apartado es que una muy alta recurrencia de la enfermedad se asoció, no sólo a la edad del paciente, sino también al comienzo precoz de la enfermedad. Es lógico pensar que el inicio precoz de la enfermedad sea una variable de riesgo al producir una mayor recurrencia de la misma.

### 5.5.2 Hospitalizaciones psiquiátricas

La probabilidad de hospitalización no se asoció al sexo, la edad, la edad de comienzo de la enfermedad, la edad de diagnóstico, el retraso diagnóstico, ni los años de evolución de la enfermedad. Aunque algunos autores, usando análisis multivariante (Harrow *et al.*, 1990; O'Connell *et al.*, 1991), describen que la hospitalización es una variable de mal pronóstico, nosotros no hemos podido confirmar dicha hipótesis.

El único hallazgo significativo en el análisis multivariante fue que el TB tipo I se asocia a la hospitalización con mayor frecuencia que los otros subtipos.

Más adelante hablaremos de cómo afecta la hospitalización a la CV del paciente.

### 5.5.3 Intento de suicidio

Un 35.2% de nuestros pacientes habían realizado algún intento de suicidio; este dato está en consonancia con lo publicado en otros estudios, Johnson-Hunt (1979) encuentra un 20% y Chen *et al.* (1996) un 29,2%; pero no es tan elevado como el 58% que encuentra Roy-Byrne *et al.* (1988).

No hemos encontrado que las mujeres realicen más intentos de suicidio que los varones, ni influencia de otros factores sociodemográficos (estado civil, ocupación actual, etc.) en el riesgo de suicidio (Tondo *et al.*, 1998; Sharma *et al.*, 1998).

No se encontró relación con una edad precoz de comienzo de la enfermedad (Tondo *et al.*, 1998), ni con la edad actual, la edad de diagnóstico, el retraso diagnóstico, o el número de episodios totales de la enfermedad (ni depresivos ni maniacos). Tampoco hemos confirmado que los intentos de suicidio sean mayor en el subtipo diagnóstico TB tipo II con respecto a otros tipos (Dunner *et al.*, 1976; Stallone *et al.*, 1980; Goldring y Fieve, 1984). Estamos en consonancia con otros estudios, que no han podido confirmar dicha asociación (Angst *et al.*, 1980; Coryell *et al.*, 1987; Mitterauer *et al.*, 1988).

El único hallazgo observado es que quienes habían realizado intentos de suicidio tenían más años de evolución de la enfermedad y que, entre ellos, había una proporción mayor de pacientes que habían precisado ser hospitalizados.

En conclusión no hemos podido confirmar que realizar intentos de suicidio sea un factor de mal pronóstico; es decir, que no necesariamente estos pacientes presentan un peor curso evolutivo de la enfermedad de acuerdo con Ahrens *et al.* (1995).

## 5.6 CALIDAD DE VIDA

### 5.6.1 La calidad de vida en pacientes con trastorno bipolar y la población general

Tal y como se describió en el apartado de Método, los puntos de corte del PCS (<53) y el MCS (<50) están basados en los percentiles 25 de la muestra de la población general (Ayuso-Mateos *et al.*, 1999). Los puntos de corte del PCS y el MCS no habían sido previamente establecidos por lo que no han sido considerados en los estudios previos que usan estas medidas globales (Fenn *et al.*, 2005; Zhang *et al.*, 2006; Depp *et al.*, 2006). Obviamente, el situar los puntos de corte en el percentil 25 (que está más alejado de la mediana que de la media) está basado en un criterio estadístico, todavía no validado empíricamente. En general, debido al peso de la población general, el grupo de edad tardía estuvo asociado significativamente con una peor CV física, mientras que el sexo femenino se asoció a peor CV mental.

La CV física y la CV mental de los pacientes con TB fueron peores que las de la población general, después de ajustar por sexo y edad. Nuestros resultados coinciden con los obtenidos en otros estudios (Arnold *et al.*, 2000; Sierra *et al.*, 2005; Kebede *et al.*, 2006), aunque sólo el estudio de Kebede *et al.* controla el efecto del sexo y la edad. Este deterioro de la CV existe incluso en pacientes clínicamente eutímicos, hallazgo también reflejado en estudios previos (Cooke *et al.*, 1996; Robb *et al.*, 1998; Votja *et al.*, 2001; Sierra *et al.*, 2005). También la CV física fue peor en los pacientes eutímicos que en la población general, hallazgo no observado en los trabajos citados anteriormente.

Al comparar nuestra muestra muestra (48 eutímicos y 60 eutímicos) con los 50 pacientes eutímicos con TB de Sierra *et al.* (2005), utilizando los mismos criterios para definir la eutimia, observamos las diferencias en las subescalas del SF-36 que se describen en la Tabla 32.

**Tabla 32. Comparación de las puntuaciones en las subescalas del SF-36 entre los 108 pacientes de nuestra muestra y 50 pacientes eutímicos**

VARIABLES (media ± DE)	Nuestra muestra	Muestra de Sierra <i>et al.</i> (2005)	t (Welch) (gl = 156)	Tamaño del efecto (d')
Subescalas SF-36				
Funcionamiento físico	85.05 (± 20.05)	87.7 (± 12.04)	-1.35	0.22
Rol físico	77.08 (± 39.88)	70 (± 34.25)	1.79	0.21
Dolor	74.99 (± 29.43)	70.72 (± 23.13)	1.47	0.18
Salud General	52.36 (± 28.19)	52.42 (± 19.47)	-0.02	0.003
Vitalidad	54.95 (± 31.67)	47 (± 21.82)	2.56*	0.36
Funcionamiento social	60.65 (± 39.73)	72.25 (± 30.01)	-2.96**	0.39
Rol emocional	44.44 (± 48.24)	65.33 (± 41.83)	-4.34***	0.50
Salud mental	62.85 (± 27.01)	65.54 (± 23.41)	-1.003	0.11

\*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$  \*\*\*  $P < 0.001$

Cabe recordar que en el estudio de Sierra *et al.* (2005), los criterios de exclusión fueron más rígidos que los de nuestro estudio. En concreto, sólo se incluyó a pacientes bipolares que estuvieran eutímicos en el último mes; para ello debían tener una puntuación inferior a 10 tanto en la escala de Hamilton para la depresión como en la escala CARS-M (específica para valorar los síntomas maníacos). También se excluyó a los pacientes que presentaban una enfermedad psiquiátrica comórbida, abusaran de sustancias o tuvieran una enfermedad médica acompañante. Además ese estudio no aporta las puntuaciones de las medidas globales (PCS y MCS), por lo que no hemos podido compararlas con las de nuestra muestra. En la Tabla 32 observamos cómo sólo en las subescalas de vitalidad, funcionamiento social y rol emocional hay diferencias significativas, aunque el tamaño del efecto es pequeño al comparar estas tres sub-escalas.

En la muestra de Sierra *et al.* (2005) los pacientes puntuaron de manera significativamente mayor que en la nuestra en dos subescalas, la de funcionamiento social y la de limitaciones del rol relacionado con problemas emocionales, dos diferencias que también aparecieron al comparar nuestros pacientes eutímicos con los no eutímicos. Además, nuestros pacientes eutímicos y no eutímicos difirieron en otras dos subescalas la de energía-vitalidad y la de salud mental. Cuando comparamos nuestros 48 pacientes eutímicos con los 50 pacientes eutímicos del estudio de Sierra *et al.* (2005), nuestros pacientes tuvieron mejor CV, especialmente en la subescala de energía-vitalidad ( $67.39 \pm 28.08$  vs  $47.00 \pm 21.82$ ;  $t$  de Welch=4.003;  $gl=96$ ;  $P < 0.001$ ).

### 5.6.2 Calidad de vida física en pacientes con trastorno bipolar

Dentro del grupo de pacientes con TB, ninguna variable clínica ni evolutiva estuvo asociada a una pobre CV física, al igual que en el estudio de Zhang (2006), excepto una débil correlación parcial con la puntuación en el HDRS, no confirmada en el análisis de regresión logística (Tabla 22, página 103). Este hallazgo podría explicarse por la existencia de la asociación bien conocida entre depresión y pobre salud física, tanto en adultos jóvenes (Haarasilta *et al.*, 2005) como en gente adulta (Braam *et al.*, 2005). Nosotros no encontramos diferencias significativas en el subtipo de TB, en contraste con otros autores (Robb *et al.*, 1997), que encuentran una peor salud física en pacientes bipolares tipo II, aunque no controlan por variables confundentes.

El sexo no presentó asociación estadísticamente significativa con la CV física después de ajustar por posibles variables confundentes, en contraste con un estudio (basado en análisis bivariante) que encontró que las mujeres puntúan menos en salud física que los varones (Robb *et al.*, 1998). En nuestro trabajo, el incremento de la edad estuvo significativamente asociado con una pobre CV física, independientemente de la presencia de una enfermedad no psiquiátrica; en contraste, Fenn *et al.* (2005) observaron que la presencia de una enfermedad física está asociada con pobre CV física mientras que la edad no lo está, aunque su muestra está formada por varones veteranos del ejército que habían tenido al menos dos ingresos psiquiátricos en los últimos cinco años.

El hallazgo de que, dentro de las mujeres con TB, las actualmente casadas presentaran peor CV física que las no casadas podría ser interpretado como un efecto de la sobrecarga familiar sobre la salud física, como se ha observado en un estudio epidemiológico español (Artázcoz *et al.*, 2004). Aunque, al analizar la interacción sexo y estado civil, ambos resultaran estadísticamente no significativos en la regresión logística, en el análisis estratificado se observó que, dentro de nuestros pacientes, la baja CV se observa con mayor frecuencia entre las casadas que entre las no casadas.

### 5.6.3 Calidad de vida mental en pacientes con trastorno bipolar

Nuestros resultados son congruentes con los hallazgos de los estudios previos en los siguientes puntos: a) comparado con el TB tipo I, el TB tipo II o ciclotímico tuvo mayor deterioro en bastantes aspectos de la vida del paciente (Robb *et al.*, 1997); b) la edad de comienzo precoz (Suppes *et al.*, 2001; Carter *et al.*, 2003; Perlis *et al.*, 2004a), la mayor duración de la enfermedad (Robb *et al.*, 1997), y tanto la edad de diagnóstico

temprana como el retraso diagnóstico (Angst y Clayton, 1998) están asociados con un peor pronóstico; y c) el fumar en los pacientes con TB está asociado a una mayor severidad de la enfermedad y a mayor comorbilidad psiquiátrica (Waxmonsky *et al.*, 2005; Ostacher *et al.*, 2006).

Aunque el número de hospitalizaciones (Harrow *et al.*, 1990; Kessing *et al.*, 1998b y 2006), el número de episodios depresivos (MacQueen *et al.*, 2000; Ozer *et al.*, 2002), la polaridad depresiva del primer episodio (Keller *et al.*, 1986) y el número previo de intentos de suicidio (Ahrens *et al.*, 1995) han sido descritos como factores de mal pronóstico, ninguno de estos factores estuvo en nuestro estudio asociado a una peor CV mental.

Queremos resaltar que los síntomas depresivos, después de controlar el efecto de posibles variables confundentes, estuvieron asociados a una baja CV mental, de acuerdo con diversos estudios previos (Robb *et al.*, 1997; Leidy *et al.*, 1998; Ozer *et al.*, 2002; Sierra *et al.*, 2005; Depp *et al.*, 2006; Hayhurst *et al.*, 2006; Kebede *et al.*, 2006; Kessing *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2006). La asociación de la puntuación en la escala de Young con una menor CV mental solo apareció en los análisis de regresión lineal múltiple, en concordancia con otro estudio (Kebede *et al.*, 2006).

La posible asociación de una baja CV mental con haber abusado de drogas ilegales a lo largo de la vida no se confirmó en los análisis de regresión logística. Este hallazgo está en concordancia con otros estudios que con análisis multivariante no encuentran efecto del abuso de alcohol (Kebede *et al.*, 2006) y del abuso actual o a lo largo de la vida de drogas ilegales (Fenn *et al.*, 2005; Bauer *et al.*, 2005) en la CV mental de los pacientes con TB. En contraste, Singh *et al.* (2005) encontraron – también usando análisis multivariante, – que los pacientes con diagnóstico dual (TB y abuso de sustancias) tuvieron peor CV mental y física.

En nuestro estudio el apoyo social tuvo un efecto protector en la CV mental, hecho que parece concordar con otros estudios que identifican el apoyo social como una variable de buen pronóstico (Bidzinska, 1984; O'Connell *et al.*, 1985; Johnson *et al.*, 1999).

Nuestros pacientes con mayor edad tuvieron peor CV mental, una asociación no observada en otros estudios de CV en el TB (Arnold *et al.*, 2000; Sierra *et al.*, 2005; Kebede *et al.*, 2006) o incluso en contraste con un estudio que muestra una mayor (mejor) MCS cuando la edad se incrementa (Fenn *et al.*, 2005). En nuestra muestra no se observó asociación de CV mental con otras variables sociodemográficas en contraste

con un estudio realizado en Etiopía, que encontró que el sexo masculino y el estar casado están asociados a una mejor CV mental (Kebede *et al.*, 2006).



## 5.7 APOYO SOCIAL

Tal y como explicábamos en el apartado de Resultados, no hemos encontrado diferencias significativas al comparar el apoyo social entre grupos de pacientes clasificados según las variables sociodemográficas (sexo, estado civil, nivel de estudios, ocupación actual ni convivencia actual de los pacientes), la polaridad del primer episodio, el antecedente de hospitalización, el antecedente de algún intento de suicidio o el subtipo diagnóstico.

Tampoco hay diferencias entre grupos de pacientes clasificados según otras variables evolutivas de la enfermedad, excepto una correlación con la edad de diagnóstico y el retraso diagnóstico, en el sentido de que cuanto más precoz es el inicio de la enfermedad y mayor es el retraso diagnóstico de la misma peor es el apoyo social que tiene el paciente, lo que está en consonancia con lo afirmado por Vieta (2000). En nuestra muestra, los pacientes que sufren mayor recurrencia de la enfermedad no presentaron menor apoyo social, a diferencia de lo referido en algunos estudios (Kennedy *et al.*, 1983; Sclare y Creed, 1990).

Hay una asociación entre la sintomatología depresiva y el apoyo social del paciente, pero no sabemos cuál es la causa y cuál el efecto, es decir si son los síntomas los que producen un escaso apoyo social o si es el deterioro de la red social lo que incrementa los síntomas depresivos, que es lo que se afirma en algún estudio (Johnson *et al.*, 1999). Este resultado no varía tras ajustar por la variable sexo, por lo que no parece que las mujeres estén más protegidas que los varones en este sentido (Kendler *et al.*, 2005).

Ya hemos comentado en el apartado anterior la relación que hay entre el apoyo social y la CV; y en el siguiente apartado comentaremos su relación con la discapacidad.

## 5.8 FUNCIONAMIENTO GLOBAL Y DISCAPACIDAD

Para comenzar este apartado, hay que advertir son muy escasos los estudios centrados en estudiar las variables asociadas a discapacidad en el TB, mientras que sí que hay mayor número de estudios que se ocupan de la discapacidad en el trastorno depresivo mayor.

### 5.8.1 Recuperación funcional en el TB

Dado que el SDI no tiene puntos de corte y que no disponemos de esta variable en una muestra de la población general, se optó por considerar la recuperación funcional como la de pacientes que están laboralmente activos.

Como en otros estudios (Keck *et al.*, 1998), se observó cómo el nivel de recuperación sintomática (69% para los síntomas maniacos y 45% para los depresivos) es superior al nivel de recuperación funcional (48%) de nuestros pacientes. Esta proporción es inferior a la de dos tercios encontrada en Goswani (2006), pero superior a la de un tercio que señala Morgan (2005), al 40% encontrado por O'Connell (1991) o al de otras series: 28% (Gitlin *et al.*, 1995), 27% (Golberg *et al.*, 1995b) y 26% (Harrow *et al.*, 1990).

En nuestro estudio, el área funcional que se ve afectada por un deterioro mayor es la laboral, especialmente en los varones (Gitlin *et al.*, 1995), aunque también se afectan en gran medida la vida social y familiar del paciente (Calabrese *et al.*, 2003).

Por tanto, parece confirmarse que los pacientes suelen mejorarse de los síntomas clínicos pero continúan presentando deterioro a nivel laboral, familiar y social (Coryell *et al.*, 1993). Es decir, el funcionamiento psicosocial es mucho peor que la recuperación sintomática de la enfermedad (Carlson *et al.*, 1974; Dion *et al.*, 1988; Keller *et al.*, 1993; Gitlin *et al.*, 1995).

### 5.8.2 Variables asociadas con la discapacidad

Al explorar las relaciones entre la discapacidad de los pacientes y las variables evolutivas, de pronóstico y sociodemográficas, hemos encontrado algunas diferencias, que comentaremos a continuación.

#### a) Variables sociodemográficas

De todas las variables sociodemográficas estudiadas, tan sólo el nivel de estudios se asoció de manera significativa con la situación de incapacidad del paciente tras ajustar por otras variables, en el sentido de que el tener estudios universitarios podría intervenir como factor protector. En la literatura previa, hemos encontrado un estudio que describe que el no haber terminado los estudios secundarios se asocia a discapacidad (Morgan *et al.*, 2005). Dado que nuestro estudio es transversal, no podemos saber cuál es la dirección de dicho hallazgo; seguramente los pacientes con menor discapacidad serán aquellos capaces de alcanzar una educación universitaria, aunque también podría ocurrir que el disponer de educación superior suponga contar con más recursos personales para mantener la continuidad laboral.

#### b) Recurrencia de la enfermedad

No hemos podido confirmar que el grado de discapacidad del paciente (medido con el SDI) o su situación de incapacidad laboral se asocie con la recurrencia de la enfermedad, en contraste con lo señalado por estudios anteriores (Bauwens *et al.*, 1991; Deister *et al.*, 1993; Golberg *et al.*, 1995a; Solomon *et al.*, 1996). Tampoco hemos encontrado que el número de episodios depresivos se asocie a discapacidad, por lo que no podemos asegurar que ésa sea una variable de mal pronóstico. Otros autores señalan que el número de episodios depresivos se asocia al deterioro por la enfermedad, aunque estos autores no estudian la discapacidad en concreto (González-Pinto *et al.*, 1997; MacQueen *et al.*, 2000; Ozer *et al.*, 2002). La única diferencia que hemos observado en este sentido es que los pacientes incapacitados por la enfermedad sufrieron mayor número de episodios maníacos que aquellos que permanecían activos; pero al realizar análisis multivariante (regresión logística), dicha diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tampoco se halló asociación entre la duración de la enfermedad y la disfunción psicosocial, como se afirmaba en trabajos anteriores (Bidzinska *et al.*, 1984). Sin embargo, si se encontró que el número de hospitalizaciones se asocia, según el análisis

multivariante, podría ser un factor de riesgo para sufrir incapacidad laboral a lo largo de la enfermedad.

Podemos concluir, en este apartado, diciendo que las hospitalizaciones derivadas de los distintos episodios de la enfermedad, es decir, la gravedad de dichos episodios, es la que predice la incapacidad del paciente y no el número de episodios sufridos. Aunque no hemos encontrado publicaciones que señalen la relación específica entre recurrencia y discapacidad en el TB, un trabajo reciente señala que la duración del episodio depresivo es un fuerte predictor de discapacidad en el trastorno depresivo mayor (Rytsälä *et al.*, 2007).

### **c) Sintomatología clínica y discapacidad**

Del mismo modo, los síntomas depresivos (y sobre todo la intensidad de los mismos) se asocian a una mayor discapacidad, mientras que los maníacos no se asocian, de lo que cabe deducir que el polo depresivo es el que se asocia a un peor funcionamiento (Hirschfeld *et al.*, 2003); esto contrasta con estudios que no han encontrado asociación entre funcionamiento global y polaridad de los episodios (Golberg *et al.*, 1995b).

Estudios realizados en el trastorno depresivo mayor señalan que la gravedad de los síntomas era un fuerte predictor de discapacidad (Naismith *et al.*, 2007). Estudios longitudinales realizados en el TB también han confirmado este hallazgo (Judd *et al.*, 2005).

En conclusión, la severidad de la sintomatología depresiva y la gravedad de la enfermedad (medida con el ICG) parecen ser los predictores más fuertes de discapacidad en los pacientes con TB.

### **d) Apoyo social y discapacidad**

En cuanto a la relación entre el apoyo social y la discapacidad, hemos constatado que hay una correlación negativa entre el apoyo social y todas las escalas que miden discapacidad. Este hallazgo podría confirmar el hallazgo de que esta variable se asocia con fuerza a la recuperación funcional del paciente y a un buen grado de funcionamiento a largo plazo (O'Connell *et al.*, 1985 y 1991). Sin embargo, al realizar estudios de análisis multivariante (como la regresión lineal múltiple) que analizan cómo influye esta variable en el grado de discapacidad de nuestros pacientes, el apoyo social

no ha resultado estadísticamente significativo, por lo que su influencia real puede no ser tan importante.

Cabe destacar que, pese a lo dicho anteriormente, el modelo de regresión lineal múltiple que hemos usado sólo explica el 23% de variabilidad de la puntuación del SDI, por lo que seguramente otros factores no considerados en nuestro estudio, como son las alteraciones cognitivas de los pacientes, ya estudiados en otros trabajos (Martínez-Arán *et al.*, 2004 y 2007; Goswani *et al.*, 2006; Naismith *et al.*, 2007) los que podrían explicar dicho deterioro.

#### **e) Consumo de sustancias**

En nuestros pacientes se ha podido constatar que el grado de dependencia nicotínica se asocia a la discapacidad de los pacientes con TB, y que esta asociación puede ser más importante que la del consumo de alcohol o de drogas ilegales.

No hay referencias en este sentido en los estudios publicados sobre discapacidad y TB (Zwerling *et al.*, 2002; Judd y Akiskal, 2003 y 2005; Mitchell *et al.*, 2004; Morgan *et al.*, 2005; Goswani *et al.*, 2006). Tan sólo el trabajo de ten Have *et al.* (2000) señala que los pacientes con TB están más discapacitados y tienen peor CV que aquellos pacientes que consumen sustancias, pero no estudia a los pacientes bipolares que presentan comorbilidad con abuso de sustancias.

El estudio de la prevalencia del consumo de tabaco y las características asociadas en los pacientes de nuestra muestra no son objeto de esta Tesis, sino de otro estudio, ya en avanzado estado de elaboración.

## 6.- CONCLUSIONES

**Primera.** En el trastorno bipolar, las variables evolutivas presentan ciertas relaciones entre sí: la alta recurrencia se asocia a la edad actual y al comienzo precoz de la enfermedad; la hospitalización psiquiátrica, al subtipo I de trastorno bipolar; y la presencia de algún intento de suicidio, a más años de evolución y a alguna hospitalización psiquiátrica.

**Segunda.** Los pacientes con trastorno bipolar, eutímicos y no eutímicos, experimentan peor calidad de vida que la población general, tanto en su dimensión mental como en su dimensión física.

**Tercera.** Los pacientes no eutímicos con trastorno bipolar experimentan peor calidad de vida mental que los eutímicos, pero unos no se distinguen de los otros en cuanto a la calidad de vida física.

**Cuarta.** Entre los pacientes con trastorno bipolar, las características independientemente asociadas a la baja calidad de vida mental son el tipo de trastorno (bipolar II o ciclotímico), la edad de comienzo precoz, la presencia de síntomas depresivos, la dependencia nicotínica y la falta de apoyo social.

**Quinta.** Entre los pacientes con trastorno bipolar, las características independientemente asociadas a la situación de incapacidad laboral son haber sufrido tres o más hospitalizaciones, la dependencia nicotínica y el bajo nivel de estudios. Mayor puntuación en la escala de discapacidad de Sheehan se asocia independientemente a mayores puntuaciones en la escala de Impresión Clínica Global, en el Test de Fagerström de Dependencia Nicotínica y en la escala de Hamilton para la Depresión.

## 7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ahrens B, Berghofer A, Wolf T, Muller-Oerlinghausen B. Suicide attempts, age and duration of illness recurrent affective disorders. *J Affect Disord* 1995; 36:43-9.
2. Akiskal HS, Djenderedjian AH, Rosenthal RH, Khani MK. Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977; 134:1227-33.
3. Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M. Bipolar outcome in the course of depressive illness: phenomenologic, familiar, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* 1983; 5:115–28.
4. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P, Goodwin F. Switching from “unipolar” to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:114-23.
5. Aguilar MC, Gurpegui M, Díaz FJ, de León J. Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia: naturalistic study of complex interactions. *Br J Psychiatry* 2005; 186:215-21.
6. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 771-6.
7. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1130-8.
8. Ambelas A. Life events and mania: a special relationship? *Br J Psychiatry* 1987; 501:235-40.
9. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1-36.
10. American Psychiatric Association. DSM-IV. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, ed 4, edición española. Barcelona: Salvat, 1995.
11. Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL, Winokur G. The Family History method using diagnostic criteria. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34:1229-35.
12. Angst J. The course of affective disorders: II. Typology of bipolar manic-depressive illness. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1978; 226:65-73.

13. Angst J, Felder W, Frey R. The course of unipolar and bipolar affective disorders. En: Shou M, Strömngren S (eds.). *Origin, prevention and treatment of affective disorders*. Nueva York: Academic Press, 1979; pp.518-28.
14. Angst J, Frey R, Lohemeyer B, *et al.* Bipolar manic depressive psychosis: Results of a genetic investigation. *Hum Genet* 1980; 55:237-54.
15. Angst J. The course of affective disorders. *Psychophatology* 1986; 19:47-52.
16. Angst J, Preisig M. Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweizer Archiv für Psychiatrie und Neurologie* 1995; 146:17-23.
17. Angst J, Clayton PJ. Personality, smoking and suicide: a prospective study. *J Affect Disord* 1998; 51:55-62.
18. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002; 68:167-81.
19. Arnold LM, Witzeman KA, Swank ML, McElroy SL, Keck PE Jr. Health-related quality of life using the SF-36 in patients with bipolar disorder compared with patients with chronic pain and the general population. *J Affect Disord* 2000; 57:235-9.
20. Artázcoz L, Borrell C, Benach J, Cortés I, Rohlfs I. Women, family demands and health: the importance of employment status and socio-economic position. *Soc Sci Med* 2004; 59:263-74.
21. Arterburn DE, McDonell MB, Hedrick SC, Diehr P, Fihn SD. Association of body weight with condition-specific quality of life in male veterans. *Am J Med* 2004; 117:738-46.
22. Atkinson M, Zibin S, Chuang H, *et al.* Characterizing quality of life among patients with chronic mental illness: a critical examination of the self-report methodology. *Am J Psychiatry* 1997; 154:99-105.
23. Ayuso-Gutiérrez JL, Ramos-Brieva JA. The course of manic-depressive illness. A comparative study of bipolar I and bipolar II patients. *J Affect Disord* 1982; 4:9-14.
24. Ayuso-Mateos JL, Lasa L, Vázquez-Barquero JL, Oviedo A, Diez-Manrique JF. Measuring health status in psychiatric community surveys: internal and external validity of the Spanish version of the SF-36. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99:26-32.
25. Bastrup PC. Practical clinical viewpoints regarding treatment with lithium. *Acta Psychiatr Scand* 1969; 207:12-8.



26. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Ghaemi SN, Joffe H, Kim DR, *et al.* Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord* 2005; 7:465-70.
27. Baron M, Risch N, Mendlewicz J. Age at onset in bipolar-related major affective illness: clinical and genetic implications. *J Psychiatric Res* 1983; 17:5-18.
28. Bauer M. Refractoriness induced by lithium discontinuation despite adequate serum lithium levels. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1522.
29. Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R, *et al.* Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2005; 85:301-15.
30. Bauwens F, Tracy A, Pardoën D, Vander Elst M, Mendlewicz J. Social adjustment of remitted bipolar and unipolar out-patients. A comparison with age- and sex-matched controls. *Br J Psychiatry* 1991; 159:239-44.
31. Bech P. *Rating scales for psychopathology, health Status, and quality of life.* Berlin: Springer-Verlag, 1993; pp:33-35.
32. Beghi E, Roncolato M, Visona G. Depression and altered quality of life in women with epilepsy of childbearing age. *Epilepsia* 2004; 45:64-70.
33. Benazzi F. Clinical differences between bipolar II depression and unipolar major depressive disorder: lack of an effect of age. *J Affect Disord* 2003; 75:191-5.
34. Benazzi F. Diagnosis of bipolar II disorder: a comparison of structured versus semistructured interviews. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:985-91.
35. Benazzi F, Koukopoulos A, Akiskal HS. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *Eur Psychiatry* 2004; 19:85-90.
36. Bidzinska EJ. Stress factors in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1984; 144:161-6.
37. Black DW, Winokur G, Bell S, Nasrallah A, Hulbert J. Comorbidity and immediate outcome in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:232-6.
38. Bobes J. *Calidad de vida y sueño.* Barcelona: Menarini, 1993; pp:11-16.
39. Bobes J, Gonzalez MP, Bascarán MT, Corominas A, Adan A, Sánchez J, Such P y Grupo de Validación en Español de la Escala de Adaptación Social (SASS). *Actas Esp Psiquiatr* 1999; 27:71-80.

40. Bobes J, Badía X, Luque A, García M, González MP, Dal-Ré R, y el Grupo de Validación en Español de Evaluación de la Fobia Social. Validación de las versiones en español de los cuestionarios Liebowitz Social Anxiety Scale, Social Anxiety and Distress Scale y Sheehan Disability Inventory para la evaluación de la fobia social. *Med Clin (Barc)* 1999; 112:530-8.
41. Bobes J, García-Portilla MP, Bascarán MT, Sáiz PA, Bousoño M. *Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica*, ed 2. Barcelona: Ars Medica, 2002.
42. Bobon DP. Le système AMDP. Manuel de documentation et de quantification de la psychopathologie. *Acta Psychiatrica Belgica* 1985; 85:10-252.
43. Borenstein M, Cohen J. *Statistical power analysis: A computer program*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
44. Bosc M, Dubini A, Polin V. Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *Eur Neuropsychopharm* 1997; 7:57-70.
45. Bousoño M, Bascaran MT, Flórez G, Arango C, García-Portilla MP, Sáiz PA, Bobes J. *Trastornos bipolares en esquemas*. Barcelona: Ars Medica, 2005.
46. Boyd JR, Covington TR, Stanaszek WF, *et al*. Drug defaulting part I: determinants of compliance. *Am J Hosp Pharm* 1974; 31:362-7.
47. Braam AW, Prince MJ, Beekman AT, Delespaul P, Dewey ME, Geerlings SW, *et al*. Physical health and depressive symptoms in older Europeans. Results from EURODEP. *Br J Psychiatry* 2005; 187:35-42.
48. Brady KT, Casto S, Lydiard RB, Malcolm R, Arana GW. Substance abuse in an inpatient psychiatric sample. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1991; 17:389-97.
49. Brady KT, Sonne SC. The relationship between substance abuse and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:19-23.
50. Bruce ML. Depression and disability in late life: directions for future research. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9:102-12.
51. Bulbena A, Berrios G, Fernández de Larrinoa P. *Medición clínica en psiquiatría y psicología*. Barcelona: Masson, 2000.
52. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:425-32.

53. Carlson GA, Kotin J, Davenport YB, *et al.* Follow-up of 53 bipolar manic depressive patients. *Br J Psychiatry* 1974; 124:134-9.
54. Carlson GA, Strober M. Manic depressive illness in early adolescent: a study of clinical and diagnostic characteristic in six cases. *J Am Acad Child Psychiatry* 1978; 17:138-53.
55. Carlson GA. Child and adolescent mania: diagnostic considerations. *J Child Psychol Psychiatry* 1990; 31:331-42.
56. Carlson GA, Bromet EJ, Sievers S. Phenomenology and outcome of subjects with early and adult onset psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000; 157:213-9.
57. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *Am J Public Health* 2000; 90:251-7.
58. Carroll BJ. Predictors of treatment outcome with lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:870-8
59. Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2003; 37:297-303.
60. Casas M, Pérez de los Cobos J, Salazar I, Tejero A. La conducta de automedicación en drogodependencias. En: Casas M. *Trastornos psíquicos en las toxicomanías*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1992; pp:291-303.
61. Casas M. Comorbilidad entre los trastornos afectivos y las conductas adictivas a sustancias psicótropas en el contexto del creciente interés por la patología dual. *Opinión* 1996; 5:2-6.
62. Cecil H, Stanley MA, Carrion PG, Swann A. Psychometric properties of the MSPSS and NOS in psychiatric outpatients. *J Clin Psychol* 1995; 51:593-602.
63. Chakrabarti S, Kulhara P, Verm SK. Extent and determinants of burden among families of patients with affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86:247-52.
64. Chen YW, Dilsaver S. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other axis I disorders. *Biol Psychiatry* 1996; 39:896-9.
65. Christie KA, Burke JD, Regier DA, Rae DS, Boid JH, Locke BZ. Epidemiologic evidence for early onset of mental disorders and higher risk of drug abuse in young adults. *Am J Psychiatry* 1988; 145:971-5.
66. Cochran SD, Gitlin MJ. Attitudinal correlates of lithium compliance in bipolar affective disorders. *J Nerv Ment Dis* 1998; 176:457-464.

67. Colom F, Vieta E, Martínez A, Jorquera A, Gastó C. What is the role of psychotherapy in the treatment of bipolar disorder? *Psychother Psychosom* 1998; 67:3-9.
68. Colom F, Vieta E, Corbella B, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated to treatment non-compliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:549-55.
69. Connelly CE, Davenport YB, Nurnberger JI Jr. Adherence to treatment regimen in a lithium carbonate clinic. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:585-8.
70. Cooke RG, Robb JC, Young TL, Joffe R. Well-being and functioning in patients with bipolar disorder assessed using the MOS 20-item short form (SF-20). *J Affect Disord* 1996; 39:93-7.
71. Coppen A, Standish-Barry H, Bailey J, Houston G, Silcocks P, Hermon C. Does lithium reduce the mortality of recurrent mood disorders? *J Affect Disord* 1991; 23:1-7.
72. Coryell W, Tsuang MT. Major depression with mood-congruent or mood-incongruent psychotic features: outcome after 40 years. *Am J Psychiatry* 1985; 142:479-82.
73. Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Keller MB. The significance of past mania or hypomania in the course and outcome of major depression. *Am J Psychiatry* 1987; 144:309-15.
74. Coryell W, Scheftner W, Keller MB, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150:720-7.
75. Coryell W, Endicott J, Maser JD, Mueller T, Lavori PH, Keller MB. The likelihood of recurrence in bipolar affective disorder: the importance of episode recency. *J Affect Disord* 1995a; 33:201-6.
76. Coryell W, Endicott J, Maser JD, Keller MB, Leon AC, Akiskal HS. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry* 1995b; 152:385-90.
77. Coryell W, Turvey C, Endicott J, Leon AC, Mueller T, Solomon D, Keller MB. Bipolar I affective disorder: predictors of outcome after 15 years. *J Affect Disord* 1998a; 50:109-16.
78. Coryell W, Solomon D, Leon AC, Akiskal HS, Keller MB, Scheftner WA, Mueller T. Lithium discontinuation and subsequent effectiveness. *Am J Psychiatry* 1998b; 155:895-8.

79. Craighead WE, Miklowitz DJ. Psychosocial interventions for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:58-64.
80. Crespo JM, Gramary A, Romero JM, *et al.* Síntomas psicóticos incongruentes con el humor en los episodios maníacos del trastorno bipolar. *Aula Médica Psiquiatría* 2002; 1:43-60.
81. Deckersbach T, Perlis RH, Frankle WG, Gray SM, Grandin L, Dougherty DD, Nierenberg AA, Sachs GS. Presence of irritability during depressive episodes in bipolar disorder. *CNS Spectr* 2004; 9:227–31.
82. Deister A, Marneros A. Predicting the long-term outcome of affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88:174-7.
83. 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.
84. Dilla T, Prieto L, Sacristán JA. Farmacoeconomía y calidad de vida en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar con olanzapina. *Actas Esp Psiquiatr* 2004; 32:55-64.
85. Dion GL, Tohen M, Anthony WA, Waternaux CS. Symptoms and functioning of patients with bipolar disorder six months after hospitalization. *Hosp Community Psychiatry* 1988; 39:652-7.
86. Diwan A, Castine M, Pomerlau CS, Meador-Woodruff JH, Dalack GW. Different prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenia vs mood disorders. *Schizophr Res* 1998; 33:113-8.
87. Dowson JH. Assessment of DSM-III-R personality disorders by self report questionnaire: the role of informants and a screening test for a comorbid personality disorders (STCPD). *Br J Psychiatry* 1992; 161:344-52.
88. Dubovsky SL, Buzan R. Mood disorders. En: Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA (eds.): *Textbook of psychiatry*, ed 3. Washington DC: American Psychiatric Press, 1999; pp.479-565.
89. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30:229-33.
90. Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factor in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry* 1976; 11:31-42.
91. Dunner DL, Hensel BM, Fieve RR. Bipolar illness: factors in drinking behaviour. *Am J Psychiatry* 1979; 136:583-5.

92. Ellicott A, Hammen C, Glitin M, Brown G, Jamison K. Life events and the course of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1194-8.
93. Elliot AJ, Pages KP, Russo J, *et al.* A profile of medically serious suicide attempts. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:567-71.
94. Estroff T, Dackis C, Gold M, Pottash A. Drug abuse and bipolar disorders. *Int J Psychiatry Med* 1986; 15:37-40.
95. Evans RW. Quality of life. *Lancet* 1991; 338:636.
96. Evenson RC, Vieweg BW. Using a quality of life measure to investigate outcome in outpatient treatment of severely impaired in psychiatric clients. *Compr Psychiatry* 1998; 39:57-62.
97. Ewing JA. Detecting alcoholism, the CAGE questionnaire. *JAMA* 1984; 252:1905-7.
98. Fagerström KO. Measuring degrees of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization treatment. *Addict Behav* 1978; 3:235-41.
99. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* 1989; 12:159-82.
100. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160:112-7.
101. Fawcett J, Scheftner W, Fogg L, Clark D, Young MA, Hedeker D, Gibbons R. Time related predictors of suicide in major affective disorders. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1189-94.
102. Fenn HH, Bauer MS, Alshuler L, Evans DR, Williford WO, Kilbourne AM, *et al.* Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span. *J Affect Disord* 2005; 86:47-60.
103. Fine JT, Colditz GA, Coakley EH, *et al.* A prospective study of weight change and health-related quality of life in women. *JAMA* 1999; 282:2136-42.
104. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (Clinician version). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
105. Forsthoft A, Grunze H. El tratamiento de la depresión bipolar. En: Vieta E (ed.). *Tratamiento de las psicosis*. Madrid: Ediciones Aula Médica, 2004; pp.72.
106. Freed EX. Alcohol abuse by manic patients. *Psychol Rep* 1969; 25:280.
107. García-Campayo J, Sanz Carrill C. Epidemiología de la comorbilidad entre abuso de sustancias y otros trastornos psiquiátricos. En: Rubio G (ed.). *Trastornos*

*psiquiátricos y abuso de sustancias*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2001; pp.135-54.

108. Gastó C, Vallejo J, Menchón JM. Indicadores psicosociales de cronicidad. En: *Depresiones crónicas*. Barcelona: Doyma, 1993; pp.55-70.

109. Gawin FH, *et al*. Cocaine abuse treatment: open pilot trial with desipramine and lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:903-9.

110. Gawin FH, Kleber HD. Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers: clinical observations. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:107-13.

111. Geller B, Luby J. Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:68-76.

112. Ghaemi SN, Stoll AL, Pope HG. Lack of insight in bipolar disorder: the acute manic episode. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183:464-7.

113. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin FK. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 1999; 52:135-44.

114. Ghaemi SN, Sachs GS, Goodwin FK. What is to be done? Controversies in the diagnosis and treatment of manic-depressive illness. *World J Biol Psychiatry* 2000a; 2:65-74.

115. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000b; 61:804-8.

116. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. Cade's disease and beyond: misdiagnosis, antidepressant use and a prop? Definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002; 47:124-34.

117. Glassner B, Haldipur CV. Life events and early and late onset of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1983; 140:215-7.

118. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1635-40.

119. Gillberg IC, Hellgren L, Gillberg C. Psychotic disorders diagnosed in adolescence. Outcome at age 30 years. *Child Psychol Psychiatry* 1993; 34:1.173-85.

120. Golberg JF, Harrow M. *Trastornos bipolares: Curso clínico y evolución*. Barcelona: Masson, 2001.

121. Golberg JF, Harrow M, Grossman L. Recurrent affective syndromes in bipolar and unipolar mood disorders and follow- up. *Br J Psychiatry* 1995a; 166:382-5.

122. Golberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry* 1995b; 152:379-84.
123. Goldberg JF, Harrow M, Sands JR. Lithium and the longitudinal course of bipolar illness. *Psychiatr Ann* 1996; 26:651-8.
124. Golberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1753-5.
125. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:733-40.
126. Goldring N, Fieve RR. Attempted suicide in manic depressive disorder. *Am Psychoterapy* 1984; 38:373-83.
127. Goldstein RB, Black DW, Nasrallah HA, Winokur G. The prediction of suicide. Sensivity, specifity and predictive value of multivariate model applied to suicide among 1906 patients with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:418-22.
128. González-Pinto A, Ibarrola E, García-Godoy MJ, Gutiérrez M, Figuerido JL, Mosquera F, Ezcurra J, Yoller AB, Elizagárate E. Curso y evolución en el trastorno bipolar. En: Gutiérrez M, Ezcurra J, Pichot O (eds.). *Cronicidad en psiquiatría*. Barcelona: Ediciones de Neurociencias, 1997; pp.227-40.
129. González-Pinto A, Gutiérrez M, Ezcurra J, Aizpuru F, Mosquera F, López P, de León J. Tobacco smoking and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:225-8.
130. González- Pinto A, Gutiérrez M, Ezcurra J (eds.). *Trastorno bipolar*. Madrid: Ediciones Aula Médica, 1999; pp:37-62.
131. González- Pinto A, Alonso M. Optimizando el tratamiento de quetiapina en el trastorno bipolar. Scientific Communication Management, 2003.
132. González-Pinto A, Van Os J, Perez de Heredia JL, Mosquera F, Aldama A, Lalaguna B, Gutierrez M, Mico JA. Age-dependence of schneiderian psychotic symptoms in bipolar patients. *Schizophr Res* 2003; 61:157-62.
133. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. Nueva York: Oxford University Press, 1990.
134. Goodwin FK. From the alcohol, drug abuse and mental health administration. *JAMA* 1990; 264:1389.
135. Goodwin FK, Ghaemi SN. The course of bipolar disorder and the nature of agitated depression. *Am J Psychiatry* 2003; 60:2077-9.



136. Goodwin GM. Recurrence of mania after lithium withdrawal: implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 1994; 164:149-52.
137. Goswami U, Sharma A, Khashtigir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, Thompson JM, Moore PB. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 188:366-73.
138. Grinspoon L, Bakalar JB. The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research. *J Psychoactive Drugs* 1998; 30:171-7.
139. Grof P, Alda M, Ahrens B. Clinical course of affective disorders: were Emil Kraepelin and Jules Angst wrong? *Psychopathology* 1995; 28:73–80.
140. Gruber AJ, Pope HG Jr, Brown ME. Do patients use marijuana as an antidepressant? *Depression* 1996; 4:77-80.
141. Gilliam FG. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002; 58:S9-S20.
142. Gurpegui M, Casanova J, Cervera S. Clinical and neuroendocrine features of endogenous unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72:30-7.
143. Guy W. *Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual*. Rockville: National Institute Mental Health, 1976.
144. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993; 118:622-9.
145. Guze SB, Robins E. Suicide and primary affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970; 117:437-8.
146. Haarasilta L, Marttunen M, Kaprio J, Aro H. Major depressive episode and physical health in adolescents and young adults: results from a population-based interview survey. *Eur J Public Health* 2005; 15:489-93.
147. Hambrecht M, Maurer K, Hafner H. Evidence for a gender bias in epidemiological studies of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1993; 8:223-31.
148. Hambrick JP, Turk CL, Heimberg RG, Schneider FR, Liebowitz MR. Psychometric properties of disability measures among patients with social anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 2004; 18:825-39.

149. Hammen C, Ellicott A, Gitlin M. Stressors and sociotropy/autonomy: A longitudinal study of their relationship to the course of bipolar disorder. *Cognitive Therapy* 1992; 16:409-18.
150. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960; 23:56-62.
151. Harrow M, Golberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders: a naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:665-71.
152. Harwood R, Ebrahim S. Quality of life. *Lancet* 1991; 338:637.
153. Hasin DS, Endicott J, Keller MB. RDC alcoholism in patients with major affective syndromes: two-year course. *Am J Psychiatry* 1989; 146:318-23.
154. Hasin DS, Endicott J, Lewis C. Alcohol and drug abuse in patients with affective syndromes: two-year course. *Compr Psychiatry* 1985; 26:283-95.
155. Hayhurst H, Palmer S, Abbott R, Johnson T, Scott J. Measuring health-related quality of life in bipolar disorder: Relationship of the EuroQoL (EQ-5D) to condition-specific measures. *Qual Life Res* 2006; 15:1271-80.
156. Haynes RB. A critical review of the determinants of patient compliance with therapeutic regimens. En: Sackett DL, Haynes RB (eds). *Compliance with therapeutic regimens*. Baltimore: John Hopkins University Press, 1976; pp.26-39.
157. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86:1119-27.
158. Hensel B, Dunner DL, Fieve RR. The relationship of family history of alcoholism to primary affective disorder. *J Affect Disord* 1979; 1:105-13.
159. 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; 64:161-74.
160. Hirschfeld RM, Vornik LA. Recognition and diagnosis of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:5-9.
161. Hoover CF, Fitzgerald RG. Marital conflict of manic-depressive patients. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:65-7.
162. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression, ed 2. Nueva York: John Wiley & Sons Inc, 2000.

163. House JS, Landis KR, Umberson D. Social relationships and health. *Science* 1988; 241:540-4.
164. Hoyer EH, Olesen AV, Mortensen PB. Suicide risk in patients hospitalised because of an affective disorder: a follow-up study, 1973-1993. *J Affect Disord* 2004; 78:209-17.
165. Hughes JF, Hatsukamy DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1986; 143:993-7.
166. IMS. *National Disease and Therapeutic Index*. New Jersey: IMS America, 2001.
167. Isometsa E, Henriksson M, Lönnqvist JK. Completed suicide and recent lithium treatment. *J Affect Disord* 1992; 26:101-4.
168. Isometsa E, Henriksson M, Aro HM, Lönnqvist JK. Suicide in bipolar disorder in Finland. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1020-4.
169. Isometsa E, Heikkinen M, Henriksson M, Aro HM, Lönnqvist JK. Recent life events and complete suicide in bipolar affective disorder. A comparative with a major depressive suicides. *J Affect Disord* 1995; 33:99-106.
170. Itkin O, Nemets B, Einat H. Smoking habits in bipolar and schizophrenic outpatients in southern Israel. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:269-72.
171. Jamison KR, Gerner RH, Goodwin FK. Patient and physician attitudes toward lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:866-9.
172. Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:47-51.
173. Janowsky DS, Leff M, Eptein RS. Playing the manic game: interpersonal maneuvers of the acutely manic patient. *Arch Gen Psychiatry* 1970; 22:252-61.
174. Johnson GF, Hunt G. Suicidal behavior in bipolar manic depressive patients and their families. *Compr Psychiatry* 1979; 20:159-64.
175. Johnson SL, Roberts JR. Life events and bipolar disorder: implications from biological theories. *Psychol Bull* 1995; 117:434-49.
176. Johnson SL, Winett CA, Meyer B, Greenhouse WJ, Miller I. Social support and the course of bipolar disorder. *J Abnorm Psychol* 1999; 108:558-66.
177. Johnson L, Andersson-Lundman G, Aberg-Wistedt A, Mathe AA. Age of onset in affective disorder: its correlation with hereditary and psychosocial factors. *J Affect Disord* 2000; 59:139-48.
178. Joyce PR. Age of onset in bipolar affective disorder and misdiagnosis as schizophrenia. *Psychol Med* 1984; 14:145-7.

179. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:530-7.
180. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord* 2003; 73:123–31.
181. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Coryell W, Maser JD, Keller MB. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:1322–30.
182. Katz DA, McHorney CA, Atkinson RL. Impact of obesity on health related quality of life in patients with chronic illness. *J Gen Intern Med* 2000; 15:789–96.
183. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ, Frampton CM, Wells JE, Walsh AE, Olds RJ. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord* 2005; 7:119-25.
184. Kebede D, Alem A, Shibire T, Deyassa N, Negash A, Beyero T, *et al.* Symptomatic and functional outcome of bipolar disorder in Butajira, Ethiopia. *J Affect Disord* 2006; 90:239-49.
185. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, Stanton SP, Kizer DL, Balistreri TM, Bennett JA, Tugrul KC, West SA. Factors associated with pharmacologic non-compliance in patients with mania. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:292-7.
186. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, Bourne ML, Haggard P. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 1998; 155:646-52.
187. Keith SJ, Regier DA, Rae DS. Schizophrenic disorders. En: Robins LN, Regier DA (eds.). *Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study*. Nueva York: Free Press, 1991; pp:33-52.
188. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ, *et al.* Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA* 1986; 255:3138-42.
189. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181:238-45.
190. Kendler KS, Pedersen N, Johnson L, Neale MC, Mathe AA. A pilot Swedish twin study of affective illness, including hospital- and population-ascertained subsamples. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 699–700.

191. Kendler KS, Myers J, Prescott CA. Sex differences in the relationship between social support and risk for major depression: a longitudinal study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry* 2005; 162:250-6.
192. Kennedy S, Thompson R, Stancer HC. Life events and precipitating mania. *Br J Psychiatry* 1983; 142:398-403.
193. Kennedy N, Boydell J, Kalidindi S, Fearon P, Jones PB, van Os J, Murray RM. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *Am J Psychiatry* 2005; 162:257-62.
194. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthimic phase of affective disorder. *Psychol Med* 1998a; 28:1027-38.
195. Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB. Predictors recurrence in affective disorder. A case register study. *J Affect Disord* 1998b; 49:101-8.
196. Kessing LV, Hansen HV, Bech P. General health and well-being in outpatients with depressive and bipolar disorders. *Nord J Psychiatry* 2006; 60:150-6.
197. Kessler RC, Kendler KS, Heath AC, Neale MC, Eaves LJ. Social support, depressed mood and adjustment to stress: a genetic epidemiologic investigation. *J Pers Soc Psychol* 1992; 62:257-72.
198. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8-19.
199. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: Focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 1985; 142:1259-64.
200. Kleinman L, Lowin A, Flood E, Gandhi G, Edgell E, Revicki D. Cost of bipolar disorder. *Pharmacoeconomics*, 2003; 21:601-22.
201. Kocsis JH and Stokes PE. Lithium maintenance: factors affecting outcome. *Am J Psychiatry* 1979; 36:563-6.
202. Kokupoulos A, Reginald P, Laddomada G, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of manic-depressive cycle and changes caused by treatments. *Pharmakopsychiat* 1980; 13:156-67.
203. Koran LM, Thienemann ML, Davenport R. Quality of life for patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153:783-8.
204. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, ed 6. Leipzig: Barth, 1899.

205. Kraepelin E. *Manic-depressive insanity and paranoia*. Translated by Barclay RM, edited by Robertson GM. Edimburgo: Livingstone, 1921.
206. Krauthammer C, Klerman GL. Secondary mania: manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:1333-9.
207. Kuszniir A, Cooke RG, Young LT. The correlates of community functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000; 61:81-5.
208. Lecrubier Y. The burden of depression and anxiety in general medicine. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:4-9.
209. Lehrner J, Kalchmayr R, Serles W, Olbrich A, Patarraia E, Aull S, et al. Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 1999; 8:88-92.
210. Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 163-73.
211. Leidy NK, Palmer C, Murray M, Robb J, Reviki DA. Health-related quality of life assessment in euthymic and depressed patients with bipolar disorder. Psychometric performance of four self-report measures. *J Affect Disord* 1998; 48:207-14.
212. León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Gutiérrez -Fisac JL, Lopez-García E, Jiménez FJ, Rodríguez-Artalejo F. Changes in body weight and health-related quality-of-life in the older adult population. *Int J Obes* 2005; 29:1385-91.
213. Lépine JP. Epidemiology, burden, and disability in depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:4-10.
214. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorder in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity and course. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 1995; 34:454-63.
215. Lin CC, Bai YM, Hu PG, Yeh HS. Substance use disorder among inpatients with bipolar disorder and major depressive disorder in a general hospital. *Gen Hosp Psychiatry* 1998; 20:98-101.
216. Linkowski P, De Maertelaer V, Mendlewicz J. Suicidal behaviour in major depressive illness. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72:233-8.
217. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994; 31:281-94.
218. Livianos L. *Curso y evolución en el trastorno maniaco*. En: Livianos L, Rojo L (eds) *El tipo clínico maniaco*. Madrid: SmithKline Beecham, 1999; pp.289-312.

219. López AD, Murray CJ. The global burden of disease. *Nat Med* 1998; 4:1241-3.
220. López-García E, Banegas Banegas JR, Gutiérrez-Fisac JL, Graciani Pérez-Regadera A, Díez-Gañan L, Rodríguez-Artalejo F. Relation between body weight and health-related quality of life among the elderly in Spain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:701-9.
221. López Peña P, Gutiérrez Solana B, Madrazo Maza A, Lalaguna B, González Pinto A. El suicidio en la enfermedad bipolar. En: González- Pinto A, Gutiérrez M, Ezcurra J (eds.). *Trastorno bipolar*. Madrid: Ediciones Aula Médica, 1999; pp.137-46.
222. MacQueen GM, Young TL, Robb JC, Cooke RG, Joffe RT. Levels of functioning and well-being in recovered psychotic versus non-psychotic mania. *J Affect Disord* 1997; 46:69-72.
223. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriot M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of episodes on well-being and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:374-81.
224. Maj M, Pirozzi R, Magliano L. Nonresponse to reinstated lithium prophylaxis in previously responsive bipolar patients: prevalence and predictors. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1810-1.
225. Maj M. Lithium prophylaxis of bipolar disorder in ordinary clinical conditions: patterns of long-term outcome. En: Golberg JF, Harrow M, (eds.) *Bipolar disorders: clinical course and outcome*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1999; pp:21-39.
226. Mammen OK, Pilkonis PA, Chengappa KN, Kupfer DJ. Anger attacks in bipolar depression: predictors and response to citalopram added to mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:627-33.
227. Mannings JS, Haykal RF, Connor PD, Akiskal HS. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting: the high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally. *Compr Psychiatry* 1997; 38:102-8.
228. Marneros A, Deister A, Rohde A. Psychopathological and social status of patients with affective, schizophrenic and schizoaffective disorders after long-term course. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82:352-8.
229. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Benabarre A, Reinares M, Gastó C, Salamero M. Cognitive dysfunction in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom* 2000; 69:2-18.

230. 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.
231. 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; 9:103-13.
232. Mayfield DG, Coleman LL. Alcohol use and affective disorder. *Dis Nerv System* 1968; 29:467-74.
233. McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1633-44.
234. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka RW, Leverich GS, Rochussen JR, Rush AJ, Post RM. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158:420-6.
235. McGlashan TH. Adolescent versus adult onset of mania. *Am J Psychiatry* 1988; 145:221-3.
236. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-item short-form health survey: II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993; 31:247-63.
237. Meaden PM, Daniels RE, Zajecka J. Construct validity of life chart functioning scales for use in naturalistic studies of bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2000; 34:187-92.
238. Mechón JM. Curso y pronóstico. En: Vallejo J, Gastó C (eds.) *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. Barcelona: Salvat, 1990; pp.359-68.
239. Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: A review of the literature. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3:72.
240. Michalakeas A, Skoutas C, Charalambous A, Peristeris A, Marinos V, Keramari E, Theologou A. Insight in schizophrenia and mood disorders and its relation to psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90:46-9.
241. Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Nuechterlein KH. The family and the course of recent onset mania. En: Hahlweg K, Goldstein MJ (eds.). *Understanding of major mental disorder: The contribution of family interaction research*. Nueva York: Family Process Press, 1987; pp.195-211.



242. Miklowitz DJ, Goldstein MJ. Family factors and the course of bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:225-31.
243. Miklowitz DJ. Psychotherapy in combination with drug treatment for bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:56S-66S.
244. Miklowitz DJ, Goldstein MJ. *Bipolar disorders. A family-focused treatment approach*. Nueva York: Guilford Press, 1997.
245. Miller FT, Bush F, Tenenbaum JH. Drug abuse in schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1989; 15:291-5.
246. Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, Austin MP, Rutgers P, Malhi GS. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:212-6.
247. Mitchell PB, Slade T, Andrews G. Twelve-month prevalence and disability of DSM-IV bipolar disorder in an Australian general population survey. *Psychol Med* 2004; 34:777-85.
248. Mitterauer B, Lebitseder M, Prizt WF, Sorgo G. Comparisons of psychopathological phenomena of 422 manic depressive patients with suicide positive and suicide negative family history. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77:438-42.
249. Möller HJ, Nasrallah HA. Treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:9-17.
250. Monroe SM, Steiner SC. Social support and psychopathology: interrelations with preexisting disorder, stress and personality. *J Abnorm Psychol* 1986; 95:29-39.
251. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky AV. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian national study of low prevalence (psychotic) disorders. *Bipolar Disord* 2005; 7:326-37.
252. Morrison J. The family histories of manic-depressive patients with and without alcoholism. *J Nerv Ment Dis* 1975; 160:227-9.
253. Morselli PL, Elgie R, GAMIAN-Europe. GAMIAN-Europe/BEAM survey I—global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord* 2003; 5:265-78.
254. Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Volk J, Grof P, Grof E, Schou M, Vestergaard P, Lenz G, Simhandl C, Thau K. Reduced mortality of manic-depressive patients in long-term lithium treatment: an international collaborative study by IGSLI. *Psychiatry Res* 1991; 36:329-31.

255. Müller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer MS. Bipolar disorder. *Lancet* 2002; 359:241-7.
256. Murray CJ, López AD. Quantifying disability: data, methods and results. *Bull WHO* 1994; 72:481-94.
257. Murray CJ, López AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1436-42.
258. Naismith SL, Longley WA, Scott EM, Hickie IB. Disability in major depression related to self-rated and objectively-measured cognitive deficits: a preliminary study. *BMC Psychiatry* 2007; 7:32.
259. Namjoshi MA, Rajamannar G, Jacobs T, Sanger T, Gannon K, Tohen MF, Breier A. Changes in health-related quality of life associated with olanzapine treatment in patients with bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9:245-6.
260. Namjoshi MA, Buesching DP. A review of the health-related quality of life literature in bipolar disorder. *Qual Life Res* 2001; 10:105-15.
261. Namjoshi MA, Rajamannar G, Jacobs T, Sanger TM, Risser R, Tohen MF, *et al.* Economic, clinical, and quality-of-life outcomes associated with olanzapine treatment in mania. Results from a randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2002; 69:109-18.
262. Namjoshi MA, Risser R, Shi L, Tohen M, Breier A. Quality of life assesment in patients with bipolar disorder treated with olanzapine added to lithium or valproic acid. *J Affect Disord* 2004; 81:223-9.
263. National Heart, Lung, and Blood Institute Obesity Task Force. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report. *Obes Res* 1998; 6:51-209.
264. Nieto E, Vieta E. La conducta suicida en los trastornos afectivos. En: Ros-Montalbán S (ed.) *La conducta suicida*. Editorial Libro de Año, 1997; pp.99-121.
265. Nunes EV, Quitkin FM, Klein DF. Psychiatric diagnosis in cocaine abuse. Psychiatry diagnosis in cocaine abuse. *Psychiatry Res* 1989; 28:105-14.
266. O'Connell RA, Mayo JA, Eng LK, Jones JS, Gabel RH. Social support and long-term lithium outcome. *Br J Psychiatry* 1985; 147:272-5.
267. O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L, Cuthbertson B, O'Brien. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 1991; 159:123-9.
268. Olie JP, Brochier T, Bouvet O, *et al.* La conception actuelle des troubles de l'humeur: incidence sur la prise en charge thérapeutique. *Encéphale* 1992; 18:55-63.

269. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sørensen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:844-50.
270. Ostacher MJ, Nierenberg AA, Perlis RH, Eidelman P, Borrelli DJ, Tran TB, *et al.* The relationship between smoking and suicidal behavior, comorbidity, and course of illness in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1907-11.
271. O'Sullivan K, Rynne C, Miller J, O'Sullivan Ms, Fitzpatrick V, Hux M, Cooney J, Clare A. A follow-up study on alcoholics with and without co-existing affective disorder. *Br J Psychiatry* 1988; 152:813-9.
272. Ozer S, Ulusahin A, Batur S, Kabakci E, Saka MC. Outcome measures of interepisode bipolar patients in a Turkish sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002; 37:31-7.
273. Parikh SV, Lam RW, CANMAT Depression Work Group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. I. Definitions, prevalence and health burden. *Can J Psychiatry* 2001; 46:13-20.
274. Parker JB, Meiller RM, Andrews GW. Major psychiatric disorders masquerading as alcoholism. *Southern Med J* 1960; 53:560-4.
275. Patel NC, DelBello MP, Keck PE, Strakowski SM. Phenomenology associated with age at onset in patients with bipolar disorder at their first psychiatric hospitalization. *Bipolar Disord* 2006; 8:91-4.
276. Paton C, Beer D. Caffeine: the forgotten variable. *Int J Psych Clin Pract* 2001; 5:231-6.
277. Patrick DL, Erickson P. Health status and health policy: quality of life in health care evaluation and resource allocation. New York: Oxford University Press, 1993.
278. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, *et al.* Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004a; 55:875-81.
279. Perlis RH, Smoller JW, Fava M, Rosenbaum JF, Nierenberg AA, Sachs GS. The prevalence and clinical correlates of anger attacks during depressive episodes in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004b; 79:291-5.
280. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry* 2006; 163:225-31.

281. Perrine K, Hermann BP, Meador KJ, Vickrey BG, Cramer JA, Hays RD, Devinsky O. The relationship of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy. *Arch Neurol* 1995; 52:997–1003.

282. Perugi G, Maremmami I, McNair DM, Cassano GB, Akiskal HS. Differential changes in areas of social adjustment from depressive episodes through recovery. *J Affect Disord* 1988; 15:39-43.

283. Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L, Cecconi D, Mastrocinque C, Patronelli A, Vignoli S, Bemi E. The high prevalence of “soft” bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry* 1998;39:63-71.

284. Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, Musetti L. Polarity of the first episode, clinical characteristics and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry* 2000; 41:13-8.

285. Petersen T, Papakostas GI, Mahal Y, Guyker WM, Beaumont EC, Alpert JE, *et al.* Psychosocial functioning in patients with treatment resistant depression. *Eur Psychiatry* 2004; 19:196-201..

286. Pinkney AA, Gerder GJ, Lafave HG. Quality of life psychiatric rehabilitation: the clients perspective. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83:86-91.

287. Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning, sensitization, and kindling: Implications for the course of affective illness. En: Post RM, Ballenger JC (eds). *The neurobiology of mood disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984; pp.432-66.

288. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992a; 149:999-1010.

289. Post RM, Leverich GS, Altshuler L, Mikalaukas K. Lithium-discontinuation-induced refractoriness: preliminary observations. *Am J Psychiatry* 1992b; 149:1727-9.

290. Post RM, Nolen WA, Kupka RW, Denicoff KD, Leverich GS, Keck PE Jr, *et al.* The Stanley Foundation Bipolar Network, I: rationale and methods. *Br J Psychiatry* 2001; 41:S169-S176.

291. Post RM, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, Keck PE, *et al.* An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (part I). *Bipolar Disord* 2003; 5:396-406.

292. Priebe S, Wildgrube C, Müller-Oerlinghausen B. Lithium prophylaxis and expressed emotion. *Br J Psychiatry* 1989; 154:396-9.

293. Prien RF, Caffey EM, Klett CJ. Factors associated with treatment success in lithium carbonate prophylaxis. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31:189-92.
294. Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:902-7.
295. Ramírez M, Elizagarate E. Abuso y dependencia de drogas y trastorno bipolar. En: González- Pinto A, Gutiérrez M, Ezcurra J (eds.). *Trastorno bipolar*. Madrid: Ediciones Aula Médica, 1999; pp:127-36.
296. Ramos-Brieva JA, Cordero Villafáfila A. Validación de la versión castellana de la Escala de Hamilton para la Depresión. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1986a; 14:324-34.
297. Ramos-Brieva JA, Cordero Villafáfila A. Relación entre validez y seguridad de la versión castellana de la Escala de Hamilton para la Depresión. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1986b; 14:335-8.
298. Raymont V, Bettany D, Frangou S. The Maudsley Bipolar Disorder Project: clinical characteristics of bipolar disorder I in a catchment area treatment sample. *Eur Psychiatry* 2003; 18:13-7.
299. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;19:2511-8.
300. Reich LH, Davies RK, Himmelhoch JM. Excessive alcohol use in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1974; 131:83-6.
301. Revicki DA, Tohen M, Gyulai L, Thompson C, Pike S, Davis-Vogel A, Zarate C. Telephone versus in-person clinical and health status assessment interviews in patients with bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry* 1997; 5:75-81.
302. Revicki DA, Paramore LC, Sommerville KW, Swann AC, Zajecka JM. Depakote Comparator Study Group. Divalproex sodium versus olanzapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder: health-related quality of life and medical cost outcomes. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:288-94.
303. Rice J, Reich T, Andreasen NC, Endicott J, Van Eerdewegh M, Fishman R, Hirschfeld RMA, Klerman Gl. The familial transmission of bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:441-7.
304. Rice DP, Miller LS. The economic burden of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1995; 28:34-42.

305. Robb JC, Cooke RG, Devins GM, Young TL, Joffe RT. Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 1997; 31:509-17.
306. Robb JC, Young TL, Cooke RG, Joffe RT. Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. *J Affect Disord* 1998; 49:189-93.
307. Rodríguez-Martos A, Navarro R, Vecino C, Pérez R. Validación de los cuestionarios KFA (CBA) y CAGE para diagnóstico del alcoholismo. *Drogalcohol* 1986; 11:132-9.
308. Roca M, et al. *Trastornos del humor*. Madrid: Ed médica panamericana, 2000.
309. Romans SE, McPherson HM. The social networks of bipolar disorders patients. *J Affect Disord* 1992; 25:221-8.
310. Romero S, DelBello MP, Soutullo CA, Stanford K, Strakowski SM. Family environment in families with versus families without parental bipolar disorder: a preliminary comparison study. *Bipolar Disord* 2005; 7:617-22.
311. Rosen LN, Rosenthal NE, Dunner DL, et al. Social outcome compared in psychotic and non-psychotic bipolar I patients. *J Nerv Ment Dis* 1983; 171:272-5.
312. Ross HE, Glaser FB, Germason T. The prevalence of psychiatric disorders in patients with alcohol and drug problems. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:1023-31.
313. Roy-Byrne PP, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 371:1-34.
314. Roy-Byrne PP, Post RM, Hambrick DD. Suicide and course of illness in major affective disorder. *J Affect Disord* 1988; 15:1-8.
315. Russo J, Roy-Byrne P, Reeder D, Alexander M, Dwyer-O'Connor E, Dagadakis C. Longitudinal assessment of quality of life in acute psychiatric inpatients: reliability and validity. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185:166-75.
316. Rytälä HJ, Melatin TK, Leskelä US, Sokero TP, Lestelä-Mielonen PS, Isometsä ET. Predictors of long-term work disability in major depressive disorder: a prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115:206-213.
317. Sachs GS, Rush AJ. Response, remission, and recovery in bipolar disorders: What are the realistic treatment goals? *J Clin Psychiatry* 2003; 64:18-22.
318. Sáiz-Ruiz J, Llinares J, Ibáñez A, Cebollada A. Estudio evolutivo del trastorno bipolar. *Psiquiatría Biológica* 1995; 4:13-21.

319. Sajatovic M, Valenstein M, Blow FC, Ganoczy D, Ignacio RV. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2006; 8:232-41.
320. Salín-Pascual RJ, Rosas M, Jimenez-Genhi A, Rivera-Meza BL, Delgado-Parra V. Antidepressant effect of transdermal nicotine patches in non-smoking patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:387-9.
321. Sarason BR, Sarason IG, Pierce GR. *Social support: an international view*. Nueva York: Wiley-Interscience, 1990.
322. Schou M. The combat of non-compliance during prophylactic lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95:362-3.
323. Schuckit MA. Genetic and clinical implications of alcoholism and affective disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143:140-7.
324. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, Leboyer M. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord* 2000; 58:215-21.
325. Sclare P, Creed F. Life events and the onset of mania. *Br J Psychiatry* 1990;156:508-14.
326. Scott J. Predicting medication non-adherence in severe affective disorders. *Acta Neuropsychiatrica* 2000; 12:128-30.
327. Sharma R, Markar HR. Mortality in affective disorder. *J Affect Disord* 1994; 31:91-6.
328. Sharma R, Persad E, Kueneman K. A closer look at inpatient suicide. *J Affect Disord* 1998; 47:123-9.
329. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11:89-95.
330. Shi L, Namjoshi MA, Zhang F, Gandhi G, Edgell ET, Tohen M, *et al*. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania: clinical outcomes, health-related quality of life and work status. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:227-37.
331. Sierra P, Livianos L, Rojo L. Quality of life of patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar Disord* 2005; 7:159-65.
332. Singh J, Mattoo SK, Sharan P, Basu D. Quality of life and its correlates in patients with dual diagnosis of bipolar affective disorder and substance dependence. *Bipolar Disord* 2005; 7:187-91.

333. Skantze K, Malm U, Dencker SJ, May PRA, Corrigan P. Comparison of quality of life with standard of living in schizophrenic out-patients. *Br J Psychiatry* 1992; 161:797-801.
334. Sloan *et al.* Substance abuse and psychiatric illness: treatment experience. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998; 24:589-601.
335. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet* 2003; 123C:48-58.
336. Solomon DA, Ristow R, Keller MB, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Warshaw MG. Serum lithium levels and psychosocial function in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1301-7.
337. Sonne SC, Brady KT, Morton WA. Substance abuse and bipolar affective disorder. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182:349-52.
338. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria (RDC): rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:773-82.
339. Stallone F, Dunner DL, Ahearn J, Fieve RR. Statistical predictions of suicide in depressives. *Compr Psychiatry* 1980; 21:381-7.
340. Staner L, Tracy A, Dramaix M, Genevrosis C, Vanderelst M, Vilane A, *et al.* Clinical and psychosocial predictors of recurrence in recovered bipolar and unipolar depressives: a one-year controlled prospective study. *Psychiatry Res* 1997; 69:39-51.
341. Stefos G, Bauwens F, Staner L, Pardoën D, Mendlewicz J. Psychosocial predictors of major affective recurrences in bipolar disorders: a 4-year longitudinal study of patients on prophylactic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93:420-6.
342. Strakowski SM, Tohen M, Stoll AI, Faedda GL, Goodwin DC. Comorbidity in mania at first hospitalization. *Am J Psychiatry* 1992; 149:554-6.
343. Strakowski SM, Keck PE Jr, McElroy SL, West SA, Sax KW, Hawkins JM, *et al.* Twelve-month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:49-55.
344. Strober M, Schmidt-Lackner S, Freeman R, Bower S, Lampert C, DeAntonio M. Recovery and relapse in adolescent with bipolar affective illness: A five-year naturalistic, prospective follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:724-31.
345. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, *et al.* The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network II: demographic and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord* 2001; 67:45-59.



346. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproate in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1264-6.
347. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Mania: differential effects of previous depressive and manic episodes on response to treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:444-51.
348. Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Steinberg JL, Moeller FG. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1680-7.
349. Swendsen J, Hammen C, Heller T, Glitin M. Correlates of stress reactivity in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:795-7.
350. Tanskanen A, Tanskanen A, Viinamaki H, Hintikka J, Koivumaa-Honkanen HT, Lehtonen J. Smoking and suicidality among psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1998; 155:129-30.
351. Targum SD, Dibble ED, Davenport YB, Gershon ES. The Family Attitudes Questionnaire: Patients' and spouses' views of bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:562-8.
352. Taylor MA, Abrans R. Early and late-onset bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:58-61.
353. ten Have M, Volleburgh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilization): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2002; 68:203-13.
354. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania: a 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990a; 47:1106-11.
355. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT, Hunt AT. Four-year follow-up of twenty-four first-episode manic patients. *J Affect Disord* 1990b; 19:76-86.
356. Tohen M, Tsuang T, Goodwin DC. Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1580-4.
357. Tohen M, Shulman KI, Satlin A. First episode mania in late life. *Am J Psychiatry* 1994; 151:130-2.

358. Tohen M, Zarate CA. Bipolar disorder and comorbid substance use disorder. En: Golberg JF, Harrow M, eds. *Bipolar disorders: clinical course and outcome*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1999; pp.171-85.
359. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, *et al*. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo controlled study. The olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:841-9.
360. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G, *et al*. Effectiveness of restarting lithium treatment after its discontinuation in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1997; 154:548-50.
361. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:405-14.
362. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, *et al*. Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:63-69.
363. Toner BB, Shugar G, Campbell B, Di Gasbarro I. Pattern of substance abuse in psychiatric inpatients. *Can J Psychiatry* 1991; 36:381-3.
364. Toro J. Trastornos bipolares en niños y adolescentes. En: Vieta E y Gastó C (eds.). *Trastornos bipolares*. Barcelona: Springer-Verlag, 1997; pp.496-511.
365. Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. *Br J Psychiatry* 1980; 137:497-504.
366. Tsuang MT, Faraone SV. The genetics of mood disorders. Baltimore: The John Hopkins University Press, 1990.
367. Tsuang MT, Woolson RF. Mortality in patients with schizophrenia, mania, depression, and surgical conditions. *Br J Psychiatry* 1997; 130:162-6.
368. Thunedborg K, Black CH, Bech P. Beyond the Hamilton depression scores in long-term treatment of manic-melancholic patients: prediction of recurrence of depression by quality of life measurements. *Psychother Psychosom* 1995; 64:131-140.
369. Uçok A, Karaveli D, Kundakci T, Yazici O. Comorbidity of personality disorders with bipolar mood disorders. *Compr Psychiatry* 1998; 39:72-4.
370. Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:41-6.

371. Vieta E. *La prueba de estimulación con factor liberador de corticotropina como marcador y predictor de curso en el trastorno bipolar*. Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, 1994.
372. Vieta E, Gastó C. Evolución del trastorno bipolar II. En: Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (eds.): *La Psiquiatría en la Década del Cerebro*. Madrid: Editorial Libro del Año, 1995; pp.84-9.
373. Vieta E, Colom F. Curso y evolución. En: Vieta E, Gastó C (eds). *Trastornos bipolares*. Barcelona: Springer-Verlag, 1997a; pp.263-80.
374. Vieta E, Gastó C, Otero A, Nieto E, Vallejo J. Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Compr Psychiatry*, 1997b; 38:98-101.
375. Vieta E, Colom F, Gastó C, Nieto E, Benabarre A, Otero A. Trastorno bipolar II: curso y conductas suicidas. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1997c; 25:147-51.
376. Vieta E. *Abordaje actual de los trastornos bipolares*. Barcelona: Masson, 1999; pp.53-73.
377. Vieta E. Trastornos bipolares. En: Vallejo J, Gastó C (eds). *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. 2ª ed. Barcelona: Masson, 2000; pp.328-79.
378. Vieta E, et al. *Trastornos bipolares: avances clínicos y terapéuticos*. Madrid: Editorial médica Panamericana, 2001.
379. Vieta E. Trastornos bipolares y esquizoafectivos. En: Vallejo Ruiloba J. *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*, ed 5. Barcelona: Ed Masson, 2002; pp.535-57.
380. Vieta E, et al. *Novedades en el tratamiento del trastorno bipolar*. Madrid: Ed médica Panamericana, 2003a; pp:57-71.
381. Vieta E, Colom F. *Convivir con el trastorno bipolar*. Madrid: Editorial médica Panamericana, 2003b; pp:86.
382. Viguera A, Baldessarini R, Tondo L. Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders: comparison of women and men. *Bipolar Disord* 2001; 3:245-52.
383. Vila-Corcoles A, Espinosa E, Pardo C, Martín H, Castellón A, Llor C. An epidemiological study on the alcohol consumption habits in an urban population. *Aten Primaria* 1993; 11:412-5.
384. Vojta C, Glick H, Bauer MS, Kinosian B. Would manic rather land? Function and quality of life in patients with bipolar disorder. *Med Decis Making* 1998; 18:490.
385. Vojta C, Kinosian B, Glick H, Altshuler L, Bauer MS. Self-reported quality of life across mood states in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2001; 42:190-5.

386. Volkmar FR, Bacon S, Shakir SA, Pfefferbaum A. Group therapy in the management of manic-depressive illness. *Am J Psychotherapy* 1981; 35:226-34.
387. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health-Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-83.
388. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1993.
389. Ware JE. *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A user's manual*. Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1994.
390. Waxmonsky JA, Thomas MR, Miklowitz DJ, Allen MH, Wisniewski SR, Zhang H, *et al*. Prevalence and correlates of tobacco use in bipolar disorder: data from the first 2000 participants in the systematic treatment enhancement program. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27:321-8.
391. Weeke A, Juel K, Vaeth M. Cardiovascular death and manic-depressive psychosis. *J Affect Disord* 1987; 13:287-92.
392. Wehr TA, Goodwin FK. Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:555-9.
393. Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 1987; 144:1402-11.
394. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145:179-84.
395. Weiss RD, Mirin SM, Michael JL, Sollogub AC. Psychopathology in chronic cocaine abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1986; 12:17-29.
396. Weiss RD, Mirin SM. Substance abuse as an attempt at self-medication. *Psychiatr Med* 1987; 3:357-67.
397. Weiss RD, Greenfield SF, Najavits LM, *et al*. Medication compliance among patients with bipolar disorder and substance abuse disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:172-4.
398. Weiss RD, Najavits LM, Greenfield SF. A relapse prevention group for patients with bipolar and substance abuse disorder. *J Subst Abuse Treat* 1999; 16:47-54.
399. Weissman MM, Gershon ES, Kidd KK, Prusoff BA, Leckman JF, Dibble E, *et al*. Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders. The Yale University–National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:13–21.

400. Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, Karno M, Bruce ML, *et al.* Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med* 1988; 18:141-53.
401. Weissman MM, Bruce ML, Leaf PJ, *et al.* Affective disorders. En: Robins LN, Regier DA, (eds.) *Psychiatric disorders in America: the epidemiological catchment area study*. New York: The Free Press; 1991; pp.53-80.
402. West SA, Strakowski SM, Sax KW, McElroy SL, Keck PE, McConville BJ. Phenomenology and comorbidity of adolescents hospitalized for the treatment of acute mania. *Biol Psychiatry* 1996; 39:458-60.
403. Winokur G, Clayton P, Reich T. *Manic-depressive illness*. St Louis: CV Mosby, 1969.
404. Winokur G, Kadrmas A. A polyepisodic course in bipolar illness: possible clinical relationships. *Compr Psychiatry* 1989; 30:121-7.
405. Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, Endicott J, Keller MB, Mueller T. Manic-depressive (bipolar) disorder: the course in light of a prospective ten year follow-up of 131 patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 9:102-10.
406. Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, Maser JD, Keller MB, Endicott J, Mueller T. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry* 1995; 152:365-72.
407. Winokur G. Alcoholism in bipolar disorder. En: Golberg JF, Harrow M, eds. *Bipolar disorder: clinical course and outcome*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1999; pp:185-99.
408. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva: WHO, 1992.
409. World Health Organization. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. Geneva: Report of a WHO consultation presented at the World Health Organization, 1997.
410. Wyatt RJ, Henter I. An economic evaluation of manic-depressive illness in 1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995; 30:213-9.
411. Yan LL, Daviglius ML, Liu K, Pirzada A, Garside DB, Schiffer L, Dyer AR, Greenland P. BMI and health-related quality of life in adults 65 years and older. *Obes Res* 2004; 12:69-76.
412. Yancy WS Jr, Olsen MK, Westman EC, *et al.* Relationship between obesity and health-related quality of life in men. *Obes Res* 2002; 10:1057-64.

413. Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan AA. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disord* 2004; 6:379-85.
414. Yoller AB, Villamor A, López P, Ibarrola E, Mosquera F, Ezcurra J. Trastorno bipolar y uso de alcohol. En: González- Pinto A, Gutiérrez M, Ezcurra J (eds.). *Trastorno bipolar*. Madrid: Editorial Aula Médica 1999; pp:113-26.
415. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133:429-35.
416. Young RC, Klerman GL. Mania in late life: focus on age at onset (review). *Am J Psychiatry* 1992; 149:867-76.
417. Zaretsky AE, Segal ZV. Psychosocial interventions in bipolar disorder. *Depression* 1995; 2:179-88.
418. Zhang H, Wisniewski SR, Bauer MS, Sachs GS, Thase ME. Comparison of perceived quality of life across clinical status in bipolar disorder: data from the first 2000 systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD) participants. *Compr Psychiatry* 2006; 47:161-8.
419. Zis AP, Grof P, Webster M, Goodwin FK. Prediction of relapse in recurrent affective disorder. *Psychofarmacol Bull* 1980; 16:47-9.
420. Zwerling C, Whitten PS, Sprince NL, Davis CS, Wallace RB, Blanck PD, *et al*. Workforce participation by persons with disabilities: the national health interview survey disability supplement, 1994 to 1995. *J Occup Environ Med* 2002; 44:358-64.

## **8.- ANEXOS**

A continuación añadiremos todos los instrumentos que han sido utilizados para la realización de esta Tesis Doctoral.

**Anexo 1: Informe de la Comisión de Ética e Investigación sanitaria del Centro:**DOCUMENTO N° 3**INFORME DE LA COMISIÓN DE ÉTICA E  
INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL CENTRO**

D. Miguel Félix del Olmo Escribano, Presidente de la Comisión de Ética e Investigación Sanitaria del Complejo Hospitalario de Jaén

**E X P O N E :**

Que una vez estudiado el protocolo del proyecto de investigación "Evaluación funcional de pacientes con trastorno bipolar", así como la capacidad del investigador principal (**Luis Gutiérrez Rojas, MIR de Psiquiatría**) y su equipo investigador, ésta Comisión lo considera de gran interés y acepta su realización en éste Complejo Hospitalario.

En Jaén, a 13 de julio de 2004.



El Presidente,

Fdo.: D. Miguel Félix del Olmo Escribano



**Anexo 2: Consentimiento informado:****HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, D./Dña. .... presto mi consentimiento para participar en el estudio titulado "*Evaluación funcional de pacientes con trastorno bipolar*" tras haber sido informado sobre sus características y la contribución que yo puedo proporcionar. Comprendo que con mi participación puedo ayudar al desarrollo del conocimiento sobre el funcionamiento del cerebro y sobre mi enfermedad.

Este estudio será realizado por el Licenciado en Medicina D. Luis Gutiérrez Rojas, bajo la dirección del Doctor D. Manuel Gurpegui Fernández de Legaria, Profesor Titular de Psiquiatría en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

En resumen, consiste en recoger información sobre las características de mi enfermedad, tanto de mi historia clínica como del resultado de entrevistarme a mí y a alguno de mis familiares; también se me realizará una exploración de mis rendimientos en algunos tests, se me aplicará un test de personalidad y se me preguntará sobre hábitos relacionados con mi vida diaria.

Entiendo que la información recogida en este estudio será confidencial, con la protección a la intimidad propia del secreto médico, y sólo será usada con fines científicos o para mi beneficio asistencial. He sido informado de este estudio a mi completa satisfacción y se me ha respondido suficientemente a las preguntas que he considerado oportuno hacer.

Entiendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

Fecha:

Firma:

**CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE O TUTOR LEGAL**  
(Sólo en el caso de que el paciente  
esté en situación de incapacidad legal)

Yo, D./Dña. ...., en calidad de ..... (indicar parentesco o relación legal) del paciente arriba indicado, he recibido la información y las garantías arriba descritas, con las que se protegen los derechos de la persona a quien yo represento.

Fecha:

Firma:

**Anexo 3: Cuestionario de información general y específica:****1) VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS:****Nº de Hª Clínica:****Nombre y apellidos:****Dirección:****Teléfono:****Sexo:** Varón = 1, Mujer = 2**Edad:** (años cumplidos)**Peso (kg):****Talla (cm):****Número de hermanos:** (incluido usted).**Lugar entre los hermanos** (el mayor =1).**Estado civil:**

Soltero = 1	Viudo y vuelto a casar = 4	Divorciado y vuelto a casar = 7
Casado 1ª vez = 2	Separado = 5	Célibe por motivos religiosos = 8
Viudo = 3	Divorciado = 6	Vive en pareja = 9

**Procedencia:** Urbano = 1    Peri-urbano (cinturón de la capital) = 2,  
Semi-urbano (pueblos de más de 20 mil habitantes) = 3    Rural = 4

**Nivel de estudios:**

Estudios primarios incompletos = 1	Titulado de grado medio = 5
Estudios primarios completos = 2	Licenciado o ingeniero superior = 6
Bachillerato elemental (E.S.O.) = 3	Doctorado = 7
Bachillerato superior = 4	

**Profesión:****Ocupación:**

Incapacidad Total = 1	Estudiante = 3	Activo = 5
Incapacidad Parcial = 2	Paro = 4	Jubilado = 6

**Convivencia:**

Sólo = 1	Familia propia = 3	Otros = 5
Familia de origen = 2	Residencia = 4	

**Antecedentes familiares: (según criterios RDC)**

Padre:

Madre:

Otros familiares (indicar parentesco y enfermedad):

**2) RESUMEN DE DATOS SOBRE LA ENFERMEDAD:****Edad de comienzo de los síntomas:****¿Cuándo se le diagnosticó de trastorno bipolar al paciente?****¿Como fue el primer episodio que tuvo?**

Maníaco = 1

Depresivo = 2

Mixto = 3

**¿Cuántos episodios ha tenido en su vida?**

Maníacos =

Depresivos =

Mixtos =

**¿Ha sido hospitalizado por su enfermedad alguna vez?**

Sí = 1 ¿Cuántas veces?

No = 2

**En caso afirmativo ¿Cuál fue la duración del último ingreso?****¿Ha tenido intentos de suicidio alguna vez?**

Sí = 1 ¿Cuántas veces?

No = 2

**¿Ha sufrido sintomatología psicótica en algún episodio?**

Sí = 2 Congruentes con el estado de ánimo

Sí = 1 Incongruentes con el estado de ánimo

No = 0

**¿Ha tenido recaídas de su enfermedad durante el último año?**

Sí = 1 ¿Cuántas veces? Manía: Depresión:

No = 2

**Fecha del último episodio agudo:****Causa de las recaídas del paciente**

**Anexo 4: Evaluación clínica:****Escala de Hamilton para la Depresión  
(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)*****Ítems Criterios operativos de valoración*****1. Humor deprimido** (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)

0. Ausente

1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado
2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente
3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz, y la tendencia al llanto
4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea

**2. Sensación de culpabilidad**

0. Ausente

1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente
2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones
3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad
4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras

**3. Suicidio**

0. Ausente

1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida
2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse
3. Ideas de suicidio o amenazas
4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)

**4. Insomnio precoz**

0. Ausente

1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora
2. Dificultades para dormirse cada noche

**5. Insomnio medio**

0. Ausente

1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche
2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)

**6. Insomnio tardío**

0. Ausente

1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse
2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama

**7. Trabajo y actividades**

0. Ausente

1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones
2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación
3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad
4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad

**8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)**

0. Palabra y pensamiento normales

1. Ligeramente retrasado en el diálogo
2. Evidente retraso en el diálogo
3. Diálogo difícil
4. Torpeza absoluta

**9. Agitación**

0. Ninguna

1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc.
2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.

**10. Ansiedad psíquica**

0. No hay dificultad

1. Tensión subjetiva e irritabilidad
2. Preocupación por pequeñas cosas
3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla
4. Terrores expresados sin preguntarle

**11. Ansiedad somática**

0. Ausente

1. Ligeramente
2. Moderada
3. Grave
4. Incapacitante

Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad como:

- Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones
- Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias
- Respiratorios: hiperventilación, suspiros
- Frecuencia urinaria
- Sudoración

**12. Síntomas somáticos gastrointestinales**

0. Ninguno

1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen
2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales

**13. Síntomas somáticos generales**

0. Ninguno

1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad
2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2

**14. Síntomas genitales**

0. Ausente

1. Débil
2. Grave
3. Incapacitante

Síntomas como

- Pérdida de la libido
- Trastornos menstruales

**15. Hipocondría**

- 0. No la hay
- 1. Preocupado de sí mismo (corporalmente)
- 2. Preocupado por su salud
- 3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc.
- 4. Ideas delirantes hipocondríacas

**16. Pérdida de peso (completar A o B)**

A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)

- 0. No hay pérdida de peso
  - 1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual
  - 2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)
- B. Según pesaje hecho por el psiquiatra (evaluaciones siguientes)

- 0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana
- 1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana
- 2. Pérdida de peso de más de 1 Kg. en una semana (por término medio)

**17. Insight (conciencia de enfermedad)**

- 0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo
- 1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc.
- 2. Niega que esté enfermo

**Total del Hamilton:**

**Diagnóstico del Hamilton:** No depresión (0-7); Distimia (8-14); Depresión mayor o moderada (más o = 15).

## Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS)

### **1. Euforia**

0. Ausente
1. Dudoso o leve
- 2.
3. Hipertimia subjetiva clara, optimista, seguro, alegre, aún adecuado
4. Euforia, risa inapropiada, canta

### **2. Aumento de la actividad motora, energía**

0. Ausente
1. Aumentada subjetivamente
2. Animado. Aumento de la gesticulación
3. Energía excesiva. Hiperactivo a veces; inquieto (aún se puede contener)
4. Excitación motora. Hiperactividad continua (no se puede contener)

### **3. Interés sexual**

0. Normal, no aumentado
1. Aumento ligero o posible
2. Incremento definido al preguntarle
3. Interés sexual espontáneo; habla de temas sexuales
4. Hipersexualidad expresada sin preguntarle

### **4. Sueño**

0. Refiere sueño conservado
1. Sueño reducido en menos de 1 hora
2. Sueño reducido en más de 1 hora
3. Refiere disminución en la necesidad de sueño
4. Niega necesidad de dormir

### **5. Irritabilidad**

0. Ausente
- 1.
2. Subjetivamente aumentada
- 3.
4. Irritable episódicamente durante la entrevista; episodios recientes de estar molesto o enfadado en la planta
- 5.
6. Irritable frecuentemente durante la entrevista. Cortante, brusco todo el tiempo
- 7.
8. Hostil, falta de cooperación. Entrevista imposible

### **6. Discurso (ritmo y cantidad)**

0. No aumento
- 1.
2. Se siente hablador
- 3.
4. Aumento del ritmo y la cantidad a veces, verborreico a veces
- 5.
6. Verborrea. Aumento importante del ritmo y la cantidad, difícil de interrumpir
- 7.
8. Verborrea ininterrumpible, discurso continuo

**7. Trastorno del lenguaje y del pensamiento**

0. Ausente

1. Circunstancial. Ligeramente distraíble; pensamientos rápidos

2. Distraíble. Pierde el hilo conductor; cambia de tema con frecuencia. Pensamientos rápidos

3. Fuga de ideas; tangencialidad; dificultad para seguirle; *rhyming*, ecolalia

4. Incoherencia; comunicación imposible

**8. Contenido del pensamiento**

0. Normal

1.

2. Planes cuestionables, nuevos intereses

3.

4. Proyecto/s especial/es; hiperreligioso

5.

6. Ideas de grandeza o paranoides. Ideas de referencia

7.

8. Delirios. Alucinaciones

**9. Conducta alterada-agresiva**

0. Ausente, coopera

1.

2. Sarcástico, ruidoso a veces, alerta, vigilante

3.

4. Demandante; amenazas en planta

5.

6. Amenaza al entrevistador, grita, entrevista difícil

7.

8. Agresivo, destructivo, entrevista imposible

**10. Apariencia**

0. Vestido y aseo apropiado

1. Mínimamente descuidado

2. Poco cuidado personal; moderadamente desaliñado en el vestir; excepto en la ropa

3. Descuido en el vestir. Semivestido; maquillaje estridente

4. Totalmente desaliñado; decorado, maquillaje extraño

**11. Insight. Conciencia de sí mismo**

0. Presente. Admite la enfermedad. Está de acuerdo con la necesidad de tratamiento

1. Duda de la enfermedad aunque la admite poco posible

2. Admite un posible cambio en la conducta y niega la enfermedad

3.

4. Niega todo cambio de conducta

**Total Young:****Diagnóstico Young:** Eutimia (menos de 6), Episodio mixto (7-20), Episodio maníaco (más de 20)



**CONCIENCIA DE ENFERMEDAD (AMDP)**

*Ausencia de sentimiento de enfermedad:* El paciente niega espontáneamente, o al preguntarle, que se encuentra enfermo. No es necesario distinguir entre sentimiento de enfermedad psíquica o somática.

9 - No valorado      0 - Ausente    1 - Ligero    2 - Medio    3 - Intenso

*Ausencia de conciencia de enfermedad:* El enfermo no reconoce que sus vivencias o conducta, que son consideradas como patológicas por el médico, lo son.

9 - No valorado      0 - Ausente    1 - Ligero    2 - Medio    3 - Intenso

*Rechazo del tratamiento:* Resistencia a las medidas terapéuticas (incluido el internamiento).

9 - No valorado      0 - Ausente    1 - Ligero    2 - Medio    3 - Intenso

**Posibles comorbilidades psiquiátricas que presenta el paciente:**

Depresión = 1  
 Trastornos de ansiedad = 2  
 Fobias y/o obsesiones = 3  
 Trastornos de la personalidad = 4  
 Trastornos cognitivos = 5  
 Trastornos del sueño = 6

**Enfermedades no psiquiátricas que presenta el paciente:****Diagnóstico (según los criterios de la CIE-10):**

Trastorno bipolar Tipo 1 = 1  
 Trastorno bipolar Tipo 2 = 2  
 Trastorno ciclotímico = 3  
 Trastorno bipolar no especificado = 4  
 Ciclador rápido = 5  
 Trastorno esquizoafectivo tipo bipolar = 6  
 Trastorno bipolar Tipo III = 7

**Anexo 5: Cuestionario de calidad de vida (SF-36):****Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud  
(Short-Form, SF-36)**

*Instrucciones:* Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

**1. En general, diría que su salud es:**

- |           |   |
|-----------|---|
| Excelente | 1 |
| Muy buena | 2 |
| Buena     | 3 |
| Regular   | 4 |
| Mala      | 5 |

**2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?**

- |                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| Mucho mejor ahora que hace un año | 1 |
| Algo mejor ahora que hace un año  | 2 |
| Más o menos igual que hace un año | 3 |
| Algo peor ahora que hace un año   | 4 |
| Mucho peor ahora que hace un año  | 5 |

**3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. ¿Su salud actual le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?****Actividades****a. Esfuerzos intensos (correr, levantar objetos pesados o participar en deportes agotadores)**

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| Sí, me limita mucho   | 1 |
| Sí, me limita un poco | 2 |
| No me limita          | 3 |

**b. Esfuerzos moderados (mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora)**

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| Sí, me limita mucho   | 1 |
| Sí, me limita un poco | 2 |
| No me limita          | 3 |

**c. Coger o llevar la bolsa de la compra**

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| Sí, me limita mucho   | 1 |
| Sí, me limita un poco | 2 |
| No me limita          | 3 |

**d. Subir varios pisos por la escalera**

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| Sí, me limita mucho   | 1 |
| Sí, me limita un poco | 2 |
| No me limita          | 3 |

**e. Subir un solo piso por la escalera**

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| Sí, me limita mucho   | 1 |
| Sí, me limita un poco | 2 |
| No me limita          | 3 |

**f. Agacharse o arrodillarse**

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| Sí, me limita mucho   | 1 |
| Sí, me limita un poco | 2 |
| No me limita          | 3 |

g. Caminar *1 kilómetro o más*

- Sí, me limita mucho 1  
 Sí, me limita un poco 2  
 No me limita 3

## h. Caminar varias manzanas (varios centenares de metros)

- Sí, me limita mucho 1  
 Sí, me limita un poco 2  
 No me limita 3

i. Caminar *una sola manzana* (unos 100 metros)

- Sí, me limita mucho 1  
 Sí, me limita un poco 2  
 No me limita 3

## j. Bañarse o vestirse por sí mismo

- Sí, me limita mucho 1  
 Sí, me limita un poco 2  
 No me limita 3

4. Durante las *4 últimas semanas*, ¿ha tenido algunos de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, *a causa de su salud física*?

- Sí** 1  
**No** 2

## a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?

- Sí** 1  
**No** 2

## b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?

- Sí** 1  
**No** 2

## c. ¿Tuvo que dejar de hacer tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?

- Sí** 1  
**No** 2

## d. Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (p. Ej., le costó más de lo normal)?

- Sí** 1  
**No** 2

5. Durante las *4 últimas semanas*, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, *a causa de algún problema emocional* (estar triste, deprimido o nervioso)?

- Sí** 1  
**No** 2

a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, por *algún problema emocional*?

- Sí** 1  
**No** 2

b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, *por algún problema emocional*?

- Sí** 1  
**No** 2

c. No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, *¿por algún problema emocional*?

- Sí** 1  
**No** 2

6. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	1
Un poco	2
Regular	3
Bastante	4
Mucho	5

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante *las 4 últimas semanas*?

No, ninguno	1
Sí, muy poco	2
Sí, un poco	3
Sí, moderado	4
Sí, mucho	5
Sí, muchísimo	6

8. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿hasta qué punto *el dolor* le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el estar fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	1
Un poco	2
Regular	3
Bastante	4
Mucho	5

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante *las 4 últimas semanas*. En cada pregunta responda lo que más se parezca a cómo se ha sentido usted. Durante *las 4 últimas semanas* cuánto tiempo...

a. ...se sintió lleno de vitalidad?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez	5
Nunca	6

b. ...estuvo muy nervioso?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez	5
Nunca	6

c. ...se sintió tan bajo de moral que nada podía aliviarle?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez	5
Nunca	6

d. ...se sintió calmado y tranquilo?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez	5
Nunca	6

e. ...tuvo mucha energía?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez	5
Nunca	6

f. ...se sintió desanimado y triste?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez	5
Nunca	6

g. ...se sintió agotado?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez	5
Nunca	6

h. ...se sintió feliz?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez	5
Nunca	6

i. ...se sintió cansado?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez	5
Nunca	6

10. Durante *las 4 últimas semanas*, ¿con qué frecuencia su salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a amigos o familiares)?

Siempre	1
Casi siempre	2
Muchas veces	3
Algunas veces	4
Sólo alguna vez	5
Nunca	6

11. Por favor, diga si le parece *cierta* o *falsa* cada una de las siguientes frases:

a. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas

Totalmente cierta	1
Bastante cierta	2
No lo sé	3
Bastante falsa	4
Totalmente falsa	5

b. Estoy tan sano como cualquiera

Totalmente cierta	1
Bastante cierta	2
No lo sé	3
Bastante falsa	4
Totalmente falsa	5

c. Creo que mi salud va a empeorar

Totalmente cierta	1
Bastante cierta	2
No lo sé	3
Bastante falsa	4
Totalmente falsa	5

d. Mi salud es excelente

Totalmente cierta	1
Bastante cierta	2
No lo sé	3
Bastante falsa	4
Totalmente falsa	5

**Anexo 6: Tratamiento farmacológico y su cumplimiento****1) TRATAMIENTO AMBULATORIO:****¿Desde cuando toma el tratamiento actual?****¿Ha sido modificado el tratamiento en el último año?**

Sí = 1 ¿Cuántas veces?

No = 2

**Señalar la dosis diaria:****1. Eutimizantes:**

1 = Litio:

2 = Ácido valproico:

3 = Carbamazepina:

4 = Oxcarbazepina:

5 = Lamotrigina

6 = Topiramato:

7 = Gabapentina:

**2. Antipsicóticos:**

1 = Risperidona:

2 = Olanzapina:

3 = Quetiapina:

4 = Clozapina:

5 = Ziprasidona:

6 = Amisulpride:

**3. Benzodiazepinas:**

1 = Clonazepan:

2 = Lorazepam:

3 = Bromazepam:

4 = Diazepam:

5 = Cloracepato dipotásico:

6 = Alprazolam:

7 = Halazepam

**4. Antidepresivos:**

1 = Fluoxetina:

2 = Paroxetina:

3 = Citalopram:

4 = Mirtazapina:

5 = Venlafaxina:

6 = Reboxetina:

7 = Sertralina:

8 = Escitalopram:

**Indicar las reacciones adversas que el paciente presenta en la actualidad**

Ninguna = 1

Efectos extrapiramidales = 2

Sequedad de boca = 3

Visión borrosa = 4

Fatiga o somnolencia = 5

Pérdida de iniciativa = 6

Aumento de peso = 7

Disfunción sexual = 8

Alteraciones menstruales = 9

**2) ADHERENCIA AL TRATAMIENTO:**

Criterio correcto: 1 o 2; Criterio incorrecto: 3 o 4.

No he dejado de tomar la medicación ningún día = 1

La he dejado de tomar una o dos veces a la semana = 2

La he dejado de tomar más de tres o cuatro veces a la semana = 3

La he dejado de tomar más de cuatro veces a la semana = 4

**En el caso de que haya dejado de tomarla, el motivo principal ha sido:**

Olvido = 1

Mejoría subjetiva = 4

Ineficacia = 2

Recaída de la enfermedad = 5

Efectos secundarios = 3

Embarazo = 6

**3) GRADO DEL CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO:**

Mal cumplimiento (ningún criterio) = 0

Cumple un criterio = 1

Cumple dos criterios = 2

Buen cumplimiento (tres criterios) = 3



**Anexo 7: Cuestionario de hábitos de consumo:****CAFÉ****1. CONSUMO DE CAFEÍNA:**

- |                          |      |      |                                   |
|--------------------------|------|------|-----------------------------------|
| ¿Toma café?              | 1 SI | 2 NO | ¿Cuántas tazas a la semana? ----- |
| ¿Toma té?                | 1 SI | 2 NO | ¿Cuántas tazas a la semana? ----- |
| ¿Toma refrescos de cola? | 1 SI | 2 NO | ¿Cuántas latas a la semana? ----- |

**2. ¿Qué efecto le produce el café? .....**

**2.1 Si alguna vez ha dejado al café, ¿Ha tenido alguna molestia?**

**Indicar cual.....**

**2.2 Si alguna vez ha dejado el café, ¿ha tenido dolor de cabeza? 1 SI 2 NO**

**TABACO**

**3. ¿Ha sido fumador alguna vez? 1 SI 2 NO**

*Si la respuesta es NO salte a la pregunta 16*

**En caso afirmativo, ¿a qué edad fumó su primer cigarrillo?.....**

**4. ¿Ha sido fumador diario alguna vez? 1 SI 2 NO**

**En caso afirmativo, ¿a qué edad (aproximadamente) empezó a ser fumador diario? ...**

**5. ¿Fuma usted actualmente? 1 Diariamente 2 Ocasionalmente 3 NO**

*Si la respuesta es diariamente, pase a la pregunta 6*

*Si la respuesta es Ocasionalmente o No, pasar a la pregunta 12*

**6. ¿Cuánto tarda después de despertarse en fumar su primer cigarrillo?**

- |                               |   |
|-------------------------------|---|
| En los 5 primeros minutos     | 3 |
| Entre los 6 y los 30 minutos  | 2 |
| Entre los 31 y los 60 minutos | 1 |
| Después de 60 minutos         | 0 |

**7. ¿Encuentra difícil abstenerse de fumar en sitios donde está prohibido, tales como iglesia, biblioteca, autobús, cine, etc...? 1 SI 0 NO**

**8. ¿A qué cigarrillo odiaría más renunciar?**

- |                         |   |                  |
|-------------------------|---|------------------|
| El primero de la mañana | 1 | 0 Cualquier otro |
|-------------------------|---|------------------|

**9. ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?**

- |            |   |
|------------|---|
| 10 o menos | 0 |
| 11 a 20    | 1 |
| 21 a 30    | 2 |
| 31 o más   | 3 |

**10. ¿Fuma más frecuentemente durante las primeras horas después de despertarse que durante el resto del día? 1 SI 0 NO**

**11. ¿Fuma cuando está tan enfermo que pasa en la cama la mayor parte del día?**

- |      |      |
|------|------|
| 1 SI | 0 NO |
|------|------|

**12. ¿Convive con fumadores?** 1 SI 2 NO

**13. Parentesco con fumadores**

¿Es o ha sido fumador su padre? 1 SI 2 NO  
 ¿Es o ha sido fumadora su madre? 1 SI 2 NO  
 ¿Tiene algún hermano/a que sea o haya sido fumador/a? 1 SI 2 NO 3 No tengo hermanos  
 ¿Es o ha sido fumador/a su cónyuge? 1 SI 2 NO 3 No estoy casado/a

**14. Efectos del tabaco:**

El fumar le pone a usted 1 ANIMADO 2 IGUAL 3 TRISTE  
 El fumar le pone a usted 1 TRANQUILO 2 IGUAL 3 ANSIOSO  
 El fumar le pone a usted 1 ALERTA 2 IGUAL 3 SOMNOLIENTO  
 El fumar le pone a usted 1 MÁS CONCENTRADO 2 IGUAL 3 MENOS  
 El fumar le pone a usted 1 MÁS ÁGIL 2 IGUAL 3 MENOS  
 El fumar le pone a usted 1 MÁS AMISTOSO 2 IGUAL 3 MENOS

**15. ¿Por qué fuma?** – Elegir sólo una respuesta:

1 PLACER 5 COSTUMBRE  
 2 TRANQUILIDAD 6 DISTRACCIÓN O ENTRETENIMIENTO  
 3 NECESIDAD 7 IMITACIÓN  
 4 VICIO 9 NO SABE O NO CONTESTA

## ALCOHOL

**16. CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS:**

¿Toma vino? 1 SI 2 NO ¿Cuántas vasos a la semana? -----  
 ¿Toma cerveza? 1 SI 2 NO ¿Cuántas cañas a la semana? -----  
 ¿Toma licores? 1 SI 2 NO ¿Cuántas copas a la semana? -----

**17. ¿Le ha causado problemas la bebida alguna vez?** 1 SI 2 NO

**18. Alguna vez usted:**

¿Ha pensado que debería reducir su consumo de alcohol? 1 SÍ 2 NO  
 ¿Se he enfadado porque la gente ha criticado su consumo de alcohol? 1 SÍ 2 NO  
 ¿Se ha sentido culpable o mal por haber bebido? 1 SÍ 2 NO  
 ¿Se ha tomado una copa por la mañana al despertarse par aliviar la resaca o la tensión? 1 SÍ 2 NO

## DROGAS ILEGALES

**19. ¿Ha consumido alguna droga ilegal alguna vez en su vida?** 1 SI 2 NO

**20. En caso afirmativo, ¿a qué edad realizó el primer consumo?** .....

**21. ¿A qué edad empezó el consumo habitualmente ( $\geq 2$ -3 veces/semana)?** .....

Alguna vez Actual  
 (máximo) (cuánto)

**22. HACHÍS O MARIHUANA** (número de "porros"/semana)

**23. OPIÁCEOS** (veces/semana)

**24. COCAINA** (número de "rayas"/semana)

**25. Otras drogas** (anfetaminas, LSD, inhalantes...) 1 SI 2 NO

**Anexo 8: Cuestionarios de funcionamiento psicosocial:****1) CUESTIONARIO APOYO SOCIAL:**

Escala Autoaplicada de Adaptación Social (Social Adaptation Self-evaluation Scale, SASS)

*Por favor, responda a estas sencillas preguntas, teniendo en cuenta su opinión en este momento. Responda, por favor, a todas las preguntas, marcando una sola respuesta para cada pregunta. Muchas gracias.*

**¿Tiene usted un trabajo u ocupación remunerada?**      Sí       NO

*Si la respuesta es «Sí»:*

**1. ¿En qué medida le interesa su trabajo?**

Mucho       Moderadamente       Un poco       Nada en absoluto

*Si la respuesta es «No»:*

**2. En qué medida le interesan las tareas domésticas u otras ocupaciones no remuneradas?**

Mucho       Moderadamente       Un poco       Nada en absoluto

**3. Cuando participa en el trabajo o en la actividad que constituye su ocupación principal (tareas domésticas, estudios, etc.):**

Disfruta mucho       Disfruta bastante       Disfruta tan sólo un poco       No disfruta en absoluto

**4. ¿Le interesan los hobbies/actividades de ocio?**

Mucho       Moderadamente       Un poco       Nada en absoluto

**5. La calidad de su tiempo libre es:**

Muy buena       Buena       Aceptable       Insatisfactoria

**6. ¿Con qué frecuencia busca usted el contacto con miembros de su familia (cónyuge, hijos, padre, etc.)?**

Muy frecuentemente       Frecuentemente       Raras veces       Nunca

**7. En su familia, las relaciones son:**

Muy buenas       Buenas       Aceptables       Insatisfactorias

**8. Aparte de su familia, se relaciona usted con:**

Muchas personas       Algunas personas       Tan sólo unas pocas personas       Nadie

**9. ¿Intenta usted establecer relaciones con otros?**

Muy activamente       Activamente       De forma moderadamente activa       De ninguna forma activa

**10. ¿Cómo calificaría en general sus relaciones con otras personas?**

Muy buenas       Buenas       Aceptables       Insatisfactorias

**11. ¿Qué valor le da usted a sus relaciones con los demás?**

Gran valor       Bastante valor       Tan solo un poco de valor       Ningún valor en absoluto

**12. ¿Con qué frecuencia buscan contacto con usted las personas de su círculo social?**

Muy a menudo       A menudo       Raras veces       Nunca

**13. ¿Respeta usted las normas sociales, las buenas maneras, las normas de educación, etc.?**

Siempre       La mayor parte del tiempo       Raras veces       Nunca

**14. ¿En qué medida está usted involucrado en la vida de la comunidad (asociaciones, comunidades de vecinos, clubes, iglesia, etc.)?**

Plenamente       Moderadamente       Ligeramente       Nada en absoluto

**15. ¿Le gusta buscar información sobre cosas, situaciones y personas, para mejorar la comprensión que tiene usted de ellas?**

Mucho       Moderadamente       No mucho       Nada en absoluto

**16. ¿Está usted interesado en la información científica, técnica o cultural?**

Mucho       Moderadamente       No mucho       Nada en absoluto

**17. ¿Con qué frecuencia le resulta difícil expresar sus opiniones a la gente?**Siempre  A menudo  A veces  Nunca **18. ¿Con qué frecuencia se siente rechazado, excluido de su círculo?**Siempre  A menudo  A veces  Nunca **19. ¿Hasta qué punto considera usted que es importante su aspecto físico?**Muy importante  Moderadamente importante  No muy importante  Nada en absoluto **20. ¿En qué medida tiene usted dificultades para manejar sus recursos e ingresos?**Siempre  A menudo  A veces  Nunca **21. ¿Se siente capaz de organizar su entorno según sus deseos y necesidades?**En gran medida  Moderadamente  No mucho  Nada en absoluto **Puntuación total:** \_\_\_\_\_**2) ESCALA DE RELACIONES SOCIALES (SBS)**

Nivel 1: Fuertes relaciones: Contactos (cara a cara) frecuentes (diario o casi a diario, o al menos una vez por semana), así como con compañeros de trabajo y de estudios. Vive solo o con compañeros.

Nivel 2: Fuertes relaciones: Contactos frecuentes con la familia y amigos, pero no con compañeros de trabajo y/o estudios. Vive solo o con compañeros.

Nivel 3a: Relaciones sólo con familia: Contactos frecuentes con la familia y rara vez (un par de veces cada mes, y no semanalmente) con amigos. No tiene compañeros de trabajo y/o estudios. Vive solo o con familiares y/o compañeros.

Nivel 3b: Relaciones sólo con amigos: Contactos frecuentes con amigos y compañeros, pero rara vez o nunca con familiares. Vive solo o con un compañero.

Nivel 4: Relaciones sólo con pacientes: Contactos frecuentes solamente con pacientes-compañeros (rara vez con personas sanas). Vive solo o con otros pacientes.

Nivel 5: Mínimas relaciones: Rara vez entra en contacto con familiares, amigos, compañeros de trabajo, de estudio o pacientes. Vive solo.

Nivel 6: Ningún contacto a excepción del personal de los de servicios de salud mental y servicios sociales. Vive solo.

### 3) INVENTARIO DE DISCAPACIDAD DE SHEEHAN (SHEEHAN DISABILITY INVENTORY, SDI)

#### Trabajo

*A causa de sus síntomas, su trabajo se ha visto perjudicado:*

No, en absoluto	0
Levemente	1 — 2 — 3
Moderadamente	4 — 5 — 6
Marcadamente	7 — 8 — 9
Extremadamente	10

#### Vida social

*A causa de sus síntomas, su vida social y sus actividades de tiempo libre se han visto perjudicadas:*

No, en absoluto	0
Levemente	1 — 2 — 3
Moderadamente	4 — 5 — 6
Marcadamente	7 — 8 — 9
Extremadamente	10

#### Vida familiar

*A causa de sus síntomas, su vida familiar y sus responsabilidades domésticas se han visto perjudicadas:*

No, en absoluto	0
Levemente	1 — 2 — 3
Moderadamente	4 — 5 — 6
Marcadamente	7 — 8 — 9
Extremadamente	10

#### Estrés percibido

*Desde su última visita, ¿cuánto le han dificultado la vida los eventos estresantes y los problemas personales como los problemas en el trabajo, en casa, de salud o económicos?*

No, en absoluto	0
Levemente	1 — 2 — 3
Moderadamente	4 — 5 — 6
Marcadamente	7 — 8 — 9
Extremadamente	10

#### Apoyo social percibido

*Durante la última semana, ¿qué porcentaje de apoyo ha recibido de amigos, familiares, compañeros de trabajo, etc., respecto al apoyo que ha necesitado?*

Ningún apoyo	0 %
Un poco	10 20 30
Moderado	40 50 60
Considerable	70 80
El apoyo ideal	90 100 %

#### **4) ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL (CLINICAL GLOBAL IMPRESSION, CGI)**

##### **Gravedad de la enfermedad (CGI-SI)**

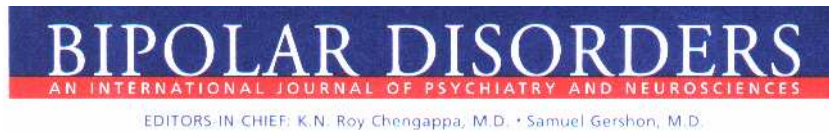
Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?

0. No evaluado
1. Normal, no enfermo
2. Dudosamente enfermo
3. Levemente enfermo
4. Moderadamente enfermo
5. Marcadamente enfermo
6. Gravemente enfermo
7. Entre los pacientes más extremadamente enfermos

##### **Mejoría global (CGI-GI)**

Comparado con el estado inicial, ¿cómo se encuentra el paciente en estos momentos? (Puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento)

0. No evaluado
1. Mucho mejor
2. Moderadamente mejor
3. Levemente mejor
4. Sin cambios
5. Levemente peor
6. Moderadamente peor
7. Mucho peor

**Anexo 9: Carta de aceptación y artículo publicado en *Bipolar Disorders*:**

**July 14, 2007**

Manuel Gurpegui, M.D.  
Department of Psychiatry  
and Institute of Neurosciences  
Univerisidad de Granada  
Av. Madrid 11  
E-18071 Granada, SPAIN

**REF: BDI6O1108; “Quality of Life in Bipolar Disorder Patients: A Comparison with a General Population Sample”**

Dear Dr. Gurpegui:

Thank you very much for your second revised version of Manuscript #BDI6O1108, “Quality of Life in Bipolar Disorder Patients: A Comparison with a General Population Sample”. We are very pleased to accept your manuscript for publication in *Bipolar Disorders - An International Journal of Psychiatry and Neurosciences* as an Original Article.

Thank you for returning the signed Exclusive License Form. We will forward everything to Blackwell Publishers, and they will be in contact with you once the proofs are ready for your review. Please review your proofs *carefully* and submit your corrections *promptly* to the publisher in order to avoid any delays in publication. Proofs will be sent via e-mail as an Acrobat PDF (portable document format) file. The e-mail server must be able to accept attachments up to 4 MB in size. Acrobat Reader will be required in order to read this file. This software can be downloaded (free of charge) from the following Web site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>. This will enable the file to be opened and printed out. Corrections should be marked on the printout in the usual way. Further instructions will be sent with the proof. Proofs will be posted if no e-mail address is available. In your absence, please arrange for a colleague to access your e-mail to retrieve the proofs.

Author material archive policy. Please note that unless you request otherwise, Blackwell Publishing will dispose of all hardcopy or electronic material submitted two months after publication. If you require the return of any material submitted, please inform the production editor at [bdi@oxon.blackwellpublishing.com](mailto:bdi@oxon.blackwellpublishing.com).

If you have any other questions, please do not hesitate to contact our office. We would appreciate it if you would also fax a copy of the pages containing corrections to the journal office so that we can confirm that your requested corrections have been made.

Blackwell/Munksgaard would like to offer you a 50% discount off of the subscription rate to *Bipolar Disorders* if you would be interested in subscribing. Please indicate that you are the

corresponding author on an accepted manuscript, when subscribing, in order to receive the discount.

In addition, we would like to encourage you to think about applying for membership in the *International Society for Bipolar Disorders*. One of the benefits of membership is a subscription to the journal and also reduced registration fees for associated meetings.

In an effort to bring *Bipolar Disorders* to every leading psychiatric institution, we ask that you consider providing support for the journal by recommending that your institutions' library consider adding *Bipolar Disorders* to its collection. You can help by simply forwarding the enclosed form to your librarian.

As part of the Journal's continued commitment to its authors, the Editorial Office and Publisher would like to keep you informed about the process your manuscript will undergo. The attached document contains important information regarding journal publication and services for authors, which you may wish to save and use for future reference. Once again, we thank you for the opportunity to be the avenue to present your work to the scientific community, and look forward to working with you on future endeavors.

Sincerely,

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Samuel Gershon".

K.N. Roy Chengappa, M.D.  
Samuel Gershon, M.D.  
Editors-in-Chief

Enclosure



# Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample

Running head: **Quality of life in bipolar disorder patients**

Luis Gutiérrez-Rojas,<sup>1</sup> Manuel Gurpegui,<sup>2</sup> José L. Ayuso-Mateos,<sup>3</sup> José A. Gutiérrez-Ariza,<sup>4</sup> Miguel Ruiz-Veguilla,<sup>1</sup> Dolores Jurado<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Psychiatry Service, Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén, Jaén, Spain.

<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Institute of Neurosciences, Universidad de Granada, Granada, Spain.

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Hospital Universitario de la Princesa and Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain.

<sup>4</sup>Psychiatry Service, Hospital Universitario Virgen de la Nieves, Granada, Spain.

<sup>5</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad de Granada, Granada, Spain.

## **Corresponding author:**

Manuel Gurpegui, M.D., Department of Psychiatry and Institute of Neurosciences, Universidad de Granada, Av. Madrid 11, E-18071 Granada, Spain.

Telephone 34 958 240704. Fax 34 958 246187. E-mail: [gurpegui@ugr.es](mailto:gurpegui@ugr.es)

## **Declaration of interest**

None of the authors have any commercial association that might pose a conflict of interest in connection with this manuscript.

**Word count (text): 3904 words** (excluding Abstract, References, Tables and Figure)

**ABSTRACT**

**Objectives:** To compare the Quality of Life (QoL) of bipolar disorder (BD) patients with that of the general population; and, within the BD patients, to find the demographic and clinical variables associated with low QoL controlling for the effects of potential confounders.

**Methods:** Based on the 25<sup>th</sup> percentile of the physical and the mental component scores (PCS <53 and MCS<50 respectively) of the SF-36 of a general population representative sample (n= 1210), we compared by logistic regression the QoL of 48 euthymic and 60 non-euthymic BD outpatients and the general population. Within BD patients, we analyzed the clinical and course-of-illness variables associated with low physical and mental QoL, including manic and depressive symptoms and consumption of addictive substances; in addition, we calculated the partial correlation of the different variables with the dimensional PCS and MCS through multiple linear regression.

**Results:** Low physical QoL was significantly more frequent among both euthymic [OR=3.5 (95% CI: 1.9–6.5)] and non-euthymic [OR=4.0 (2.3–7.0)] BD patients than in the general population; the respective values for low mental QoL were 2.2 (1.2–4.0) and 8.5 (4.6–15.7). Low mental QoL was more frequent among non-euthymic than euthymic BD patients [OR=3.9 (1.6–9.1)]. Within BD patients, low mental QoL was associated with the length of illness (or early onset), the presence of depressive symptoms, nicotine dependence and the lack of social support.

**Conclusions:** Among the BD patients, who experience lower physical and mental QoL even those in an euthymic period, the optimal control of depressive symptoms as well as the availability of social support may enhance their wellbeing.

**Key Words:** Bipolar disorder, Depressive symptoms, Quality of life, SF-36.

## Introduction

The quality of life (QoL) of bipolar disorder (BD) patients is lately receiving increasing attention, as other psychiatric conditions have received in the past (1). According to a world-wide study of burden of disease (2), BD is, among the psychiatric disorders, the third cause of disability, only after depression and schizophrenia. BD is characterized by intermittent episodes of depression and mania that can seriously disrupt the lives of patients and families (3,4).

In contrast with other psychiatric disorders, only three studies (5–7) have compared scores on a QoL measure with a general population sample; using the Medical Outcomes Survey 36-item Short-Form Health-Survey (SF-36) (8,9), they find lower scores on measures related to mental health (5–7), and two of them (6,7) find lower scores on measures related to physical health. The impact of BD on QoL appears of less magnitude than the impact of schizophrenia (10) and is similar to or worse than the impact of chronic diseases such as multiple sclerosis, chronic renal disease or rheumatoid arthritis (5, 11–13). In a sample of 920 BD patients, the scores on the SF-36 have been found lower than those reported in the literature for unipolar depression (14). Moreover, QoL has been found lower in type II than in type I BD (12).

Among BD patients, a lower QoL has been found associated with a history of alcohol or drug abuse (15,16) or the presence of current anxiety disorder (17). The number of previous episodes of BD is not associated with lower QoL, according to one study (15), although other studies show that a lower QoL is associated with high number of previous depressive, but not manic, episodes (17,18). Its association with depressive symptoms is recognized in different studies (6,7,19), but its association with manic symptoms is found in one (7) but not in another study (19). The mental QoL scores vary across mood states:

in descending order, euthymic, manic/hypomanic, mixed, and depressed (20,21); and they increase, within the same patients, after effective treatment (22).

In addition to having suffered more depressive episodes (17,18), it has been observed, in BD patients, that the factors associated with a worse QoL are being a woman (13), having spent longer time in hospital (19,23), having experienced more time of illness (12) and having an earlier age at onset (24), while male sex, rural residence and being married are associated with a better QoL (7). However, a recent Spanish study on 50 euthymic BD patients did not find a significant relationship with any of these variables (6).

Only one of the previous studies (7) use multivariate analytical procedures to control for the possible confounding effects of the basic demographic and clinical variables; and including both euthymic and non-euthymic patients. Moreover, only a few studies (17,21,25) analyze the SF-36 global measures, i.e., physical and mental component scores (PCS and MCS respectively; further explained in the Methods section).

The aims of the present study were: a) to compare the QoL of a sample of BD patients attending community mental health services with that of a large general population sample; and b) among BD patients, to find the demographic and clinical variables associated with low QoL, controlling for the effects of potential confounding variables, including the presence of depressive and manic symptoms and the consumption of addictive substances.

## **Methods**

### **Participants**

The patients were recruited from the medical records of the Jaén (Spain) mental health catchment district, in which 210 patients were identified as suffering from BD. Out of these 210 patients, 4 had died (3 by suicide), and 35 could not be located; of the remaining

171 patients, 16 (9%) refused to participate, 9 fulfilled the exclusion criteria (see below), and 38 did not fulfill the diagnostic criteria. The remaining 108 patients were interviewed as they were attending the out-patient clinics or by specific appointment.

They were compared with a representative stratified randomized sample of 1210 subjects (615 men and 595 women), aged 18–64 years [Mean (SD) = 40 (13)], drawn from a city's voting registry and described by Ayuso-Mateos *et al.* (26) in their article ascertaining the validity of the Spanish version of the SF-36. The BD patient sample was formed by 33 men and 75 women, aged 22–88 years [Mean (SD) = 48 (14)]. The diagnosis was made with the clinician version of a structured diagnostic interview (27), according to DSM-IV criteria (28). We excluded patients younger than 18 years, or those suffering from mental retardation, severe sensory deficit or a severe cognitive impairment.

### Assessment instruments and procedure

Through an initial interview conducted by the same clinical researcher (LGR), chart review and collateral information from the family, we gathered the patients' socio-demographic data (sex, age, marital status, number of siblings and children, years of formal education, occupation and labor status). Social support was evaluated by the Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS) (29).

Family history of psychiatric illnesses was assessed by means of the family history method (30). We also obtained clinical data, including age at onset, age at diagnosis, duration of illness, polarity of first episode [depressive, (hypo)manic or mixed], lifetime number of depressive and manic episodes, total number of admissions, history of suicide attempts, history of psychotic symptoms, and scores on both the Young Mania Rating Scale (YMRS) (31) and the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (32). Based on the cut-offs used by Sierra *et al.* (6), we classified patients as euthymic or non-euthymic;

euthymic were those scoring <7 on the YMRS and <10 on the HDRS. These ratings were performed before knowing the patients' results on the outcome measures, i.e., QoL scores.

The patients were asked about their consumption of tobacco, alcohol, and illegal drugs. They were classified as never smokers, former smokers, and current smokers (in all three cases, daily smoking), and their nicotine dependence was assessed by means of the Fagerström test for Nicotine Dependence (FTND) (33); a FTND score of 6 or higher identifies subjects with high nicotine dependence (34). In addition to the assessment of lifetime alcohol or drug abuse, we asked about the current consumption of alcohol and illegal drugs (cannabis –hashish or marihuana–, opiates, cocaine, amphetamines, and ecstasy). The patients answered the CAGE questionnaire (35) and structured questions on the current weekly consumption of alcoholic beverages (wine, beer, liquor); the amount of alcohol was converted into g/day; a high amount of alcohol intake was defined as consuming more than 30 g of alcohol per day for men and more than 20 g for women.

In order to assess the QoL of the patients, we administered them the Spanish version of the SF-36, in the originally validated version of Alonso *et al.* (36). The SF-36 has been used extensively in patients with chronic medical or psychiatric disorders, and has good reliability and validity (8,9). According to some studies (see ref. 37 for review), in the absence of a specific scale for BD, this is the best instrument to evaluate the health-related QoL in BD patients.

The SF-36 score ranges from 0 (minimum QoL) through 100 (maximum QoL). This questionnaire covers eight health concepts included in the Medical Outcomes Survey: physical functioning, role limitations due to physical health, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role limitations due to emotional problems, and mental health. The first four subscales examine physical health and are summarized in the PCS; and the latter four subscales examine mental health and are summarized in the MCS. Both

variables were calculated according to the formulas provided in the SF-36 user's manual (9) and were expressed as standard scores. In the Ayuso *et al.*'s (26) general population sample, these calculations gave the following results: for the PCS, mean (SD) = 55.3 (6.5) and median = 57.1 (percentile 25<sup>th</sup> = 53.2 and percentile 75<sup>th</sup> = 59.0); for the MCS, mean (SD) = 52.7 (7.2) and median = 54.5 (percentile 25<sup>th</sup> = 49.3 and percentile 75<sup>th</sup> = 59.8). None of these two variables were normally distributed.

The protocol for the BD patients was approved by the Institutional Review Board of the Ciudad de Jaén Medical Center and all the patients gave written informed consent.

### Statistical analysis

The statistical analysis was performed with the SPSS program (version 13). Dimensional variables and frequencies were compared by parametric or non-parametric tests as appropriate. To avoid a type I error, when performing multiple comparisons, we placed the statistical significance in the bivariate analyses at  $P < 0.01$ .

Based on their 25<sup>th</sup> percentiles in the general population sample (see above), we set a cut-off of <53 on the PCS for defining low physical QoL and a cut-off of <50 on the MCS for defining low mental QoL. These cut-offs were used as the dependent variable for the successive logistic regression analyses. As independent variables, we introduced those variables with  $P < 0.1$  in the bivariate analysis or those of special clinical relevance (e.g., type of BD); we always controlled for the effects of sex and age. First, we analyzed the association of low QoL (physical and then mental) with the condition of being a BD patient (vs. being a control, a member of the general population sample). And second, within the sample of BP disorder patients, we analyzed the association of low QoL with clinical and course-of-illness variables. All logistic regression models fit well according to the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test (38). The strength of the association between

the independent variables and the QoL were expressed as odds ratios (ORs), with their 95% confidence intervals (CI).

In addition, by multiple linear regression analyses, we evaluated the independent effect of each variable on the PCS and the MCS. The parameters used to estimate the strength of the associations with both dependent variables were the coefficient of partial correlation (partial  $r$ ) and the coefficient of determination (adjusted  $R^2$ ).

## Results

The socio-demographic and illness variables in the BP disorder patients are shown in Table 1. The proportion of women among them was higher than in the general population sample (69% vs. 49%;  $\chi^2=16.30$ ;  $df=1$ ;  $P<0.001$ ) and their age was older ( $48\pm 14$  vs.  $40\pm 13$ ;  $t=6.48$ ;  $df=1316$ ;  $P<0.001$ ); therefore the logistic regression analyses of QoL adjusted for these two variables (Table 2). Among the general population sample, there were some significant differences by sex in the mental QoL global measure (MCS) and two SF-36 subscales –pain and mental health–, where women scored lower than men (all  $P$  values  $<0.01$ ). Among the BD patients, there were no significant differences by sex. Age showed significant correlations with some physical QoL measures among both the general population sample and the BD patients. In both groups, age correlated with the physical QoL global measure (PCS) ( $r = -0.20$  in the general population and  $r = -0.40$  in the BD patients) and with the physical functioning subscale ( $r = -0.27$  and  $r = -0.55$  respectively). In addition, age showed a significant correlation with the general health perception subscale ( $r = -0.17$ ) in the general population and with the physical role limitation subscale ( $r = -0.32$ ) in the BD patients.



Among patients, 44% (48/108) were current daily smokers; and 25% (27/108; or 56% of the smokers, 27/48) showed high nicotine dependence (FTND $\geq$ 6). Lifetime illegal drug abuse was reported by 11% (12/108) patients; and alcohol abuse by 18% (20/108) patients, 14% (15/108) scoring  $\geq$ 2 on the CAGE questionnaire. Only two substance-related conditions, –current high nicotine dependence and lifetime illegal drug abuse– were significantly associated with mental QoL, and for this reason, both variables were included in the logistic regressions analysis. Low physical QoL was more frequent in patients with a non-psychiatric physical illness [55% (29/53)] than in those without it [33% (18/55)]; these frequencies were significantly different in the bivariate [ $\chi^2=5.31$ ;  $df=1$ ;  $P=0.021$ ; OR=2.5 (95% CI: 1.1–5.4)], but neither in the logistic regression analysis nor in the multiple linear regression analysis (therefore the presence of a non-psychiatric illness was not maintained in the final multivariate models).

### Comparison of BD patients with a general population sample

Both low physical QoL (PCS <53) and low mental QoL (MCS <50) were significantly associated with the condition of being a BD patient (either euthymic or non-euthymic), independently of sex and age (Table 2). In addition, low physical QoL was also associated with age; low mental QoL was associated with female sex and was more frequent among non-euthymic than among euthymic patients (Table 2).

The BD patients scored significantly lower than the general population sample in both the SF-36 four mental subscales and the global MCS. (all  $P$  values were 0.001 or lower); the effect sizes, were especially high for the MCS (Cohen's  $d=2.01$ ) and the subscale of role limitations due to emotional problems ( $d=1.76$ ). The scores of the euthymic BD patients ( $n=48$ ) were, in general, intermediate between those of the general population sample ( $n=1210$ ) and the non-euthymic BD patients ( $n=60$ ) (Figure 1).

### Variables associated with physical QoL among BD patients

In the bivariate analysis, low physical QoL was significantly associated with marital status (being married), age (older), and age at onset (older). In the logistic regression analysis (Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test:  $\chi^2=8.68$ ;  $df=7$ ;  $P=0.28$ ), low physical QoL was independently associated with both older age (>55 vs.<36 years) (OR=7.4; 95% CI, 1.2–46.9) and being married (OR=3.3; 95% CI, 1.2–9.2). But when the interaction sex by marital status was introduced in the logistic regression model (Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test:  $\chi^2=6.49$ ;  $df=8$ ;  $P=0.59$ ) both sex ( $P=0.66$ ) and marital status ( $P=0.46$ ) were no longer significant and so it was not their interaction ( $P=0.63$ ). Only among women, those currently married showed low physical QoL in a significantly higher proportion than those non-married [60% (26/43) vs. 31% (10/32);  $\chi^2 =6.27$ ;  $df=1$ ,  $P=0.012$ ]. Despite that age at illness onset, the type of bipolar disorder, YMRS score and HDRS score were not significantly associated with low physical QoL, they were maintained in the model.

In the multiple linear regression analysis (Table 3), physical QoL score (PCS) showed a significant partial correlation with age (standardized regression coefficient  $\beta = -0.34$ ) and HDRS ( $\beta = -0.21$ ) score. Number of episodes, age at illness onset, score on social support, marital status, educational level, number of hospital admissions and number of suicide attempts were not significantly associated with low physical QoL and were withdrawn from the model. This model explains 23% of the variance seen in the PCS, which is a modest predictability for the behavioral sciences.

### Variables associated with mental QoL among BD patients

According to the multiple linear regression analysis (Table 3), mental QoL score (MCS) increased with social support score ( $\beta = 0.23$ ); and decreased with illness duration, in years ( $\beta = -0.30$ ), YMRS score ( $\beta = -0.23$ ) and HDRS score ( $\beta = -0.61$ ). Age at illness onset was collinear with illness duration ( $r = -0.39$ ;  $P < 0.001$ ); marital status, educational level, number of hospital admissions and number of suicide attempts were not significantly associated with the MCS and were withdrawn from the model. This model explains 59% of the variance seen in the MCS, which is a high predictability for the behavioral sciences.

In the logistic regression analysis (Table 4), low mental QoL was independently associated with older age, early age at illness onset ( $\leq 20$  years), type of BD, higher HDRS score and high nicotine dependence whereas social support had a protective effect; the effect of history of psychotic symptoms and lifetime drug abuse were borderline significant. Educational level and marital status were not significantly associated with low mental QoL and were withdrawn from the model.

## **Discussion**

### **Main findings, strengths and limitations of the study**

In the present study the QoL, both physical and mental, was poorer among patients diagnosed with BD than in the general population. This impairment in QoL appears even in clinically euthymic patients. In BD patients, low mental QoL may be associated with type of BD (type II or cyclothymic), earlier onset age (or more years of illness), the presence of depressive symptoms and nicotine dependence, whereas social support may act as a protective factor.

Our study has some strengths and limitations to be considered. Among its strengths it should be stressed that we had the opportunity to compare the BD patients with a

general population sample and to obtain a refined mathematical computation of the differences in both the subscales and the global measures of the SF-36. Two additional strengths were the inclusion of both euthymic and non-euthymic BD patients, taking into account the effect of manic and depressive symptoms, and the use of multivariate analytical techniques to control for potential confounding or interacting variables. The major limitation of this study is its retrospective and cross-sectional design. Course-of-illness variables were obtained retrospectively; although we took every effort to confirm these variables from clinical records, treating physicians, and families, some recall bias could exist in retrospective reporting.

#### QoL in BD patients compared with a general population sample

As we had described in the Methods section, the cut-offs of the PCS (<53) and the MCS (<50) are based on their 25<sup>th</sup> percentiles in the general population sample. As far as we know, cut-offs for PCS and MCS have not been established and therefore have not been considered in the studies using these global measures (17,21,25). Obviously, setting the cut-off on the 25<sup>th</sup> percentile is based on a statistical criterion, not yet empirically validated, for its advantage over both the median and the 10<sup>th</sup> percentile for analyzing the patient sample.

The mental and even the physical QoL among patients diagnosed with BD is poorer than that of the general population, after controlling by sex and age. In this respect our findings coincide with those obtained in others studies (5–7), though only the Kebede's study controls the effect of sex and age. This impairment in QoL persists even in clinically euthymic patients, a fact also reported by previous investigations (6,11,13,20). The euthymic patients showed worse mental, but not physical, QoL than the non-euthymic ones (Table 2), a finding not reported in the other studies. In addition, we found that, in

general, older age groups were significantly associated with worse physical QoL, whereas female sex was significantly associated with worse mental QoL.

### Physical QoL among BD patients

Among the BP disorder patients, no clinical or course-of-illness variables were associated with poor physical QoL, as in the Zhang *et al.*'s study (21), except a weak partial correlation with the HRSD score, not confirmed in the logistic regression analysis. There is a well-known association between depression and poor physical health in both young adults (39) and elderly people (40). We did not find significant differences by subtype of BD, in contrast with other investigators (12), who find worse physical QoL among type II BD patients, although they do not control for confounding variables.

Sex did not reach a statistically significant association with physical QoL after controlling for confounding variables, in contrast with a study –just based on bivariate analysis– which finds women to score lower on physical health (13). In our study, increasing age was significantly associated with lower physical QoL, independently of the presence of a non-psychiatric illness; in contrast, Fenn *et al.* (17) observe that physical illness is associated with poor physical QoL whereas age is not, although their sample consists of veteran men with at least two psychiatric admissions in the previous five years. The fact that, among female patients, those currently married showed worse physical QoL than those non-married could be interpreted as an effect of the family burden on their physical health, as has been observed in a Spanish epidemiological study (41).

### Mental QoL among BD patients

Our results are congruent with previous studies finding that: a) compared with type I BD, type II has more intrusiveness into several aspects of the patients' life (12); b) early onset

(24,42,43), longer duration of illness (12), and both earlier age of diagnosis and diagnosis delay (44) are associated with a worse prognosis; and c) smoking in BD patients is significantly associated with greater severity and more psychiatric co-morbidity (45,46). Although the number of hospital admissions (23,47,48), the number of depressive episodes (18,19), the depressive polarity of the first episode (49), and previous suicide attempts (50) have been described as associated with a worse prognosis, we did not find them as significantly associated with worse mental QoL.

The reason for having found significant differences in only two subscales of SF-36 when we compare our sample with another one consisting of euthymic patients from Spain (6) could be due to the fact that the 44% of our sample did not have clinical symptoms. The Sierra *et al.*'s (6) patients scored significantly ( $P<0.01$ ) higher than our whole BD sample in both social functioning ( $72.25\pm30.01$  vs.  $60.65\pm39.73$ ; Welch  $t=2.96$ ;  $df=156$ ;  $P<0.01$ ) and role limitations due to emotional problems ( $65.33\pm41.83$  vs.  $44.44\pm48.24$ ; Welch  $t=4.34$ ;  $df=156$ ;  $P<0.001$ ), two differences also found between our euthymic and non-euthymic patients. In addition, our euthymic and non-euthymic patients differed in both the energy/vitality and the mental health SF-36 subscales (see Figure 1). When we compared our 48 euthymic patients with the 50 euthymic patients included in the Sierra *et al.*'s study (6), our patients seem to enjoy higher QoL, especially in energy/vitality ( $67.39\pm28.08$  vs.  $47.00\pm21.82$ ; Welch  $t=4.003$ ;  $df=96$ ;  $P<0.001$ ).

We want to emphasize that depressive symptoms, after controlling for potential confounding variables, are associated with lower mental QoL, in accordance with previous studies (6,7,12,19,21-23,25,51). The association of the YMRS score with lower mental QoL was demonstrated only through multiple linear regression analysis, in concordance with another study (7).

The possible association of low mental QoL with lifetime illegal drug abuse vanished in the logistic regression analysis. This finding is in concordance with other studies using multivariate analysis which show no effect of alcohol abuse (7) and current or lifetime drug abuse disorder (17, 52) on the mental QoL of BD patients. In contrast, Singh *et al.* (16) find –also with multivariate analysis– that the patients with dual diagnosis (BD and substance abuse) have worse mental and physical QoL.

We found that social support may have a protective effect on the mental QoL, a fact that seems concordant with other studies which identify social support as a better prognosis variable (53–55).

In our BD sample, those in the oldest stage of age had worse mental QoL (Table 4), an association not observed in other studies concerning QoL in BD (5–7) or even in opposition with a study which shows higher (better) MCS with increasing age (17). We found no association of mental QoL with other socio-demographic variables, in contrast with a study in Ethiopia finding that male sex and being married are associated with better mental QoL (7).

In conclusion, our study is a further step in both demonstrating that BD patients – even those who are in an euthymic period– experience lower physical and mental QoL and identifying factors associated with low mental QoL, such as the length of illness (or early onset), type of BD, the presence of depressive symptoms, high nicotine dependence and the lack of social support. Longitudinal research is needed to further investigate to what extent poor QoL is a state or a trait characteristic of individuals with BD. Therefore, the optimal control of depressive symptoms as well as the availability of social support may enhance their wellbeing.

## **Acknowledgments**

During the preparation of this article, Luis Gutiérrez-Rojas was a Research Fellow at the Department of Psychiatry of Bellevue Hospital, New York, NY, USA, and was partially supported by a grant from the Spanish Foundation of Psychiatry and Mental Health. The work of José-Luis Ayuso-Mateos is supported by the Instituto de Salud Carlos III (REM-TAP Network ISCIII-RETIC RD06) of the Spanish Ministry of Health.



## References

1. Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: A review of the literature. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3:72.
2. Murray CJ, López AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1436-1442.
3. Goodwin FK and Jamison K. *Manic-depressive illness*. New York, NY: Oxford University Press, 1990.
4. Chakrabarti S, Kulhara P, Verma SK. Extent and determinants of burden among families of patients with affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86:247-252.
5. Arnold LM, Witzeman KA, Swank ML, McElroy SL, Keck PE Jr. Health-related quality of life using the SF-36 in patients with bipolar disorder compared with patients with chronic pain and the general population. *J Affect Disord* 2000; 57:235-239.
6. Sierra P, Livianos L, Rojo L. Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar Disord* 2005; 7:159–165.
7. Kebede D, Alem A, Shibire T, Deyassa N, Negash A, Beyero T, et al. Symptomatic and functional outcome of bipolar disorder in Butajira, Ethiopia. *J Affect Disord* 2006; 90:239-249.
8. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-item short-form health survey: II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993; 31:247-63.
9. Ware JE. *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A user's manual*. Boston. The Health Institute, New England Medical Center, 1994.

10. Atkinson M, Zibin S, Chuang H. Characterizing quality of life among patients with chronic mental illness: a critical examination of the self-report methodology. *Am J Psychiatry* 1997; 154:99-105.
11. Cooke RG, Robb JC, Young TL, Joffe R. Well-being and functioning in patients with bipolar disorder assessed using the MOS 20-item short form (SF-20). *J Affect Disord* 1996; 39:93–97.
12. Robb JC, Cooke RG, Devins GM, Young TL, Joffe RT. Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 1997; 31:509-517.
13. Robb JC, Young TL, Cooke RG, Joffe RT. Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. *J Affect Disord* 1998; 49:189-193.
14. Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan AA. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disord* 2004; 6:379-385.
15. Kusznir A, Cooke RG, Young LT. The correlates of community functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000; 61:81-85.
16. Singh J, Mattoo SK, Sharan P, Basu D. Quality of life and its correlates in patients with dual diagnosis of bipolar affective disorder and substance dependence. *Bipolar Disord* 2005; 7:187–191.
17. Fenn HH, Bauer MS, Alshuler L, Evans DR, Williford WO, Kilbourne AM, et al. Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span. *J Affect Disord* 2005; 86:47-60.
18. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriot M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of episodes on well-being and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:374-381.

19. Ozer S, Ulusahin A, Batur S, Kabakci E, Saka MC. Outcome measures of interepisode bipolar patients in a Turkish sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002; 37:31-37.
20. Vojta C, Kinosian B, Glick H, Altshuler L, Bauer MS. Self-reported quality of life across mood states in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2001; 42:190-195.
21. Zhang H, Wisniewski SR, Bauer MS, Sachs GS, Thase ME. Comparison of perceived quality of life across clinical status in bipolar disorder: data from the first 2000 systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD) participants. *Compr Psychiatry* 2006; 47:161-168.
22. Leidy NK, Palmer C, Murray M, Robb J, Reviki DA. Health-related quality of life assessment in euthymic and depressed patients with bipolar disorder. Psychometric performance of four self-report measures. *J Affect Disord* 1998; 48:207-214.
23. Kessing LV, Hansen HV, Bech P. General health and well-being in outpatients with depressive and bipolar disorders. *Nord J Psychiatry* 2006; 60:150-156.
24. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder. (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004; 55:875-881.
25. 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; 67:215-221.
26. Ayuso-Mateos JL, Lasa L, Vázquez-Barquero JL, Oviedo A, Diez-Manrique JF. Measuring health status in psychiatric community surveys: internal and external validity of the Spanish version of the SF-36. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99:26-32.

27. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (Clinician version). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
29. Bosc M, Dubini A, Polin V. Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *Eur Neuropsychopharm* 1997; 7:57-70.
30. Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL, Winokur G. The Family History method using diagnostic criteria. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34:1229-1235.
31. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133:429-435.
32. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
33. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86:1119-1127.
34. Fagerström KO, Kunze M, Schoberberger R, Breslau N, Hughes JR, Hurt RD, et al. Nicotine dependence versus smoking prevalence: comparisons among countries and categories of smokers. *Tob Control* 1996; 5:52-56.
35. Ewing JA. Detecting Alcoholism: The CAGE Questionnaire. *JAMA* 1984; 252:1905-1907.
36. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc)* 1995; 104:771-776.

37. Namjoshi MA, Buesching DP. A review of the health-related quality of life literature in bipolar disorder. *Qual Life Res* 2001; 10:105-115.
38. Hosmer DW, Lemeshow S: *Applied Logistic Regression*. 2nd ed, New York: John Wiley & Sons Inc, 2000.
39. Haarasilta L, Marttunen M, Kaprio J, Aro H. Major depressive episode and physical health in adolescents and young adults: results from a population-based interview survey. *Eur J Public Health* 2005; 15:489-93.
40. Braam AW, Prince MJ, Beekman AT, Delespaul P, Dewey ME, Geerlings SW, et al. Physical health and depressive symptoms in older Europeans. Results from EURODEP. *Br J Psychiatry* 2005; 187:35-42.
41. Artazcoz L, Borrell C, Benach J, Cortés I, Rohlfs I. Women, family demands and health: the importance of employment status and socio-economic position. *Soc Sci Med* 2004; 59:263-74.
42. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network II: demographic and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord* 2001; 67:45-59.
43. Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *J Psychiatry Res* 2003; 37:297-303.
44. Angst J, Clayton PJ. Personality, smoking and suicide: a prospective study. *J Affect Disord* 1998; 51:55-62.
45. Waxmonsky JA, Thomas MR, Miklowitz DJ, Allen MH, Wisniewski SR, Zhang H, et al. Prevalence and correlates of tobacco use in bipolar disorder: data from the first 2000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27:321-328.

46. Ostacher MJ, Nierenberg AA, Perlis RH, Eidelman P, Borrelli DJ, Tran TB, et al. The relationship between smoking and suicidal behavior, comorbidity, and course of illness in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1907-1911.
47. Harrow M, Golberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders: a naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 665-671.
48. Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB. Predictors recurrence in affective disorder. A case register study. *J Affect Disord* 1998; 49:101-108.
49. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ, et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA* 1986; 255:3138-3142.
50. Ahrens B, Berghofer A, Wolf T, Muller-Oerlinghausen B. Suicide attempts, age and duration of illness recurrent affective disorders. *J Affect Disord* 1995; 36:43-49.
51. Hayhurst H, Palmer S, Abbott R, Johnson T, Scott J. Measuring health-related quality of life in bipolar disorder: Relationship of the EuroQol (EQ-5D) to condition-specific measures. *Qual Life Res* 2006; 15:1271-1280.
52. Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R, et al. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2005; 85:301-15.
53. Bidzinska, EJ. Stress factors in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1984; 144:161-166.
54. O'Connell RA, Mayo JA, Eng LK, Jones JS, Gabel RH. Social support and long-term lithium outcome. *Br J Psychiatry* 1985; 147:272-275.

55. Johnson SL, Winett CA, Meyer B, Greenhouse WJ. Social Support and the course of bipolar disorder. *J Abnorm Psychol* 1999; 108:558-566.

**Table 1. Socio-demographic and illness variables in 108 patients with bipolar disorder**

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Sex		
Female	75	69
Male	33	31
Education		
Illiterate or lower than primary	17	16
Primary	44	41
Secondary	28	26
University	19	18
Marital status		
Currently married	65	60
Currently non married	43	40
Living arrangement		
With family created by patient	74	68
With family of origin, on their own or in residence	34	32
Employment condition		
Active, student or retired	52	48
Disabled or unemployed	56	52
Type of bipolar disorder		
Bipolar I	80	74
Bipolar II	22	20
Cyclothymic	6	6
Polarity of the first episode		
Depressive	81	75
Other	27	25
Age at onset (Mean=30.4; SD=13.7)		
≤ 20 years	32	30
> 20 years	76	70
Age at diagnosis (Mean=39.3; SD=14.2)		
≤ 35 years	41	38
> 35 years	67	62
History of psychotic symptoms		
None	68	63
Mood-congruent	29	27
Mood-incongruent	11	10



**Table 1 (cont.). Socio-demographic and illness variables in 108 patients with bipolar disorder**

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Number of manic episodes (Mean=4.63; SD=4.82)		
1 – 2	32	30
3 – 9	67	62
≥10	9	8
Number of depressive episodes (Mean=4.75; SD=3.82)		
0 – 2	22	20
3 – 9	77	71
≥10	9	8
Number of total episodes (Mean=10.36; SD=9.1)		
1 – 2	6	6
3 – 4	14	13
5 – 9	25	23
≥10	63	58
Hospital admissions (Mean=3.2; SD=4.9)		
None	35	32
1 – 2	37	34
3 – 9	25	23
≥10	11	10
Suicide attempts (Mean=0.7; SD=1.2)		
None	70	65
One	18	17
Two or more	20	18
Young Mania Rating Scale score (Mean=5.3; SD=6.2)		
Low (<7)	75	69
Medium or high (≥7)	33	31
Hamilton Depression Rating Scale score (Mean=7.9; SD=7.3)		
Lower than 10	66	61
10 or higher	42	39
Euthymia (<7 in YMRS and <10 in HRSD)		
Yes	48	44
No	60	56
Current non-psychiatric illness		
Yes	53	49
No	55	51
Compliance with medication		
Good	89	82
Partial or poor	18	17
Medication		
None	5	5
Mood-stabilizer	92	85
Antipsychotic	48	44
Antidepressant	40	37
Anxiolytic	57	53

**Table 2. Logistic regression of factors associated with low QoL in 108 bipolar disorder patients and a general population sample**

Variables	Low physical QoL (PCS < 53)*							
	n	%	Bivariate odds ratio	95% CI	P value	Adjusted odds ratio	95% CI	P value
Group								
General population	172/1210	14	1.0		<0.001	1.0		<0.001
Euthymic BD patients	19/48	40	4.0	(2.2-7.2)	<0.001	3.5	(1.9-6.5)	<0.001
Non-euthymic BD patients	28/60	47	5.3	(3.1-9.0)	<0.001	4.0	(2.3-7.0)	<0.001
Sex								
Male	90/648	14	1.0		0.009	1.0		0.086
Female	129/670	19	1.5	(1.1-2.0)		1.3	(0.97-1.8)	
Age								
Younger (<36)	53/512	10	1.0		<0.001	1.0		<0.001
Middle (36-55)	110/603	18	1.9	(1.4-2.8)	<0.001	1.7	(1.2-2.5)	0.003
Older (>55)	56/203	28	3.3	(2.2-5.0)	<0.001	2.8	(1.8-4.3)	<0.001
Variables	Low mental QoL (MCS < 50)**							
	n	%	Bivariate odds ratio	95% CI	P value	Adjusted odds ratio	95% CI	P value
Group								
General population	328/1210	27	1.0		<0.001	1.0		<0.001
Euthymic BD patients	22/48	46	2.3	(1.27-4.07)	0.005	2.2	(1.2-4.0)	0.008
Non-euthymic BD patients	46/60	77	8.8	(4.78-16.39)	<0.001	8.5	(4.6-15.7)	<0.001
Sex								
Male	165/648	26	1.0		<0.001	1.0		0.007
Female	231/670	34	1.5	(1.2-2.0)		1.4	(1.1-1.8)	
Age								
Younger (<36)	151/512	30	1.0		0.41	1.0		0.52
Middle (36-55)	176/603	29	0.99	(0.76-1.3)	0.91	0.86	(0.66-1.1)	0.28
Older (36-55)	69/203	34	1.2	(0.87-1.7)	0.24	0.98	(0.68-1.4)	0.93

\* For the logistic regression, the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed that the logistic model was appropriate ( $\chi^2=1.78$ ;  $df=4$ ;  $P=0.78$ ). When comparing the euthymic versus the non-euthymic patients, controlling for sex and age, OR=0.93 (95% CI: 0.40-2.2) (Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test:  $\chi^2=1.30$ ;  $df=6$ ;  $P=0.97$ ).

\*\* For the logistic regression, the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed that the logistic model was appropriate ( $\chi^2=0.38$ ;  $df=5$ ;  $P=0.99$ ). When comparing the euthymic versus the non-euthymic patients, controlling for sex and age, OR=3.9 (95% CI: 1.6-9.1) (Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test:  $\chi^2=3.92$ ;  $df=6$ ;  $P=0.69$ ).

**Table 3. Multiple linear regressions of factors associated with global measures of QoL in 108 bipolar disorder patients**

Variables	Standardized regression coefficient ( $\beta$ )	Coefficient of partial correlation	$t_{exp}$	$P$ value
<b>Physical component of QoL (PCS)*</b>				
Sex (female)	0.13	0.15	1.52	0.13
Age (years)	-0.34	-0.36	-3.86	< 0.001
Living arrangement (own family)	0.17	0.19	1.91	0.059
YMRS score	0.16	0.18	1.86	0.065
HDRS score	-0.21	-0.23	-2.35	0.021
<b>Mental component of QoL (MCS)**</b>				
Sex (female)	-0.10	-0.16	-1.36	0.18
Age (years)	0.15	0.20	1.66	0.10
Living arrangement (own family)	-0.15	-0.22	-1.88	0.064
Social Support score	0.23	0.31	2.72	0.008
Number of total episodes	0.15	0.20	1.67	0.10
Duration of illness, years	-0.30	-0.36	-3.21	0.002
YMRS score	-0.23	-0.32	-2.74	0.008
HDRS score	-0.61	-0.66	-7.27	< 0.001

Note: YMRS, Young Mania Rating Scale; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale.

\*Coefficient of determination (adjusted  $R^2$ ) = 0.23,  $F = 7.39$ ,  $df = 5, 102$ ,  $P < 0.001$

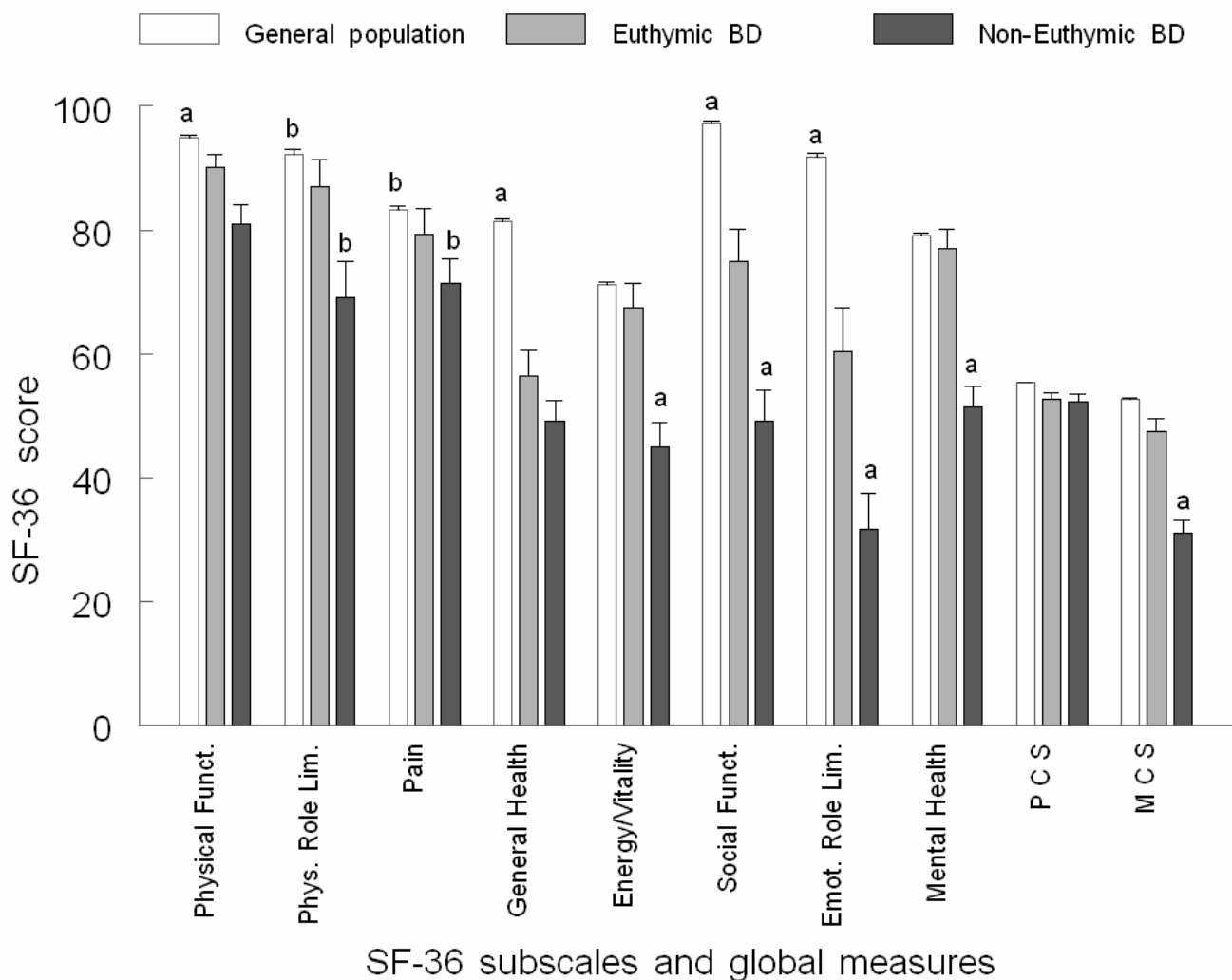
\*\*Coefficient of determination (adjusted  $R^2$ ) = 0.59,  $F = 14.42$ ,  $df = 8, 68$ ,  $P < 0.001$

Table 4. Logistic regression of factors associated with low mental QoL (MCS &lt; 50) in 108 bipolar disorder patients

Variables	n	n (%)	Bivariate			Adjusted			P value
			odds ratio	95% CI	P value	odds ratio	95% CI	P value	
Sex									0.48
Male	21/33	64	1.0		0.92		1.0		
Female	47/75	63	1.0	(0.45–2.4)			1.6	(0.46–5.2)	
Age									0.029
Younger (<36)	10/18	56	1.0		0.24		1.0		
Middle (36–55)	36/61	59	1.2	(0.40–3.3)	0.79		1.8	(0.28–11.8)	0.54
Older (>55)	22/29	76	2.5	(0.71–8.9)	0.15		9.8	(1.1–85.7)	0.039
Social support									0.092
Low (<31)	30/35	86	1.0		0.001		1.0		
Mid (31–39)	23/38	61	0.26	(0.08–0.81)	0.016		0.30	(0.07–1.3)	0.11
High (>39)	15/35	43	0.13	(0.04–0.40)	<0.001		0.21	(0.05–0.87)	0.032
Type of BD									0.035
Type I	48/80	60	1.0		0.28		1.0		
Type II or cyclothymic	20/28	71	1.7	(0.66–4.2)			4.5	(1.1–18.2)	
Age at onset									0.030
>20 years	44/76	58	1.0		0.093		1.0		
≤20 years	24/32	75	2.2	(0.87–5.5)			5.2	(1.2–22.7)	
History of psychotic symptoms									0.086
No	40/68	59	1.0		0.25		1.0		
Yes	28/40	70	1.6	(0.71–3.7)			2.9	(0.86–9.5)	
YMRS score									0.57
Low (<7)	47/77	61	1.0		0.51		1.0		
Mid or high (≥7)	21/31	68	1.3	(0.56–3.2)			1.4	(0.41–5.1)	
HDRS score									0.019
Low (<8)	18/47	38	1.0		<0.001		1.0		
Mid (8–14)	33/43	77	5.3	(2.1–13.3)	<0.001		5.0	(1.4–17.2)	0.012
High (>14)	17/18	94	27.4	(3.3–223.8)	<0.001		9.7	(0.91–113.0)	0.059
High nicotine dependence									0.040
No smoking or FTND score <6	45/81	56	1.0		0.006		1.0		
FTND score ≥6	23/27	85	4.60	(1.5–14.5)			5.1	(1.1–24.4)	
Lifetime drug abuse									0.085
No	96/108	89	1.0		0.029		1.0		
Yes	12/108	11	7.52	(0.93–62.50)			13.7	(0.69–272.3)	

Note: For the logistic regression, the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed that the logistic model was appropriate ( $\chi^2=6.92$ ;  $df=8$ ;  $P=0.54$ ). FTND, Fagerström Test for Nicotine Dependence

**Figure 1.** Scores (mean  $\pm$  SEM) on the SF-36 subscales and global measures of euthymic (n=48) and non-euthymic (n=60) bipolar disorder patients and the general population sample (n=1210)



Note: PCS, Physical Component Score; MCS, Mental Component Score.

<sup>a</sup> Statistically significant ( $P < 0.01$ ) differences with the two other groups.

<sup>b</sup> Statistically significant ( $P < 0.01$ ) differences between each other group.