



Marcadores de vulnerabilidad para la conducta suicida en el trastorno bipolar

Ester Jiménez Martínez

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

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

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



**MARCADORES DE VULNERABILIDAD PARA LA CONDUCTA SUICIDA EN EL
TRASTORNO BIPOLAR**

Tesis presentada por:

Ester Jiménez Martínez

Para la obtención del título de doctora por la Universidad de Barcelona

Dirigida por:

Prof. Eduard Vieta Pascual

Dr. Antonio Benabarre Hernández

Programa de Doctorado de Medicina

Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica

Facultad de Medicina

Universidad de Barcelona

Mayo 2014

A mis tesoros:

Dani, Ariadna y Àlex.

AGRADECIMIENTOS

A cada uno de los pacientes que, de manera altruista, participan en nuestros estudios. Gracias porque sin su colaboración nada de esto sería posible.

A Toni, porque, sin conocerme de nada, confiaste en mí y abriste una puerta que yo ya creía cerrada. Gracias por brindarme la oportunidad de embarcarme en esta travesía y por tu apoyo y confianza incondicional.

A Eduard, por ser tan generoso y mostrarme siempre el camino correcto. Gracias por la confianza y por todos los retos que me has planteado... y los que (espero) estén por llegar.

A Anabel, porque eres el ejemplo a seguir. Gracias por darme la oportunidad de trabajar a tu lado y aprender tanto de ti.

A Jose, por estar siempre dispuesto a ayudar. Gracias por las risas que nos echamos en situaciones que, de no ser por ti, me llevarían al borde de la desesperación.

A mis COMPAÑERAS (con mayúsculas): A Brisa y a Imma, por ser mis amigas. Gracias por acompañarme en este viaje, compartiendo conmigo todos los momentos, apoyándome... sin prejuicios, sin valorar los pros y los contras... No concibo trabajar aquí sin vosotras.

A mi amiga y excompañera Núria, por ser la alegría de la fiesta. Gracias por las confidencias, por los consejos y por tu compañía. Te echo de menos...

A María, por cómo me acogió en los primeros momentos y porque es un placer trabajar con ella.

A Carla, por darme la oportunidad de participar en sus grupos y por su eterna sonrisa.

A Rosa, porque siempre me echa de menos (y yo a ella también).

A Iria, por su ayuda y la energía positiva que siempre me transmite.

A Goiko, por ser una fuente inagotable de datos ... y de pacientes.

A Andrea, por ayudarme con la burocracia ... y por sus recomendaciones "seriéfilas".

Gracias también al resto de integrantes del Programa de Trastornos Bipolares: Allessandra, Clara, Dina, Diego, Francesc, Isabella, Mar, Marc y Mercé. Y a los que ya no están: Adriane, Carol y Juan.

A Bárbara y a Marina, porque sin su trabajo y ayuda no hubiera sido posible escribir esta tesis.

A nuestros colegas de Oviedo y a María Oquendo, por su inestimable colaboración.

A Miquel Bioque, por sus múltiples consejos y su inestimable ayuda.

Al resto de mis compañeros del CEK: A Bibi, Carles, Eloy, Ana, Elena, Sara, Magí, Marta, Cristina e Iñigo, por generar entre todos un ambiente de trabajo tan agradable y cercano a lo familiar.

A Teresa y María, por todos los cafés, anécdotas y risas en el desayuno.

A Meri, por ser lo más parecido a una hermana. Porque tú, mejor que nadie, sabes lo que significa para mí que este momento haya llegado.

A Mario, porque eres mi amigo-escritor favorito y aunque ahora hables en francés te sigo queriendo igual.

A Eva y a Carlos, porque vuestra compañía es balsámica y siempre estáis dispuestos a echar una mano.

A algunos de mis profesores: Fali, Miquel, Juan, Toni-Joan, Jordi, Prof. Arcos, Eduard Martí i Carme Junqué, porque en diferentes momentos de mi vida supieron motivarme y hacerme crecer. A Eulàlia, mi mentora. A Enrique y a Rosa, por la disciplina y la exigencia.

A mi familia política, porque sin su ayuda y apoyo esta tesis no se hubiera leído jamás.

A mis padres, por darme tanto a cambio de nada: amor, protección, una educación inmejorable y su apoyo incondicional. Nunca podré compensar tanto esfuerzo y sacrificio.

A mi princesa, Ariadna, y a mi gordito, Àlex, porque cada vez que os miro sé que tengo mucho que aprender. Gracias por ponérselo tan fácil a esta madre imperfecta que os ha tocado.

Finalmente, a Dani, mi amor, mi compañero, mi guía, mi apoyo, mi inspiración, el motor de mi vida... Gracias, porque tú lo eres todo para mí.

“Algunas veces incluso vivir es un acto de coraje”

Séneca

Esta tesis ha sido desarrollada en el seno del Programa de Trastornos Bipolares perteneciente al Instituto Clínic de Neurociencias del Hospital Clínic de Barcelona, el Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), la Universidad de Barcelona (UB) y el Centro Esther Koplowitz (CEK), gracias a una beca predoctoral otorgada por IDIBAPS.

Los análisis genéticos fueron llevados a cabo en el Departamento de Biología Animal, Sección de Antropología, de la Facultad de Biología de la UB.

Los estudios presentados se realizaron gracias al soporte del Ministerio de Economía y Competitividad (PI080247 y PI1200906) PN 2008-2011-Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Unión Europea. Una manera de hacer Europa- CIBERSAM, IDIBAPS y el Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2009SGR1022 y 2009SGR827).

LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

5-HT: Serotonina
AMPA: Receptor ionotrópico glutamatérgico
ANCOVA: Análisis de la covarianza
BDNF: Brain derived neurotrophic factor
BIS-11: Barratt Impulsiveness Scale
CI: Cociente intelectual
CRF: Factor liberador de corticotropina
CRH: Hormona liberadora de corticotropina
CRHBP: Proteína de unión CRH
C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale
DAG: Diacilglicerol
DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual, 5ª edición
ERK/MAPK: Proteína quinasa activadas por mitógenos
FAST: Functioning Assessment Short Test
FKBP5: Proteína de unión 5 FK506
FRET: Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia
GAF: Global Assessment of Functioning
GSK-3: Glicógeno sintetasa quinasa 3
GSK-3 α : Glicógeno sintetasa quinasa 3 isoenzima α
GSK-3 β : Glicógeno sintetasa quinasa 3 isoenzima β
HDRS: Hamilton Depression Rating Scale
HPA: Eje hipotalámico-pituitario-adrenal
HWA: Equilibrio de Hardy-Weinberg
IC: Intervalo de confianza
IMPAasa: Inositol miofosfatasa
IMPA1: Inositol miofosfatasa isoenzima 1
IMPA2: Inositol miofosfatasa isoenzima 2
IP3: Inositol trifosfato
INPPasa: Inositol polifosfatasa
LD: Desequilibrio de ligamiento
MAF: Alelo de menor frecuencia
NMDA: N-metil-D-aspartato
OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: Odds ratio
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
PIP2: Fosfatidilinositol bifosfato
PKA: Proteína quinasa A
PKC: Proteína quinasa C
PLC: Fosfolipasa C
SNP: Polimorfismo de nucleótido simple
YMRS: Young Mania Rating Scale

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS.....	V
LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.....	X
JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1 EL TRASTORNO BIPOLAR	5
1.1.1 Definición y epidemiología	5
1.1.1.1 Tipos de episodios	8
1.1.1.2 Diagnóstico y clasificación del trastorno bipolar	9
1.1.2. Curso y pronóstico	9
1.1.3 Etiología: Bases biológicas y genéticas del trastorno bipolar	11
1.1.3.1 Hallazgos neurobiológicos	11
1.1.3.1.1 Implicación neurobiológica del ciclo de los fosfoinositoles y la vía Wnt/ β -catenina en el trastorno bipolar	13
1.1.3.2 Genética	14
1.2. CONDUCTA SUICIDA EN EL TRASTORNO BIPOLAR	17
1.2.1 Epidemiología	17
1.2.2 Factores de riesgo asociados a la conducta suicida en el trastorno bipolar	18
1.2.2.1 Factores de riesgo sociodemográficos, psicosociales y clínicos	18
1.2.2.2 Factores de riesgo biológicos	21
1.2.2.2.1 Hallazgos neurobioquímicos	21
1.2.2.2.2 Hallazgos genéticos	22
1.2.3 Factores de protección para la conducta suicida en el trastorno bipolar	24
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	28
3. METODOLOGÍA.....	31
3.1 Estudios I y II	32
3.2 Estudio III	39
4. LISTA DE PUBLICACIONES Y RESUMEN DE RESULTADOS.....	42
5. ESTUDIOS PUBLICADOS.....	51
6. DISCUSIÓN.....	82
6.1 Discusión general	83
6.2 Limitaciones	91
6.3 Líneas futuras	94
6.4 Conclusiones	97
6.5 Consideraciones finales	98
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

El trastorno bipolar es una enfermedad mental crónica y altamente discapacitante. La carga derivada del padecimiento de ésta no se vincula exclusivamente a la presencia de la sintomatología afectiva propia de las fases agudas, sino que también depende, en gran medida, de la aparición progresiva de deficiencias a nivel físico y cognitivo, una elevada comorbilidad, la presencia de un deterioro sustancial en el nivel de funcionamiento de los pacientes y la emergencia de la conducta suicida.

Se estima que el riesgo anual de tentativa suicida en la población bipolar se sitúa en torno al 1%, superando casi en 60 veces el riesgo observado entre la población general. De hecho, se calcula que hasta un 15-20% de los pacientes bipolares mueren a causa de suicidio.

Es por ello que existe una necesidad apremiante de identificar posibles marcadores que permitan identificar a aquellos pacientes de alto riesgo, aún en fases muy iniciales de la enfermedad. La determinación precoz de factores de vulnerabilidad en un paciente tendría por objetivo principal el de optimizar tanto el diseño como la aplicación de estrategias de intervención temprana que permitan frenar el deterioro progresivo al que estos pacientes están sometidos, además de tratar de impedir la aparición de complicaciones tan graves como el suicidio.

En los últimos años, los avances tecnológicos en relación a la genética molecular han facilitado sustancialmente la identificación de algunas variantes genéticas que podrían ser de especial ayuda en el campo de la medicina preventiva.

Tras mi incorporación al Programa de Trastornos Bipolares fui vinculada a proyectos relacionados con la farmacogenética del litio en el trastorno bipolar. Este hecho, sumado a mi interés personal por la prevención de la conducta suicida provocaron que gran parte de mis intereses se dirigieran a investigar el rol que la variabilidad genética en vías implicadas en el mecanismo de acción del litio podría desempeñar en la predisposición para presentar los comportamientos de tipo suicida que muchos de nuestros pacientes muestran. Teniendo en cuenta que, hasta la fecha, el litio es uno de los fármacos de los que se dispone una mayor evidencia científica sobre sus propiedades antisuicidas, me resultó sorprendente que genes implicados en los mecanismos moleculares en los que se basa su acción terapéutica no hubieran sido objeto de estudio en el campo de la genética del suicidio, a diferencia de lo que sucedía en el caso de otros genes relacionados con el mecanismo de acción de ciertos antidepresivos que “inundaban” los listados del PubMed, entre otros.

El objetivo general de la presente tesis fue la de intentar identificar predictores novedosos que, por un lado, fueran útiles en la detección de pacientes con un elevado riesgo de presentar un peor curso y pronóstico y, por otro lado, arrojaran algo más de conocimiento sobre esta compleja enfermedad. Para ello, los estudios que componen esta tesis doctoral se centraron en los siguientes aspectos: Primero, el análisis del impacto que la variabilidad genética en genes implicados en algunas de las vías

relacionadas con el mecanismo de acción del litio ejerce sobre la conducta suicida (Estudio I). En segundo lugar, también se analizó el hecho de si alguno de estos genes podrían ser marcadores de una mayor impulsividad, una de las características centrales del trastorno bipolar que, además, se relaciona fuertemente con un mayor riesgo de cometer tentativas suicidas hasta el punto de ser considerado como un posible endofenotipo para el estudio del suicidio desde una perspectiva biologicista (Estudio II). Y, por último, dada la demostrada asociación entre un peor nivel de funcionamiento y la historia de conducta suicida en los pacientes bipolares, también quisimos estudiar el rol que la impulsividad podría desempeñar en el deterioro funcional que sufren este grupo de pacientes conforme la enfermedad avanza (Estudio III).

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EL TRASTORNO BIPOLAR

1.1.1 Definición y epidemiología

El trastorno bipolar es una enfermedad mental grave, crónica e incapacitante cuyo espectro total afecta aproximadamente a un 4,4 % de la población (Merikangas et al., 2011). Dicho trastorno afectivo se caracteriza, fundamentalmente, por la presencia alternante de episodios de tipo depresivo y maníaco o hipomaníaco. Además de las fluctuaciones anímicas, los pacientes bipolares presentan alteraciones en los ritmos biológicos (ciclo sueño-vigilia, ingesta,...) y en diferentes áreas del funcionamiento neurocognitivo.

Estudios recientes estiman que la prevalencia del trastorno bipolar tipo I es del 0'6-1% y del 0'4-1,2%, en el caso del trastorno bipolar tipo II (Merikangas, 2011).

1.1.1.1 Tipos de episodios

Manía

La aparición de la sintomatología maníaca es, sin duda, una de las características definitorias del trastorno bipolar (Goodwin and Lieberman, 2010). Los episodios maníacos se caracterizan por una elevación persistente y significativa del estado del ánimo y/o de la irritabilidad, que se diferencia sustancialmente de la mostrada basalmente por el individuo, y cuya gravedad es suficiente como para provocar un deterioro sustancial del funcionamiento sociolaboral del individuo y/o hacer necesaria la hospitalización del mismo para la prevención de daños hacia si mismo o los demás.

Paralelamente a la exaltación anímica, caracterizada por la presencia de euforia, expansividad o irritabilidad, el paciente presenta un incremento del nivel de energía, así como de la actividad tanto física como mental que se asocian a cambios de tipo cognitivo (taquipsiquia, hiperprosexia, autoestima exagerada) y conductual (hiperactividad, agitación psicomotora, hipersexualidad, verborrea). Todo ello puede ocurrir en presencia o no de sintomatología psicótica (delirios y/o alucinaciones) congruente o no con el estado de ánimo. Otros síntomas que pueden aparecer asociados a este tipo de episodios son la labilidad emocional, la disforia y ansiedad.

Hipomanía

Las hipomanías se definen como una forma de manía atenuada, más reducida en cuanto a duración e impacto funcional y psicosocial, que no se acompañan de clínica psicótica. Este tipo de episodio se asocia, necesariamente, a un cambio sustancial en el funcionamiento del individuo, alejándose del mostrado por el paciente cuando está asintomático. El paciente hipomaníaco presenta alteraciones a nivel anímico, presentando sintomatología maníaca leve o moderada que, o bien se acorta en términos de duración (no prolongándose más allá de 4 días), o bien no implica un impacto funcional relevante, es decir, sin provocar un deterioro de la vida social o laboral, ni requerir el ingreso del paciente.

Depresión

A pesar de que la aparición de la manía es determinante para el establecimiento del diagnóstico del trastorno que nos ocupa, son los episodios depresivos los que se presentan de modo más prevalente en el caso del trastorno bipolar, estimándose

entorno al 30% del tiempo durante el que se prolonga la enfermedad (Judd et al., 2002). La sintomatología depresiva, incluso a niveles subsindrómicos, se erige como la responsable en mayor parte de la morbilidad y mortalidad, así como del deterioro funcional y la pérdida de calidad de vida mostrados por los pacientes bipolares (Vieta and Valenti, 2013;Gutierrez-Rojas et al., 2008).

A diferencia de los episodios de manía, la depresión bipolar se caracteriza por un decremento tanto de la esfera emocional como conductual del individuo, siendo la presencia de anhedonia, anergia, enlentecimiento psicomotor, bradipsiquia y la disminución de la libido fenómenos patognomónicos de dichas fases de la enfermedad. No obstante, cabe destacar que, en la depresión bipolar prevalece la presencia de hipersomnia, labilidad emocional, apatía e inhibición psicomotriz, debutando, además, en edades más tempranas (Tondo et al., 2010) en comparación con la depresión unipolar.

Estados mixtos

A *grosso modo* los estados mixtos se caracterizan por la presencia simultánea de sintomatología de ambos polos afectivos, no obstante, su definición ha variado sustancialmente a lo largo de la historia. En los últimos años, el diagnóstico de dichos episodios se limitaba a aquellos casos en que la sintomatología presentada por el paciente cumplía exhaustivamente los criterios diagnósticos para ambos tipos de episodios: depresivo y maníaco, limitando su presencia al trastorno bipolar tipo I y alejándose de la realidad al limitar la inclusión de algunos cuadros sintomatológicos frecuentemente observados en la práctica clínica cotidiana. En la actualidad, tras la reciente publicación del DSM-5, la concepción de episodio mixto ha desaparecido

como tal, en favor de su consideración como un especificador del episodio. De este modo, una vez diagnosticado el episodio maníaco, hipomaníaco o depresivo, tan solo se necesitaría cumplir tres criterios del episodio afectivo del polo opuesto para que el especificador de sintomatología mixta pueda ser considerado por el clínico.

1.1.1.2 Diagnóstico y clasificación del trastorno bipolar

Trastorno bipolar tipo I

Se clasifican bajo este diagnóstico a aquellos pacientes que presentan al menos un episodio de tipo maníaco. A pesar de que este grupo de pacientes suelen presentar también hipomanías y episodios de depresión mayor a lo largo del curso de la enfermedad, la emergencia de éstos últimos no es requerida para el establecimiento del diagnóstico en cuestión.

Trastorno bipolar tipo II

Esta categoría diagnóstica engloba a aquellos pacientes que presentan un curso caracterizado por la presencia de uno o más episodios de depresión mayor que alternan con al menos un episodio de hipomanía espontánea en ausencia de episodios maníacos. Su diagnóstico es complejo en tanto en cuanto la mayoría de estos pacientes acuden a consulta psiquiátrica cuando se hallan inmersos en un cuadro depresivo mayor, sin que los episodios hipomaníacos sean motivo explícito de consulta. Es por ello que la obtención de información proveniente de familiares y personas allegadas al paciente es especialmente relevante para el correcto establecimiento del diagnóstico.

A pesar de las diferencias en lo relativo a duración o severidad del cuadro entre las fases maníacas e hipomaníacas, el trastorno bipolar II no debe ser considerado un subtipo más leve. De hecho, los pacientes pertenecientes a este grupo presentan generalmente un número más elevado de recurrencias, episodios de mayor duración y periodos de remisión o eutimia más reducidos.

1.1.2. Curso y pronóstico

A pesar de que en sus descripciones originales el trastorno bipolar se consideraba una entidad positivamente diferenciada en cuanto al nivel de recuperación interepisódica y de funcionamiento en comparación al resto de psicosis crónicas, como la esquizofrenia (Huxley and Baldessarini, 2007), en la actualidad, la consideración de esta enfermedad mental ha cambiado sustancialmente.

El trastorno bipolar se considera, a día de hoy, como una enfermedad severa, crónica y progresiva, asociada a unas tasas de morbilidad física y muerte precoz muy elevadas. Respecto a este último punto, múltiples estudios indican que los pacientes bipolares presentan un mayor riesgo de mortalidad precoz, tanto por causas naturales como no naturales, en comparación con la población general (Laurson et al., 2007; Ramsey et al., 2013; Tsai et al., 2005; Angst et al., 2002; Osby et al., 2001; Hoang et al., 2011). Se estima que la tasa de muerte prematura entre los pacientes bipolares es entre 2-3 veces superior a la observada entre la población general, siendo el suicidio la causa más común (Ketter, 2010).

Asimismo, dada su naturaleza recidivante, la probabilidad de recaídas en los pacientes es muy elevada y conforme éstas acontecen, los mecanismos responsables de la emergencia de los episodios afectivos parecen adquirir una autonomía respecto a los que inicialmente pudieran haber sido considerados como factores desencadenantes. Este fenómeno, conocido como “kindling o sensitización”, contribuye a un peor manejo de la enfermedad (Post and Kauer, 2010), puesto que se ha demostrado que las recaídas afectivas ejercen un fuerte impacto negativo tanto a nivel de funcionamiento y autonomía personal, como en algunas áreas cognoscitivas (atención, memoria y funciones ejecutivas), persistiendo éstas incluso durante los periodos de eutimia (Martinez-Aran et al., 2004a). Además, cabe destacar que conforme la enfermedad avanza, los periodos de recuperación interepisódica total van cediendo terreno progresivamente a estadios de enfermedad en los que la sintomatología a niveles subsindrómicos se mantiene a pesar de un tratamiento óptimo y una buena adherencia, especialmente en el caso de la sintomatología de tipo depresivo, lo que, indudablemente, impacta en el pronóstico y nivel de funcionamiento de los pacientes bipolares (Bonnin et al., 2012).

A diferencia de la descripción Kraepeliana del trastorno, en la actualidad, se considera como una de las enfermedades más discapacitantes tanto desde el punto de vista físico como psicológico, acarreando un deterioro significativo de la funcionalidad global en aproximadamente el 60% de aquellos que la padecen, sin que éste revierta en los períodos interepisódicos (Rosa et al., 2009). De hecho, se erige como la séptima y octava causa, en hombre y mujeres, respectivamente, de años perdidos debido a discapacidad según la Organización Mundial de la Salud (OMS)(World Health

Organization, 2008). Estos datos, sin duda, han provocado un cambio de paradigma respecto a la definición de lo que entendemos como remisión del cuadro e influyen tanto en la investigación como el diseño de nuevos tratamientos, orientados no solo a prevenir las recaídas y reducir la sintomatología asociada a los episodios afectivos, sino al reestablecimiento o compensación de las limitaciones que el deterioro funcional de los pacientes impone en su vida cotidiana.

1.1.3 Etiología: Bases biológicas y genéticas del trastorno bipolar

Un extenso cúmulo de evidencia demuestra que interacciones entre factores biológicos, psicológicos y sociales subyacen a la emergencia del trastorno bipolar. Mientras que los últimos se consideran factores precipitantes, existe consenso al considerar que los factores biológicos se relacionan directamente con la etiopatogenia de la enfermedad. Cabe destacar que la presencia de alteraciones biológicas no se limita tan solo a los períodos en los que el paciente padece un episodio agudo, sino que persisten también una vez éste ha finalizado, observándose cambios a nivel longitudinal conforme la enfermedad progresa y las recaídas van sumándose (Post and Kauer, 2010).

1.1.3.1 Hallazgos neurobiológicos

Desde un punto de vista neurobiológico, las alteraciones del humor que presentan los pacientes bipolares se han asociado a una disregulación del sistema límbico. Dicha estructura cerebral es la encargada de regular, a través de sus múltiples conexiones a

nivel cortical, aspectos relativos a la respuesta emocional y ritmos neurobiológicos, además de aspectos motivacionales y procesos cognitivos implicados en el procesamiento de la información, memorización y aprendizaje (Blond et al., 2012). Además de mantener una estrecha interrelación con el sistema endocrino y el sistema nervioso autónomo, su mal funcionamiento comporta alteraciones en diferentes sistemas de neurotransmisión entre los que destacan los sistemas noradrenérgico, dopaminérgico y serotoninérgico. Además de los anteriores, el desajuste de los sistemas colinérgicos, glutamatérgicos y gabaérgicos también ha sido asociado a las manifestaciones emocionales y conductuales propias del trastorno bipolar (Goodwin and Jamison, 2007).

En los últimos años, hipótesis centradas en la implicación de las vías de señalización intracelular en la etiología del trastorno que nos ocupa han ido adquiriendo relevancia. Éstas apuntarían hacia un desequilibrio en el balance de activación de vías de señalización en regiones como el sistema límbico y áreas corticales y subcorticales como potenciales responsables de la sintomatología propia de la enfermedad (Goodwin and Jamison, 2007;Vieta et al., 2010;Bezchlibnyk and Young, 2002). Existen datos que indican que la alteración de la función (y/o los niveles) del complejo específico receptor-proteína G, de la proteína quinasa A (PKA) y C (PKC) y de la vía ERK/MAPK se asociarían al trastorno bipolar (Bezchlibnyk and Young, 2002).

1.1.3.1.1 Implicación neurobiológica del ciclo de los fosfoinositoles y la vía Wnt/ β -catenina en el trastorno bipolar

Otras vías de señalización que han ido adquiriendo relevancia en los últimos años son la vía de los fosfoinositoles y la vía Wnt/ β -catenina, ambas dianas terapéuticas del Litio, fármaco que goza de una amplia evidencia sobre su efectividad en el tratamiento tanto a corto plazo como de mantenimiento en el trastorno bipolar.

Ciclo de los fosfoinositoles

La fosfolipasa C (PLC) produce diacilglicerol (DAG) y inositol trifosfato (IP3), dos de las moléculas más utilizadas como segundos mensajeros en las rutas de transducción de señal. Éstos últimos interactúan con receptores específicos situados en el retículo endoplasmático, provocando la liberación de calcio, elevando de este modo la concentración de calcio intracelular, aspecto que incrementa la citotoxicidad y aumenta el riesgo de apoptosis. El IP3 es reciclado y transformado de nuevo en fosfatidilinositol bifosfato (PIP2) por las enzimas inositol miofosfatasa (IMPAasa) e inositol polifosfatasa (INPPasa). Se ha hipotetizado que el efecto estabilizador que el Litio ejerce estaría provocado por la depleción de los IP3 mediante la inhibición de la inositol monofosfatasa que reduciría los niveles de inositol libre (Soeiro-de-Souza et al., 2012a). Cabe destacar que el gen IMPA2, que codifica la IMPasa, se ha asociado a un mayor riesgo de padecer trastorno bipolar en varios estudios genéticos (Sjoholt et al., 2004; Ohnishi et al., 2007).

Vía Wnt/ β -catenina

La GSK-3, quinasa clave de la vía Wnt/ β -catenina, es conocida por actuar como intermediaria de diversas vías de señalización intracelular (Gould and Manji, 2005). Además de su implicación en procesos de neurotransmisión, neuroplasticidad, crecimiento y metabolismo celular (Rowe et al., 2007), se considera como un elemento clave en la regulación de procesos apoptóticos y de resiliencia celular (Soeiro-de-Souza et al., 2012a).

Es bien conocido que la GSK-3 es proapoptótica y el incremento de su actividad enzimática provoca cambios en la circuitería neuronal y en determinadas vías, aspecto que comporta una mayor vulnerabilidad para padecer trastornos del estado del ánimo. Su inhibición, considerada un componente clave de muchos de los tratamientos de primer orden en el caso de los trastornos afectivos (como por ejemplo, el Litio) se ha asociado con un efecto antiapoptótico en un amplio abanico de condiciones (Rowe et al., 2007; Jope, 2011). Variaciones en el gen que codifica la isoenzima β se han asociado tanto a la emergencia del trastorno bipolar como a la respuesta de este grupo de pacientes al tratamiento con Litio (Serretti et al., 2009; Serretti and Drago, 2010).

1.1.3.2 Genética

Numerosos hallazgos han ido confirmando que el trastorno bipolar se agrega en las familias y cifran que el riesgo de padecer la enfermedad entre parientes de primer grado es aproximadamente 9 veces mayor que en el caso de la población general (Barnett and Smoller, 2009). La heredabilidad del trastorno bipolar, es decir, la proporción del riesgo de padecerlo atribuible a la variación genética, se ha cifrado en

torno al 85% (Bienvenu et al., 2011). Los estudios familiares también han puesto de relieve que entre los parientes de pacientes bipolares es usual la presencia de antecedentes de otras patologías psiquiátricas como la depresión unipolar, el trastorno esquizoafectivo y la esquizofrenia, entre otras (Lohoff and Berridge, 2010).

Los estudios de familias también confirman que existen algunas características fenotípicas inherentes al trastorno bipolar que parecen agregarse y transmitirse en las familias de dichos pacientes como, por ejemplo, la polaridad inicial, la respuesta al tratamiento con litio, la presencia de síntomas psicóticos, la comorbilidad con abuso de alcohol, trastorno de pánico y trastorno por déficit de atención y/o hiperactividad (TDAH), la frecuencia de los episodios afectivos, la ciclación rápida y la presencia de ideación y/o conducta suicida (Barnett and Smoller, 2009). De este modo, podríamos concluir que los factores genéticos no solo desempeñan un papel relevante en la emergencia del trastorno, sino que parecen ejercer un impacto significativo tanto en el curso como en la expresión clínica del mismo.

El trastorno bipolar, de manera similar a otras enfermedades psiquiátricas, se considera perteneciente al grupo de enfermedades categorizadas como genéticamente complejas. Dicho grupo de enfermedades no se ajustaría a un modelo de herencia de tipo mendeliano, sino que la emergencia de dichos trastornos respondería, más bien, a la interacción compleja de factores de tipo genético y de tipo ambiental. De este modo, en el caso del trastorno bipolar, las personas heredarían una determinada predisposición genética a padecer la enfermedad, sobre la cual impactarían otros factores ambientales (por ejemplo: consumo de tóxicos, falta de

sueño, acontecimientos traumáticos en edades tempranas,...), llegando a desencadenar el debut de la enfermedad (Rosa et al., 2010).

En los últimos años, gracias a los avances tecnológicos, han incrementado sustancialmente los estudios centrados en analizar el impacto que la variabilidad genética ejerce en el desarrollo de la enfermedad, así como en algunas características asociadas a su curso clínico. Hasta la fecha, gran parte de los genes candidatos a estudio se basan en datos relativos a las bases neurobiológicas del trastorno que nos ocupa, especialmente los relacionados con los sistemas de neurotransmisión destacados en apartados anteriores (serotoninérgico, dopaminérgico y glutamatérgico), así como aquellos genes implicados en procesos de neuroplasticidad, neurodesarrollo y los ritmos circadianos (Seifuddin et al., 2012). No obstante, además del estudio de genes implicados en procesos celulares y moleculares implicados en la patofisiología de dicha enfermedad, en los últimos años, se ha ido desarrollando un creciente interés por aquellos genes asociados a su perfil terapéutico o farmacogenética. Este tipo de estudios se centran, especialmente, en investigar el impacto que la variabilidad genética pueda desempeñar tanto en la respuesta mostrada por los pacientes a algunos de los fármacos comúnmente empleados para tratar el trastorno bipolar, como en la emergencia de ciertos efectos adversos (Soeiro-de-Souza et al., 2012b).

En la actualidad genes implicados en las vías que son diana del mecanismo de acción de ciertos estabilizadores del ánimo están recibiendo gran atención. Más concretamente, genes implicados en el ciclo de los fosfoinositoles y la vía Wnt/ β -catenina. Además de su demostrado rol en el mecanismo de acción del litio y su

implicación genética en la respuesta a dicho fármaco (Serretti et al., 2009), ciertas variantes en estos genes se han asociado también a una mayor vulnerabilidad a padecer trastorno bipolar (Bloch et al., 2010) y un inicio más precoz del mismo (Badenhop et al., 2002).

1.2. CONDUCTA SUICIDA EN EL TRASTORNO BIPOLAR

1.2.1 Epidemiología

El trastorno bipolar se asocia a unas tasas muy elevadas de comorbilidad y mortalidad. Las tasas de mortalidad prematura registradas en este grupo de pacientes duplican e, incluso, triplican las de la población general, siendo el suicidio la causa más común de ésta (Gonda et al., 2012; Muller-Oerlinghausen et al., 2002; Ketter, 2010). Las frecuencias con las que los pacientes bipolares presentan ideación y conductas suicidas son de las más elevadas entre las diferentes patologías psiquiátricas, presentando las mayores tasas de riesgo absoluto de muerte debida a suicidio, en el caso de los hombres, y siendo tan solo superado por la esquizofrenia, en el caso de las mujeres (Nordentoft et al., 2011). Se estima que entre un 30-40 % de los pacientes bipolares presenta ideación suicida y que, aproximadamente, entre 25-50 % de ellos llegará a cometer al menos una tentativa suicida a lo largo de la vida (Valtonen et al., 2005). Cabe destacar que, las ratios de tentativas suicidas *versus* suicidio consumado entre la población bipolar (aproximadamente, 3 tentativas por cada suicidio consumado) son mucho más reducidas que las observadas entre la población general (30 tentativas por cada suicidio), aspecto que denota la elevada letalidad inherente a los intentos suicidas perpetrados por los pacientes bipolares (Baldessarini et al., 2006a). La

comisión de dichos actos suicidas se produce mayoritariamente durante los episodios depresivos, puros o mixtos, graves (79-89 %), menos frecuentemente durante los episodios afectivos mixtos (según la antigua clasificación del DSM-IV-TR) o de manía disfórica (11-20%) y, muy raramente, durante los estados de manía eufórica o eutimia (0-5 %) (Gonda et al., 2012). Se calcula que entre un 15-20 % de los pacientes bipolares mueren debido a suicidio (Baldessarini et al., 2006a; Abreu et al., 2009). Cabe destacar que los primeros años de enfermedad constituyen el período de mayor riesgo para la emergencia de dicho tipo de conductas, estableciéndose el suicidio como una de las 24 causas preponderantes en el caso de los grupos de pacientes bipolares más jóvenes (Baldessarini et al., 2006a; Engstrom et al., 2004).

1.2.2 Factores de riesgo asociados a la conducta suicida en el trastorno bipolar

A pesar de que los factores causales que subyacen a la emergencia de la conducta suicida son complejos, existe consenso al considerar que su aparición se debería a una interacción compleja entre factores de tipo psicosocial, clínico y genético (Neves et al., 2010; Correa et al., 2004).

1.2.2.1 Factores de riesgo sociodemográficos, psicosociales y clínicos

En el caso del trastorno bipolar, la aparición de conductas suicidas se ha asociado al género femenino (Nivoli et al., 2011; Bellivier et al., 2011; Tondo et al., 2007) a no estar casado (Antypa et al., 2013) y a un consumo excesivo de tabaco (Antypa et al., 2013).

Los pacientes bipolares con historia previa de conducta suicida tienden, también, a

haber vivenciado un mayor número de experiencias vitales negativas (Antypa et al., 2013; Papolos et al., 2005), presentar una peor calidad de vida (Antypa et al., 2013) y mayor deterioro funcional (Rosa et al., 2008).

Respecto a variables más relacionadas con el curso de la enfermedad, la comisión de actos suicidas se asocia a un debut precoz (Slama et al., 2004; Perlis et al., 2004; Lopez et al., 2001; Tsai et al., 1999), mayor duración de la enfermedad (Oquendo et al., 2000; Roy-Byrne et al., 1988), intentos suicidas previos (Hawton et al., 2005; Cassidy, 2011; Rihmer, 2007), presencia de ideación suicida (Valtonen et al., 2005; Leverich et al., 2003; Oquendo et al., 2000; Roy-Byrne et al., 1988), polaridad inicial depresiva (Chaudhury et al., 2007; Ryu et al., 2010; Daban et al., 2006), trastorno bipolar tipo II (Pompili et al., 2009; Rihmer and Pestalicy, 1999), mayor duración sin recibir tratamiento (Altamura et al., 2010), polaridad predominante depresiva (Colom et al., 2006), ciclación rápida (García-Amador et al., 2009; Cruz et al., 2008), un número mayor de episodios depresivos y/o mixtos (Dalton et al., 2003; Oquendo et al., 2000; Goodwin and Jamison, 1990; Pacchiarotti et al., 2011a), depresión atípica (Sanchez-Gistau et al., 2009), empleo de tratamientos antidepresivos (Pacchiarotti et al., 2011b; Undurraga et al., 2012) y baja adherencia (Gonzalez-Pinto et al., 2006).

La presencia de comorbilidades tales como historia de abuso de drogas o alcohol (Dalton et al., 2003; Lopez et al., 2001; Gonzalez-Pinto et al., 2007; Cassidy, 2011; Finseth et al., 2012; Antypa et al., 2013), trastornos de ansiedad (Baldassano, 2006; Leverich et al., 2003) y trastornos de la personalidad pertenecientes al cluster B, especialmente el trastorno límite, (Neves et al., 2009; Leverich et al., 2003; Garino et al., 2005) se han relacionado con un mayor riesgo de suicidio entre la población bipolar.

Respecto al funcionamiento cognitivo, diversos estudios indican que los pacientes bipolares con historia de tentativas suicidas presentan alteraciones neurocognitivas en áreas atencionales, de toma de decisiones, procesamiento visual y memoria verbal (Harkavy-Friedman et al., 2006; Malloy-Diniz et al., 2009; Martínez-Aran et al., 2004b).

La presencia de determinados temperamentos afectivos se han vinculado también a un mayor riesgo de conducta suicida en el trastorno bipolar. A excepción del temperamento hipertímico, los temperamentos irritable, depresivo, ansioso y ciclotímico se encuentran sobrerrepresentados entre la población bipolar que ha perpetrado algún acto suicida (Pompili et al., 2008; Rihmer et al., 2009; Azorin et al., 2009; Serafini et al., 2011; Gonda et al., 2012).

Finalmente, una de las dimensiones de personalidad que se ha vinculado a una mayor vulnerabilidad para la conducta suicida es la impulsividad. Este rasgo dimensional se ha asociado a un mayor riesgo de tentativas no letales incluso entre la población general y adquiere una mayor relevancia en el caso de los pacientes afectivos, dado que sus niveles incrementados multiplican el riesgo de comisión de tentativas severas y de consumación suicida (Swann et al., 2005a). En el caso particular del trastorno bipolar, la impulsividad adquiere mayor relevancia dado que su presencia se considera como un rasgo central del mismo, mostrándose muy elevada independientemente de la fase de la enfermedad (Baldessarini et al., 2006a). Diversos estudios han concluido que la impulsividad es un potente predictor del riesgo suicida entre los pacientes bipolares (Swann et al., 2005b; Malloy-Diniz et al., 2011).

1.2.2.2 Factores de riesgo biológicos

1.2.2.2.1 Hallazgos neurobioquímicos

Tras el descubrimiento de que los niveles de un metabolito producto del cortisol, el 17-hidroxicorticoesteroide, se hallaban incrementados en los pacientes suicidas (Bunney, Jr. and Fawcett, 1965), se inició una corriente investigadora cuyo objetivo principal ha sido el de elucidar las bases biológicas subyacentes a la conducta suicida. De entre los diferentes sistemas estudiados destacan, principalmente, las investigaciones centradas en el sistema serotoninérgico y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA).

Múltiples hallazgos neurobioquímicos indican la relevancia del papel que las alteraciones relacionadas con el sistema serotoninérgico desempeñan en la emergencia de este tipo de comportamientos. El hecho de que los pacientes con historial suicida presenten niveles disminuidos en líquido cefalorraquídeo (LCR) de metabolitos de la 5-HT (Agren, 1980;Chatzittofis et al., 2013), así como un incremento en la densidad de receptores 5HT2A en áreas como el córtex prefrontal e hipocampo (Pandey et al., 2002;Pandey, 2011) han llevado a considerar la disminución de la función serotoninérgica como uno de los elementos clave en la neurobiología del suicidio (Mathews et al., 2013;Pandey, 2013). Respecto al eje HPA, caracterizado por ser responsable de la regulación de la respuesta al estrés e interactuar con los sistemas aminérgicos, existe consenso al considerar que su sobreactivación es característica en los pacientes suicidas. Niveles elevados de cortisol en saliva (Kamali et al., 2012), una menor densidad receptorial para el factor liberador de corticotropina

(CRF), alteraciones en la expresión de los genes que regulan los receptores glucocorticoides (Hiroi et al., 2001) y frecuencias significativamente más elevadas de no supresores al test de la dexametasona (DST) entre los grupos de pacientes con historial suicida (Coryell and Schlessler, 2001;Yerevanian et al., 2004) representan evidencia suficiente para confirmar la implicación biológica de dicho sistema en el suicidio.

1.2.2.2.2 Hallazgos genéticos

Numeroso estudios de familia, gemelos y de adopciones confirman que la existencia de antecedentes suicidas entre los familiares de los pacientes bipolares incrementa notablemente el riesgo de presentar dicho tipo de conductas (Lopez et al., 2001;Romero et al., 2007;Brent et al., 2002;Sanchez-Gistau et al., 2009;Gonda et al., 2012). De hecho, se estima que la heredabilidad del suicidio es del 40% (McGuffin et al., 2010) independientemente de la presencia de patología psiquiátrica (Brent et al., 2002;Oquendo et al., 2004;Kim et al., 2005).

En su mayoría, los genes candidatos investigados en los estudios de asociación sobre suicidio en el trastorno bipolar se basan en la evidencia proveniente tanto de estudios neurobiológicos sobre el trastorno bipolar, como sobre el suicidio en general. Es por ello que gran parte de los genes candidatos escogidos se relacionan con los sistemas de neurotransmisión descritos en apartados anteriores. Sin duda, genes pertenecientes al sistema serotoninérgico han sido ampliamente priorizados por la comunidad científica dada su implicación en la regulación de aspectos como la

ansiedad, impulsividad y agresividad, que, como hemos comentado con anterioridad, son considerados factores de riesgo para la conducta suicida en el trastorno bipolar.

De entre los diferentes genes, el que codifica el transportador de la 5-HT (SERT) ha sido objeto de especial atención, dada su implicación en la regulación de los niveles de 5-HT, así como por ser la principal diana de los fármacos antidepresivos. Más concretamente, el alelo S del polimorfismo funcional 5-HTTLPR se ha asociado a la presencia de historia de tentativas suicidas en numerosos estudios (Kenna et al., 2012; Li and He, 2007; Lin and Tsai, 2004; Anguelova et al., 2003) y, en el caso específico del trastorno bipolar, con un mayor grado de letalidad (Neves et al., 2008).

Otro de los genes que se han asociado con la conducta suicida es el gen que codifica por el Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Diferentes estudios realizados con víctimas suicidas han detectado disminuciones tanto de los niveles de dicho factor neurotrófico como en la expresión del gen que lo codifica (Karege et al., 2005). Por ello se hipotetiza que los polimorfismos que modifiquen tanto la expresión del BDNF como su estructura proteica podrían conferir una mayor vulnerabilidad para cometer actos suicidas. Existe cierta evidencia que relaciona la presencia del polimorfismo Val66Met del gen del BDNF con la emergencia de conducta suicida en el trastorno bipolar (Vincze et al., 2008).

Respecto al eje HPA, se ha hallado que polimorfismos localizados en diferentes genes implicados en la función de los receptores glucocorticoides y/o su regulación (FKBP5, CRH, CRHBP) se asocian a un mayor riesgo de presentar historia suicida en población bipolar (Willour et al., 2009; Wasserman et al., 2010). En la misma línea, el gen que codifica la proteína zinc finger 804 (AZNF804A) también se ha relacionado con una mayor vulnerabilidad para cometer tentativas suicidas en el trastorno que nos ocupa

(Lett et al., 2011). Los pacientes portadores del alelo de riesgo (AA) para dicho SNP tienden a presentar problemas de conectividad entre el córtex prefrontal dorsolateral y el hipocampo y afectación atencional y de memoria de trabajo (verbal y espacial)(Hess and Glatt, 2014), hallazgos que irían en consonancia con gran parte de los resultados obtenidos en algunos de los estudios centrados en analizar el funcionamiento cognitivo en pacientes bipolares con historial previo de conducta suicida (Harkavy-Friedman et al., 2006;Malloy-Diniz et al., 2009;Martinez-Aran et al., 2004b)

1.2.3 Factores de protección para la conducta suicida en el trastorno bipolar

Si bien la lista de factores sociodemográficos, psicosociales y clínicos asociados a un mayor riesgo de suicidio en la población bipolar es extensa, menor es el número de variables que han demostrado desempeñar un papel protector ante esta grave complicación. Mostrar objeciones morales o religiosas ante el suicidio (Dervic et al., 2004;Dervic et al., 2011), tener hijos (Qin and Mortensen, 2003) y una buena red de apoyo familiar y social (Goodwin and Jamison, 2007;Rihmer and Fawcett, 2010) se han asociado con una menor vulnerabilidad al suicidio.

Por el contrario, más explorado ha sido el impacto protector que los tratamientos farmacológicos empleados usualmente en el trastorno bipolar ejercen sobre el riesgo suicida. En este sentido, múltiples estudios han demostrado que el tratamiento con litio, uno de los pilares del tratamiento del trastorno bipolar, debido a su eficacia tanto en las fases agudas como en la profilaxis a largo plazo, reduce el riesgo tanto de tentativas como de suicidio consumado (Cipriani et al., 2005;Baldessarini et al.,

2006b;Cipriani et al., 2013;Rihmer and Gonda, 2012). Es más, la evidencia indica que, una vez establecido el tratamiento con dicho eutimizante, la discontinuación de éste dispara el riesgo de cometer una tentativa suicida, especialmente durante el año posterior (Tondo et al., 1998).

Sin embargo, poco se sabe sobre cuales son los mecanismos biológicos subyacentes responsables del efecto protector que el litio proporciona. A pesar de que las bases moleculares del efecto terapéutico del dicho eutimizante no se han esclarecido por completo, existe un gran cúmulo de evidencia que apoya la implicación de la vía de los fosfoinositoles y de la Wnt/GSK3 β -catenina (Serretti et al., 2009) en su mecanismo de acción. Además, cabe destacar que la variabilidad genética asociada a ambas vías, no solo se ha asociado a la presencia del trastorno bipolar, sino que también lo ha hecho con la respuesta al tratamiento con litio observada entre este grupo de pacientes (Serretti and Drago, 2010).

Se sabe que, en concentraciones terapéuticas, el litio inhibe inmediatamente las enzimas IMPA1, IMPA2, INPP1 y GSK-3 β , todas ellas relacionadas con las vías anteriormente mencionadas. Existe la hipótesis de que esta acción a corto plazo ejercida por el litio provoca un efecto inicial que podría resultar en adaptaciones en cascada “*down-stream*”, como por ejemplo, la reprogramación de la expresión génica. Dichas adaptaciones inducirían el reestablecimiento de las redes neuronales que se supone están alteradas en el trastorno bipolar, gracias a la optimización de procesos como la neuroprotección, la función sináptica y la neuroplasticidad (Lenox and Wang, 2003;Serretti and Drago, 2010).

Por otro lado, cabe destacar que el potencial efecto protector que el litio parece ejercer sobre la conducta suicida parece ser independiente de su efecto estabilizante,

tanto a corto como a largo plazo, sobre la sintomatología afectiva. Esto se deduce de los resultados de diferentes investigaciones en los que se describe que las propiedades antisuicidas inducidas por el fármaco aparecen incluso cuando la remisión del episodio agudo no se ha alcanzado por completo, evidenciándose por igual en todos los grupos de pacientes, independientemente del nivel de respuesta al fármaco (excelente, parcial o no respuesta) mostrado (Ahrens and Muller-Oerlinghausen, 2001;Muller-Oerlinghausen, 2001). En consecuencia, diversos autores han hipotetizado que, posiblemente, el efecto antisuicida atribuido al litio podría deberse a la capacidad de éste para reducir los niveles de impulsividad (Kovacsics et al., 2009;Cipriani et al., 2013). Según estos autores plantean, este argumento se fundamentaría en, por un lado, los múltiples hallazgos que confirman que dicho fármaco reduce los niveles de impulsividad no solo en la población bipolar sino también en otros trastornos del control de los impulsos (Hollander et al., 2005;Dorrego et al., 2002;Swann et al., 2002b;Christenson et al., 1991) y, por otro, en el demostrado efecto regulador que el litio ejerce sobre el sistema de neurotransmisión serotoninérgico, tradicionalmente asociado a la impulsividad, gracias a la inhibición de la GSK3 β por parte de éste (Zhou et al., 2012).

Del mismo modo que ocurría con el litio, y a pesar de que ha mostrado ser un rasgo heredable (Pedersen et al., 1988;Coccaro et al., 1993), es escaso el conocimiento acerca de las bases biológicas y genéticas subyacentes a la impulsividad que, como ya mencionamos en apartados anteriores, es uno de los factores de riesgo más fuertemente asociados a la emergencia de conductas suicidas en general. En el caso específico del trastorno bipolar, el rol de la impulsividad adquiere, si cabe, una relevancia adicional si tenemos en cuenta que se trata de uno de los síntomas

centrales de dicho trastorno, hallándose niveles elevados no solo durante las fases agudas de la enfermedad (independientemente del tipo de episodio), sino también en los períodos de eutimia (Baldessarini et al., 2006a). La asociación entre niveles elevados de impulsividad y trastorno bipolar se ha relacionado tradicionalmente con un peor curso y pronóstico del mismo (Swann et al., 2009a), aspecto por el que ha sido propuesta como una dimensión fundamental del trastorno que debería medirse en todos los pacientes (Vieta and Phillips, 2007).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Estudio I

- Los pacientes con historia de conducta suicida presentarán un perfil genotípico diferencial en polimorfismos pertenecientes a genes vinculados a las vías de los fosfoinositoles (IMPA1, IMPA2, INPP1) y de la Wnt/ β -catenina (GSK-3 α y GSK-3 β), ambas implicadas en el mecanismo de acción del litio.
- La presencia de determinados alelos o genotipos podrán ser considerados como factores de riesgo para la emergencia de la conducta suicida en el trastorno bipolar.

Estudio II

- Los niveles elevados de impulsividad se asociarán a la presencia de determinados genotipos relacionados con polimorfismos localizados en los genes GSK-3 α y GSK-3 β , pertenecientes a la vía Wnt/ β -catenina.

Estudio III

- La presencia de niveles elevados de impulsividad empeora sustancialmente el pronóstico funcional de los pacientes bipolares.
- Los pacientes bipolares que presenten niveles elevados de impulsividad presentarán un mayor deterioro funcional tanto a nivel global, como en cada uno de sus subdominios.

OBJETIVOS

(Estudio I)

Identificar factores de riesgo genético asociados a la emergencia de conductas de tipo suicida en una población de pacientes bipolares.

Determinar el impacto que determinados polimorfismos genéticos pertenecientes a vías implicadas en el mecanismo de acción del litio (ciclo de los fosfoinositoles y Wnt/ β -catenina) tienen en la emergencia de conductas suicidas en pacientes bipolares.

(Estudio II)

Investigar la existencia de marcadores genéticos asociados a la impulsividad-rasgo en una muestra de pacientes con trastorno bipolar.

Valorar si la presencia de polimorfismos en los genes que codifican la GSK-3 α y β se asocian a los niveles de impulsividad en una muestra de pacientes bipolares.

(Estudio III)

Investigar el impacto que la impulsividad-rasgo ejerce en el curso y deterioro funcional de los pacientes bipolares.

Identificación de predictores del nivel de funcionamiento general, así como de sus diferentes subdominios.

3. METODOLOGÍA

3.1 Estudios I y II

Pacientes

Los pacientes bipolares incluidos procedían de dos centros:

1. de las Consultas Externas de Psiquiatría del Hospital Clínic de Barcelona y Centro de Salud Mental Esquerra de l'Eixample contextualizados dentro del Programa de Trastorno Bipolar del Hospital Clínic. En dicho programa se dispone de una amplia base de datos cuya elaboración se inició en el año 1996 en la que se recogen variables clínicas y sociodemográficas fruto del seguimiento bimensual realizado a más de 650 pacientes.
2. del Centro de Atención Integral de La Corredoria, dispositivo de referencia de los Centros de Salud Mental II, IV y V del Área Sanitaria IV (Oviedo) de Asturias. Dicho centro dispone de programas específicos para tratamiento de trastornos mentales graves y, más concretamente, trastornos bipolares.

Los pacientes reclutados debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: (a) cumplir criterios DSM-IV para el diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I o II, (b) ser mayor de edad, (c) ser descendiente de, al menos, dos generaciones de Caucásicos, (d) cumplir criterios de eutimia estrictos en el momento de la evaluación definidos como la obtención de una puntuación menor o igual a 8 en la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)(Ramos-Brieva and Cordero, 1986;Hamilton, 1960) e inferior o igual a 6 en la Young Mania Rating Scale (YMRS)(Colom et al., 2002;Young et al., 1978) en el momento de la inclusión al estudio y (e) aceptación de su participación en el mismo

mediante consentimiento informado verbal y escrito. Los criterios de exclusión fueron la presencia de (a) retraso mental (definido por un cociente intelectual (CI) inferior a 70) o (b) de enfermedad orgánica grave.

Diseño del estudio

Estudio multicéntrico, de una cohorte de pacientes bipolares, transversal que incluye tanto datos prospectivos (fruto del seguimiento bimensual realizado) como retrospectivos (datos recogidos durante la evaluación en el momento del reclutamiento).

Evaluación

A todos los pacientes les fue administrada una entrevista semi-estructurada basada en la Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID), además de realizar una revisión exhaustiva de sus historiales clínicos, con el objeto de recabar las principales variables socio-demográficas y clínicas. La presencia de sintomatología depresiva y maníaca se evaluó mediante la administración de las escalas HDRS y YMRS, respectivamente.

La ideación suicida se definió como la presencia de cualquier tipo de pensamiento relativo al deseo, intento y/o método para cometer suicidio (Beck et al., 1988). El intento suicida se definió por la presencia de una acción autoinfligida potencialmente perjudicial cometida con cierto deseo de morir como resultado de la misma. Los métodos como defenestración, ahorcamiento, lesiones cortantes y electrocución se definieron como violentos, mientras que sobredosis medicamentosas y envenenamiento fueron considerados como no violentos.

La impulsividad-rasgo se evaluó mediante la escala Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). Dicha escala autoadministrada, basada en el análisis de componentes principales realizado por Patton y colaboradores (Patton et al., 1995), consta de 30 ítems con escala tipo Likert de cuatro puntos (siendo 1= raramente/nunca y 4= casi siempre/siempre). Se divide en tres subescalas: la “Impulsividad Atencional-cognitiva”, que evalúa el grado de tolerancia y persistencia ante tareas cognitivas complejas; la subescala “Impulsividad Motora”, que analiza la tendencia a actuar impetuosamente; y, por último, la subescala de “Impulsividad No planificada”, cuyo objeto es evaluar el grado de ausencia para sopesar las consecuencias futuras de los actos. El rango de puntuaciones oscila entre 30 y 120, considerándose que los controles no psiquiátricos puntúan, generalmente, entre 50-60 (Swann et al., 2002a). Aunque, hasta el momento, no se ha definido un punto de corte, se recomienda del uso de la mediana de la distribución de la muestra analizada como opción para diferenciar a los pacientes altamente impulsivos de los que no lo son (Bobes et al., 2002).

La escala Functioning Assessment Short Test (FAST) se empleó para evaluar el nivel de funcionamiento en los pacientes sujetos a estudio. Dicha escala heteroaplicada, que consta de 24 ítems, fue desarrollada con el propósito de identificar, de modo objetivo, las principales dificultades experimentadas por los pacientes psiquiátricos mediante la exploración de seis áreas específicas de funcionamiento: autonomía, funcionamiento laboral, funcionamiento cognitivo, finanzas, relaciones interpersonales y ocio. Las puntuaciones globales de la escala oscilan entre 0 y 72, siendo las puntuaciones más elevadas indicativas de una peor funcionalidad (Rosa et al., 2007).

Genotipación

Para llevar a cabo la genotipación se procedió a la extracción de 10 ml de sangre venosa a todos los pacientes, que se conservaron a -20 °C hasta el momento de su traslado a la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona, dónde se procedió a la extracción del ADN y genotipación de acuerdo a los protocolos estándares.

Múltiples polimorfismos de nucleótidos simples (SNP) se seleccionaron basándose en literatura previa y el programa SYSNPS (www.sysnps.org) (Ver tabla A). Para ser escogidos, los SNPs debían cumplir dos condiciones: primero, que fueran TagSNPs del gen candidato, es decir, SNPs altamente informativos dado que se localizan en regiones genómicas con un elevado Desequilibrio de Ligamiento (LD) y, en segundo lugar, que la frecuencia del alelo menor (MAF) fuera superior a 0.3, aspecto que incrementa el poder estadístico.

	IMPA1			IMPA2				INPP1			GSK3 α	GSK3 β		
	rs915	rs105840	rs2268432	rs669838	rs1020294	rs1250171	rs630110	rs3791809	rs4853694	rs909270	rs3745233	rs334558	rs1732170	rs11921360
Estudio I	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Estudio II											•	•	•	•

Tabla A: Lista de SNPs analizados según estudio.

La genotipación, ciega a la evaluación clínica, se llevo a cabo mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) empleando sondas alelo-específicas con doble marcado fluorescente (TaqMan©) basados en el principio de transferencia de energía entre fluorocromos (FRET). Una submuestra de individuos fue re-genotipada con el objetivo de confirmar el patrón de reproducibilidad.

El porcentaje de éxito de genotipado para cada SNP respecto a la muestra total (n=199) fue de 97.5% para el SNP rs915 (n=194), 96.5% para el rs1058401 (n=192), 97.5% para el rs2268432 (n=194), 97.5% para el rs669838 (n=194), 98.5% para el rs1020294 (n=196), 97.5% para el rs1250171 (n=195), 97.5% para el rs630110 (n=195), 97.5% para el rs3791809 (n=194), 97.5% para el rs4853694 (n=194), 97.9% para el rs909270 (n=195), 97.5% para el rs3745233 (n=194), 96.5% para el rs334558 (n=192), 98.5% para el rs1732170 (n=196) y 96.9% para el rs11921360 (n=193).

Análisis estadísticos

Para ambos estudios (I y II), se exploró la normalidad de las distribuciones de los datos cuantitativos mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y el análisis de la distribución de los datos en histogramas y *Q-Q plots*. Con objeto de analizar la existencia de posibles asociaciones, las diferencias entre variables cuantitativas se analizaron utilizando los test de t de Student o de U-Mann-Whitney, dependiendo de si la distribución de los datos se ajustaba o no la normal, respectivamente. En el caso de las variables de tipo categórico, los test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher fueron empleados, según correspondiese. El equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) para las frecuencias genotípicas fue calculado mediante el test de Chi cuadrado con el

programa Epi Info. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0.05$. Todos los procedimientos estadísticos se llevaron a cabo mediante los programas PASW (version 18.0.0), EpiInfo (version 3.5.3), Haploview 3.2 y el paquete de R “Haplo.stat” (R Development Core Team, 2008)

En el caso particular del estudio I, los pacientes fueron clasificados en dos grupos de acuerdo a la presencia o no de historia de conducta suicida, definida por la presencia de al menos un intento suicida a lo largo de la vida.

Las diferencias de frecuencias genotípicas y alélicas entre ambos grupos de pacientes se calcularon mediante análisis de contingencia (Chi cuadrado), estimándose las *Odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% correspondientes a los genotipos/alelos de riesgo. El programa Haploview se empleó para generar los mapas de LD. Las frecuencias haplotípicas se calcularon con el paquete “haplo.stats”. Se llevaron a cabo análisis de permutaciones (50.000 permutaciones) para estimar la significación global de los resultados fruto del análisis haplotípico y confirmar, de este modo, los valores de expectación-maximización.

En el caso del estudio II, para estudiar el efecto potencial de los genotipos estudiados en los niveles de impulsividad, se procedió a la agrupación de los pacientes en función de que fueran o no portadores de los alelos considerados de riesgo en publicaciones previas (Estudio I) para el SNP rs1732170-GSK3 β (portadores del alelo T vs. homocigotos CC) y el SNP rs11921360-GSK3 β (portadores del alelo A vs. homocigotos CC) (Jimenez et al., 2013). En aquellos casos en los que no existía evidencia previa que reportase sobre el alelo de riesgo, los pacientes fueron agrupados en función de si

eran portadores o no del MAF: portadores del alelo C vs. homocigotos TT, en el caso del SNP rs3745233-GSK3 α y portadores del alelo G vs. homocigotos AA, para el rs334558-GSK3 β .

Se realizó un análisis de la covarianza (ANCOVA) para controlar la posible heterogeneidad causada en los niveles de impulsividad por la influencia de diversas variables reportadas en la literatura previa, considerándose como covariables la edad, género, nivel educativo, sintomatología depresiva y maníaca, así como estar recibiendo tratamiento con litio y/o antidepresivos en el momento de la inclusión al estudio. El nivel de significación se situó en $p < 0.05$. En el caso del análisis de marcadores simple, se aplicó, además, la corrección de Bonferroni como método de ajuste para contrastes múltiples ($p = 0.0125 (=0.05/4 \text{ SNPs})$). Del mismo modo que en el caso del estudio I, se realizó un cálculo de las frecuencias haplotípicas (incluyendo algoritmo de expectación-maximización (10.000 permutaciones) y se generó un mapa de LD.

3.2 Estudio III

Pacientes

Se reclutaron 138 pacientes bipolares ambulatorios tipo I y II provenientes del Programa de Trastornos Bipolares del Hospital Clínico de Barcelona.

Los criterios de inclusión y exclusión son los mismos que se utilizaron en el caso de los estudios I y II, a excepción del relativo al origen étnico (criterio de inclusión c), que no se consideró en el presente estudio.

Diseño

Estudio de una cohorte de pacientes bipolares, transversal.

Evaluación

Para la evaluación clínica se realizaron los mismos procedimientos y se emplearon los mismos instrumentos que en el caso de los estudios I y II.

Análisis estadísticos

Todos los análisis estadísticos del presente estudio se llevaron a cabo utilizando el paquete estadístico PASW (versión 18.0.0).

Del mismo modo que en el caso de los estudios I y II, se procedió al análisis de la distribución de los datos en el caso de las variables cuantitativas siguiendo un procedimiento idéntico al descrito en el apartado relativo al análisis estadístico correspondiente.

Con la finalidad de analizar el impacto que la impulsividad, así como otras variables clínicas asociadas al curso de la enfermedad, ejercen en el nivel de funcionamiento de

los pacientes bipolares se procedió, por un lado, a estudiar la correlación entre las puntuaciones de la escala FAST (total y diferentes subescalas) y diversas variables cuantitativas (puntuaciones de las escalas BIS-11, HRDS y YMRS, edad, duración de la enfermedad, número de hospitalizaciones y de episodios afectivos) mediante los test de Spearman o Pearson, según fuera adecuado. En el caso de las variables de tipo categórico (género, estado civil, nivel educativo, subtipo diagnóstico, comorbilidad en los ejes I y II, ideación suicida y presencia de tentativas suicidas previas), las asociaciones entre las puntuaciones FAST y dicho grupo de variables se exploraron mediante la aplicación de los test de T de Student, U Mann-Whitney, el análisis de la varianza (ANOVA) o Kruskal-Wallis, según conviniese.

En base a los resultados obtenidos en el análisis univariante se realizaron siete modelos de regresión lineal múltiple en los que tanto la puntuación total de la FAST, como cada una de las puntuaciones obtenidas en cada subescala se consideraron como variable dependiente para investigar el potencial rol predictivo de las variables descritas en el párrafo anterior respecto a la funcionalidad. Para la selección de las variables independientes se empleó un criterio empírico. De este modo, aquellas variables que se mostraran inicialmente significativamente asociadas a las diferentes puntuaciones de la FAST, se incluyeron en el modelo correspondiente. No obstante, cabe destacar que se decidió que las variables relativas a la edad, género y el nivel de sintomatología afectiva (puntuaciones HDRS y YMRS) se incluyeran en todos los modelos, independientemente del nivel de significación alcanzado, para asegurarnos de que nuestras hipótesis fueran apoyadas habiendo controlado por el efecto de dichas variables, habida cuenta de su demostrada influencia en los niveles de

impulsividad. El método *Intro* fue utilizado para determinar el modelo final. El nivel de significación se estableció en $p < 0.05$.

4. LISTA DE PUBLICACIONES Y RESUMEN DE RESULTADOS

4.1 Lista de publicaciones.

I.- **Jiménez,E.**, Arias,B., Mitjans,M., Goikolea,J.M., Roda,E., Saiz,P.A., García-Portilla,M.P., Burón,P., Bobes,J., Oquendo,M.A., Vieta,E. & Benabarre,A., 2013. Genetic variability at IMPA2, INPP1 and GSK3 β increases the risk of suicidal behavior in bipolar patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 23, 1452-1462.

IF (2013): 4.595

II.- **Jiménez,E.**, Arias,B., Mitjans,M., Goikolea,J.M., Roda,E., Ruíz,V., Pérez, A., Sáiz,P.A., García-Portilla,M.P., Burón,P., Bobes,J., Vieta,E. & Benabarre,A., 2014. Association between GSK3 β gene and increased impulsivity in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 24, 510-518.

IF (2013): 4.595

III.- **Jiménez,E.**, Arias,B., Castellví,P., Goikolea,J.M., Rosa,A.R., Fañanás,L., Vieta,E. & Benabarre,A., 2012. Impulsivity and functional impairment in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 136, 491-497.

IF (2013): 3.295

Factor de Impacto (total): 12.485

4.2 Resumen de resultados.

I.- Jiménez,E., Arias,B., Mitjans,M., Goikolea,J.M., Roda,E., Saiz,P.A., García-Portilla,M.P., Burón,P., Bobes,J., Oquendo,M.A., Vieta,E. & Benabarre,A., 2013. Genetic variability at IMPA2, INPP1 and GSK3 β increases the risk of suicidal behavior in bipolar patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 23, 1452-1462.

De entre las diferentes patologías psiquiátricas, el trastorno bipolar presenta una de las mayores tasas de suicidalidad, superando hasta en 60 veces las tasas de suicidio observadas en la población general y siendo la causa de entre el 15-20% de las muertes en este grupo de pacientes. El tratamiento con litio, uno de los fármacos ampliamente prescritos debido a su elevada efectividad tanto a corto como a largo plazo en el manejo de dicho trastorno, ha demostrado presentar propiedades antisuicidas. A pesar de que las bases biológicas subyacentes al mecanismo de acción del litio no han sido totalmente esclarecidas, existe evidencia que demuestra que las vías de los fosfoinositoles y de la Wnt/ β -catenina están implicadas.

Considerando que la conducta suicida, del mismo modo que la condición bipolar y la respuesta al litio, presenta una fuerte predisposición genética, hipotetizamos que la variabilidad genética asociada a las vías anteriormente citadas podrían incrementar la vulnerabilidad para cometer actos suicidas en este grupo de pacientes. Por tanto, el objetivo de este estudio fue investigar la posible asociación entre los genes IMPA1, IMPA2, INPP1, GSK3 α y GSK3 β y la conducta suicida en el trastorno bipolar.

Se analizaron los datos provenientes de 199 pacientes bipolares tipo I y II, agrupándose en función de la presencia de conducta suicida o no, definida por la presencia de al menos una tentativa suicida a lo largo de la vida. Del total de los pacientes reclutados el 34.7% reportaron haber cometido al menos una tentativa suicida, de las cuales el 50.7% fueron categorizadas como violentas. Respecto a las variables sociodemográficas se hallaron diferencias respecto a la situación laboral y estado civil. En este sentido los pacientes con historia suicida, en mayor frecuencia, no trabajaban ($p=0.024$), ni estaban casados ($p=0.011$). A nivel clínico, los pacientes con historia de tentativas suicidas pertenecían con más probabilidad al subtipo diagnóstico tipo II ($p=0.038$), presentaban mayores tasas de ideación suicida ($p<0.001$), un mayor número de episodios depresivos ($p=0.003$) y de hospitalizaciones ($p=0.001$), debutaban con mayor probabilidad con un episodio depresivo ($p<0.001$), mostraban mayores tasas de depresión psicótica ($p<0.001$) y atípica ($p<0.001$), comorbilidad con el eje II ($p=0.036$), mayor presencia de sintomatología subdepresiva ($p=0.001$), niveles más elevados de impulsividad ($p=0.001$), peor funcionamiento ($p=0.008$) y eran tratados con fármacos antidepresivos con mayor frecuencia ($p=0.001$).

Respecto a los genotipos estudiados, los resultados mostraron que los portadores del genotipo AA para el SNP rs669838 perteneciente al gen IMPA2 (OR= 2.92; IC95% [1.20-7.15]; $\chi^2= 7.015$; $p=0.008$) y el genotipo GG del rs4853694 del gen INPP1 (OR= 3.69; IC95% [1.05-14.56]; $\chi^2=5.66$; $p=0.02$) presentaban un riesgo de cometer tentativas suicidas, aproximadamente, 3 veces mayor en comparación con aquellos que presentaban un genotipo diferente. En el caso del gen GSK3 β , los portadores del alelo T (T/T o T/-) del SNP rs1732170 (OR= 2.05; IC95% [1.02-4.16]; $\chi^2= 7.7$; $p=0.029$) y los portadores del alelo A (A/A o A/-) del rs11921360 (OR= 3.2; IC95% [1.03-13.49];

$\chi^2=4.7$; $p=0.02$) presentaban también el doble y el triple de riesgo de presentar conductas suicidas, respectivamente.

El análisis de haplotipos confirmó que los que pacientes con historial suicida mostraban menores frecuencias del haplotipo A:A (rs4853694:rs909270) del gen INPP1. Y, en el caso del gen GSK-3 β , mayores frecuencias del haplotipo C:A y menores del haplotipo A:C (rs1732170:rs11921360) entre el grupo de pacientes que había cometido alguna tentativa suicida.

En resumen, los resultados observados parecen confirmar que la variabilidad genética en genes implicados tanto en la vía de los fosfoinositoles como de la Wnt/ β -catenina se asociaría a una mayor vulnerabilidad para la emergencia de conductas de tipo suicida en el caso del trastorno bipolar.

II.- Jiménez,E., Arias,B., Mitjans,M., Goikolea,J.M., Roda,E., Ruíz,V., Pérez, A., Sáiz,P.A., García-Portilla,M.P., Burón,P., Bobes,J., Vieta,E. & Benabarre,A., 2014. Association between GSK3 β gene and increased impulsivity in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 24, 510-518.

La impulsividad es uno de los síntomas más característicos del trastorno bipolar. En este grupo de pacientes los niveles de impulsividad se mantienen incrementados independientemente del tipo de episodio afectivo vivenciado e, incluso, durante los periodos de eutimia. Dicho incremento en la impulsividad ejerce un impacto negativo tanto en el pronóstico como el curso de la enfermedad, dada su asociación a múltiples índices de severidad, tales como: la conducta suicida, el abuso de tóxicos y una mayor comorbilidad en los ejes I y II. Diversos estudios han confirmado que el litio disminuye los niveles de este rasgo dimensional no solo en los pacientes bipolares, sino también en otros trastornos del control de los impulsos. Sin embargo, son escasos los datos relativos a los mecanismos moleculares subyacentes a la impulsividad más allá de su vinculación a la disregulación del sistema serotoninérgico y dopaminérgico y, más aún, respecto a los efectos antiimpulsivos atribuidos al litio, en particular.

Habida cuenta de que la enzima GSK3 β actúa como un mediador serotoninérgico y que, además, es una de las dianas terapéuticas del litio, el objetivo del presente estudio fue el de investigar el potencial impacto de la variabilidad genética en los genes GSK3 α y β en los niveles de impulsividad mostrados en una muestra de pacientes bipolares.

Los datos analizados fueron obtenidos de una muestra de pacientes bipolares tipo I y II ambulatorios (n=199), eutímicos en el momento de la evaluación. Las puntuaciones BIS-11 totales obtenidas oscilaron entre 40 y 91 puntos (media=63.95±10.9).

Los resultados obtenidos indicaron que los pacientes portadores del alelo T para el SNP rs1732170 (18.95 vs. 17.38; F=9.470; p=.002; η^2 parcial=5.1%; Poder observado=86.4 %) y los del alelo G del SNP rs334558 (19.37 vs. 17.88; F=5.715; p=.018; η^2 parcial =3.2%; Poder observado=66.2%), ambos pertenecientes al gen GSK3 β , presentaban mayores puntuaciones en la subescala de impulsividad cognitiva de la escala BIS-11, aún tras controlar el efecto de posibles factores de confusión. Aunque, el último resultado no sobrevivió tras aplicar la corrección de Bonferroni, el análisis haplotípico confirmó la asociación entre el gen GSK3 β y el dominio atencional-cognitivo de la impulsividad. No se hallaron resultados significativos que apoyaran una asociación entre el gen GSK3 α e impulsividad.

En conclusión, nuestros resultados sugieren la existencia de una asociación entre el gen GSK3 β y la impulsividad cognitiva. Dado que unos de los alelos de riesgo (alelo T para el SNP rs1732170) también se ha visto asociado a una mayor vulnerabilidad para los comportamientos suicidas, nuestros resultados podrían representar un potencial punto de partida para desentrañar las posibles relaciones establecidas entre la impulsividad, suicidio, la variabilidad en la vía Wnt/ β -catenina y el efecto antisuicida del litio.

III.- Jiménez,E., Arias,B., Castellví,P., Goikolea,J.M., Rosa,A.R., Fañanás,L., Vieta,E. & Benabarre,A., 2012. Impulsivity and functional impairment in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 136, 491-497.

La idea de que el trastorno bipolar tan solo causa deterioro funcional ocasionalmente, ha ido relegándose en los últimos años. En la actualidad, de hecho, dicho trastorno es considerado como uno de los más discapacitantes dado que la presencia de deterioro funcional en este grupo de pacientes es evidente, incluso, durante los periodos de remisión. Si bien múltiples estudios se han centrado en analizar el rol que tanto factores sociodemográficos como clínicos desempeñan en el nivel de funcionamiento, no existen estudios que hayan estudiado el impacto que los niveles elevados de impulsividad, tradicionalmente observados en la población bipolar, ejercen sobre la capacidad funcional de los mismos.

Teniendo en cuenta que en el trastorno bipolar, de igual modo que sucede con el nivel de funcionamiento, los niveles impulsividad aparecen incrementados con independencia del estado afectivo de los pacientes y se asocian a un peor pronóstico, con este estudio, pretendíamos examinar la posible relación entre los niveles de impulsividad-rasgo y el grado de deterioro funcional asociados al trastorno bipolar. De manera secundaria, también tratamos de identificar posibles predictores del nivel de funcionamiento, tanto a nivel global como para cada uno de los subdominios de funcionamiento mensurables mediante la escala FAST.

Para llevar a cabo el estudio se reclutó una muestra de 138 pacientes bipolares ambulatorios (111 tipo I y 27 tipo II) en estado de eutimia en el momento de la inclusión al estudio y en la posterior evaluación.

Los resultados mostraron que los niveles de impulsividad y funcionamiento no eran independientes, mostrando una correlación positiva ($r_{\text{pearson}}=0.300$; $p<0.001$), esto es, a mayor impulsividad, mayor deterioro funcional. Todas las puntuaciones de la FAST, tanto la total como las pertenecientes a cada uno de sus subdominios, se asociaban significativamente a todas las puntuaciones, totales y subescalas, de la escala BIS-11. Respecto al análisis multivariante, destacar que de entre todas las variables analizadas, tan solo la presencia de sintomatología depresiva ($\beta=1.580$; $p<0.001$), el número de hospitalizaciones previas ($\beta=0.837$; $p=0.019$) y los niveles de impulsividad ($\beta=0.319$; $p=0.004$) se asociaron significativamente a un peor funcionamiento global. Respecto al resto de modelos, cuyas variables dependientes se correspondían con cada uno de los dominios explorados por la escala FAST, se demostró que los niveles de impulsividad mostraban desempeñar un rol relevante en las áreas de autonomía, funcionamiento cognitivo y finanzas.

En resumen, nuestros resultados sugieren que la impulsividad, del mismo modo que la sintomatología depresiva y el número de hospitalizaciones, se asocia fuertemente al deterioro funcional en el trastorno bipolar, especialmente en los dominios de funcionamiento cognitivo, manejo de las finanzas y autonomía personal.

5. ESTUDIOS PUBLICADOS

ESTUDIO I



ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro



Genetic variability at IMPA2, INPP1 and GSK3 β increases the risk of suicidal behavior in bipolar patients



E. Jiménez^a, B. Arias^b, M. Mitjans^b, J.M. Goikolea^a, E. Roda^c,
P.A. Sáiz^d, M.P. García-Portilla^d, P. Burón^d, J. Bobes^d,
M.A. Oquendo^e, E. Vieta^{a,*}, A. Benabarre^a

^aBipolar Disorder Program, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

^bDepartment of Animal Biology, Anthropology Section, Faculty of Biology, University of Barcelona, IBUB, CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Catalonia, Spain

^cInstitut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic, Barcelona, Catalonia, Spain

^dDepartment of Psychiatry, School of Medicine, University of Oviedo, CIBERSAM, Oviedo, Spain

^eDepartment of Psychiatry, New York State Psychiatric Institute and Columbia University, New York, NY, USA

Received 7 June 2012; received in revised form 20 November 2012; accepted 27 January 2013

KEYWORDS

Bipolar disorder;
Suicidal behavior;
Lithium;
IMPA2;
INPP1;
GSK3 β

Abstract

Bipolar patients (BP) are at high risk of suicide. Causal factors underlying suicidal behavior are still unclear. However, it has been shown that lithium has antisuicidal properties. Genes involved in its putative mechanism of action such as the phosphoinositol and the Wnt/ β -catenine pathways could be considered candidates for suicidal behavior (SB). Our aim was to investigate the association of the IMPA1 and 2, INPP1, GSK3 α and β genes with suicidal behavior in BP. 199 BP were recruited. Polymorphisms at the IMPA1 (rs915, rs1058401 and rs2268432) and IMPA2 (rs66938, rs1020294, rs1250171 and rs630110), INPP1 (rs3791809, rs4853694 and 909270), GSK3 α (rs3745233) and GSK3 β (rs334558, rs1732170 and rs11921360) genes were genotyped. All patients were grouped and compared according to the presence or not of history of SB (defined as the presence of at least one previous suicidal attempt). Single SNP analyses showed that suicide attempters had higher frequencies of AA genotype of the rs669838-IMPA2 and GG genotype of the rs4853694-INPP1 gene compared to non-attempters. Results also revealed that T-allele carriers of the rs1732170-GSK3 β gene and A-allele carriers of the rs11921360-GSK3 β gene had a higher risk for attempting suicide. Haplotype analysis showed that attempters had lower frequencies of A:A haplotype (rs4853694:rs909270) at the INPP1 gene. Higher frequencies of the C:A haplotype and lower frequencies of the A:C haplotype at the GSK-3 β gene (rs1732170:rs11921360) were also found to be associated to SB in BP.

*Correspondence to: Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, University Clinic Hospital of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Villarroel 170, 08036-Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 2275 401; fax: +34 93 227 9228.

E-mail addresses: evieta@clinic.ub.es, jsanche1@clinic.ub.es (E. Vieta).

Therefore, our results suggest that genetic variability at IMPA2, INPP1 and GSK3 β genes is associated with the emergence of SB in BP.

© 2013 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

1. Introduction

Bipolar disorder (BD) exerts a substantial impact on morbidity, mortality and functional outcome and is ranked one of the most disabling diseases worldwide (World Health Organization, 2008). BD spectrum's prevalence has been recently estimated at around 2.4% worldwide (Merikangas et al., 2011) with heritability ranging as high as 80% (Kieseppa et al., 2004). Rates of suicidal ideation and suicide attempts in bipolar patients (BP) are amongst the highest in psychiatric illnesses (Valtonen et al., 2005; Chen and Dilsaver, 1996) and it has been estimated that around 15-20% die by suicide (Baldessarini et al., 2006a; Abreu et al., 2009).

Causal factors underlying suicidal behavior are complex and its emergence is likely due to the interaction of clinical, psychosocial and genetic variables (Correa et al., 2004). Some known clinical and sociodemographic factor associated with SB in BP include gender (Nivoli et al., 2011), previous suicidal attempt (Hawton et al., 2005), presence of suicidal ideation (Valtonen et al., 2005; Leverich et al., 2003; Oquendo et al., 2000; Roy-Byrne et al., 1988), early age at onset (Slama et al., 2004; Perlis et al., 2004; Lopez et al., 2001; Tsai et al., 1999), BD II diagnosis (Pompili et al., 2009; Rihmer and Pestalicy, 1999) alcohol abuse/misuse (Dalton et al., 2003; Lopez et al., 2001), stimulant abuse (Gonzalez-Pinto et al., 2007), depressive episodes, mixed episodes (Dalton et al., 2003; Oquendo et al., 2000; Goodwin and Jamison, 1990; Pacchiarotti et al., 2011a), family history of suicide (Lopez et al., 2001; Romero et al., 2007), illness duration (Oquendo et al., 2000; Roy-Byrne et al., 1988), any comorbidity (Vieta et al., 1999; Vieta et al., 2000), first-episode polarity (Chaudhury et al., 2007; Ryu et al., 2010; Daban et al., 2006), depressive predominant polarity (Colom et al., 2006), rapid cycling (Garcia-Amador et al., 2009; Cruz et al., 2008), atypical depression (Sanchez-Gistau et al., 2009), impulsivity (Swann et al., 2005) (Malloy-Diniz et al., 2011), poor functional outcome (Rosa et al., 2008), affective temperaments (Pompili et al., 2008; Rihmer et al., 2009; Azorin et al., 2009; Serafini et al., 2011), treatment nature (Pacchiarotti et al., 2011b) and adherence (Gonzalez-Pinto et al., 2006).

Concerning genetics, several familial, twin and adoption studies support the relevance of genetic factors for increasing liability for suicidal behavior. In this sense, some studies have found that family history of attempted or completed suicide increased the risk of committing suicide in BD (Brent et al., 2002; Sanchez-Gistau et al., 2009; Gonda et al., 2012) and it has been estimated that the heritability of suicide is around 40% (McGuffin et al., 2010). Despite BD is overrepresented among patients with family history of SB (Guillaume et al., 2010), results from different studies suggest that transmission of SB is, probably, independent from familial predisposition for BD or other psychiatric conditions (Brent et al., 2002; Oquendo et al., 2004; Kim et al., 2005).

The systems traditionally examined in genetic studies are those involved in the pathophysiology of affective and other psychiatric disorders with high rates of suicidal behaviors: systems such as the serotonergic and dopaminergic systems, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and systems key to neuroplasticity (Ernst et al., 2009; Carballo et al., 2008). In the case of BP, the presence of S allele-5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter (SERT) gene (SLC6A4) has been associated to violent suicide attempts among this group of patients (Neves et al., 2008; Neves et al., 2010). On the other hand, a Genome Wide Association Study (GWAS) carried out by Perlis et al. (2010) provide modest support of an association between FKBP5 and NGFR (p75NTR) genes and SB in BD. Nevertheless, it should be noted that this associations did not survive to multiple comparison correction. In addition, an association between Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met polymorphism and SB in BP has been also reported (Vincze et al., 2008; Kim et al., 2008). Moreover, an association between BDNF gene and violent SA has been also detected in a sample of this patients (Neves et al., 2011).

However, given naturalistic evidence that lithium may reduce risk for suicidal behavior, biological systems related to its mechanism of action may be also of interest (Cipriani et al., 2005; Baldessarini et al., 2006b; Nivoli et al., 2010). Although the molecular basis for lithium's therapeutic effects remains to be fully elucidated, evidence supporting the involvement of both the phosphoinositol and the Wnt/ β -catenine pathways have been consolidated in recent years (Serretti et al., 2009). It is known that at therapeutic concentrations, lithium immediately inhibits several enzymes, such as both isoenzymes (1 and 2) of inositol monophosphatase (IMPA), inositol polyphosphate-1-phosphatase (INPP1), phosphoglucomutase and glycogen synthase kinase-3 β (GSK3 β) (Quiroz et al., 2004; Serretti et al., 2009), all related to the aforementioned pathways

The phosphoinositol pathway is associated with cellular activities such as metabolism, secretion, phototransduction, cell growth and differentiation (Serretti et al., 2009). Some evidence links phosphoinositol pathway to suicidal behavior. A study using post-mortem brain tissue found that phosphoinositol pathway was altered in the PFC of depressed suicides compared to healthy matched controls (Pacheco et al., 1996; Pandey and Dwivedi, 2010). In addition, this second messenger system has been linked with some of the most studied neurochemical markers concerning the neurobiology of suicide. For instance, the 5HT_{2A} receptor, the increased binding of which has been reported in some brain areas, mainly PFC, of suicide victims (Stockmeier, 2003; Gross-Isseroff et al., 1998), is linked to the phosphoinositol pathway by means the agonist-activation of G protein-coupled to this receptor (Sanders-Bush, 1998; Pandey and Dwivedi, 2010). Moreover, this system is involved in protein kinase C activation which, in turn, regulates genes including BDNF, decreased levels and altered receptors of which have

been linked to the pathophysiology of both suicidal behavior and depressive states (Dwivedi, 2010).

On the other hand, glycogen synthase kinase-3 (GSK3), a key component of Wnt signaling, exerts effects on neurotransmission, neuroplasticity, neuronal growth and metabolism (Rowe et al., 2007). In addition, the genetic variability at the gene encoding the beta isophorm has been proposed to be a good candidate gene not only in pathophysiology of BD, but also in lithium response (Serretti et al., 2009). Moreover, a microarray study with brain post-mortem tissue carried out by Kim et al. (2007), found that glutamine synthetase, a target gene of the Wnt/ β -catenine signaling pathway whose transcription is related to GSK3 inhibition, was expressed less in suicides with schizophrenia compared to those who died by other causes. The notion of a potential role of genetic variability in GSK3 comports with studies reporting that glutamine synthetase activity was significantly reduced, not only in depressed suicides, but also in suicides free of depressive symptomatology (Sequeira et al., 2009; Klempan et al., 2009). Furthermore, another study found that the enzyme activity of GSK3 was substantially increased in depressed suicides (Karege et al., 2007). However, a study carried out failed to detect an association between two promoter polymorphisms of the GSK3- β gene and suicidal behavior in a sample of patients with depression (Yoon and Kim, 2010).

By virtue of its putative antisuicidal properties, one might argue that lithium targets, at least to some extent, the underlying pathophysiology of suicidal behavior. However, less is known about the impact of genetic variability of lithium targeted pathways on suicidal behavior.

As far as we know, this is the first study to analyze the link between genetic variability at the phosphoinositol and the Wnt/ β -catenine pathways and suicidal behavior in BD. Our aim was to evaluate the potential association between genetic variability at both the phosphoinositol and Wnt- β -catenine pathways and suicidal behavior in BP by testing 14 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) at the inositol monophosphatase 1 (IMPA1), IMPA2, inositol polyphosphate-1-phosphatase (INPP1) and GSK3 α and β genes in a sample of suicide attempters and non attempters bipolar patients.

2. Experimental procedures

2.1. Patients

One hundred and ninety-nine unrelated Caucasian bipolar type I or II outpatients (102 males and 97 females) were recruited from the Bipolar Disorder Program (BDP) of the Hospital Clinic of Barcelona and from mental health services in Oviedo. The BDP provides integrated care for high-complexity BP not only from its catchment area in Barcelona, but also from all over Spain (Vieta, 2011a; Vieta, 2011b). The BDP has been conducting a prospective data collection on course of illness of all patients in the program since 1992. This systematic follow-up bimonthly systematically collects clinical and sociodemographic data of all patients included in the Bipolar Disorders Program. Patients are subsequently followed up and monitored. In order to be included in the database patients should provide written informed consent for the collection of their data with research purposes, always preserving confidentiality. (Colom et al., 2006; Daban et al., 2006; Nivoli et al., 2011). Therefore, this cross-sectional analysis includes both prospective and retrospective data, meaning that the former was obtained from the follow-up

carried out at the BDP and the later from the patients at baseline assessment.

Inclusion criteria were as follows: (a) bipolar I or II DSM-IV-TR diagnosis, (b) age over 18 years, (c) being descended from at least two generations of Caucasian, (d) fulfilling criteria for euthymia defined as a score ≤ 8 on the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Ramos-Brieva and Cordero, 1986; Hamilton, 1960) and a score ≤ 6 on the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Colom et al., 2002; Young et al., 1978) at inclusion and during the assessment period and (e) written informed consent. Exclusion criteria were the presence of (a) mental retardation (defined as IQ < 70) and/or (b) severe organic disease. Approval from each institution's ethics committees was obtained.

2.2. Assessment

All patients were assessed with a semi-structured interview based on the Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID), which also considered available data from medical records. Presence of depressive and manic features was assessed using HDRS and YMRS, respectively. Suicidal ideation was defined as the presence of any thoughts about the desire, intent and method for committing suicide (Beck et al., 1988). Suicidal attempt was defined as a self-injurious act committed with at least some intention to die. Methods such as defenestration, hanging, deep cutting and electrocution were defined as violent, while overdoses and self-poisoning was considered non violent.

2.3. Genotyping

DNA was extracted from blood samples according to standard protocols. Several SNPs at IMPA1 gene (rs915, rs1058401 and rs2268432), IMPA2 gene (rs669838, rs1020294, rs1250171 and rs630110), INPP1 gene (rs3791809, rs4853694 and rs909270), GSK3 α gene (rs3745233) and GSK3 β gene (rs334558, rs1732170 and rs11921360) were selected based on literature and the SYSNPS program (www.sysnps.org). SNPs were selected with SYSNPS program only if they were TagSNPs of the candidate gene with a Minor Allele Frequency (MAF) > 0.3. This MAF criterion was used to increase the statistical power. Genotyping, blind to clinical assessment, was performed by competitive quantitative PCR using allele specific probes with FRET signal detection. A random subsample of individuals was re-genotyped in order to confirm the pattern reproducibility.

The percentage of genotyping success for each SNP according to the total sample ($n=199$) was: 97.5% for rs915 ($n=194$), 96.5% for rs1058401 ($n=192$), 97.5% for rs2268432 ($n=194$), 97.5% for rs669838 ($n=194$), 98.5% for rs1020294 ($n=196$), 97.5% for rs1250171 ($n=195$), 97.5% for rs630110 ($n=195$), 97.5% for rs3791809 ($n=194$), 97.5% for rs4853694 ($n=194$), 97.9% for rs909270 ($n=195$), 97.5% for rs3745233 ($n=194$), 96.5% for rs334558 ($n=192$), 98.5% for rs1732170 ($n=196$) and 96.9% for rs11921360 ($n=193$).

2.4. Statistical analysis

Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) for genotype frequencies was calculated using Chi-square test. Afterwards, we classified patients according to the presence or not of suicidal behavior (defined as the presence of at least one previous suicidal attempt). Genotype and allele frequencies were compared between groups using Chi-square contingency analysis. Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were estimated for the effects of high-risk genotypes. Statistical significance was fixed at $p < 0.05$. All statistical procedures were performed using PASW (version 18.0.0) and EpilInfo (version 3.5.3).

Haploview 3.2 (Barrett et al., 2005) was used to generate a linkage disequilibrium map and to test for HWE. The "haplo.stat" package from the "R" software (R Development Core Team, 2008) was employed to calculate haplotype frequencies. Permutation analyses (50,000 permutations) were also used to estimate the

global significance of the results for haplotype analyses to confirm the expectation-maximization values.

3. Results

Sociodemographic and clinical features of patients are shown in Table 1. The sample comprised 150 BP I and 49

BP II with a mean age of 47.32 (range: 23-81). Of the total sample, 69 (34.7%) patients made at least one lifetime suicide attempt, of which 50.7% were categorized as violent.

There were no differences in age, gender and educational level. Comparing BP according to their history of suicidal behavior, we found that suicide attempters were more likely

Table 1 Sociodemographical and clinical characteristics of the sample.

	Total (N=199)	SA (N=69)	NA (N=130)	
QUALITATIVE	N (%)	N (%)	N (%)	P*
Gender (women)	97 (48.7)	38 (55.1)	59 (45.4)	n.s
Employment status (not employed)	67 (33.7)	51 (73.9)	76 (58.5)	0.024
Marital status (not married)	114 (57.3)	48 (69.6)	66 (50.8)	0.011
Educational level				n.s
Primary or less	61 (30.6)	20 (29)	40 (30.8)	
High school	73 (36.8)	28 (40.6)	45 (34.6)	
Graduate	65 (32.6)	21 (30.4)	45 (34.6)	
Lifetime psychotic features	119 (59.8)	41 (59.4)	78 (60)	n.s
1st episode polarity (Depression)	106 (53.3)	52 (75.4)	54 (41.5)	<0.001
Lifetime rapid cycling	28 (14.1)	12 (17.4)	16 (12.3)	n.s
Lifetime atypical symptoms	41 (20.6)	21 (30.4)	20 (15.4)	<0.001
Lifetime psychotic depression	39 (19.6)	23 (33.3)	16 (12.3)	< 0.001
Diagnosis (BD I)	150 (75.4)	46 (66.7)	104 (80)	0.038
Family history of psychiatric disease	123 (61.8)	45 (65.2)	78 (60)	n.s
Family history of affective disease	112 (56.3)	41 (59.4)	71 (54.6)	n.s
Family history of completed suicide	32 (16.1)	14 (20.3)	18 (13.8)	n.s
Suicidal ideation	137 (68.8)	66 (95.7)	71 (54.6)	<0.001
Suicidal attempt	69 (34.7)	-	-	
Axis I comorbidity	13 (6.5)	4 (5.8)	9 (6.9)	n.s
Axis II comorbidity	15 (7.5)	9 (13)	6 (4.6)	0.036
Axis III comorbidity	73 (36.7)	22 (31.9)	51 (39.2)	n.s
Lifetime abuse				
Cannabis	60 (30.2)	19 (27.5)	41 (31.5)	n.s
Alcohol	106 (53.3)	36 (52.2)	70 (53.8)	n.s
Cocaine	30 (15.1)	12 (17.4)	18 (13.8)	n.s
Current medications				
Lithium	100 (50.3)	29 (42.2)	71 (54.6)	n.s
Other mood stabilizers	116 (58.3)	41 (59.4)	75 (57.7)	n.s
Antipsychotics	123 (61.8)	47 (68.1)	76 (58.5)	n.s
Antidepressants	72 (36.2)	36 (52.2)	36 (27.7)	0.001
Benzodiazepines	97 (48.7)	35 (50.7)	62 (47.7)	n.s
QUANTITATIVE	Mean (S.D)	Mean (S.D)	Mean (S.D)	p**
Age (y)	47.32 (12.58)	47.13 (9.62)	47.42 (13.94)	n.s
Illness duration (y)	17.61 (12.23)	17.48 (9.19)	17.68 (13.56)	n.s
Age at onset (y)	29.74 (12.63)	29.22 (11.55)	30.01 (13.21)	n.s
Number of hospitalization	2.78 (3.69)	3.81 (4.35)	2.23 (3.16)	0.001
Number of episodes				
Depression	7.04 (7.64)	8.42 (7.70)	6.27 (7.53)	0.003
Mania	4.04 (5.48)	4.08 (6.04)	4.03 (5.18)	n.s
Hypomania	2.34 (3.14)	2.52 (3.24)	2.25 (3.10)	n.s
Mixed	0.76 (1.80)	0.90 (1.65)	0.70 (1.87)	n.s
HDRS	3.16 (2.40)	4.07 (2.54)	2.71 (2.20)	0.001
YMRS	0.92 (1.59)	1.04 (1.73)	0.86 (1.51)	n.s

Abbreviations: SA=suicide attempters; NA=non attempters; HDRS=Hamilton Depression Rating Scale; YMRS=Young Mania Rating Scale.

*Chi-square test.

**U-Mann Withney test.

to be not married ($p=0.011$) and unemployed ($p=0.024$), had higher rates of suicidal ideation ($p<0.001$), had a higher number of depressive episodes ($p=0.003$) and hospitalizations ($p=0.001$), had more subsyndromal depressive features ($p=0.001$), were more likely to present a depressive onset of the illness ($p<0.001$) had higher rates of comorbidity in Axis II ($p=0.036$), had a higher prevalence of lifetime history of psychotic depression ($p<0.001$) and atypical features ($p<0.001$) and were more likely to receive antidepressant treatment ($p=0.001$) compared to non attempters (see [Table 1](#)).

Genotype distribution were all in HWE ($p=0.89$ for IMPA gene-rs915; $p=0.72$ for the IMPA gene-rs1058401; $p=0.55$ for the IMPA gene-rs2268432; $p=0.49$ for the IMPA2 gene-rs669838; $p=0.6$ for the IMPA2 gene-rs1020294; $p=0.97$ for the IMPA2 gene-rs1250171; $p=0.97$ for the IMPA2 gene-rs630110; $p=1.00$ for the INPP1 gene-rs3791809; $p=0.99$ for the INPP1 gene-rs4853694; $p=0.99$ for the INPP1 gene-rs909270; $p=0.44$ for the GSK3 β gene-rs334558; $p=0.42$ for the GSK3 β gene-rs1732170; $p=0.67$ for the GSK3 β gene-rs11921360; $p=1.00$ for the GSK3 α gene-rs3745233).

3.1. Single marker analysis

Single marker analysis revealed several associations between some variants in the IMPA2, INPP1 and GSK-3 β genes and suicidal behavior at both genotypic and allelic level. No association was detected between the IMPA1 and GSK-3 α gene polymorphisms and suicidal behavior (See [Table 2](#)).

Carriers of the AA genotype for rs669838-IMPA2 gene were more likely to have a history of suicide attempt in comparison to C-allele carriers (CC or CA) (OR=2.92; CI95% [1.19-7.26]; $\chi^2=7.015$; $p=0.008$). Similarly, patients carrying GG genotype of the rs4853694-INPP1 gene were more likely to be suicide attempters than A-allele carriers (AA or AG) (OR=3.69; CI95% [1.05-14.56]; $\chi^2=5.665$; $p=0.020$).

Two SNPs in the GSK3 β gene were associated with suicide attempts. Patients carrying T allele (TT or CT genotypes) of the rs1732170 (OR=2.05; CI95% [1.02-4.21]; $\chi^2=4.753$; $p=0.029$) and A carriers (AA or AC genotypes) of the rs11921360 gene (OR=3.25; CI95% [1.03-13.49]; $\chi^2=4.726$; $p=0.029$) were more likely to be suicide attempters compared to those who carried CC homozygous genotypes, respectively.

3.2. Haplotype analysis

[Fig. 1](#) presents the results of linkage disequilibrium tests among markers at the IMPA1, IMPA2, INPP1 genes from the phosphoinositide second messenger system and the GSK3 β gene from the Wnt/ β -catenine signaling pathway. Haplotype frequencies and associations with suicide attempters and non-attempters are shown at [Table 3](#). Haplotype analysis of the IMPA1 gene revealed no significant differences between suicide attempters and non-attempters.

With regard to the IMPA2 gene, single analyses have shown significant differences between suicide attempters and non-attempters when comparing genotype frequencies of the rs669838. However, this polymorphism was not in linkage disequilibrium with the other analyzed SNPs. Taking

into account those in linkage disequilibrium (rs1250171 and rs630110), no significant differences were found when attempters and non-attempters were compared in terms of haplotype frequencies.

Concerning the INPP1 gene, the frequency of the A:A haplotype (rs4853694:rs909270) was lower in suicide attempters compared to non-attempters (0.223:0.324; $p=0.027$; sim- $p=0.028$). The global score statistic was also significant (Global-stat=6.05; df=2; p value=0.048; Global sim. p -val=0.049).

Regarding the GSK3 β gene, those with a history of suicide attempt had both higher frequencies of the C:A haplotype and lower frequencies of the A:C haplotype (rs1732170:rs11921360) when compared to non-attempters (0.522:0.387; $p=0.015$; sim- $p=0.012$ and 0.259:0.377; $p=0.023$; sim- $p=0.021$, respectively; Global-stat=6.61; df=2; p value=0.036; Global sim. p -val=0.035) (See [Table 3](#)).

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to examine whether molecular variation at IMPA1, IMPA2, INPP1 and GSK3 α and GSK3 β genes are potential genetic markers for suicidal behavior in BD. Our results suggest that genetic variability at rs669838-IMPA2, rs4853694-INPP1, rs1732170-GSK3 β and rs11921360-GSK3 β genes is associated with a higher risk of attempting suicide in bipolar patients.

Our study suggest that, bipolar patients with AA homozygous genotype at rs669838 at the IMPA2 gene are more likely to be suicide attempters compared to C-allele carriers. Thus, our data would complement results from two genetic association studies which reported that variability at the above mentioned gene may confer risk for BD ([Sjoholt et al., 2004](#); [Ohnishi et al., 2007](#)). In addition, the IMPA2 gene has also emerged a potential candidate gene for pharmacogenetic studies of lithium response ([Dimitrova et al., 2005](#)), given it is a potential target for lithium's action ([Sjoholt et al., 1997](#)). In this sense, our results would provide a possible explanation for lithium's putative antisuicidal properties.

Our finding suggests that genetic variability at INPP1 gene increases the liability for committing suicide attempts in BD, especially for those presenting homozygous GG genotype at the rs4853694 SNP. Our study also indicated that A:A haplotype (rs4853694:rs909270) was less frequent among BP with history of SB.. Therefore, our results would add some data to those studies concerning SNPs at the gene encoding INPP1 which have supported a role for genetic variability at the INPP1 gene in terms of lithium's effect on mood stability ([Michelon et al., 2006](#); [Steen et al., 1998](#)), although one study failed to replicate this association ([Piccardi et al., 2002](#)). This molecular variability in both IMPA2 and INPP1 genes comports with studies reporting alterations in the phosphoinositol pathway in suicides ([Pacheco et al., 1996](#); [Pandey and Dwivedi, 2010](#)).

Genetic variability at the gene encoding GSK3 β may be a potential risk factor for attempting suicide in BD: T-allele carriers of the rs1732170 and A-allele carriers of the rs11921360-GSK3 β gene had approximately two-fold and three-fold greater risk of being suicide attempters, respectively, compared to those homozygous for the alternative allele. We also found higher frequencies of C:A haplotype and lower frequencies of A:C haplotype (rs1732170:rs11921360)

Table 2 Genotype and allele frequencies of variations in the IMPA1, IMPA2, INPP1, GSK3 α and GSK3 β genes.

SNP	Sample	n	Genotype distribution n (f)			χ^2	P	Allele distribution n (f)			χ^2	P																																																																																																																																																																																																															
IMPA1 gene-rs915	SA	68	CC	CT	TT	4.844	0.089	C	T	1.22	0.269																																																																																																																																																																																																																
	NA	126	63 (0.496)	38 (0.567)	5 (0.075)			177 (0.697)	48 (0.358)			77 (0.303)	IMPA1 gene-rs1058401	SA	67	CC	CT	TT	3.469	0.177	C	T	0.17	0.681	NA	125	31 (0.463)	34 (0.507)	2 (0.030)	96 (0.716)	38 (0.284)	66 (0.264)	IMPA1 gene-rs2268432	SA	68	GG	GT	TT	0.621	0.733	G	T	0.00	0.954	NA	126	51 (0.750)	17 (0.250)	0 (0.000)	119 (0.875)	17 (0.125)	31 (0.123)	IMPA2 gene-rs669838	SA	68	CC	CA	AA	9.805	0.007	C	A	0.96	0.326	NA	126	33 (0.485)	19 (0.279)	16 (0.235)	85 (0.625)	51 (0.375)	82 (0.325)	IMPA2 gene-rs1020294	SA	68	GG	GA	AA	2.619	0.270	G	A	0.66	0.416	NA	128	25 (0.368)	38 (0.559)	5 (0.074)	88 (0.647)	48 (0.353)	80 (0.312)	IMPA2 gene-rs1250171	SA	68	CC	CT	TT	0.542	0.763	C	T	0.53	0.466	NA	127	35 (0.515)	28 (0.412)	5 (0.074)	98 (0.721)	38 (0.279)	80 (0.315)	IMPA2 gene-rs630110	SA	68	GG	GA	AA	3.756	0.153	G	A	2.25	0.133	NA	127	38 (0.559)	24 (0.353)	6 (0.088)	100 (0.735)	36 (0.265)	86 (0.339)	INPP1 gene-rs3791809	SA	67	TT	TC	CC	0.765	0.682	T	C	5.64	0.017*	NA	127	28 (0.418)	28 (0.418)	11 (0.164)	84 (0.627)	50 (0.373)	156 (0.495)	INPP1 gene-rs4853694	SA	68	AA	AG	GG	5.783	0.055	A	G	3.29	0.069	NA	126	33 (0.485)	26 (0.382)	9 (0.132)	92 (0.676)	44 (0.324)	60 (0.238)	INPP1 gene-rs909270	SA	67	AA	AG	GG	0.699	0.705	A	G	0.11	0.737	NA	128	21 (0.313)	31 (0.463)	15 (0.224)	73 (0.545)	61 (0.455)	112 (0.437)	GSK3 β gene-rs334558	SA	66	AA	AG	GG	3.490	0.175	A	G	3.75	0.052 ^a	NA	126	21 (0.318)	30 (0.455)	15 (0.227)	72 (0.545)	60 (0.455)	89(0.353)	GSK3 β gene-rs1732170			CC	CT	TT	
IMPA1 gene-rs1058401	SA	67	CC	CT	TT	3.469	0.177	C	T	0.17	0.681																																																																																																																																																																																																																
	NA	125	31 (0.463)	34 (0.507)	2 (0.030)			96 (0.716)	38 (0.284)			66 (0.264)	IMPA1 gene-rs2268432	SA	68	GG	GT	TT	0.621	0.733	G	T	0.00	0.954	NA	126	51 (0.750)	17 (0.250)	0 (0.000)	119 (0.875)	17 (0.125)	31 (0.123)	IMPA2 gene-rs669838	SA	68	CC	CA	AA	9.805	0.007	C	A	0.96	0.326	NA	126	33 (0.485)	19 (0.279)	16 (0.235)	85 (0.625)	51 (0.375)	82 (0.325)	IMPA2 gene-rs1020294	SA	68	GG	GA	AA	2.619	0.270	G	A	0.66	0.416	NA	128	25 (0.368)	38 (0.559)	5 (0.074)	88 (0.647)	48 (0.353)	80 (0.312)	IMPA2 gene-rs1250171	SA	68	CC	CT	TT	0.542	0.763	C	T	0.53	0.466	NA	127	35 (0.515)	28 (0.412)	5 (0.074)	98 (0.721)	38 (0.279)	80 (0.315)	IMPA2 gene-rs630110	SA	68	GG	GA	AA	3.756	0.153	G	A	2.25	0.133	NA	127	38 (0.559)	24 (0.353)	6 (0.088)	100 (0.735)	36 (0.265)	86 (0.339)	INPP1 gene-rs3791809	SA	67	TT	TC	CC	0.765	0.682	T	C	5.64	0.017*	NA	127	28 (0.418)	28 (0.418)	11 (0.164)	84 (0.627)	50 (0.373)	156 (0.495)	INPP1 gene-rs4853694	SA	68	AA	AG	GG	5.783	0.055	A	G	3.29	0.069	NA	126	33 (0.485)	26 (0.382)	9 (0.132)	92 (0.676)	44 (0.324)	60 (0.238)	INPP1 gene-rs909270	SA	67	AA	AG	GG	0.699	0.705	A	G	0.11	0.737	NA	128	21 (0.313)	31 (0.463)	15 (0.224)	73 (0.545)	61 (0.455)	112 (0.437)	GSK3 β gene-rs334558	SA	66	AA	AG	GG	3.490	0.175	A	G	3.75	0.052 ^a	NA	126	21 (0.318)	30 (0.455)	15 (0.227)	72 (0.545)	60 (0.455)	89(0.353)	GSK3 β gene-rs1732170			CC	CT	TT			C	T																	
IMPA1 gene-rs2268432	SA	68	GG	GT	TT	0.621	0.733	G	T	0.00	0.954																																																																																																																																																																																																																
	NA	126	51 (0.750)	17 (0.250)	0 (0.000)			119 (0.875)	17 (0.125)			31 (0.123)	IMPA2 gene-rs669838	SA	68	CC	CA	AA	9.805	0.007	C	A	0.96	0.326	NA	126	33 (0.485)	19 (0.279)	16 (0.235)	85 (0.625)	51 (0.375)	82 (0.325)	IMPA2 gene-rs1020294	SA	68	GG	GA	AA	2.619	0.270	G	A	0.66	0.416	NA	128	25 (0.368)	38 (0.559)	5 (0.074)	88 (0.647)	48 (0.353)	80 (0.312)	IMPA2 gene-rs1250171	SA	68	CC	CT	TT	0.542	0.763	C	T	0.53	0.466	NA	127	35 (0.515)	28 (0.412)	5 (0.074)	98 (0.721)	38 (0.279)	80 (0.315)	IMPA2 gene-rs630110	SA	68	GG	GA	AA	3.756	0.153	G	A	2.25	0.133	NA	127	38 (0.559)	24 (0.353)	6 (0.088)	100 (0.735)	36 (0.265)	86 (0.339)	INPP1 gene-rs3791809	SA	67	TT	TC	CC	0.765	0.682	T	C	5.64	0.017*	NA	127	28 (0.418)	28 (0.418)	11 (0.164)	84 (0.627)	50 (0.373)	156 (0.495)	INPP1 gene-rs4853694	SA	68	AA	AG	GG	5.783	0.055	A	G	3.29	0.069	NA	126	33 (0.485)	26 (0.382)	9 (0.132)	92 (0.676)	44 (0.324)	60 (0.238)	INPP1 gene-rs909270	SA	67	AA	AG	GG	0.699	0.705	A	G	0.11	0.737	NA	128	21 (0.313)	31 (0.463)	15 (0.224)	73 (0.545)	61 (0.455)	112 (0.437)	GSK3 β gene-rs334558	SA	66	AA	AG	GG	3.490	0.175	A	G	3.75	0.052 ^a	NA	126	21 (0.318)	30 (0.455)	15 (0.227)	72 (0.545)	60 (0.455)	89(0.353)	GSK3 β gene-rs1732170			CC	CT	TT			C	T																																					
IMPA2 gene-rs669838	SA	68	CC	CA	AA	9.805	0.007	C	A	0.96	0.326																																																																																																																																																																																																																
	NA	126	33 (0.485)	19 (0.279)	16 (0.235)			85 (0.625)	51 (0.375)			82 (0.325)	IMPA2 gene-rs1020294	SA	68	GG	GA	AA	2.619	0.270	G	A	0.66	0.416	NA	128	25 (0.368)	38 (0.559)	5 (0.074)	88 (0.647)	48 (0.353)	80 (0.312)	IMPA2 gene-rs1250171	SA	68	CC	CT	TT	0.542	0.763	C	T	0.53	0.466	NA	127	35 (0.515)	28 (0.412)	5 (0.074)	98 (0.721)	38 (0.279)	80 (0.315)	IMPA2 gene-rs630110	SA	68	GG	GA	AA	3.756	0.153	G	A	2.25	0.133	NA	127	38 (0.559)	24 (0.353)	6 (0.088)	100 (0.735)	36 (0.265)	86 (0.339)	INPP1 gene-rs3791809	SA	67	TT	TC	CC	0.765	0.682	T	C	5.64	0.017*	NA	127	28 (0.418)	28 (0.418)	11 (0.164)	84 (0.627)	50 (0.373)	156 (0.495)	INPP1 gene-rs4853694	SA	68	AA	AG	GG	5.783	0.055	A	G	3.29	0.069	NA	126	33 (0.485)	26 (0.382)	9 (0.132)	92 (0.676)	44 (0.324)	60 (0.238)	INPP1 gene-rs909270	SA	67	AA	AG	GG	0.699	0.705	A	G	0.11	0.737	NA	128	21 (0.313)	31 (0.463)	15 (0.224)	73 (0.545)	61 (0.455)	112 (0.437)	GSK3 β gene-rs334558	SA	66	AA	AG	GG	3.490	0.175	A	G	3.75	0.052 ^a	NA	126	21 (0.318)	30 (0.455)	15 (0.227)	72 (0.545)	60 (0.455)	89(0.353)	GSK3 β gene-rs1732170			CC	CT	TT			C	T																																																									
IMPA2 gene-rs1020294	SA	68	GG	GA	AA	2.619	0.270	G	A	0.66	0.416																																																																																																																																																																																																																
	NA	128	25 (0.368)	38 (0.559)	5 (0.074)			88 (0.647)	48 (0.353)			80 (0.312)	IMPA2 gene-rs1250171	SA	68	CC	CT	TT	0.542	0.763	C	T	0.53	0.466	NA	127	35 (0.515)	28 (0.412)	5 (0.074)	98 (0.721)	38 (0.279)	80 (0.315)	IMPA2 gene-rs630110	SA	68	GG	GA	AA	3.756	0.153	G	A	2.25	0.133	NA	127	38 (0.559)	24 (0.353)	6 (0.088)	100 (0.735)	36 (0.265)	86 (0.339)	INPP1 gene-rs3791809	SA	67	TT	TC	CC	0.765	0.682	T	C	5.64	0.017*	NA	127	28 (0.418)	28 (0.418)	11 (0.164)	84 (0.627)	50 (0.373)	156 (0.495)	INPP1 gene-rs4853694	SA	68	AA	AG	GG	5.783	0.055	A	G	3.29	0.069	NA	126	33 (0.485)	26 (0.382)	9 (0.132)	92 (0.676)	44 (0.324)	60 (0.238)	INPP1 gene-rs909270	SA	67	AA	AG	GG	0.699	0.705	A	G	0.11	0.737	NA	128	21 (0.313)	31 (0.463)	15 (0.224)	73 (0.545)	61 (0.455)	112 (0.437)	GSK3 β gene-rs334558	SA	66	AA	AG	GG	3.490	0.175	A	G	3.75	0.052 ^a	NA	126	21 (0.318)	30 (0.455)	15 (0.227)	72 (0.545)	60 (0.455)	89(0.353)	GSK3 β gene-rs1732170			CC	CT	TT			C	T																																																																													
IMPA2 gene-rs1250171	SA	68	CC	CT	TT	0.542	0.763	C	T	0.53	0.466																																																																																																																																																																																																																
	NA	127	35 (0.515)	28 (0.412)	5 (0.074)			98 (0.721)	38 (0.279)			80 (0.315)	IMPA2 gene-rs630110	SA	68	GG	GA	AA	3.756	0.153	G	A	2.25	0.133	NA	127	38 (0.559)	24 (0.353)	6 (0.088)	100 (0.735)	36 (0.265)	86 (0.339)	INPP1 gene-rs3791809	SA	67	TT	TC	CC	0.765	0.682	T	C	5.64	0.017*	NA	127	28 (0.418)	28 (0.418)	11 (0.164)	84 (0.627)	50 (0.373)	156 (0.495)	INPP1 gene-rs4853694	SA	68	AA	AG	GG	5.783	0.055	A	G	3.29	0.069	NA	126	33 (0.485)	26 (0.382)	9 (0.132)	92 (0.676)	44 (0.324)	60 (0.238)	INPP1 gene-rs909270	SA	67	AA	AG	GG	0.699	0.705	A	G	0.11	0.737	NA	128	21 (0.313)	31 (0.463)	15 (0.224)	73 (0.545)	61 (0.455)	112 (0.437)	GSK3 β gene-rs334558	SA	66	AA	AG	GG	3.490	0.175	A	G	3.75	0.052 ^a	NA	126	21 (0.318)	30 (0.455)	15 (0.227)	72 (0.545)	60 (0.455)	89(0.353)	GSK3 β gene-rs1732170			CC	CT	TT			C	T																																																																																																	
IMPA2 gene-rs630110	SA	68	GG	GA	AA	3.756	0.153	G	A	2.25	0.133																																																																																																																																																																																																																
	NA	127	38 (0.559)	24 (0.353)	6 (0.088)			100 (0.735)	36 (0.265)			86 (0.339)	INPP1 gene-rs3791809	SA	67	TT	TC	CC	0.765	0.682	T	C	5.64	0.017*	NA	127	28 (0.418)	28 (0.418)	11 (0.164)	84 (0.627)	50 (0.373)	156 (0.495)	INPP1 gene-rs4853694	SA	68	AA	AG	GG	5.783	0.055	A	G	3.29	0.069	NA	126	33 (0.485)	26 (0.382)	9 (0.132)	92 (0.676)	44 (0.324)	60 (0.238)	INPP1 gene-rs909270	SA	67	AA	AG	GG	0.699	0.705	A	G	0.11	0.737	NA	128	21 (0.313)	31 (0.463)	15 (0.224)	73 (0.545)	61 (0.455)	112 (0.437)	GSK3 β gene-rs334558	SA	66	AA	AG	GG	3.490	0.175	A	G	3.75	0.052 ^a	NA	126	21 (0.318)	30 (0.455)	15 (0.227)	72 (0.545)	60 (0.455)	89(0.353)	GSK3 β gene-rs1732170			CC	CT	TT			C	T																																																																																																																					
INPP1 gene-rs3791809	SA	67	TT	TC	CC	0.765	0.682	T	C	5.64	0.017*																																																																																																																																																																																																																
	NA	127	28 (0.418)	28 (0.418)	11 (0.164)			84 (0.627)	50 (0.373)			156 (0.495)	INPP1 gene-rs4853694	SA	68	AA	AG	GG	5.783	0.055	A	G	3.29	0.069	NA	126	33 (0.485)	26 (0.382)	9 (0.132)	92 (0.676)	44 (0.324)	60 (0.238)	INPP1 gene-rs909270	SA	67	AA	AG	GG	0.699	0.705	A	G	0.11	0.737	NA	128	21 (0.313)	31 (0.463)	15 (0.224)	73 (0.545)	61 (0.455)	112 (0.437)	GSK3 β gene-rs334558	SA	66	AA	AG	GG	3.490	0.175	A	G	3.75	0.052 ^a	NA	126	21 (0.318)	30 (0.455)	15 (0.227)	72 (0.545)	60 (0.455)	89(0.353)	GSK3 β gene-rs1732170			CC	CT	TT			C	T																																																																																																																																									
INPP1 gene-rs4853694	SA	68	AA	AG	GG	5.783	0.055	A	G	3.29	0.069																																																																																																																																																																																																																
	NA	126	33 (0.485)	26 (0.382)	9 (0.132)			92 (0.676)	44 (0.324)			60 (0.238)	INPP1 gene-rs909270	SA	67	AA	AG	GG	0.699	0.705	A	G	0.11	0.737	NA	128	21 (0.313)	31 (0.463)	15 (0.224)	73 (0.545)	61 (0.455)	112 (0.437)	GSK3 β gene-rs334558	SA	66	AA	AG	GG	3.490	0.175	A	G	3.75	0.052 ^a	NA	126	21 (0.318)	30 (0.455)	15 (0.227)	72 (0.545)	60 (0.455)	89(0.353)	GSK3 β gene-rs1732170			CC	CT	TT			C	T																																																																																																																																																													
INPP1 gene-rs909270	SA	67	AA	AG	GG	0.699	0.705	A	G	0.11	0.737																																																																																																																																																																																																																
	NA	128	21 (0.313)	31 (0.463)	15 (0.224)			73 (0.545)	61 (0.455)			112 (0.437)	GSK3 β gene-rs334558	SA	66	AA	AG	GG	3.490	0.175	A	G	3.75	0.052 ^a	NA	126	21 (0.318)	30 (0.455)	15 (0.227)	72 (0.545)	60 (0.455)	89(0.353)	GSK3 β gene-rs1732170			CC	CT	TT			C	T																																																																																																																																																																																	
GSK3 β gene-rs334558	SA	66	AA	AG	GG	3.490	0.175	A	G	3.75	0.052 ^a																																																																																																																																																																																																																
	NA	126	21 (0.318)	30 (0.455)	15 (0.227)			72 (0.545)	60 (0.455)			89(0.353)	GSK3 β gene-rs1732170			CC	CT	TT			C	T																																																																																																																																																																																																					
GSK3 β gene-rs1732170			CC	CT	TT			C	T																																																																																																																																																																																																																		

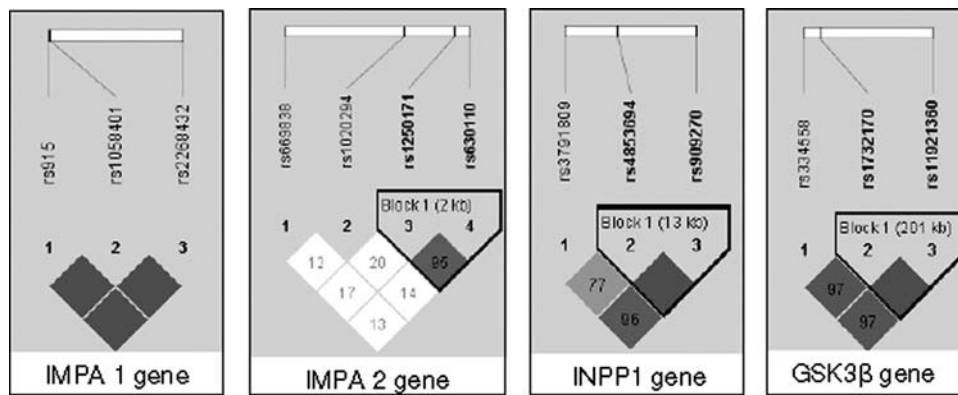


Fig. 1 Linkage disequilibrium among markers at the IMPA1, IMPA2, INPP1 and GSK3 β genes.

Table 3 Haplotype frequencies according to Fig. 1 between suicide attempters and non-attempters.

Haplotype	Frequencies	SA:NA	<i>p</i>	Sim- <i>p</i>	Global Score Statistics
IMPA1 gene (rs915:rs1058401:rs2268432)					
C:C:G	0.677	0.639:0.695	0.246	0.277	Global-stat=2.34; df=3;
T:T:G	0.141	0.162:0.131	0.400	0.406	<i>p</i> value=0.505 Global sim. <i>p</i> -val=0.503
T:T:T	0.125	0.125:0.127	0.962	0.949	
T:C:G	0.053	0.074:0.047	0.250	0.280	
IMPA2 gene (rs1250171:rs630110)					
C:G	0.384	0.457:0.348	0.034	0.036	Global-stat=5.01; df=3;
C:A	0.312	0.264:0.336	0.135	0.150	<i>p</i> value=0.171 Global sim. <i>p</i> -val=0.144
T:G	0.300	0.278:0.310	0.510	0.557	
INPP1 gene (rs4853694:rs909270)					
A:G	0.443	0.453:0.438	0.767	0.768	Global-stat=6.05; df=2;
A:A	0.288	0.223:0.324	0.027	0.028	<i>p</i> value=0.048 Global sim. <i>p</i> -val=0.049
G:A	0.269	0.324:0.238	0.068	0.067	
GSK3β gene (rs1732170:rs11921360)					
T:A	0.431	0.522:0.387	0.015	0.012	Global-stat=6.61; df=2;
C:C	0.337	0.259:0.377	0.023	0.021	<i>p</i> value=0.036 Global sim. <i>p</i> -val=0.035
C:A	0.232	0.219:0.236	0.700	0.711	

Abbreviations: SA=suicide attempters; NA=non attempters; Sim-*p*=simulated *p*-value.

de Catalunya (2009 SGR 827) and to the Bipolar Disorders Group (2009 SGR 1022). Esther Jiménez is funded by the Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IDIBAPS, through a predoctoral grant. Patricia Buron is funded by the Fundación para el Fomento en Asturias de la Investigación Científica Aplicada y la Tecnología, through a predoctoral grant.

Contributors

All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest

Dr. Antoni Benabarre has received research grants and served as a speaker for the following companies: Grants: Janssen-Cilag and Pfizer. Speaker: Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline and Janssen-Cilag.

Dr. Bobes has been a consultant to or has received honoraria or grants from Adamed, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, CIBERSAM,

Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Instituto de Salud Carlos III, Janssen, Lundbeck, Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad, Pfizer, Plan Nacional de Drogas, Reckitt-Benckiser, Sanofi-Aventis, Shering-Plough and Servier.

Dr. Garcia-Portilla has been a consultant to or has received honoraria or grants from Bristol-Myers Squibb, CIBERSAM, GlaxoSmithKline, Instituto de Salud Carlos III, Janssen, and Pfizer.

Dr. Jose Manuel Goikolea has been a speaker or advisory board for Astra-Zeneca, Bristol Myers-Squibb, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Merck Sharpe and Dohme, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis.

Dr. Oquendo received financial compensation from Pfizer for the safety evaluation of a clinical facility, unrelated to the current manuscript, and was the recipient of a grant from Eli Lilly to support a year of the salary for the Lilly Suicide Scholar, Enrique Baca-Garcia, MD, PhD. She has received unrestricted educational grants and/or lecture fees from Astra-Zeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Otsuko, Pfizer, Sanofi-Aventis, and Shire. Her family owns stock in Bristol Myers Squibb.

Dr. Saiz has been a consultant to or has received honoraria or grants from Adamed, Brainpharma, Bristol-Myers Squibb, CIBERSAM,

Ferrer inCode, Lilly, Rovi, Servier, Instituto de Salud Carlos III, and Plan Nacional de Drogas.

Dr Eduard Vieta has received research grants and served as consultant, advisor or speaker for the following companies. Grants: Almirall, Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Generalitat de Catalunya, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Seventh European Framework Programme, Spanish Ministry of Science and Innovation. Consultant: Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck Sharpe and Dohme, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi, Servier, Shering-Plough, Takeda, and United Biosource Corporation. Advisory Board: Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck Sharpe and Dohme, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi, Servier, Shering-Plough, Takeda, and United Biosource Corporation.

Esther Jiménez, Bárbara Arias, Marina Mitjans, Esther Roda and Patricia Burón declare no conflict of interest.

Acknowledgment

The authors of this report would like to thank the support of the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, PN 2008-2011-Instituto de Salud Carlos III- Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación; Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Unión Europea. Una manera de hacer Europa, CIBERSAM, IDIBAPS, the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya and the Fundació para el Fomento en Asturias de la Investigación Científica Aplicada y la Tecnología. The work was carried out (in part) at the Esther Koplowitz Center, Barcelona.

Reference

- Abreu, L.N., Lafer, B., Baca-Garcia, E., Oquendo, M.A., 2009. Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 31, 271-280.
- Azarin, J.M., Kaladjian, A., Adida, M., Hantouche, E., Hameg, A., Lancrenon, S., Akiskal, H.S., 2009. Risk factors associated with lifetime suicide attempts in bipolar I patients: findings from a French National Cohort. *Compr. Psychiatry* 50, 115-120.
- Baldessarini, R.J., Pompili, M., Tondo, L., 2006a. Suicide in bipolar disorder: risks and management. *CNS Spectr.* 11, 465-471.
- Baldessarini, R.J., Tondo, L., Davis, P., Pompili, M., Goodwin, F.K., Hennen, J., 2006b. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 8, 625-639.
- Baralle, D., Baralle, M., 2005. Splicing in action: assessing disease causing sequence changes. *J. Med. Genet.* 42, 737-748.
- Barrett, J.C., Fry, B., Maller, J., Daly, M.J., 2005. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 21, 263-265.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Ranieri, W.F., 1988. Scale for Suicide Ideation: psychometric properties of a self-report version. *J. Clin. Psychol.* 44, 499-505.
- Brent, D.A., Oquendo, M., Birmaher, B., Greenhill, L., Kolko, D., Stanley, B., Zelazny, J., Brodsky, B., Bridge, J., Ellis, S., Salazar, J.O., Mann, J.J., 2002. Familial pathways to early-onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 801-807.
- Carballo, J.J., Akamnonu, C.P., Oquendo, M.A., 2008. Neurobiology of suicidal behavior. An integration of biological and clinical findings. *Arch. Suicide Res.* 12, 93-110.
- Chaudhury, S.R., Grunebaum, M.F., Galfalvy, H.C., Burke, A.K., Sher, L., Parsey, R.V., Everett, B., Mann, J.J., Oquendo, M.A., 2007. Does first episode polarity predict risk for suicide attempt in bipolar disorder? *J. Affect. Disord.* 104, 245-250.
- Chen, Y.W., Dilsaver, S.C., 1996. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biol. Psychiatry* 39, 896-899.
- Cipriani, A., Pretty, H., Hawton, K., Geddes, J.R., 2005. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am. J. Psychiatry* 162, 1805-1819.
- Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I., Sanchez-Moreno, J., 2006. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 93, 13-17.
- Colom, F., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Garcia-Garcia, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J.M., Banus, S., Salameo, M., 2002. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med. Clin. (Barc.)* 119, 366-371.
- Correa, H., Campi-Azevedo, A.C., De, M.L., Boson, W., Viana, M.M., Guimaraes, M.M., Costa, E., Miranda, D.M., Romano-Silva, M.A., 2004. Familial suicide behaviour: association with probands suicide attempt characteristics and 5-HTTLPR polymorphism. *Acta Psychiatr. Scand.* 110, 459-464.
- Cruz, N., Vieta, E., Comes, M., Haro, J.M., Reed, C., Bertsch, J., 2008. Rapid-cycling bipolar I disorder: course and treatment outcome of a large sample across Europe. *J. Psychiatr. Res.* 42, 1068-1075.
- Daban, C., Colom, F., Sanchez-Moreno, J., Garcia-Amador, M., Vieta, E., 2006. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr. Psychiatry* 47, 433-437.
- Dalton, E.J., Cate-Carter, T.D., Mundo, E., Parikh, S.V., Kennedy, J.L., 2003. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord.* 5, 58-61.
- Dimitrova, A., Milanova, V., Krastev, S., Nikolov, I., Toncheva, D., Owen, M.J., Kirov, G., 2005. Association study of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) polymorphisms with bipolar affective disorder and response to lithium treatment. *Pharmacogenomics* 5, 35-41.
- Dwivedi, Y., 2010. Brain-derived neurotrophic factor and suicide pathogenesis. *Ann. Med.* 42, 87-96.
- Ernst, C., Mechawar, N., Turecki, G., 2009. Suicide neurobiology. *Prog. Neurobiol.* 89, 315-333.
- Garcia-Amador, M., Colom, F., Valenti, M., Horga, G., Vieta, E., 2009. Suicide risk in rapid cycling bipolar patients. *J. Affect. Disord.* 117, 74-78.
- Gonda, X., Pompili, M., Serafini, G., Montebovi, F., Campi, S., Dome, P., Duleba, T., Girardi, P., Rihmer, Z., 2012. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *J. Affect. Disord.* 143, 16-26.
- Gonzalez-Pinto, A., Aldama, A., Gonzalez, C., Mosquera, F., Arrasate, M., Vieta, E., 2007. Predictors of suicide in first-episode affective and nonaffective psychotic inpatients: five-year follow-up of patients from a catchment area in Vitoria, Spain. *J. Clin. Psychiatry* 68, 242-247.
- Gonzalez-Pinto, A., Mosquera, F., Alonso, M., Lopez, P., Ramirez, F., Vieta, E., Baldessarini, R.J., 2006. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord.* 8, 618-624.
- Goodwin, F.K., Jamison, K.R., 1990. *Manic-Depressive Illness*. Oxford University Press, New York.
- Gross-Isseroff, R., Biegona, A., Voet, H., Weizman, A., 1998. The suicide brain: a review of postmortem receptor/transporter binding studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 22, 653-661.
- Guillaume, S., Jaussent, I., Jollant, F., Rihmer, Z., Malafosse, A., Courtet, P., 2010. Suicide attempt characteristics may orientate toward a bipolar disorder in attempters with recurrent depression. *J. Affect. Disord.* 122, 53-59.

- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56-62.
- Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., Harriss, L., 2005. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J. Clin. Psychiatry* 66, 693-704.
- Kalkman, H.O., 2011. Circumstantial evidence for a role of glutamine-synthetase in suicide. *Med. Hypotheses* 76, 905-907.
- Karege, F., Perroud, N., Burkhardt, S., Schwald, M., Ballmann, E., La, H.R., Malafosse, A., 2007. Alteration in kinase activity but not in protein levels of protein kinase B and glycogen synthase kinase-3beta in ventral prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Biol. Psychiatry* 61, 240-245.
- Kiesepa, T., Partonen, T., Haukka, J., Kaprio, J., Lonnqvist, J., 2004. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am. J. Psychiatry* 161, 1814-1821.
- Kim, B., Kim, C.Y., Hong, J.P., Kim, S.Y., Lee, C., Joo, Y.H., 2008. Brain-derived neurotrophic factor Val/Met polymorphism and bipolar disorder. Association of the Met allele with suicidal behavior of bipolar patients. *Neuropsychobiology* 58, 97-103.
- Kim, C.D., Seguin, M., Therrien, N., Riopel, G., Chawky, N., Lesage, A.D., Turecki, G., 2005. Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population. *Am. J. Psychiatry* 162, 1017-1019.
- Kim, S., Choi, K.H., Baykiz, A.F., Gershenfeld, H.K., 2007. Suicide candidate genes associated with bipolar disorder and schizophrenia: an exploratory gene expression profiling analysis of post-mortem prefrontal cortex. *BMC Genomics* 8, 413.
- Klempen, T.A., Sequeira, A., Canetti, L., Lalovic, A., Ernst, C., Ffrench-Mullen, J., Turecki, G., 2009. Altered expression of genes involved in ATP biosynthesis and GABAergic neurotransmission in the ventral prefrontal cortex of suicides with and without major depression. *Mol. Psychiatry* 14, 175-189.
- Leverich, G.S., Altshuler, L.L., Frye, M.A., Suppes, T., Keck Jr., P.E., McElroy, S.L., Denicoff, K.D., Obrocea, G., Nolen, W.A., Kupka, R., Walden, J., Grunze, H., Perez, S., Luckenbaugh, D.A., Post, R.M., 2003. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J. Clin. Psychiatry* 64, 506-515.
- Lopez, P., Mosquera, F., De, L.J., Gutierrez, M., Ezcurra, J., Ramirez, F., Gonzalez-Pinto, A., 2001. Suicide attempts in bipolar patients. *J. Clin. Psychiatry* 62, 963-966.
- Malloy-Diniz, L.F., Neves, F.S., de Moraes, P.H., De Marco, L.A., Romano-Silva, M.A., Krebs, M.O., Correa, H., 2011. The 5-HTTLPR polymorphism, impulsivity and suicide behavior in euthymic bipolar patients. *J. Affect. Disord.* 133, 221-226.
- McGuffin, P., Perroud, N., Uher, R., Butler, A., Aitchison, K.J., Craig, I., Lewis, C., Farmer, A., 2010. The genetics of affective disorder and suicide. *Eur. Psychiatry* 25, 275-277.
- Merikangas, K.R., Jin, R., He, J.P., Kessler, R.C., Lee, S., Sampson, N.A., Viana, M.C., Andrade, L.H., Hu, C., Karam, E.G., Ladea, M., Medina-Mora, M.E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, J.E., Zarkov, Z., 2011. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 241-251.
- Michelon, L., Meira-Lima, I., Cordeiro, Q., Miguita, K., Breen, G., Collier, D., Vallada, H., 2006. Association study of the INPP1, 5HTT, BDNF, AP-2beta and GSK-3beta GENE variants and retrospectively scored response to lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Neurosci. Lett.* 403, 288-293.
- Neves, F.S., Malloy-Diniz, L., Romano-Silva, M.A., Campos, S.B., Miranda, D.M., De, M.L., Figueira, P.G., Krebs, M.O., Correa, H., 2011. The role of BDNF genetic polymorphisms in bipolar disorder with psychiatric comorbidities. *J. Affect. Disord.* 131, 307-311.
- Neves, F.S., Malloy-Diniz, L.F., Romano-Silva, M.A., Aguiar, G.C., de Matos, L.O., Correa, H., 2010. Is the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) a potential marker for suicidal behavior in bipolar disorder patients? *J. Affect. Disord.* 125, 98-102.
- Neves, F.S., Silveira, G., Romano-Silva, M.A., Malloy-Diniz, L., Ferreira, A.A., De, M.L., Correa, H., 2008. Is the 5-HTTLPR polymorphism associated with bipolar disorder or with suicidal behavior of bipolar disorder patients? *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147B, 114-116.
- Nivoli, A.M., Murru, A., Vieta, E., 2010. Lithium: still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder? *Neuropsychobiology* 62, 27-35.
- Nivoli, A.M., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Popovic, D., Murru, A., Valenti, M., Bonnin, C.M., Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., Colom, F., 2011. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J. Affect. Disord.* 133, 443-449.
- Ohnishi, T., Yamada, K., Ohba, H., Iwayama, Y., Toyota, T., Hattori, E., Inada, T., Kunugi, H., Tatsumi, M., Ozaki, N., Iwata, N., Sakamoto, K., Iijima, Y., Iwata, Y., Tsuchiya, K.J., Sugihara, G., Nanko, S., Osumi, N., Detera-Wadleigh, S.D., Kato, T., Yoshikawa, T., 2007. A promoter haplotype of the Inositol Monophosphatase 2 Gene (IMPA2) at 18p11.2 confers a possible risk for bipolar disorder by enhancing transcription. *Neuropsychopharmacology* 32, 1727-1737.
- Olivier, M., 2004. From SNPs to function: the effect of sequence variation on gene expression. Focus on "a survey of genetic and epigenetic variation affecting human gene expression". *Physiol. Genomics* 16, 182-183.
- Quendo, M.A., Galfalvy, H., Russo, S., Ellis, S.P., Grunebaum, M.F., Burke, A., Mann, J.J., 2004. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 161, 1433-1441.
- Quendo, M.A., Waternaux, C., Brodsky, B., Parsons, B., Haas, G.L., Malone, K.M., Mann, J.J., 2000. Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and non-attempters. *J. Affect. Disord.* 59, 107-117.
- Pacchiarotti, I., Mazzarini, L., Kotzalidis, G.D., Valenti, M., Nivoli, A.M., Sani, G., Torrent, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Patrizi, B., Girardi, P., Vieta, E., Colom, F., 2011a. Mania and depression. Mixed, not stirred. *J. Affect. Disord.* 133, 105-113.
- Pacchiarotti, I., Valenti, M., Colom, F., Rosa, A.R., Nivoli, A.M., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2011b. Differential outcome of bipolar patients receiving antidepressant monotherapy versus combination with an antimanic drug. *J. Affect. Disord.* 129, 321-326.
- Pacheco, M.A., Stockmeier, C., Meltzer, H.Y., Overholser, J.C., Dilling, G.E., Jope, R.S., 1996. Alterations in phosphoinositide signaling and G-protein levels in depressed suicide brain. *Brain Res.* 723, 37-45.
- Pandey, G.N., Dwivedi, Y., 2010. What can post-mortem studies tell us about the pathoetiology of suicide? *Future Neurol.* 5, 701-720.
- Perlis, R.H., Huang, J., Purcell, S., Fava, M., Rush, A.J., Sullivan, P.F., Hamilton, S.P., McMahon, F.J., Schulze, T.G., Potash, J.B., Zandi, P.P., Willour, V.L., Penninx, B.W., Boomsma, D.I., Vogelzangs, N., Middeldorp, C.M., Rietschel, M., Nothen, M., Cichon, S., Gurling, H., Bass, N., McQuillin, A., Hamshere, M., Craddock, N., Sklar, P., Smoller, J.W., 2010. Genome-wide association study of suicide attempts in mood disorder patients. *Am. J. Psychiatry* 167, 1499-1507.
- Perlis, R.H., Miyahara, S., Marangell, L.B., Wisniewski, S.R., Ostacher, M., Delbello, M.P., Bowden, C.L., Sachs, G.S., Nierenberg, A.A., 2004. 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* 55, 875-881.
- Piccardi, M.P., Ardau, R., Chillotti, C., Deleuze, J.F., Mallet, J., Meloni, R., Oi, A., Severino, G., Congiu, D., Bayorek, M., Del, Z.M., 2002. Manic-depressive illness: an association study with the inositol polyphosphate 1-phosphatase and serotonin transporter genes. *Psychiatr. Genet.* 12, 23-27.

- Pompili, M., Rihmer, Z., Akiskal, H.S., Innamorati, M., Iliceto, P., Akiskal, K.K., Lester, D., Narciso, V., Ferracuti, S., Tatarelli, R., De, P.E., Girardi, P., 2008. Temperament and personality dimensions in suicidal and nonsuicidal psychiatric inpatients. *Psychopathology* 41, 313-321.
- Pompili, M., Rihmer, Z., Innamorati, M., Lester, D., Girardi, P., Tatarelli, R., 2009. Assessment and treatment of suicide risk in bipolar disorders. *Expert Rev. Neurother.* 9, 109-136.
- Quiroz, J.A., Gould, T.D., Manji, H.K., 2004. Molecular effects of lithium. *Mol. Interv.* 4, 259-272.
- R Development Core Team, 2008. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing. Ref Type: Computer Program.
- Ramos-Brieva, J.A., Cordero, V.A., 1986. [Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines* 14, 324-334.
- Rihmer, A., Rozsa, S., Rihmer, Z., Gonda, X., Akiskal, K.K., Akiskal, H.S., 2009. Affective temperaments, as measured by TEMPS-A, among nonviolent suicide attempters. *J. Affect. Disord.* 116, 18-22.
- Rihmer, Z., Pestalitiy, P., 1999. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr. Clin. North Am.* 22, 667-673.
- Romero, S., Colom, F., Isosif, A.M., Cruz, N., Pacchiarotti, I., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2007. Relevance of family history of suicide in the long-term outcome of bipolar disorders. *J. Clin. Psychiatry* 68, 1517-1521.
- Rosa, A.R., Franco, C., Martinez-Aran, A., Sanchez-Moreno, J., Salamero, M., Valenti, M., Tabares-Seisdedos, R., Gonzalez-Pinto, A., Kapczynski, F., Vieta, E., 2008. Functional impairment and previous suicide attempts in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica* 20, 300-306.
- Rowe, M.K., Wiest, C., Chuang, D.M., 2007. GSK-3 is a viable potential target for therapeutic intervention in bipolar disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 31, 920-931.
- Roy-Byrne, P.P., Post, R.M., Hambrick, D.D., Leverich, G.S., Rosoff, A.S., 1988. Suicide and course of illness in major affective disorder. *J. Affect. Disord.* 15, 1-8.
- Ryu, V., Jon, D.I., Cho, H.S., Kim, S.J., Lee, E., Kim, E.J., Seok, J.H., 2010. Initial depressive episodes affect the risk of suicide attempts in Korean patients with bipolar disorder. *Yonsei Med. J.* 51, 641-647.
- Sanchez-Gistau, V., Colom, F., Mane, A., Romero, S., Sugranyes, G., Vieta, E., 2009. Atypical depression is associated with suicide attempt in bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 120, 30-36.
- Sanders-Bush, E., 1998. 5-HT receptors coupled to phosphoinositide hydrolysis. In: Sanders-Bush, E. (Ed.), *The Serotonin Receptors*. Humana Press, NJ, USA, pp. 181-198.
- Sequeira, A., Mamdani, F., Ernst, C., Vawter, M.P., Bunney, W.E., Lebel, V., Rehal, S., Klempner, T., Gratton, A., Benkelfat, C., Rouleau, G.A., Mechawar, N., Turecki, G., 2009. Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression. *PLoS ONE* 4, e6585.
- Serafini, G., Pompili, M., Innamorati, M., Fusar-Poli, P., Akiskal, H.S., Rihmer, Z., Lester, D., Romano, A., De, O., I, Strusi, L., Ferracuti, S., Girardi, P., Tatarelli, R., 2011. Affective temperamental profiles are associated with white matter hyperintensity and suicidal risk in patients with mood disorders. *J. Affect. Disord.* 129, 47-55.
- Serretti, A., Drago, A., De, R.D., 2009. Lithium pharmacodynamics and pharmacogenetics: focus on inositol mono phosphatase (IMPase), inositol poliphosphatase (IPPase) and glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3 beta). *Curr. Med. Chem.* 16, 1917-1948.
- Sjoholt, G., Ebstein, R.P., Lie, R.T., Berle, J.O., Mallet, J., Deleuze, J.F., Levinson, D.F., Laurent, C., Mujahed, M., Bannoura, I., Murad, I., Molven, A., Steen, V.M., 2004. Examination of IMPA1 and IMPA2 genes in manic-depressive patients: association between IMPA2 promoter polymorphisms and bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 9, 621-629.
- Sjoholt, G., Molven, A., Lovlie, R., Wilcox, A., Sikela, J.M., Steen, V.M., 1997. Genomic structure and chromosomal localization of a human myo-inositol monophosphatase gene (IMPA). *Genomics* 45, 113-122.
- Slama, F., Bellivier, F., Henry, C., Rousseva, A., Etain, B., Rouillon, F., Leboyer, M., 2004. Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical subgroup. *J. Clin. Psychiatry* 65, 1035-1039.
- Steen, V.M., Lovlie, R., Osher, Y., Belmaker, R.H., Berle, J.O., Gulbrandsen, A.K., 1998. The polymorphic inositol polyphosphate 1-phosphatase gene as a candidate for pharmacogenetic prediction of lithium-responsive manic-depressive illness. *Pharmacogenetics* 8, 259-268.
- Stockmeier, C.A., 2003. Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *J. Psychiatr. Res.* 37, 357-373.
- Swann, A.C., Dougherty, D.M., Pazzaglia, P.J., Pham, M., Steinberg, J.L., Moeller, F.G., 2005. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 162, 1680-1687.
- Tsai, S.Y., Lee, J.C., Chen, C.C., 1999. Characteristics and psychosocial problems of patients with bipolar disorder at high risk for suicide attempt. *J. Affect. Disord.* 52, 145-152.
- Valtonen, H., Suominen, K., Mantere, O., Leppamaki, S., Arvilommi, P., Isometsa, E.T., 2005. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J. Clin. Psychiatry* 66, 1456-1462.
- Vieta, E., 2011a. Bipolar units and programmes: are they really needed? *World Psychiatry* 10, 152.
- Vieta, E., 2011b. Tertiariism in Psychiatry: The Barcelona "Clinic" Bipolar Disorders Programme. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment. (Barc.)* 4, 1-4.
- Vieta, E., Colom, F., Martinez-Aran, A., Benabarre, A., Gasto, C., 1999. Personality disorders in bipolar II patients. *J. Nerv. Ment. Dis.* 187, 245-248.
- Vieta, E., Colom, F., Martinez-Aran, A., Benabarre, A., Reinares, M., Gasto, C., 2000. Bipolar II disorder and comorbidity. *Compr. Psychiatry* 41, 339-343.
- Vincze, I., Perroud, N., Buresi, C., Baud, P., Bellivier, F., Etain, B., Fournier, C., Karege, F., Matthey, M.L., Preisig, M., Leboyer, M., Malafosse, A., 2008. Association between brain-derived neurotrophic factor gene and a severe form of bipolar disorder, but no interaction with the serotonin transporter gene. *Bipolar Disord.* 10, 580-587.
- World Health Organization, 2008. The Global Burden of Disease: 2004 update. WHO Press. Ref Type: Report.
- Yoon, H.K., Kim, Y.K., 2010. Association between glycogen synthase kinase-3beta gene polymorphisms and major depression and suicidal behavior in a Korean population. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 34, 331-334.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429-435.

ESTUDIO II



ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro



Association between GSK3 β gene and increased impulsivity in bipolar disorder

Esther Jiménez^a, Bárbara Arias^b, Marina Mitjans^b,
Jose M. Goikolea^a, Esther Roda^c, Victoria Ruíz^c, Ana Pérez^c,
Pilar A. Sáiz^{d,e}, M. Paz García-Portilla^{d,e}, Patricia Burón^d,
Julio Bobes^{d,e}, Eduard Vieta^{a,*}, Antoni Benabarre^a

^aBipolar Disorder Unit, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

^bDepartment of Animal Biology, Anthropology Section, Faculty of Biology, University of Barcelona, IBUB, CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Catalonia, Spain

^cInstitut Clinic de Neurociències, Hospital Clinic, Barcelona, Catalonia, Spain

^dDepartment of Psychiatry, School of Medicine, University of Oviedo, CIBERSAM, Instituto de Neurociències del Principado de Asturias, INEUROPA, Oviedo, Spain

^eServicio de Salud del Principado de Asturias (SESPE), Oviedo, Spain

Received 4 October 2013; received in revised form 20 December 2013; accepted 11 January 2014

KEYWORDS

Bipolar disorder;
Impulsivity;
Glycogen synthetase
kinase-3;
GSK3 β ;
Lithium;
Genetics

Abstract

Bipolar patients present increased levels of impulsivity even during remission periods. It is known that this dimensional trait negatively impacts on the course of illness and worsens their prognosis and outcome. Evidence from both basic and clinical researches supports that Lithium (Li) may decrease impulsivity. Owing to the fact that Li inhibits both glycogen synthetase kinase-3 (GSK3) isoenzymes, our aim was to analyze the potential impact of genetic variants located at the GSK3 α and β genes on impulsivity levels in a bipolar sample. Our sample consisted of 199 unrelated Caucasian bipolar outpatients who were recruited from the Bipolar Disorder Unit of the Hospital Clinic of Barcelona and from primary care settings from Oviedo. Four polymorphisms at the GSK3 α and β genes were genotyped in order to analyze the impact of genetic variability on impulsivity as measured by the BIS-11 scale. Single SNP analysis showed that patients carrying T and G alleles at the rs1732170-GSK3 β and the rs334558-GSK3 β , respectively, presented increased levels of attentional impulsivity compared to non-carriers. These results were also confirmed by haplotype analysis. Our results suggest that genetic variability at GSK3 β gene is associated to increased impulsivity in bipolar patients.

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

*Correspondence to: Clinical Institute of Neuroscience, University Clinic Hospital of Barcelona. IDIBAPS, CIBERSAM Villarroel 170. 08036-Barcelona, Spain. Tel.: +34 932275401; fax: +34 932279228.

E-mail address: evieta@clinic.ub.es (E. Vieta).

1. Introduction

Impulsivity is a core feature of bipolar disorder (BD). Increased levels of this dimensional trait are present not only during acute phases of the illness but also during euthymia (Swann et al., 2009a; Strakowski et al., 2010). Although it is difficult to exactly describe how impulsivity affects behavior, there is consensus considering that highly impulsive patients present an increased predisposition to act without reflection or full assessment, are more prone to act without regard of consequences and present an impaired response inhibition. As a result, this group of patients presents an inability to conform behavior to contextual demands which, in turn, contributes to behavioral problems and risky behavior (Moeller et al., 2001). In this sense, it has been widely demonstrated that increased impulsivity worsens clinical prognosis of BD due to its association with several severity indices, such as substance abuse or dependence (Swann et al., 2004), presence of axis I and/or II comorbidities (Dunayevich et al., 2000), suicidal behavior (Swann et al., 2009a) and poorer functional outcome (Jimenez et al., 2012).

Despite the fact that impulsivity is a complex construct, it is considered to be constituted by three different factors: attentional-cognitive, motor and non-planning impulsivity (Patton et al., 1995), which have been suggested to present differential predictive validity for a variety of relevant psychiatric or behavioral outcomes (Muhtadie et al., 2013). For this reason, the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) is considered as one of the most useful tools to screen impulsivity and plays a key role in the study on its biological, psychological and behavioral correlates.

Particularly, the presence of increased levels of impulsivity in bipolar patients (BP), as measured by the BIS-11, has been consistently associated with chronicity, a more unstable course of the illness, characterized by an increased number of episodes, an earlier onset and the presence of depressive predominant polarity and a poorer compliance (Ekinci et al., 2011). Highly impulsive BP has been also reported to be at high risk for presenting substance abuse disorders and suicidal behavior (Swann et al., 2009a). In addition, it has been stated that there is a correlation between higher BIS-11 scores and the severity of the suicidal attempt (Ekinci et al., 2011).

Apart from that, several clinical studies confirm that lithium (Li), which is considered as one of the most effective mood-stabilizers used to treat BD, decreases levels of impulsivity as measured by different outcome measures not only in bipolar patients, but also in other impulse control disorders (Hollander et al., 2005; Dorrego et al., 2002; Swann et al., 2002b; Christenson et al., 1991). However, data concerning the underlying molecular basis of this effect is scarce. In fact, despite impulsivity has been shown to be heritable (Pedersen et al., 1988; Coccaro et al., 1993), little is known about biological mechanisms underlying this trait (Moeller et al., 2001). Taking into account that biological basis of impulsivity have been traditionally linked to dysregulation of serotonergic and dopaminergic systems, some authors have proposed that Li could reduce impulsivity levels by means of its capacity to regulate the aforementioned neurotransmitter systems (Kovacsics et al., 2009). In this sense, it has been stated that, at therapeutic

concentrations, Li inhibits glycogen synthase kinase-3 (GSK3) β isoenzyme (Jope, 2011) which in turn is known to act as a mediator of serotonergic function (Zhou et al., 2012). It has been described that GSK3 β exerts a selective modulation of 5HT1B autorreceptor which, in turn, influences the 5HT1B receptor-regulated serotonin neuron firing, serotonin release and, finally, behavioral outcome (Zhou et al., 2012). A large amount of data indicates that dysregulation of GSK, more specifically its increased enzymatic activity, could affect different cellular locations, pathways and neural circuitry leading on an increased liability for suffering mood disorders. Indeed, the inhibition of GSK3 has been suggested to play a key role of the therapeutic action of most of the “gold-standard” pharmacological agents used to treat mood disorders (Jope, 2011). It is noteworthy that an association between genetic variability at GSK3 β and both emergence of BD and response to lithium has been well rehearsed (Serretti and Drago, 2010; Serretti et al., 2009).

Owing to the fact that some authors have claimed that impulsivity significantly worsens BD prognosis and enhance chronicity (Ekinci et al., 2011), the search of genetic markers of impulsivity would be helpful for an accurate management of BP since its earlier stages.

Based on the potential association between Wnt/ β -catenine pathway, the serotonergic dysregulation usually linked to impulsivity and the anti-impulsive properties of Lithium, the aim of our study was to investigate the potential impact of genetic variability located at the GSK3 α and β genes on impulsivity levels in a sample of bipolar patients. We hypothesized that genetic variability at the aforementioned genes would predispose bipolar patients to present higher levels of impulsivity.

2. Experimental procedures

2.1. Patients

The sample consisted of 199 unrelated Caucasian bipolar I or II outpatients recruited from both the Bipolar Disorder Program (BDP) of the Hospital Clinic of Barcelona and from mental health services in Oviedo. The BDP provides integrated care for high-complexity BP not only from its catchment area in Barcelona, but also from all over Spain (Vieta, 2011a; Vieta, 2011b). And, in order to make possible various analysis of long-term outcome, the BDP had been performing since 1992 a prospective data collection on the illness course of all BP included in its program, as already described elsewhere (Colom et al., 2006; Jimenez et al., 2013). Therefore, this cross-sectional analysis includes both retrospective and prospective collected data.

Inclusion criteria were as follows: (a) bipolar I or II DSM-IV-TR diagnosis, (b) age over 18 years, (c) being descended from at least two generations of Caucasian and (d) fulfilling criteria for euthymia defined as a score ≤ 8 on the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Ramos-Brieva and Cordero, 1986; Hamilton, 1960) and a score ≤ 6 on the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Colom et al., 2002; Young et al., 1978). Patients presenting (a) mental retardation (defined as IQ < 70) and/or (b) a severe organic disease were excluded from the study. After a comprehensive description of the study to the patients, written informed consent was obtained.

A semi-structured interview based on the Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID), which also considered data from medical records, was used to assess sociodemographic and clinical

data. The HDRS and YMRS were used to assess depressive and manic features, respectively.

Impulsivity was evaluated by means of the BIS-11, based on the principal-component analysis of the scale by Patton et al. (1995). This self-administered questionnaire consisted of 30-item to which answers are quoted on a four-point Likert scale (1=rarely/never to 4=almost always/always). Therefore, overall scores range from 30 to 120, higher scores indicating greater impulsivity. The BIS-11 comprises Attentional-cognitive (which measures tolerance to cognitive complexity and persistence), Motor (which assess the tendency to act impetuously) and Non-Planning impulsivity (which evaluate the absence of weighing up future consequences of action) subscales. Non-psychiatric controls generally score in the range of 50-60 (Swann et al., 2002a).

2.2. Genotyping

DNA was extracted from blood samples according to standard protocols. One single nucleotide polymorphism (SNP) at the GSK3 α gene (rs3745233) and three at GSK3 β gene (rs334558, rs1732170 and rs11921360) were selected based on the literature and the SYSNPS program (www.sysnps.org). SNPs were selected with SYSNPS program only if they were TagSNPs of the candidate gene and, when possible, a Minor Allele Frequency (MAF) >0.3. This MAF criterion was used to increase the statistical power. Genotyping, blind to clinical assessment, was performed by competitive quantitative PCR using allele specific probes with FRET signal detection.

The percentage of genotyping success for each SNP according to the total sample ($n=199$) was 97.5% for rs3745233 ($n=194$), 96.5% for rs334558 ($n=192$), 98.5% for rs1732170 ($n=196$) and 96.9% for rs11921360 ($n=193$).

2.3. Statistical analysis

Normality of continuous data was examined using the Kolmogorov-Smirnov test and by analyzing the Q-Q plots and the data distribution in the histograms. In order to analyze the effect of genotype on impulsivity levels, patients were classified as carriers of the risk allele for rs1732170-GSK3 β (T-carriers vs. CC homozygous) and rs11921360-GSK3 β (A-carriers vs. CC homozygous) (Jimenez et al., 2013). For those cases in which no risk allele has been previously reported in the literature, patients were classified as carriers of the MAF; for rs3745233-GSK3 α (C-carriers vs. TT homozygous) and rs334558-GSK3 β (G-carriers vs. AA homozygous).

A univariate analysis of covariance (ANCOVA) was performed to covary for the effects of different variables that were thought to influence impulsivity levels, as previous literature has shown. Thus, GSK3 α or β genotype was considered as a fixed factor and impulsivity measures as dependant variables. Age, gender, educational level, HDRS, YMRS, ongoing antidepressant treatment condition and ongoing lithium treatment condition were used as covariates.

Statistical power estimations were conducted by using G*Power 3.1.7 (Faul et al., 2009). For the rs37445233-GSK3 α , we had sufficient power (0.80) to detect a medium effect size ($d=0.47$) corresponding to a difference of 5.96 points in total impulsivity means (BIS-11) between the two main genotypes. In the case of GSK3 β (rs334558, rs1732170 and rs11921360) we had a sufficient power (0.80) to detect a medium effect size ($d=0.37$, $d=0.38$ and $d=0.53$, respectively) corresponding to a 4.65, 4.74 and 6.23 points difference, respectively.

Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) for genotype frequencies in all samples were calculated using Chi-square test with Epilinfo v.3.5.3. Statistical significance was fixed at $p<0.05$. Bonferroni correction was conservatively applied for multiple testing in single polymorphism analyses ($p=0.0125$ ($=0.05/4$ SNPs)). All statistical

procedures were performed using PASW (version 18.0.0) and Epilinfo.

Haploview 3.2 (Barrett et al., 2005) was used to generate a linkage disequilibrium map in the haplotype analysis. The “haplo.stat” package from the “R” software (R Development Core Team, 2008) was employed to calculate haplotype frequencies. Permutation analyses (10,000) were also used to estimate the global significance of the results for haplotype analyses to confirm the expectation-maximization values.

3. Results

Our sample comprised 102 males and 97 females with a mean age of 47.32. Among analyzed BP, total BIS-11 scores ranged from 40 to 108 (mean=65.02; SD=11.782). A more detailed description of the main sociodemographic and clinical variables of the sample could be found at Table 1. Genotype distributions of all SNPs were found to be in HWE ($p=0.44$ for the GSK3 β gene-rs334558; $p=0.42$ for the GSK3 β gene-rs1732170; $p=0.67$ for the GSK3 β gene-rs11921360; $p=1.00$ for the GSK3 α gene-rs3745233).

Concerning the rs334558-GSK3 β gene, G allele carriers (GA or GG) presented with significant higher levels of attentional-cognitive impulsivity as measured by the BIS-11 even after controlling for potential covariates ($F=5.715$; $p=0.018$; partial $\eta^2=3.2\%$; observed power=66.2%). However, this result did not survive multiple testing correction.

Table 1 Sociodemographic and clinical description of the whole analyzed sample.

	Whole sample (N=199)
Gender (male)	102 (51.3%)
Age (y)	47.32 \pm 12.58
Educational level	
Primary or less	61 (30.6%)
High school	73 (36.8%)
Graduate	65 (32.6%)
Diagnosis (TBI)	150 (75.4%)
Illness duration (y)	17.61 \pm 12.23
Total number of episodes	
Depressive	7.04 \pm 7.64
Manic	4.04 \pm 5.48
Hypomanic	2.34 \pm 3.14
Mixed	0.76 \pm 1.80
Current medications	
Lithium	100 (50.3%)
Other mood stabilizers	116 (58.3%)
Antipsychotics	123 (61.8%)
Antidepressants	72 (36.2%)
Benzodiazepines	97 (48.7%)
HDRS	3.16 \pm 2.40
YMRS	0.92 \pm 1.59
BIS-11	
Attentional-cognitive	18.77 \pm 3.942
Motor	21.77 \pm 5.748
Non-planning	24.48 \pm 5.124
Total	65.02 \pm 11.782

HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; YMRS, Young Mania Rating Scale; BIS-11, Barratt Impulsiveness Scale.

Table 2 BIS-11 scores according to genotype distribution of the polymorphisms at GSK3 α and GSK3 β genes.

BIS-11 scores	rs37445233-GSK3 α gene		ANCOVA ^a	
	C carriers (N=35), mean (SD)	TT genotype (N=152), mean (SD)	F	p
<i>Cognitive-attentional</i>	18.54 (3.616)	18.78 (3.990)	0.157	0.692
<i>Motor</i>	21.23 (5.781)	21.81 (5.749)	0.043	0.837
<i>Non-planning</i>	23.74 (5.564)	24.66 (5.059)	0.669	0.414
<i>Total</i>	63.51 (12.507)	65.24 (11.647)	0.363	0.548
rs334558-GSK3 β gene				
	G carriers (N=108), mean (SD)	AA genotype (N=77), mean (SD)		
<i>Cognitive-attentional</i>	19.37 (4.013)	17.88 (3.656)	5.715	0.018
<i>Motor</i>	22.03 (5.910)	21.35 (5.600)	0.185	0.668
<i>Non-planning</i>	24.45 (5.466)	24.52 (4.723)	0.107	0.744
<i>Total</i>	65.85 (12.512)	63.75 (10.645)	0.764	0.383
rs1732170-GSK3 β gene				
	T carriers (N=120), mean (SD)	CC genotype (N=68), mean (SD)		
<i>Cognitive-attentional</i>	19.41 (3.925)	17.63 (3.705)	9.470	0.002^b
<i>Motor</i>	21.80 (5.871)	21.65 (5.603)	0.000	0.999
<i>Non-planning</i>	24.51 (5.387)	24.38 (4.741)	0.072	0.789
<i>Total</i>	65.72 (12.353)	63.66 (10.682)	1.300	0.252
rs11921360-GSK3 β gene				
	A carriers (N=165), mean (SD)	CC genotype (N=26), mean (SD)		
<i>Cognitive-attentional</i>	18.95 (3.898)	17.38 (3.742)	2.740	0.100
<i>Motor</i>	21.87 (5.779)	20.85 (5.605)	0.573	0.450
<i>Non-planning</i>	24.50 (5.185)	24.54 (4.718)	0.041	0.840
<i>Total</i>	65.32 (11.758)	62.77 (11.050)	0.726	0.395

Statistical significance was defined at the 0.05 level, two-tailed.

^aANCOVA with gender, age, educational level, HDRS, YMRS, ongoing antidepressant treatment and ongoing lithium treatment conditions as covariates.

^bSignificant after Bonferroni correction (p -value=0.0125).

We found no association between neither of the remaining BIS-11 domains and the presence of the rs334558-GSK 3 β considered risk allele (see [Tables 2](#) and [3](#)).

We also found that when we compared T allele carriers (CT or TT) vs. CC homozygous individuals of the rs1732170-GSK 3 β gene polymorphism for attentional-cognitive BIS-11 subscale, we found that T allele carriers scored significantly higher regardless of included covariates (gender, age, educational level, HDRS, YMRS, ongoing treatment with antidepressant drugs and/or lithium) ($F=9.470$; $p=0.002$; partial $\eta^2=5.1\%$; observed power=86.4%). Similar to the former SNP, no differences were detected among the other subscales, neither concerning the total BIS scores (see [Tables 2](#) and [3](#)).

No association was detected between the GSK3 α gene polymorphisms and impulsivity (see [Table 2](#)).

Haplotype analyses confirm the effect of GSK3 β gene in the attentional-cognitive dimension of impulsivity (global sim. p -val=0.035). Frequency distribution and linkage disequilibrium data can be found in [Fig. 1](#) and [Table 4](#).

4. Discussion

As far as we know this is the first study that analyzes the potential association between genetic variability at GSK3 α and β genes and impulsivity in BP. Our main results suggest that genetic variability at GSK3 β gene is associated to attentional-cognitive impulsivity factor in BD. More specifically, BP carrying T and G alleles at the rs1732170-GSK3 β and the rs334558-GSK3 β , respectively, presented an increased level of impulsivity, characterized by difficulties to focus and maintain attention and to tolerate cognitive complexity and persistence. These results were also confirmed by haplotype analyses.

As we expected, genetic variability at the GSK3 β gene may predispose BP to an increased impulsivity, especially concerning attentional domain. It should be mentioned that this genetic impact on impulsivity remains even controlling for the effects of several variables that have been traditionally associated with this dimensional-trait, such as gender, age, level of education, the presence of affective

Table 3 Univariate analysis of covariance using the rs334558-GSK3 β and the rs1732170-GSK3 β genotype as fixed factor, respectively, BIS-11 attentional-cognitive score as dependant variable and age, gender, educational level, HDRS, YMRS, ongoing antidepressant treatment and ongoing lithium treatment conditions as covariates in a bipolar patients sample.

Variables	F	p	Partial η^2 (%)	Observed power (%)
Corrected model	4.049	0.000	15.7	99.1
Intercept	155.345	0.000	47.2	100
Age	4.983	0.027	2.8	60.3
Gender	0.695	0.406	0.4	13.2
Educational level	1.030	0.312	0.6	17.2
HDRS	12.313	0.001	6.6	93.7
YMRS	0.001	0.979	0.0	5.0
Ongoing antidepressant treatment	0.317	0.574	0.2	8.7
Ongoing lithium treatment	0.255	0.615	0.1	7.9
GSK3β genotype (rs334558: G carriers vs. AA)	5.715	0.018	3.2	66.2
Corrected model	4.673	0.000	17.4	99.7
Intercept	169.380	0.000	48.9	100
Age	5.423	0.021	3.0	63.9
Gender	1.037	0.310	0.6	17.3
Educational level	1.420	0.235	0.8	22.0
HDRS	13.219	0.000	6.9	95.1
YMRS	0.003	0.956	0.0	5.0
Ongoing antidepressant treatment	0.069	0.793	0.0	5.8
Ongoing lithium treatment	0.012	0.911	0.0	5.1
GSK3β genotype (rs1732170: T carriers vs. CC)	9.470	0.002	5.1	86.4

HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; YMRS, Young Mania Rating Scale.
Statistical significance was defined at the 0.05 level, two-tailed.

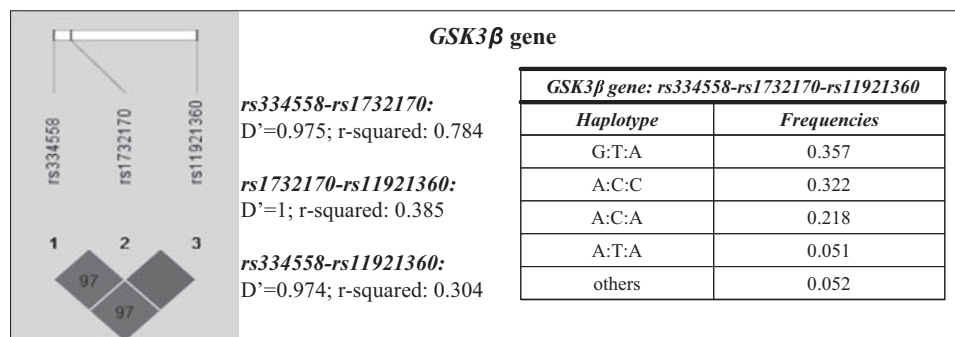


Fig. 1 Linkage disequilibrium among markers at the GSK3 β gene and frequencies of the haplotypes in the bipolar sample.

symptomatology and current medication, more specifically, antidepressants and lithium, which are known to objectively influence impulse control in this group of patients. Therefore, our results would complement those studies which have reported that genetic variation in the aforementioned gene plays a significant role in the emergence of BD, responsiveness to Li (Serretti et al., 2009) and, specially, increasing the risk of suicidal behavior in BP (Jimenez et al., 2013). In this regard, it should be pointed out that one of the risk alleles, which has been found to be linked to increased impulsivity (T allele of the rs1732170-GSK3 β) in the present study, was also reported by our group to be associated to an increased risk of suicidal behavior in a BP sample (Jimenez et al., 2013). Therefore, our obtained data

would be in line to those works linking impulsivity and suicidal behavior. Our results concerning genetic variability at GSK3 β gene would offer a potential biological explanation to those works which have shown that suicidal attempters present a worse performance on impulsivity measures when compared to non-attempters (Swann et al., 2009a, 2005, 2009b; Oquendo et al., 2004; Mahon et al., 2012; Harkavy-Friedman et al., 2006; Wu et al., 2009), as well as to those which found that suicide attempters obtained significantly higher BIS-11 scores (Malloy-Diniz et al., 2011; Swann et al., 2005; Ekinci et al., 2011). Taking everything into account, it is reasonable to argue that the impact of genetic variability at GSK3 β gene on suicidality would be modulated by its impact on impulsivity levels and offer a

Table 4 Haplotype frequencies of rs334558(A/G)-rs1732170(C/T)-rs11921360(A/C) of GSK3 β gene according to impulsivity measures (calculations were corrected by gender and age).

Haplotype	<i>p</i>	Sim- <i>p</i>	Global score statistics
BIS-11: cognitive-attentional			
G:T:A	0.068	0.066	Global-stat=11.65; df=5; <i>p</i> value=0.039, global sim. <i>p</i> -val=0.035
A:C:C	0.019	0.021	
A:C:A	0.400	0.406	
A:T:A	0.104	0.108	
BIS-11: motor			
G:T:A	0.857	0.860	Global-stat=0.69; df=5; <i>p</i> value=0.98, global sim. <i>p</i> -val=0.984
A:C:C	0.820	0.819	
A:C:A	0.740	0.741	
A:T:A	0.986	0.983	
BIS-11: non-planning			
G:T:A	0.943	0.941	Global-stat=5.81; df=5; <i>p</i> value=0.324, global sim. <i>p</i> -val=0.328
A:C:C	0.951	0.952	
A:C:A	0.432	0.443	
A:T:A	0.075	0.073	
BIS-11: total			
G:T:A	0.581	0.580	Global-stat=4.73; df=5; <i>p</i> value=0.449, global sim. <i>p</i> -val=0.452
A:C:C	0.387	0.385	
A:C:A	0.639	0.639	
A:T:A	0.183	0.202	

Statistical significance was defined at the 0.05 level, two-tailed.

potential functional explanation about how genetic variant located at the aforementioned gene could impact in the emergence of suicidal behavior (SB) in BP.

More specifically, the fact that patients carrying the risk alleles of GSK3 β genes specifically presented significant elevations of the attentional-cognitive BIS-11 scores would comport with several reports which have concluded that suicide attempters present an impaired performance in attentional and immediate memory tasks (Wu et al., 2009; Martinez-Aran et al., 2004; Swann et al., 2005). Our results would be also in line with those reporting that attentional impairment may impact negatively in cognitive and emotional processing, predisposing to problem-solving deficits that are usually displayed by suicidal patients (Jollant et al., 2005; Malloy-Diniz et al., 2009). Despite decision-making is considered a high-order cognitive function, it is not unreasonable to argue that, probably, failure in decision processes observed in suicidal patients may be mostly caused by an impaired ability to focus attention and to assess the information on which they are based, as our results suggest.

On the other hand, patients showing an increased attentional impulsivity would be less able to deal with stressful life-events which, in turn, might facilitate the emergence of suicidal ideation. In addition, taking into account that this group of patients presents a substantial attentional bias and cognitive rigidity, they would be more prone to attend hopelessness, guilty or self-blame ideation (Keilp et al., 2008). Therefore, it would be not unexpected that suicidal option could be impulsively chosen, as "the best option" to solve the situation by these attentional-impaired individuals.

Besides, bearing on mind that GSK3 is a well-recognized molecular target of Li, our results could offer also a potential explanation concerning the underlying molecular mechanism of action of the prophylactic effect against suicide attributed to Li. Despite evidence supporting the antisuicidal properties of Li salts is large (Tondo and Baldessarini, 2009; Cipriani et al., 2005; Cipriani et al., 2013) the underlying molecular basis of this antisuicidal effect has yet to be clarified. Despite one may argue whether the antisuicidal properties of Li are exerted by reducing affective symptomatology, there is data supporting that this drug is performing its prophylactic effect against SB in a different way, not attributable exclusively to its capacity to alleviate mood symptomatology (Muller-Oerlinghausen, 2001; Ahrens and Muller-Oerlinghausen, 2001). Based on results from both basic and clinical research, some authors have suggested that Li might exert its prophylactic effect against suicide by reducing impulsivity by means of its ability to increase serotonin activity and to regulate serotonergic and dopaminergic systems (Kovacsics et al., 2009; Cipriani et al., 2013).

Thus, taking into account that Li inhibits GSK3 isoenzymes, which in turn its is known to modulate serotonergic and dopaminergic function (Jope, 2011), the discovery of the association between GSK3 β gene variability to impulsivity would raise the possibility that this inhibitory action contributes to the antisuicidal properties of Li.

Therefore, our results linking GSK3 β gene variability to impulsivity would be in line with those hypotheses that suggest that the reduction of rates of suicide attributed to this mood stabilizer could be related to its capacity to reduce impulsivity levels (Cipriani et al., 2013).

To the best of our knowledge, no other studies on the relationship between analyzed polymorphisms and impulsivity are available, so we cannot compare our results.

Some limitations should be considered. First of all, the size of our sample is relatively small and due to the tertiary nature of the Bipolar Disorder Program, some of the subjects included in this study could be categorized as difficult-to-treat patients, thus generalization of our results should be done with caution. Second, SNPs that showed a significant effect on impulsivity are located in an intronic region and its functional significance has not been fully described. However, these variants could be in linkage disequilibrium with functional ones or they could be affecting splice sites as has been described for other intronic variability (Baralle and Baralle, 2005). Another limitation remains in the fact that we did not carry out a neuropsychological assessment of impulsivity dimension, which, in all probabilities, would strengthen our results with the BIS-11. Further studies analyzing the association between neuropsychological measures of impulsivity and GSK3 β gene variability are needed in order to confirm our findings. Last but not least, when multiple testing based on Bonferroni's procedures was applied, the significant result referred to the rs334558-GSK3 β SNP did not survive the correction. However, subsequent haplotype analysis, which is considered a more powerful genetic and statistical approach, demonstrates the association between this polymorphism and increased attentional-cognitive impulsivity.

In summary, and despite potential limitations, our study shows that attentional impulsivity is associated to genetic variability at GSK3 β gene. Thus, we believe that our obtained data may offer a starting point to unravel the potential relation between GSK3 β gene, impulsivity and suicide in BD, as well to understand the underlying molecular basis whereby Li exerts its antisuicidal effect.

Besides the critical role on the progress of our knowledge, the potential use of genetic biomarkers, such as SNPs which will remain stable throughout the illness course, would offer to clinicians a valid new tool for the screening, even at early phases of the illness, of bipolar patients at high risk from suffering poorer outcomes. Thus, the use of this group of biomarkers, especially those related to heritable and core features such as impulsivity, would facilitate the detection of patients which, probably, could benefit from tailored early interventions focused on hampering the cognitive and functional impairment associated to illness progression in bipolar disorder. More specifically, bearing in mind the potential key role that attentional impulsivity seems to play on suicidal risk, clinician should weight up the addition of psychotherapeutic intervention focused on enhancing attention control, such as Functional Remediation (Torrent et al., 2013) or Mindfulness-based Cognitive Therapy (Williams et al., 2008), to pharmacological treatment in order to minimize the risk of SB in highly impulsive bipolar patients. Further studies with larger samples are needed in order to replicate our results.

Role of funding source

This project was funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (PI080247 and PI1200906) PN 2008-2011-Instituto de

Salud Carlos III - Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Unión Europea. Una manera de hacer Europa -, CIBERSAM, IDIBAPS and the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2009 SGR 827) and to the Bipolar Disorders Group (2009 SGR 1022). Esther Jimenez is funded by the Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IDIBAPS, through a predoctoral grant. Patricia Buron is funded by the Fundación para el Fomento en Asturias de la Investigación Científica Aplicada y la Tecnología, through a predoctoral grant.

Contributors

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

Conflict of interest

Dr. Antoni Benabarre has received research grants and served as a speaker for the following companies: Grants: Janssen-Cilag and Pfizer. Speaker: Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline and Janssen-Cilag.

Dr. Bobes has been a consultant to or has received honoraria or grants from Adamed, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, CIBERSAM, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Instituto de Salud Carlos III, Janssen, Lundbeck, Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad, Pfizer, Plan Nacional de Drogas, Reckitt-Benckiser, Sanofi-Aventis, Shering-Plough and Servier.

Dr. Garcia-Portilla has been a consultant to or has received honoraria or grants from Bristol-Myers Squibb, CIBERSAM, GlaxoSmithKline, Instituto de Salud Carlos III, Janssen, and Pfizer.

Dr. Jose Manuel Goikolea has been a speaker or advisory board for Astra-Zeneca, Bristol Myers-Squibb, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Merck Sharpe and Dohme, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis.

Dr. Saiz has been a consultant to or has received honoraria or grants from Adamed, Brainpharma, Bristol-Myers Squibb, CIBERSAM, Ferrer inCode, Lilly, Rovi, Servier, Instituto de Salud Carlos III, and Plan Nacional de Drogas.

Dr. Eduard Vieta has received research grants and served as consultant, advisor or speaker for the following companies. Grants: Almirall, Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Generalitat de Catalunya, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Seventh European Framework Programme, Spanish Ministry of Science and Innovation. Consultant: Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck Sharpe and Dohme, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi, Servier, Shering-Plough, Takeda, and United Biosource Corporation. Advisory Board: Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck Sharpe and Dohme, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi, Servier, Shering-Plough, Takeda, and United Biosource Corporation.

Esther Jiménez, Bárbara Arias, Marina Mitjans Esther Roda, Victoria Ruíz, Ana Pérez and Patricia Burón declare no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors of this report would like to thank the support of the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, the Instituto de Salud Carlos III - Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación; Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Unión Europea. Una manera de hacer Europa -, CIBERSAM, IDIBAPS, the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat

de Catalunya and the Fundaci3n para el Fomento en Asturias de la Investigaci3n Cientifica Aplicada y la Tecnologia. The work was carried out (in part) at the Esther Koplowitz Center, Barcelona.

References

- Ahrens, B., Muller-Oerlinghausen, B., 2001. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry* 34, 132-136.
- Baralle, D., Baralle, M., 2005. Splicing in action: assessing disease causing sequence changes. *J. Med. Genet.* 42, 737-748.
- Barrett, J.C., Fry, B., Maller, J., Daly, M.J., 2005. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 21, 263-265.
- Christenson, G.A., Popkin, M.K., Mackenzie, T.B., Realmuto, G.M., 1991. Lithium treatment of chronic hair pulling. *J. Clin. Psychiatry* 52, 116-120.
- Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., Geddes, J.R., 2013. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 346, f3646.
- Cipriani, A., Pretty, H., Hawton, K., Geddes, J.R., 2005. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am. J. Psychiatry* 162, 1805-1819.
- Coccaro, E.F., Bergeman, C.S., McClearn, G.E., 1993. Heritability of irritable impulsiveness: a study of twins reared together and apart. *Psychiatry Res.* 48, 229-242.
- Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I., Sanchez-Moreno, J., 2006. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J. Affect Disord.* 93, 13-17.
- Colom, F., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Garcia-Garcia, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J.M., Banus, S., Salamero, M., 2002. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med. Clin (Barc)* 119, 366-371.
- Dorrego, M.F., Canevaro, L., Kuzis, G., Sabe, L., Starkstein, S.E., 2002. A randomized, double-blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 14, 289-295.
- Dunayevich, E., Sax, K.W., Keck Jr., P.E., McElroy, S.L., Sorter, M.T., McConville, B.J., Strakowski, S.M., 2000. Twelve-month outcome in bipolar patients with and without personality disorders. *J. Clin. Psychiatry* 61, 134-139.
- Ekinci, O., Albayrak, Y., Ekinci, A.E., Caykoylu, A., 2011. Relationship of trait impulsivity with clinical presentation in euthymic bipolar disorder patients. *Psychiatry Res.* 190, 259-264.
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., Lang, A.G., 2009. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav. Res. Methods.* 41, 1149-1160.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56-62.
- Harkavy-Friedman, J.M., Keilp, J.G., Grunebaum, M.F., Sher, L., Printz, D., Burke, A.K., Mann, J.J., Oquendo, M., 2006. Are BPI and BPII suicide attempters distinct neuropsychologically? *J. Affect. Disord.* 94, 255-259.
- Hollander, E., Pallanti, S., Allen, A., Sood, E., Baldini, R.N., 2005. Does sustained-release lithium reduce impulsive gambling and affective instability versus placebo in pathological gamblers with bipolar spectrum disorders? *Am. J. Psychiatry* 162, 137-145.
- Jimenez, E., Arias, B., Castellvi, P., Goikolea, J.M., Rosa, A.R., Fananas, L., Vieta, E., Benabarre, A., 2012. Impulsivity and functional impairment in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 136, 491-497.
- Jimenez, E., Arias, B., Mitjans, M., Goikolea, J.M., Roda, E., Saiz, P.A., Garcia-Portilla, M.P., Buron, P., Bobes, J., Oquendo, M.A., Vieta, E., Benabarre, A., 2013. Genetic variability at IMPA2, INPP1 and GSK3beta increases the risk of suicidal behavior in bipolar patients. *Eur. Neuropsychopharmacol.*
- Jollant, F., Bellivier, F., Leboyer, M., Astruc, B., Torres, S., Verdier, R., Castelnaud, D., Malafosse, A., Courtet, P., 2005. Impaired decision making in suicide attempters. *Am. J. Psychiatry* 162, 304-310.
- Johe, R.S., 2011. Glycogen synthase kinase-3 in the etiology and treatment of mood disorders. *Front Mol. Neurosci.* 4, 16.
- Keilp, J.G., Gortyn, M., Oquendo, M.A., Burke, A.K., Mann, J.J., 2008. Attention deficit in depressed suicide attempters. *Psychiatry Res.* 159, 7-17.
- Kovacsics, C.E., Gottesman, I.I., Gould, T.D., 2009. Lithium's antisuicidal efficacy: elucidation of neurobiological targets using endophenotype strategies. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 49, 175-198.
- Mahon, K., Burdick, K.E., Wu, J., Ardekani, B.A., Szeszko, P.R., 2012. Relationship between suicidality and impulsivity in bipolar I disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord.* 14, 80-89.
- Malloy-Diniz, L.F., Neves, F.S., Abrantes, S.S., Fuentes, D., Correa, H., 2009. Suicide behavior and neuropsychological assessment of type I bipolar patients. *J. Affect Disord.* 112, 231-236.
- Malloy-Diniz, L.F., Neves, F.S., de Moraes, P.H., De Marco, L.A., Romano-Silva, M.A., Krebs, M.O., Correa, H., 2011. The 5-HTTLPR polymorphism, impulsivity and suicide behavior in euthymic bipolar patients. *J. Affect Disord.* 133, 221-226.
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Comes, M., Salamero, M., 2004. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 161, 262-270.
- Moeller, F.G., Barratt, E.S., Dougherty, D.M., Schmitz, J.M., Swann, A.C., 2001. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am. J. Psychiatry* 158, 1783-1793.
- Muhtadie, L., Johnson, S.L., Carver, C.S., Gotlib, I.H., Ketter, T.A., 2013. A profile approach to impulsivity in bipolar disorder: the key role of strong emotions. *Acta Psychiatr. Scand.*
- Muller-Oerlinghausen, B., 2001. Arguments for the specificity of the antisuicidal effect of lithium. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 251 (Suppl 2), I172-I175.
- Oquendo, M.A., Galfalvy, H., Russo, S., Ellis, S.P., Grunebaum, M.F., Burke, A., Mann, J.J., 2004. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 161, 1433-1441.
- Patton, J.H., Stanford, M.S., Barratt, E.S., 1995. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J. Clin. Psychol.* 51, 768-774.
- Pedersen, N.L., Plomin, R., McClearn, G.E., Friberg, L., 1988. Neuroticism, extraversion, and related traits in adult twins reared apart and reared together. *J. Pers. Soc. Psychol.* 55, 950-957.
- R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2008. Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing. Ref Type: Computer Program.
- Ramos-Brieva, J.A., Cordero, V.A., 1986. Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for depression. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 14, 324-334.
- Serretti, A., Drago, A., 2010. Pharmacogenetics of lithium long-term treatment: focus on initiation and adaptation mechanisms. *Neuropsychobiology* 62, 61-71.
- Serretti, A., Drago, A., De, R.D., 2009. Lithium pharmacodynamics and pharmacogenetics: focus on inositol mono phosphatase (IMPase), inositol poliphosphatase (IPPase) and glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3 beta). *Curr. Med. Chem.* 16, 1917-1948.
- Strakowski, S.M., Fleck, D.E., Delbello, M.P., Adler, C.M., Shear, P. K., Kotwal, R., Arndt, S., 2010. Impulsivity across the course of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 12, 285-297.
- Swann, A.C., Bjork, J.M., Moeller, F.G., Dougherty, D.M., 2002a. Two models of impulsivity: relationship to personality traits and psychopathology. *Biol. Psychiatry* 51, 988-994.

- Swann, A.C., Bowden, C.L., Calabrese, J.R., Dilsaver, S.C., Morris, D.D., 2002b. Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania. *Neuropsychopharmacology* 26, 530-536.
- Swann, A.C., Dougherty, D.M., Pazzaglia, P.J., Pham, M., Moeller, F.G., 2004. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disord.* 6, 204-212.
- Swann, A.C., Dougherty, D.M., Pazzaglia, P.J., Pham, M., Steinberg, J.L., Moeller, F.G., 2005. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 162, 1680-1687.
- Swann, A.C., Lijffijt, M., Lane, S.D., Steinberg, J.L., Moeller, F.G., 2009a. Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 11, 280-288.
- Swann, A.C., Lijffijt, M., Lane, S.D., Steinberg, J.L., Moeller, F.G., 2009b. Severity of bipolar disorder is associated with impairment of response inhibition. *J. Affect. Disord.* 116, 30-36.
- Tondo, L., Baldessarini, R.J., 2009. Long-term lithium treatment in the prevention of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *Epidemiol. Psychiatr. Soc.* 18, 179-183.
- Torrent, C., Bonnin, C.M., Martínez-Aran, A., Valle, J., Amann, B. L., Gonzalez-Pinto, A., Crespo, J.M., Ibanez, A., Garcia-Portilla, M.P., Tabares-Seisdedos, R., Arango, C., Colom, F., Sole, B., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., yuso-Mateos, J.L., Anaya, C., Fernandez, P., Landin-Romero, R., onso-Lana, S., Ortiz-Gil, J., Segura, B., Barbeito, S., Vega, P., Fernandez, M., Ugarte, A., Subira, M., Cerrillo, E., Custal, N., Menchon, J.M., Saiz-Ruiz, J., Rodao, J.M., Isella, S., Alegria, A., Al-Halabi, S., Bobes, J., Galvan, I., Saiz, P.A., Balanza-Martinez, V., Selva, G., Fuentes-Dura, I., Correa, P., Mayoral, M., Chiclana, G., Merchan-Naranjo, J., Rapado-Castro, M., Salamero, M., Vieta, E., 2013. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multi-center randomized controlled study. *Am. J. Psychiatry* 170, 852-859.
- Vieta, E., 2011a. Bipolar units and programmes: are they really needed? *World Psychiatry* 10, 152.
- Vieta, E., 2011b. Tertiariism in psychiatry: the Barcelona "clinic" bipolar disorders programme. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental (Barcelona)* 4, 1-4.
- Williams, J.M., Alatiq, Y., Crane, C., Barnhofer, T., Fennell, M.J., Duggan, D.S., Hepburn, S., Goodwin, G.M., 2008. Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) in bipolar disorder: preliminary evaluation of immediate effects on between-episode functioning. *J Affect. Disord.* 107, 275-279.
- Wu, C.S., Liao, S.C., Lin, K.M., Tseng, M.M., Wu, E.C., Liu, S.K., 2009. Multidimensional assessments of impulsivity in subjects with history of suicidal attempts. *Compr. Psychiatry.* 50, 315-321.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry.* 133, 429-435.
- Zhou, W., Chen, L., Paul, J., Yang, S., Li, F., Sampson, K., Woodgett, J.R., Beaulieu, J.M., Gamble, K.L., Li, X., 2012. The effects of glycogen synthase kinase-3beta in serotonin neurons. *PLoS ONE* 7, e43262.

ESTUDIO III



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Research report

Impulsivity and functional impairment in bipolar disorder

E. Jiménez^a, B. Arias^b, P. Castellví^c, J.M. Goikolea^a, A.R. Rosa^a, L. Fañanás^b,
E. Vieta^{a,*}, A. Benabarre^a^a Bipolar Disorder Program, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain^b Department of Animal Biology, Anthropology Section, Faculty of Biology, University of Barcelona, IBUB, CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Catalonia, Spain^c Psychiatric Department, Bellvitge University Hospital, University of Barcelona, IDIBELL, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 July 2011

Received in revised form 31 October 2011

Accepted 31 October 2011

Available online 29 November 2011

Keywords:

Impulsivity

Functional impairment

Bipolar Disorder

ABSTRACT

Background: Impulsivity is substantially higher in bipolar patients (BP) and may be associated with a more severe course of illness, but no studies have so far examined the relationship between impulsivity and functional outcome in BP. Our goal was to investigate the functional impact of trait-impulsivity in BP.

Methods: 138 euthymic BP were recruited. All patients were assessed using an interview based on the Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID). The Functioning Assessment Short Test (FAST) and the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) were used to assess functional outcome and impulsivity, respectively. Seven multiple linear regressions, with each individual FAST subscale scores and overall FAST score as dependant variables, were conducted in order to evaluate the predictive role of trait-impulsivity on functional outcome.

Results: After a multiple linear regression model, with the FAST total score as dependent variable, we found that depressive symptoms ($\beta = 1.580$; $p < 0.001$), number of hospitalizations ($\beta = 0.837$; $p = 0.019$) and impulsivity ($\beta = 0.319$; $p = 0.004$) were independently associated with overall functional impairment ($F = 6.854$, $df = 9$, $p < 0.001$, adjusted $R^2 = 0.311$).

Limitations: The cross-sectional design of the study.

Conclusions: Our results indicate that impulsivity, as well as depressive symptoms and the number of hospitalizations, is associated with overall functional impairment in BP. The assessment and treatment of impulsivity may be useful in improving functional outcome in BP.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The assumption that Bipolar Disorder (BD) only occasionally causes disability has been deprioritized in recent years. Currently there is a growing consensus that BD leads to a substantial functional impairment in bipolar patients (BP), and it has been ranked by the World Health Organization as the seventh and eighth cause of years lost due to disability in

men and women, respectively (World Health Organization, 2008). Therefore, as several authors have recommended, investigating correlates of functional impairment in this group of patients should be a matter of concern and would enhance the design of potential interventions, pharmacological and non pharmacological, in order to prevent functional impairment in BP (Jaeger and Vieta, 2007).

Several studies have demonstrated that BD is associated with functional impairment even in euthymic periods (Calabrese et al., 2003; Goetz et al., 2007; Rosa et al., 2008; Strakowski et al., 2000; Tohen et al., 2005). A recent study, carried out by Rosa et al., which assessed the level of functioning in a euthymic bipolar sample, showed that 60% of patients experienced overall functional impairment (defined as a Functioning Assessment Short Test (FAST) total score

* Corresponding author: Clinical Institute of Neuroscience, University Clinic Hospital of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spain. Tel.: +34932275401; fax: +34932275795.

E-mail address: evieta@clinic.ub.es (E. Vieta).

higher than 11) compared to 13% of healthy controls (Rosa et al., 2009).

Most of the studies have focused on the impact of clinical and sociodemographic variables on functioning. Factors such as gender (male sex), unmarried status (Morriss et al., 2007), low socioeconomic level, lack of social support (Keck et al., 1998), older age at onset (Depp et al., 2004), number of previous mixed episodes (Goetz et al., 2007; Rosa et al., 2009), number of previous hospitalizations (Rosa et al., 2009), long course of the illness (Robb et al., 1997) and subsyndromal depressive symptoms (Altshuler et al., 2006; Rosa et al., 2009) have been associated with poor functioning in BP. However, less is known about the influence of personality traits such as impulsivity in functional outcome in BP. Impulsivity can be defined as a tendency to respond to stimuli without reflection or full assessment, resulting in inability to conform behavior to contextual demands (Moeller et al., 2001). Several studies have concluded that impulsivity represents a core trait in BD, and have shown that increased levels of impulsivity largely persisted within subjects across mood states (Swann et al., 2001, 2003, 2004, 2009). Recently, a longitudinal study carried out by Strakowski et al. (2010) validated prior cross-sectional findings by providing direct evidence that Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) (Barratt and Patton, 1983) scores were elevated in BP independently of affective state.

Literature is teeming with studies which indicate that impulsivity appears to be linked to BD severity regarding to its contribution to several clinical impairment indices such as an increased risk of suicidal behavior (Maser et al., 2002; Simon et al., 2001; Swann et al., 2005), drug abuse (Moeller et al., 2002; Swann et al., 2004) and other behavioral problems (Swann et al., 2009), but there is a gap in the study on the influence that impulsivity may exert on functional outcome in BP, defined as the capacity to work, study, live independently and engage in recreational activities and interpersonal relationships (Sanchez-Moreno et al., 2009; Zarate et al., 2000).

Despite having consistent data showing that trait-impulsivity is increased in BP compared to healthy subjects even when they are euthymic (Peluso et al., 2007; Swann et al., 2001, 2008) and the fact that some authors have recommended to rate impulsivity dimension/severity in the diagnostic assessment of BD (Vieta and Phillips, 2007), to the best of our knowledge, this is the first study that has been specifically designed and conducted to examine the relationship between impulsivity and functional outcome in BP.

The purpose of this study was to investigate the functional impact of trait-impulsivity in subjects with BD. We also identified potential predictors of overall functional impairment as well as predictors of each specific domain of functioning in a BP sample. The Functioning Assessment Short Test (FAST) (Rosa et al., 2007) and the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) (Barratt and Patton, 1983) were used to assess functional outcome and impulsivity, respectively. We hypothesized that increased levels of trait-impulsivity would be associated with greater functional impairment in BP. Thus, we expected that our results could be useful for the early identification of BP with a less favorable prognosis that might benefit from an earlier therapeutic approach and a focus on impulsivity as a therapeutic target.

2. Methods

2.1. Patients

138 outpatients with BD from the Bipolar Disorder Program at the Hospital Clinic of Barcelona were recruited between February 2009 and June 2010. Inclusion criteria were (i) fulfill DSM-IV criteria for bipolar I or bipolar II disorder (ii) age > 18 years, (iii) meeting criteria for euthymia (Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) ≤ 8 and Young Mania Rating Scale (YMRS) ≤ 6) and (iv) obtaining written and verbal informed consent from all participants. Exclusion criteria were the presence of (i) mental retardation or (ii) severe organic disease. The study was approved by the Hospital Clinic of Barcelona Ethics Committee. All patients gave written consent to participate in this study.

2.2. Assessment

All patients were assessed with a semi-structured interview based on the Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID) in order to obtain clinical and socio-demographical data. Presence of depressive and manic features was assessed using the HDRS (Hamilton, 1960; Ramos-Brieva and Cordero, 1986) and the YMRS (Colom et al., 2002; Young et al., 1978), respectively. The FAST was administered in order to evaluate functional outcome in subjects with BD. This scale is a valid and reliable instrument, which is relatively easy to apply. It was developed with the aim to identify the main difficulties experienced by the mentally ill including those with BD. It comprises 24 items, which evaluate six specific areas of functioning: autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships and leisure time. Items are rated using a four-point scale: 0 = no difficulty, 1 = mild difficulty, 2 = moderate difficulty and 3 = severe difficulty. The FAST scores could range from 0 to 72. Higher scores are indicators of poor functioning (Rosa et al., 2007).

Trait-impulsivity was assessed using the BIS-11 based on the principal-component analysis of the scale by Patton et al. (Patton et al., 1995). BIS-11 is a self-rated 30-item questionnaire which has three subscales: Attentional/cognitive, which measures tolerance to cognitive complexity and persistence; Motor, which measures the tendency to act on the spur of the moment; and Non-planning impulsivity, which measures the lack of sense of the future (Patton et al., 1995). Items are rated from 1 (rarely/never) to 4 (almost always/always). Therefore, the scores range from 30 to 120, higher scores indicating higher levels of impulsivity. Non-psychiatric controls generally score in the range of 50–60 (Swann et al., 2002). No cut-off score has been established, although it has been recommended to use the median of the analyzed sample distribution as a cut-off point in order to distinguish patients with high and low impulsivity (Bobes et al., 2002).

2.3. Statistical analysis

All data was analyzed with the PASW Statistics version 18.0.0. First of all, normality of continuous data was examined using the Kolmogorov–Smirnov test and by analyzing the Q–Q plots and the data distribution in the histograms.

Spearman or Pearson correlation analysis were conducted to examine possible associations between total and each individual FAST subdomain scores and some quantitative clinical variables (age, illness duration, total number of hospitalizations and total number of mood episodes) as well as HDRS, YMRS and total BIS-11 scores. On the other hand, one-way analysis of variance (ANOVA), Kruskal Wallis, T-test or U Mann–Whitney test was performed to assess possible associations between the total score and each individual FAST subdomain scores and some qualitative variables (gender, marital status, level of education, diagnosis type, axes I and II comorbidity, suicidal ideation and history of suicidal attempts), as appropriate. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Based on these results, seven multiple linear regression, with each individual FAST subscale scores and overall FAST score as dependant variables, were conducted in order to evaluate the predictive role of the above mentioned variables on functional outcome. For each regression model, the variables were selected by empirical criteria. Those variables that initially showed a significant association with the corresponding FAST score were introduced in the model. However, it should be noted that we included age, gender and current mood state (HDRS and YMRS scores) in all regression models, as well as BIS total score, independently of the level of significance achieved by them, in order to confirm whether our hypothesis was supported after having controlled for these relevant variables. The level of significance was fixed at $p < 0.05$. Enter method was used to determine the final model.

3. Results

3.1. Descriptive statistics

Among analyzed BP total BIS-11 scores ranged from 40 to 91 (mean = 63.95; SD = 10.9). Means of the three BIS-11 subscales were as follows: Attention-cognitive, mean = 18.30 (SD = 3.704); Motor, mean = 21.67 (SD = 5.341) and Non-planning, mean = 23.97 (SD = 4.855). Demographic and clinical characteristics of the whole sample are shown in Table 1.

3.2. Correlations

As shown in Table 2, functioning outcome and trait-impulsivity were not independent (Fig. 1); FAST total score was significantly associated with total BIS-11 score as well as with all its subscales. The relationship between functional impairment and sociodemographic and clinical variables was also analyzed (Table 3). Overall functioning was significantly associated with age, depressive symptoms, number of total mood episodes and previous hospitalizations, impulsivity, educational level and suicidal ideation. Autonomy was significantly associated with depressive symptoms, impulsivity and number of previous hospitalizations. Occupational functioning was associated with manic and depressive symptoms, impulsivity, number of total mood episodes and previous hospitalizations. Cognitive functioning was significantly associated with age, depressive symptoms, number of previous hospitalizations, illness duration, impulsivity and total number of mood episodes. Financial issues were associated

Table 1
Demographic and clinical characteristics of the analyzed sample.

	Whole sample
N = 138	
Qualitative variables	N (%)
Gender (male)	74 (53.6)
Marital status (not married)	81 (58.7)
Employment status (unemployed)	81 (58.7)
Level of education	
Primary or less	37 (25.4)
Secondary	52 (36.2)
University	53 (38.4)
Diagnosis (TB I)	111 (80.4)
Suicidal ideation	92 (66.7)
Suicidal attempts	39 (28.3)
Axis I comorbidity	13 (9.5)
Axis II comorbidity	19 (13.9)
Lifetime alcohol abuse	87 (63.0)
Lifetime cannabis abuse	53 (38.4)
Lifetime cocaine abuse	23 (16.7)
Current medications	
Mood stabilizers	126 (91.3)
Antipsychotics	80 (58.0)
Antidepressants	39 (28.3)
Benzodiazepines	60 (43.5)
Topiramate	14 (10.1)
Quantitative variables	Mean (SD)
Age (y) ^a	46.90 (12.892)
Age at onset (y)	28.15 (12.242)
Number of hospitalizations	2.71 (3.380)
Illness course (y)	19.12 (12.128)
Age at 1st hospitalization (y)	32.94 (13.757)
Episodes	
Hypomanic	2.89 (2.841)
Depressive	6.89 (6.528)
Manic	4.95 (5.779)
Mixed	1.39 (2.377)
Total	13.57 (11.463)
Fast	
Autonomy	3.39 (3.211)
Occupation	7.43 (5.762)
Cognitive functioning ^a	6.39 (3.856)
Financial issues	1.49 (1.773)
Interpersonal relationship	4.99 (3.788)
Leisure time	2.32 (1.926)
Total ^a	25.78 (15.011)
HDRS	2.74 (2.106)
YMRS	0.73 (1.482)

Abbreviations: FAST = Functioning Assessment Short Test, HDRS = Hamilton Depression Rating Scale, YMRS = Young Mania Rating Scale.

^a These variables were normally distributed.

with depressive symptoms, number of previous hospitalizations, impulsivity, axis I comorbidity, suicidal ideation and marital status. Interpersonal relationship was associated with age, depressive symptoms, number of total mood episodes and previous hospitalizations, suicidal ideation and axis I comorbidity. Finally, leisure time was significantly associated with depressive symptoms and number of previous hospitalization.

3.3. Multiple linear regression models

For the first model of the overall functioning with FAST total score, only depressive symptoms ($\beta = 1.580$; $p < 0.001$), number of hospitalizations ($\beta = 0.837$; $p = 0.019$) and impulsivity

Table 2

Pearson and Spearman correlations between Functioning Assessment Short Test (FAST) total score and each individual subscale scores vs BIS-11 total score and each individual subscale scores.

	Total (FAST)	Autonomy (FAST)	Occupational functioning (FAST)	Cognitive functioning (FAST)	Financial issues (FAST)	Interpersonal relationships (FAST)	Leisure time (FAST)
Total (BIS-11)	0.300** a	0.244** b	0.217* b	0.382** a	0.352** b	0.154 ^b	0.052 ^b
Attention-cognitive (BIS-11)	0.382** a	0.342** b	0.272** b	0.451** a	0.290** b	0.227** b	0.172* b
Motor (BIS-11)	0.194* a	0.164 ^b	0.108 ^b	0.329** a	0.274** b	0.126 ^b	0.008 ^b
Non-planning (BIS-11)	0.171* a	0.090 ^b	0.165 ^b	0.148 ^a	0.311** b	0.044 ^b	−0.058 ^b

N = 138.

** p-value <0.001.

* p-value <0.050.

^a Pearson's r.

^b Spearman's rho.

($\beta = 0.319$; $p = 0.004$) were found to be associated with poor functioning. This model accounted for 31.1% of the variance ($F = 6.854$, $df = 9$, $p < 0.001$, adjusted $R^2 = 0.311$).

For the second model, with FAST autonomy scores as dependant variable, only depressive symptoms ($\beta = 0.267$; $p = 0.002$), number of previous hospitalizations ($\beta = 0.198$; $p = 0.012$) and impulsivity ($\beta = 0.052$; $p = 0.032$) accounted for the 16.5% of the variance ($F = 5.437$, $df = 6$, $p < 0.001$, adjusted $R^2 = 0.165$).

Regarding the model of the occupational functioning, depressive symptoms ($\beta = 0.641$; $p < 0.001$) and number of previous hospitalizations ($\beta = 0.315$; $p = 0.045$) explained 17.4% of the variance ($F = 4.270$, $df = 8$, $p < 0.001$, adjusted $R^2 = 0.174$).

Multiple linear regression analysis showed that depressive symptoms ($\beta = 0.363$; $p = 0.001$) and impulsivity ($\beta = 0.106$; $p < 0.001$) were associated with poor overall cognitive

functioning. This model explained 28.6% of the variance ($F = 7.207$, $df = 8$, $p < 0.001$, adjusted $R^2 = 0.286$).

For the model carried out with Financial issues as dependant variable, impulsivity ($\beta = 0.057$; $p < 0.001$) and number of previous hospitalizations ($\beta = 0.147$; $p = 0.001$) were associated with this domain. The model explained 22.2% of the variance ($F = 5.228$, $df = 9$, $p < 0.001$, adjusted $R^2 = 0.222$).

For the model of the FAST interpersonal relationship, only depressive symptoms ($\beta = 0.253$; $p = 0.029$) were found to be a correlate of poor outcome from this domain. The model only accounted for around 11.7% of the variance ($F = 2.826$, $df = 9$, $p = 0.005$, adjusted $R^2 = 0.117$).

Finally, higher presence of depressive symptoms ($\beta = 0.154$; $p = 0.004$) and lower YMRS scores ($\beta = -0.198$; $p = 0.024$) were associated with poor leisure time functioning. This model accounted for 9.9% of the variance ($F = 3.479$, $df = 6$, $p = 0.003$, adjusted $R^2 = 0.099$).

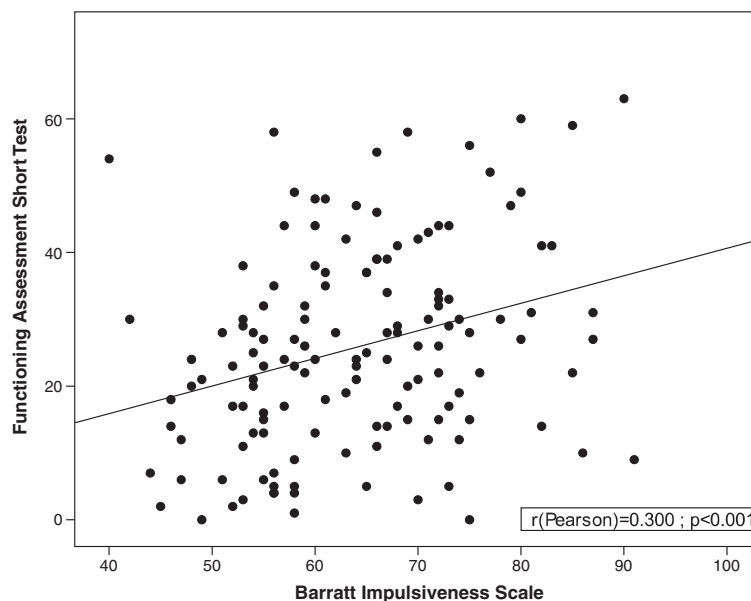


Fig. 1. Correlation between Functional Assessment Short Test (FAST) and Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) total scores.

Table 3

Pearson and Spearman correlations between quantitative variables vs Functioning Assessment Short Test (FAST) total score and each individual subscale scores.

	Total (FAST)	Autonomy (FAST)	Occupational functioning (FAST)	Cognitive functioning (FAST)	Financial issues (FAST)	Interpersonal relationships (FAST)	Leisure time (FAST)
Age	0.206 ^{* a}	0.081 ^b	0.136 ^b	0.235 ^{** a}	−0.010 ^b	0.201 ^{* b}	0.142 ^b
YMRS	0.158 ^b	0.136 ^b	0.241 ^{** b}	0.051 ^b	0.145 ^b	0.025 ^b	−0.059 ^b
HDRS	0.559 ^{** b}	0.423 ^{** b}	0.451 ^{** b}	0.491 ^{** b}	0.196 ^{* b}	0.420 ^{** b}	0.308 ^{** b}
Number of hospitalization	0.380 ^{** b}	0.329 ^{** b}	0.357 ^{** b}	0.209 ^{* b}	0.237 ^{** b}	0.241 ^{** b}	0.252 ^{** b}
Illness duration	0.132 ^b	0.072 ^b	0.071 ^b	0.196 ^{* b}	0.113 ^b	0.132 ^b	0.031 ^b
Total number of episodes	0.318 ^{** b}	0.174 ^b	0.272 ^{** b}	0.367 ^{** b}	0.125 ^b	0.233 ^{** b}	0.166 ^b

N = 138.

* p-value <0.050.

** p-value <0.001.

^a Pearson's r.^b Spearman's rho.

4. Discussion

To the best of our knowledge this is the first study that analyzes the impact of trait-impulsivity, measured using the BIS-11, on functional impairment across a euthymic BP sample. Based on our main results, our study suggests that impulsivity, as well as depressive symptoms and number of hospitalizations, are associated with overall functional impairment in BP, even after controlling for gender, age and current mood state. Therefore, we should consider that impulsivity exerts a significant role in functional outcome in BP and, more specifically, in cognitive and financial functional impairment.

As we expected, the presence of high levels of impulsivity in BP was strongly associated with functional impairment and, more specifically, with a poor cognitive functioning outcome. Our results regarding the relationship between higher levels of impulsivity and poor functional outcome are consistent with previous studies in which higher levels of impulsivity in BP resulted in greater difficulties in response inhibition and in making advantageous choices when patients were evaluated from a neuropsychological approach (Christodoulou et al., 2006) and have suggested that elevated impulsivity is related to deficiencies at different levels of cognitive functioning (Swann et al., 2009). It is known that high scores on BIS-11 imply an increased tendency to shift attention quickly, causing inappropriately rapid decision-making, acting without thinking and failures to consider the future implications of behavior (Barratt, 1993; Patton et al., 1995). Bearing in mind that the BIS-11 was specifically designed to evaluate trait-impulsivity reflected in “real-life” behavior, our results suggest that some behaviors usually displayed by BP who present higher BIS-11 scores, such as the tendency to act in the spur of the moment; their inability to delay response for an immediate reward in order to gain a larger reward or prevent negative consequences; and their decreased levels of attention which lead to difficulties in completing a particular task, might trigger an increase in functional impairment in multiple areas, especially in the cognitive domain. These conclusions are in line with prior studies, which have reported that cognitive deficits, especially verbal memory and sustained attention, are associated with psychosocial and occupational functional impairment (Dickerson et al., 2004; Martinez-Aran et al., 2007).

The fact that BIS-11 scores were associated with a worse functioning in financial issues was not unexpected. It is reasonable to think that the presence of high levels of impulsivity in BP, even in remission periods, would increase the risk of experiencing difficulties in managing the finances and spending in a balanced way.

Although the patients in our study fulfilled strict criteria for euthymia and presented extremely low levels of depressive and manic symptoms, as measured with the appropriate scales, our findings also support results from several prior studies that confirm the relevance of the strong association between subsyndromal depressive symptoms, even in remission periods, and functional impairment in multiple areas of life such as autonomy, work, studies, personal finances, cognitive performance and interpersonal relationships (Altshuler et al., 2006; Bonnin et al., 2010; Rosa et al., 2009). Our study has found that the presence of subthreshold depressive symptoms was associated with a poor functioning in the following domains: autonomy, occupation, cognitive functioning, interpersonal relationship and leisure time. All of this data highlights the need to improve psychosocial and pharmacological strategies aimed to reduce the persistence of depressive subsyndromal symptoms in BP in order to improve functional outcome and to achieve complete remission in this group of patients.

On the other hand, taking into account that low levels of subclinical symptoms, especially depressive ones, have a negative impact on some aspects of executive functions, such as inhibitory control and recognition memory, it is possible that the day to day performance of a BP would be more impaired when high trait-impulsivity co-occurs.

With regard to age, our results are mostly in line with findings reported by Rosa and colleagues (Rosa et al., 2009); however, despite the fact that older age was significantly related to overall functional impairment, when we add impulsivity to the multivariate analysis, age was not associated with poor functional outcome. This could be explained by the fact that greater levels of impulsivity could imply higher rates of wrong attitudes or bad decisions in older patients when compared with younger ones through the course of life. This fact could lead to a more torpid course and, hence, to a worse functioning outcome.

Another variable that was found to be associated with poor overall functioning was the number of previous hospitalizations.

This clinical variable is considered one of the predictors of a severe course in BP. Our results replicate those obtained by Rosa and colleagues (Rosa et al., 2009) showing that number of previous hospitalizations plays a significant role in BP functional impairment and, more specifically, regarding the autonomy of the individual and the capacity to work.

Some limitations of this study should be considered. Firstly, since our sample was recruited from a tertiary center and many patients who were enrolled in our study presented a complex course, the generalization of the results presented in this report should be done with caution. In addition, it should be taken into account that, due to this above mentioned complexity, most of the patients were polymedicated, therefore we could not dismiss the effect of medication on functional outcome. Secondly, despite the fact that our goal was to analyze the relationship between trait-impulsivity and functional impairment, the assessment of impulsivity from a neuropsychological approach would reinforce our results with the BIS-11. Further studies analyzing the potential predictive role of performance in neuropsychological tasks related to impulsivity on functional outcome in BD are needed. Finally, another limitation remains in the cross-sectional design of our study. Therefore, no exact cause–effect relationship could be established. Further longitudinal studies will be required in order to determine which are the best clinical and sociodemographic predictors of functional impairment in euthymic BP.

Despite potential limitations, we believe that the obtained data provide further insight into the relation between functional outcome and trait-impulsivity in BD. In conclusion, our findings indicate that, as well other clinical variables that had been studied more, such as presence of depressive symptoms and number of previous hospitalizations, trait-impulsivity has a significant impact on functional impairment in BP. It is therefore of great significance to public health to assess impulsivity in BP and clinicians should take into account that the assessment of this personality dimension could represent a potential tool to distinguish those patients with a higher risk to present a severe course and a poor functional outcome. In this sense, and considering that no BIS-11 cut-off score has been established, further studies establishing alternative cut-offs are needed since it would be critical to help clinicians to distinguish between high or low impulsivity in this group of patients.

Furthermore, in light of the association of higher levels of impulsivity and functional impairment, one might argue that clinicians should consider the possibility of optimizing the pharmacological treatment of this group of patients considering the addition of drugs that have been tested with promising results in treating impulsivity (Bellino et al., 2008; Vieta et al., 2008) as soon as increased levels of impulsivity are detected. In addition, with regard to the observed relationship between high impulsivity and cognitive impairment, clinicians should also weigh up the possibility of adding cognitive remediation programs (Martinez-Aran et al., 2011) and/or cognitive-behavioral and interpersonal psychotherapy to pharmacological treatment in this group of BP in order to improve cognitive performance and reduce dysfunctional attitudes. Both types of intervention might enhance functional outcome in BP. The potential interventions resulting from early assessment of impulsivity in BP would not only benefit patients, but would

also reduce socioeconomic costs deriving from complications usually associated with a severe course of BD, such as suicide. More studies focused on impact of trait-impulsivity are needed in order to replicate our results.

Role of funding source

This work was supported by grants from the Instituto Carlos III (PI080247), the Centro de Investigación en Red de Salud Mental, CIBERSAM, the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2009 SGR 827) and to the Bipolar Disorders Group (2009 SGR 1022). Esther Jimenez is funded by the Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, IDIBAPS, through a predoctoral grant and Adriane R. Rosa is funded by Spanish Ministry of Education through a Juan de la Cierva Contract (JCI-2009-04329).

Conflict of interest

Dr. Antoni Benabarre has received research grants and served as a speaker for the following companies: Grants: Janssen-Cilag and Pfizer. Speaker: Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline and Janssen-Cilag. Dr. Jose Manuel Goikolea has been a speaker or advisory board for Astra-Zeneca, Bristol Myers-Squibb, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Merck Sharpe and Dohme, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis.

Dr. Eduard Vieta has received research grants and served as consultant, advisor or speaker for the following companies. Grants: Almirall, Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Generalitat de Catalunya, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Seventh European Framework Programme, Spanish Ministry of Science and Innovation. Consultant: Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck Sharpe and Dohme, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi, Servier, Shering-Plough, Takeda, and United Biosource Corporation. Advisory Board: Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck Sharpe and Dohme, Novartis, Otsuka, Pfizer, Sanofi, Servier, Shering-Plough, Takeda, and United Biosource Corporation.

Esther Jiménez, Bárbara Arias, Pere Castellví, Adriane R. Rosa and Lourdes Fañanás declare no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors of this report would like to thank the support of the Spanish Ministry of Science and Innovation, Instituto de Salud Carlos III, the Spanish Ministry of Education, CIBERSAM, IDIBAPS and the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya. The work was carried out (in part) at the Esther Koplowitz Center, Barcelona.

References

- Altshuler, L.L., Post, R.M., Black, D.O., Keck Jr., P.E., Nolen, W.A., Frye, M.A., Suppes, T., Grunze, H., Kupka, R.W., Leverich, G.S., McElroy, S.L., Walden, J., Mintz, J., 2006. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 67, 1551–1560.
- Barratt, E.S., 1993. Impulsivity: integrating cognitive, behavioral, biological, and environmental data. In: McCown, W.G., Johnson, J.L., Shure, M.B. (Eds.), *The Impulsive Client: Theory, Research and Treatment*. American Psychological Association, Washington, D.C., pp. 39–56.
- Barratt, E.S., Patton, J.H., 1983. Impulsivity: cognitive, behavioral, and psychophysiological correlates. In: Zuckerman, M. (Ed.), *Biological Basis of Sensation-seeking, Impulsivity, and Anxiety*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ, pp. 77–116.
- Bellino, S., Paradiso, E., Bogetto, F., 2008. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for borderline personality disorder. *CNS Drugs* 22, 671–692.
- Bobes, J., Garcia-Portilla, M.P., Bascaran, M.T., Saiz, P.A., Bousono, M., 2002. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica Barcelona.
- Bonnin, C.M., Martinez-Aran, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders* 121, 156–160.
- Calabrese, J.R., Hirschfeld, R.M., Reed, M., Davies, M.A., Frye, M.A., Keck, P.E., Lewis, L., McElroy, S.L., McNulty, J.P., Wagner, K.D., 2003. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *The Journal of Clinical Psychiatry* 64, 425–432.

- Christodoulou, T., Lewis, M., Ploubidis, G.B., Frangou, S., 2006. The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder. *European Psychiatry* 21, 270–273.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Aran, A., García-García, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J.M., Banus, S., Salameró, M., 2002. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Medicina Clínica* 119, 366–371.
- Depp, C.A., Jin, H., Mohamed, S., Kaskow, J., Moore, D.J., Jeste, D.V., 2004. Bipolar disorder in middle-aged and elderly adults: is age of onset important? *The Journal of Nervous and Mental Disease* 192, 796–799.
- Dickerson, F., Boronow, J.J., Stallings, C., Origoni, A.E., Cole, S.K., Yolken, R.H., 2004. Cognitive functioning in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Psychiatry Research* 129, 45–53.
- Goetz, I., Tohen, M., Reed, C., Lorenzo, M., Vieta, E., EMBLEM Advisory Board, 2007. Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disorders* 9, 45–52.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 23, 56–62.
- Jaeger, J., Vieta, E., 2007. Functional outcome and disability in bipolar disorders: ongoing research and future directions. *Bipolar Disorders* 9, 1–2.
- Keck Jr., P.E., McElroy, S.L., Strakowski, S.M., West, S.A., Sax, K.W., Hawkins, J.M., Bourne, M.L., Haggard, P., 1998. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *The American Journal of Psychiatry* 155, 646–652.
- Martínez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Salameró, M., Malhi, G.S., González-Pinto, A., Daban, C., Varez-Grandi, S., Fountoulakis, K., Kaprinis, G., Tabares-Seisdedos, R., Ayuso-Mateos, J.L., 2007. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders* 9, 103–113.
- Martínez-Aran, A., Torrent, C., Sole, B., Bonnin, C.M., Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Vieta, E., 2011. Functional remediation for bipolar disorder. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health* 7, 112–116.
- Maser, J.D., Akiskal, H.S., Schettler, P., Scheftner, W., Mueller, T., Endicott, J., Solomon, D., Clayton, P., 2002. Can temperament identify affectively ill patients who engage in lethal or near-lethal suicidal behavior? A 14-year prospective study. *Suicide & Life-Threatening Behavior* 32, 10–32.
- Moeller, F.G., Barratt, E.S., Dougherty, D.M., Schmitz, J.M., Swann, A.C., 2001. Psychiatric aspects of impulsivity. *The American Journal of Psychiatry* 158, 1783–1793.
- Moeller, F.G., Dougherty, D.M., Barratt, E.S., Oderinde, V., Mathias, C.W., Harper, R.A., Swann, A.C., 2002. Increased impulsivity in cocaine dependent subjects independent of antisocial personality disorder and aggression. *Drug and Alcohol Dependence* 68, 105–111.
- Morris, R.K., Faizal, M.A., Jones, A.P., Williamson, P.R., Bolton, C., McCarthy, J.P., 2007. Interventions for helping people recognise early signs of recurrence in bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* CD004854.
- Patton, J.H., Stanford, M.S., Barratt, E.S., 1995. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology* 51, 768–774.
- Peluso, M.A., Hatch, J.P., Glahn, D.C., Monkul, E.S., Sanches, M., Najt, P., Bowden, C.L., Barratt, E.S., Soares, J.C., 2007. Trait impulsivity in patients with mood disorders. *Journal of Affective Disorders* 100, 227–231.
- Ramos-Brieva, J.A., Cordero, V.A., 1986. Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines* 14, 324–334.
- Robb, J.C., Cooke, R.G., Devins, G.M., Young, L.T., Joffe, R.T., 1997. Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research* 31, 509–517.
- Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salameró, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van, R.W., yuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health* 3, 5.
- Rosa, A.R., Franco, C., Martínez-Aran, A., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Salameró, M., Arango, C., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2008. Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics* 77, 390–392.
- Rosa, A.R., Reinares, M., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salameró, M., Kapczinski, F., Vieta, E., 2009. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disorders* 11, 401–409.
- Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Tabares-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., yuso-Mateos, J.L., 2009. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychotherapy and Psychosomatics* 78, 285–297.
- Simon, O.R., Swann, A.C., Powell, K.E., Potter, L.B., Kresnow, M.J., O'Carroll, P.W., 2001. Characteristics of impulsive suicide attempts and attempters. *Suicide & Life-Threatening Behavior* 32, 49–59.
- Strakowski, S.M., Williams, J.R., Fleck, D.E., Delbello, M.P., 2000. Eight-month functional outcome from mania following a first psychiatric hospitalization. *Journal of Psychiatric Research* 34, 193–200.
- Strakowski, S.M., Fleck, D.E., Delbello, M.P., Adler, C.M., Shear, P.K., Kotwal, R., Arndt, S., 2010. Impulsivity across the course of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 12, 285–297.
- Swann, A.C., Anderson, J.C., Dougherty, D.M., Moeller, F.G., 2001. Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder. *Psychiatry Research* 101, 195–197.
- Swann, A.C., Bjork, J.M., Moeller, F.G., Dougherty, D.M., 2002. Two models of impulsivity: relationship to personality traits and psychopathology. *Biological Psychiatry* 51, 988–994.
- Swann, A.C., Pazzaglia, P., Nicholls, A., Dougherty, D.M., Moeller, F.G., 2003. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 73, 105–111.
- Swann, A.C., Dougherty, D.M., Pazzaglia, P.J., Pham, M., Moeller, F.G., 2004. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disorders* 6, 204–212.
- Swann, A.C., Dougherty, D.M., Pazzaglia, P.J., Pham, M., Steinberg, J.L., Moeller, F.G., 2005. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry* 162, 1680–1687.
- Swann, A.C., Steinberg, J.L., Lijffijt, M., Moeller, F.G., 2008. Impulsivity: differential relationship to depression and mania in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 106, 241–248.
- Swann, A.C., Lijffijt, M., Lane, S.D., Steinberg, J.L., Moeller, F.G., 2009. Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 11, 280–288.
- Tohen, M., Greil, W., Calabrese, J.R., Sachs, G.S., Yatham, L.N., Oerlinghausen, B.M., Koukopoulos, A., Cassano, G.B., Grunze, H., Licht, R.W., Dell'Osso, L., Evans, A.R., Risser, R., Baker, R.W., Crane, H., Dossenbach, M.R., Bowden, C.L., 2005. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *The American Journal of Psychiatry* 162, 1281–1290.
- Vieta, E., Phillips, M.L., 2007. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophrenia Bulletin* 33, 886–892.
- Vieta, E., Cruz, N., García-Campayo, J., de Arce, R., Crespo, J.M., Vallès, V., Pérez-Blanco, J., Roca, E., Olivares, J.M., Moríñigo, A., Fernández-Villamor, R., Comes, M., 2008. A double-blind, randomized, placebo-controlled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 11, 445–452.
- World Health Organization, 2008. The global burden of disease: 2004 update. WHO Press. Ref Type: Report.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry* 133, 429–435.
- Zarate Jr., C.A., Tohen, M., Land, M., Cavanagh, S., 2000. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatric Quarterly* 71, 309–329.

6. DISCUSIÓN

6.1 DISCUSIÓN GENERAL

La identificación temprana de pacientes de alto riesgo, entendidos como aquellos que desarrollarán un curso más severo, que alcanzarán cotas de discapacidad más elevadas y/o presentarán complicaciones tan graves como el suicidio, es uno de los grandes retos ante el que los investigadores sobre la enfermedad mental nos hallamos. En el caso concreto del trastorno bipolar, dada su naturaleza progresiva, la identificación de marcadores biológicos que permitan la detección de estos pacientes durante las fases iniciales de la enfermedad es esencial. El hecho de que alguno de estos marcadores no sean objeto de variación a lo largo de la vida del individuo, como es el caso de variaciones genéticas tipo SNP, hace, si cabe, más atrayente su estudio, dado que representarían una potencial herramienta de medicina personalizada. El uso de este tipo de marcadores de vulnerabilidad en fases iniciales de la enfermedad podría facilitar la prevención tanto de la progresión de la enfermedad hacia estadios de mayor gravedad, como de las devastadoras consecuencias asociadas a la emergencia de complicaciones tan severas como el suicidio.

Hasta el momento, el estudio de marcadores genéticos asociados al trastorno bipolar, y especialmente a la conducta suicida, se han focalizado en el estudio de los sistemas de neurotransmisión aminérgicos (tradicionalmente implicados en la emergencia y tratamiento del trastorno bipolar), componentes implicados en la neuroplasticidad como el Brain derived neurotrophic factor (BDNF), y el eje HPA. Sin embargo, debido a la enorme complejidad genética asociada al fenotipo bipolar, es necesaria la búsqueda de nuevos genes candidatos relacionados con nuevas dianas terapéuticas, como por

ejemplo; el glutamato, u otras relacionadas con mecanismos de acción de fármacos cuya eficacia para el manejo del trastorno que nos ocupa ha sido ampliamente demostrada, como sucede en el caso del litio.

Es en relación a éste último punto, sobre el que el estudio I se centró. El hecho de su demostrada acción protectora sobre la conducta suicida, no solo en el trastorno bipolar, sino en otro tipo de patologías psiquiátricas, nos hizo plantearnos si la variabilidad en genes pertenecientes a vías implicadas en el mecanismo de acción de dicho eutimizante repercutiría en la vulnerabilidad a presentar conductas de tipo suicida en una muestra de pacientes bipolares. De acuerdo con los hallazgos obtenidos en el estudio I, genes implicados en el ciclo de los fosfoinositoles, así como en la vía Wnt/ β -catenina conferirían una mayor vulnerabilidad para la emergencia de conductas suicidas en el trastorno bipolar.

Nuestros datos muestran que la presencia de determinados alelos/genotipos en SNPs pertenecientes a los genes IMPA2 (AA en el rs669838), INPP1 (GG en el rs4853694) se asociaba a un incremento de más del doble y más del triple, respectivamente, para cometer tentativas suicidas entre la muestra analizada respecto a aquellos individuos que no presentaban los alelos/genotipos en cuestión. Los resultados obtenidos fruto de este estudio vendrían a apoyar hallazgos obtenidos en diferentes estudios post-mortem que reportaban la presencia de alteraciones en las vías de los fosfoinositoles en los casos de suicidio consumado (Pacheco et al., 1996; Pandey and Dwivedi, 2010). Por otro lado, nuestros hallazgos también reforzarían a aquellos que defienden que la variabilidad en el gen IMPA2 se asociaría a un mayor riesgo para padecer trastorno bipolar, además de ser señalado como un potencial gen candidato para los estudios de

farmacogenética sobre respuesta al litio (Dimitrova et al., 2005;Sjoholt et al., 2004;Ohnishi et al., 2007). En la misma dirección, el hecho de que variantes genéticas localizadas en el gen INPP1 hayan demostrado desempeñar un rol significativo como predictores de la respuesta al litio en varios estudios (Michelon et al., 2006;Steen et al., 1998) nos hace valorar si nuestros datos podrían representar un posible nexo explicativo respecto a las bases biológicas en las que el efecto antisuicida mostrado por dicho eutimizante se sustenta.

Respecto al gen GSK3 β , del mismo modo que sucedía con los genes mencionados con anterioridad, la variabilidad asociada a dicho gen podría considerarse como un potencial marcador de riesgo suicida en el trastorno bipolar, dado que los pacientes que presentan en su genotipo los alelos T y A para los polimorfismos rs1732170 y rs11921360, respectivamente, presentan, aproximadamente, entre 2 y 3 veces mayor riesgo de cometer actos de tipo suicida en comparación con aquellos que no los portan. Estos datos irían en la línea de los trabajos que sugieren la implicación de dicha vía canónica en la neurobiología del suicidio, basándose en datos como la presencia de alteraciones de la actividad de la glutamina sintetasa en cerebros de pacientes que consumaron suicidio (Kim et al., 2007;Sequeira et al., 2009;Klempner et al., 2009;Karege et al., 2007) y en aquellos que sugieren que el efecto antisuicida del litio se vincularía a la capacidad que éste muestra para incrementar la expresión de la misma enzima (Kalkman, 2011).

La complejidad que caracteriza a la conducta suicida, tanto a nivel fenotípico como en lo relativo a su sustrato biológico y heredabilidad, ha planteado la necesidad de utilizar fenotipos intermedios para facilitar el establecimiento de relaciones entre este tipo de

conductas y el componente genético que las sustenta. En este sentido, la conducta suicida se ha asociado ampliamente a mayores niveles de impulsividad, así como a alteraciones en dominios cognitivos como la atención, toma de decisiones, funciones ejecutivas y/o memoria verbal. Es por ello, que son muchos los autores que apoyan el uso de la impulsividad y de los dominios cognitivos anteriormente citados como endofenotipos de la conducta suicida con el objetivo de optimizar la investigación sobre las bases genéticas de dicho tipo de comportamiento (Mann et al., 2009). Por otro lado, existe evidencia a favor de que el tratamiento con litio no solo reduce los niveles de impulsividad, sino que algunos autores defienden que las propiedades antisuicidas atribuidas a dicho fármaco se relacionarían, al menos en parte, con su efecto antiimpulsivo (Kovacsics et al., 2009; Cipriani et al., 2013). Siguiendo esta premisa, en el estudio II pretendimos explorar la posible relación entre los niveles de impulsividad rasgo y la variación genética asociada a los genes GSK3 α y β , dada su implicación en los mecanismos de acción del litio, su participación en la regulación de la actividad serotoninérgica (sistema neurobiológicamente asociado a la impulsividad) y a una mayor suicidalidad (resultados estudio I).

Los hallazgos obtenidos sugieren que la variabilidad en el gen que codifica la enzima GSK3 β se asociarían a mayores niveles de impulsividad atencional-cognitiva en el caso del trastorno bipolar. Más concretamente, los pacientes portadores de los alelos T y G en los SNPs rs1732170 y rs334558, respectivamente, presentaban mayor una impulsividad caracterizada por una mayor dificultad para focalizar y mantener la atención, una menor resistencia a la complejidad cognitiva y dificultades en la atención sostenida. Cabe destacar que el impacto genético sobre la impulsividad persistió aún

controlando por el efecto de posibles covariables y fueron posteriormente confirmados por los análisis haplotípicos.

Además de complementar a aquellos estudios que vinculaban este gen con el trastorno bipolar, la respuesta al litio (Serretti and Drago, 2010) e, incluso, a los resultados obtenidos en el estudio I (Jimenez et al., 2013), nuestros hallazgos apoyarían los múltiples estudios en los que se demuestra que los pacientes con historia de conducta suicida presentan peores resultados en diferentes tipos de medidas relativas a la impulsividad en comparación con aquellos que no han presentado este tipo de comportamientos (Swann et al., 2009b; Swann et al., 2009a; Oquendo et al., 2004; Mahon et al., 2012; Harkavy-Friedman et al., 2006; Wu et al., 2009; Neves et al., 2010; Ekinci et al., 2011). Tomando en consideración todo lo hasta aquí expuesto, no sería desdeñable argumentar que el impacto que la variabilidad observada en el gen $GSK3\beta$ sobre el grado de suicidalidad entre los pacientes bipolares, estuviese modulada, al menos en parte, por su influencia en los niveles de impulsividad. Asimismo, la existencia de una conexión entre el gen $GSK3\beta$, la respuesta al litio, los niveles de impulsividad y la reducción del riesgo suicida facilitada por dicho fármaco, podrían representar una pequeña evidencia a favor de aquellas hipótesis que proponen que el efecto antisuicida del litio podría estar mediatizado por su efecto antiimpulsivo (Cipriani et al., 2013).

Por otro lado, la conducta suicida representa, indudablemente, una de las complicaciones más severas asociadas al curso del trastorno bipolar. Su ocurrencia se ha calificado, tradicionalmente, como la consecuencia más fatal de la carga física y, especialmente, psicológica que supone el padecimiento de cualquier enfermedad, en

especial, las psiquiátricas. La aparición de conductas suicidas se ha considerado usualmente como una fuente de discapacidad (Judd and Akiskal, 2003;Judd et al., 2005;Gutierrez-Rojas et al., 2011). De hecho, su relevancia queda patente en el hecho de que, siguiendo los preceptos de evaluación sugeridos en la escala Global Assessment of Functioning (GAF) (Hall, 1995), instrumento ampliamente utilizado para la evaluación del funcionamiento social, psicológico y ocupacional en el caso de los pacientes psiquiátricos, la emergencia de cualquier tipo de acto suicida, haya o no una intencionalidad clara, se considera un indicador de un elevado deterioro funcional.

En el caso del trastorno bipolar, el vínculo entre historia de conducta suicida y un peor funcionamiento ha sido demostrado (Rosa et al., 2008), sin embargo, determinar la direccionalidad de dicha asociación o la identificación de variables que puedan estar mediatizando dicha relación son asuntos que permanecen todavía sin esclarecer.

En el tercero de los estudios, nos propusimos investigar la posible asociación entre los niveles de impulsividad-rasgo y el nivel de deterioro funcional en una muestra de pacientes bipolares, dado que ambas dimensiones se hayan asociadas a un peor pronóstico de la enfermedad y porque, en ambos casos, su presencia es elevada independientemente del curso de la enfermedad.

Nuestros resultados indican que los niveles de impulsividad, de igual modo que los síntomas depresivos o el número previo de hospitalizaciones, se asocian a un peor funcionamiento global en el caso del trastorno bipolar. Cuando analizamos el rol que la impulsividad desempeñaba en los diferentes subdominios en los que está dividida la escala FAST, observamos que dicha dimensión desempeñaba un papel significativo en el nivel de deterioro correspondiente a las áreas de finanzas, autonomía personal y,

especialmente, de funcionamiento cognitivo. De este modo, nuestros resultados serían consistentes con aquellos estudios que asocian niveles de impulsividad elevados a una peor ejecución en procesos de decisión e inhibición de respuesta y mayores deficiencias a nivel de funcionamiento cognitivo desde una perspectiva neuropsicológica, viéndose implicados los dominios atencionales, memoria verbal y funciones ejecutivas (Christodoulou et al., 2006;Swann et al., 2009a;Dickerson et al., 2004;Martinez-Aran et al., 2007). Si consideramos que puntuaciones elevadas en la escala BIS-11 denotan una marcada dificultad para mantener focalizada la atención, así como una mayor predisposición a resolver rápida e inapropiadamente las situaciones/problemas, en búsqueda de refuerzos inmediatos, sin que los sujetos anticipen las consecuencias futuras de sus actos; es lógico pensar que los niveles elevados de impulsividad atencional-cognitiva obstaculizarían los procesos de toma de decisiones y de control inhibitorio. Esto, a su vez, podría inducir a un incremento de decisiones o conductas erráticas que podrían tener un impacto relevante en el curso de la enfermedad (por ejemplo: mayores tasas de abuso de sustancia, menor adherencia a los tratamientos prescritos, mayor descontrol conductual y mayor tendencia a cometer actos suicida, entre otros) que provocarían un mayor riesgo de recaídas y deterioro funcional.

Además de los niveles elevados de impulsividad, nuestros resultados confirman la relevancia del valor de la sintomatología depresiva y del número de hospitalizaciones previas como correlatos del nivel de deterioro funcional en el trastorno bipolar.

A pesar de que los pacientes incluidos en el estudio III estaban eutímicos en el momento de la evaluación, los resultados obtenidos asociando fuertemente la presencia de sintomatología subdepresiva a un peor nivel de funcionamiento en

múltiples áreas replican los reportados por otros investigadores (Altshuler et al., 2006; Bonnin et al., 2010; Rosa et al., 2009). En nuestro caso concreto hallamos que la presencia de dicha sintomatología subsindrómica se asociaba a un peor funcionamiento en los dominios de autonomía, funcionamiento cognitivo y laboral, relaciones interpersonales y ocio. De estos datos deriva la necesidad apremiante de la optimización de las estrategias, tanto farmacológicas como psicosociales, de intervención dirigidos a la reducción y manejo de este tipo de cuadros subsindrómicos, dado el impacto negativo que tienen sobre la vida cotidiana y la capacidad de recuperación de los pacientes (Gitlin et al., 2011) y según nuestros datos, especialmente, en el caso de paciente altamente impulsivos.

Respecto al número de hospitalizaciones previas, nuestros resultados replican los obtenidos por Rosa y colaboradores, reforzando su papel como un predictor de un curso más severo en el trastorno bipolar (Rosa et al., 2009).

Los datos recogidos en el estudio III nos llevan a la conclusión de que, en el caso de los pacientes bipolares, la impulsividad-rasgo ejerce un rol mediatizador en el nivel de deterioro funcional mostrado por éstos, incluso durante los periodos de eutimia.

Creemos que nuestros resultados podrían repercutir en el ámbito de la práctica clínica mediante la aportación de algunas sugerencias: La evaluación de la impulsividad debería ser tomada en consideración en fases iniciales de la evaluación dado su potencial papel como herramienta de cribaje para la detección de pacientes en elevado riesgo de presentar un curso más tórpido y complicado. Asimismo, creemos que los clínicos deberían procurar la optimización de los tratamientos prescritos a este grupo de pacientes de alto riesgo añadiendo de forma coadyuvante intervenciones

farmacológicas o psicosociales que se han mostrado efectivas en el control de este rasgo de personalidad (Bellino et al., 2008;Vieta et al., 2008), así como otros cuyo objetivo se centre en el manejo de los déficits cognitivos (Torrent et al., 2013) tan pronto como sea posible durante el curso de la enfermedad, habida cuenta de la estrecha asociación entre impulsividad y funcionamiento cognitivo, y evitar de este modo la aparición de complicaciones asociadas a ambos fenómenos.

6.2 LIMITACIONES

En primer lugar, en todos los estudios, gran parte o la totalidad, de los pacientes reclutados provenían de un centro terciario, por lo que muchos de ellos podrían ser categorizados como pacientes de alta complejidad. Por tanto la generalización de los datos debería realizarse con ciertas precauciones.

En el caso de los estudios de asociación genética (estudios I y II), una limitación sería el tamaño relativamente pequeño de la muestra, por lo que el riesgo de falsos positivos podría ser elevado. No obstante, cabe destacar que dicha muestra permitía la detección de $OR \geq 1.5$ con un poder estadístico superior al 80%. La replicación de nuestros resultados sería necesaria para confirmar las asociaciones establecidas.

Otro aspecto que cabría subrayar, en relación a los estudios I y II, es que los SNPs que se hallaron asociados a las variables de estudio en ambos estudios se localizaban en regiones intrónicas de las que no se ha descrito totalmente su significación funcional.

No obstante, dichas variantes podrían estar en desequilibrio de ligamiento con otras variantes funcionales o bien, podrían estar afectando áreas de *splicing*, tal y como ha sido descrito en otros casos de variabilidad intrónica (Baralle and Baralle, 2005).

En el caso específico del estudio I destacar que, a pesar de que se examinaron 14 SNPs pertenecientes a cinco genes diferentes, no se aplicó método alguno de ajuste para contrastes múltiples. Dada su naturaleza exploratoria, consideramos que, a pesar de poderse haber utilizado la corrección de Bonferroni, la aplicación de dicho método sería extremadamente restrictivo. Además, se realizaron análisis de haplotipos, una herramienta de elevado poder estadístico y genético, que confirmaron los resultados obtenidos en el análisis univariante.

Otra de las limitaciones del estudio I se relacionaría con el hecho de que no se utilizara un instrumento específico para la evaluación de la conducta suicida. Sin embargo, cabe destacar que este aspecto se intentó minimizar realizando una entrevista semiestructurada y recabando información detallada sobre los eventos suicidas del máximo de fuentes disponibles (historial clínico y entrevista a familiares o cuidadores, cuando fuera posible).

Ninguno de los pacientes reclutados en el estudio I murió a causa de suicidio hasta el momento del análisis de los datos, aspecto que podría representar una limitación si consideramos que el suicidio consumado representaría, indudablemente, el fenotipo más extremo de la conducta suicida. No obstante, creemos que el fenotipo estudiado

nos permite extraer conclusiones suficientemente válidas sobre el tema objeto de estudio.

En el caso del estudio II, cuando se llevó a cabo el método de Bonferroni, el resultado relativo al SNP rs334558 localizado en el gen GSK3 β no sobrevivió a la corrección. Sin embargo, cuando el análisis haplotípico se aplicó, los resultados obtenidos confirmaron la existencia de una asociación entre la presencia de dicho polimorfismo y los niveles de impulsividad-cognitiva.

A pesar de que el objetivo primario del estudio II era el estudio de la asociación entre el gen GSK3 β y la impulsividad-rasgo, otra limitación podría venir determinada por la ausencia de datos relativos a la impulsividad provenientes de una exploración neuropsicológica, lo que sin duda, habría reforzado los datos obtenidos mediante la administración de la escala BIS-11.

En el caso del estudio III, el diseño transversal del mismo nos impide establecer una relación clara de causa-efecto, así como la direccionalidad de la asociación.

Otra de las limitaciones del tercer estudio se relacionaría con el hecho de que gran parte de los pacientes reclutados, debido a la elevada complejidad de su curso, estaban polimedicados. Por lo tanto, no podemos descartar el impacto que la medicación podría estar ejerciendo sobre su nivel de funcionamiento.

Por último, y de manera similar a lo que sucedió en el estudio II, a pesar de que el estudio estaba diseñado para analizar la potencial asociación entre la impulsividad-rasgo y el funcionamiento en los pacientes bipolares, la evaluación de la impulsividad desde una perspectiva neuropsicológica habría enriquecido nuestros resultados.

6.3 LÍNEAS FUTURAS

El manejo y predicción de las complicaciones severas asociadas a la patología psiquiátrica y, en especial, de la conducta suicida, es uno de los retos más complicados ante los que los profesionales de la psiquiatría y de la psicología nos hallamos en la práctica clínica cotidiana. La naturaleza polimórfica y cambiante del trastorno bipolar hacen, si cabe, dicha tarea más ardua.

En el caso específico de la conducta suicida, su complejidad fenotípica y genotípica dificulta la obtención de resultados contundentes. En las últimas décadas, gracias a los avances tecnológicos, ha tenido lugar una oleada de investigaciones centradas en analizar el impacto de variantes genéticas asociadas a las consideradas tradicionalmente como bases neurobiológicas del trastorno bipolar y del suicidio, centrándose especialmente en sistemas de neurotransmisión vinculados a los fármacos tradicionalmente administrados para tratar los episodios depresivos. No obstante, en el futuro, sería recomendable ampliar el número de genes candidatos vinculados a mecanismos de acción u otros sistemas de neurotransmisión que van adquiriendo relevancia en la actualidad, como en el caso de la actividad glutamatérgica. En este sentido, cabe destacar los esperanzadores resultados

obtenidos con la ketamina, un potente antagonista selectivo no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) en el terreno del tratamiento de la depresión resistente y de la reducción de la ideación suicida (Naughton et al., 2013). El estudio de nuevos genes candidatos es esencial para avanzar en la investigación sobre las bases etiopatológicas de la conducta suicida, así como en el diseño de nuevos fármacos con propiedades antisuicidas.

En el caso del suicidio, también son necesarios más estudios longitudinales extensos que permitan establecer relaciones de causalidad válidas y la direccionalidad de las mismas, con el objetivo de elaborar algoritmos de intervención más efectivos. Este tipo de estudios, además, permitirían identificar tanto variables predictoras de la emergencia como de recaída. Sería también interesante valorar si existe un impacto diferencial entre los predictores más relacionados con la historia previa del paciente o aquellos que rodean al episodio índice, es decir, en el que emerge el comportamiento suicida.

Otro de los aspectos a optimizar se relacionaría con la homogeneización de criterios clasificatorios e inclusión de instrumentos válidos para la evaluación de la conducta suicida tanto en los ensayos clínicos como en estudios naturalísticos. En el campo de la suicidología, si revisamos la literatura previa, nos encontramos con que muchos de los estudios varían tanto en el sistema de clasificación empleado, así como en los instrumentos utilizados, aspecto que facilita la aparición de posibles sesgos derivados de los juicios u observaciones por parte de los evaluadores y disminuye la validez y capacidad de generalización de los resultados obtenidos. En este sentido, la escala

Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) (Posner et al., 2011) representaría una alternativa interesante dado que permite una evaluación tanto retrospectiva como prospectiva de la ideación y la conducta suicida, por separado, desde un punto de vista objetivo.

Finalmente, teniendo en cuenta el papel mediatizador que la impulsividad parece desarrollar en el curso y pronóstico del trastorno bipolar, sería interesante elaborar diseños paralelos a los descritos en la presente tesis pero que aportasen datos sobre dicha dimensión desde una aproximación neuropsicológica, lo que serviría para confirmar y reforzar los resultados obtenidos en esta tesis.

6.4 CONCLUSIONES

1. La variabilidad genética en los genes IMPA2 (rs669838) e INPP1 (rs4853694), pertenecientes ambos al ciclo de los fosfoinositoles, se asocia a un mayor riesgo de cometer un intento suicida en los pacientes bipolares.
2. Polimorfismos pertenecientes al gen GSK3 β (rs1732170 y rs11921360) se asocian a un riesgo incrementado de cometer una tentativa suicida en el trastorno bipolar.
3. En el caso del trastorno bipolar, la presencia de determinados polimorfismos genéticos en el gen GSK3 β (rs1732170 y rs334558) se asociaría a niveles significativamente incrementados de impulsividad cognitiva-atencional.
4. El polimorfismo rs1732170 perteneciente al gen GSK3 β se asocia tanto a un mayor riesgo de conducta suicida, como a mayores niveles de impulsividad en el caso de pacientes bipolares.
5. Los niveles elevados de impulsividad, del mismo modo que la sintomatología depresiva y el número de hospitalizaciones previas, se asocian a un mayor deterioro funcional global en el caso del trastorno bipolar.
6. Los niveles incrementados de impulsividad podrían ser útiles como predictores de un mayor deterioro funcional, especialmente, en los subdominios de

funcionamiento cognitivo, finanzas y en la autonomía de los pacientes bipolares.

6.5 CONSIDERACIONES FINALES

- Aparte de su implicación en la patofisiología del trastorno bipolar y en la respuesta al litio, las vías de los fosoinositoles y de la Wnt/ β -catenina podrían desempeñar un rol en la emergencia de la conducta suicida en dicho grupo de pacientes y, en el caso específico de esta última vía, también en la presencia de niveles elevados de impulsividad.
- Nuestros resultados podrían proveer una potencial explicación sobre las propiedades antisuicidas que se han atribuido al tratamiento con litio, así como a los mecanismos subyacentes mediante los cuales ejerce sus propiedades protectoras ante la conducta suicida.
- Dado que el litio inhibe la enzima GSK3 β y ésta, a su vez, modula la función serotoninérgica y dopaminérgica, el descubrimiento de la asociación entre el gen GSK3 β e impulsividad podría indicar que la acción antisuicida de dicho fármaco podría deberse, al menos en parte, a la reducción de la impulsividad inducida por el mencionado eutimizante.

- Estos hallazgos podrían representar el inicio de nuevas vías de investigación sobre los mecanismos moleculares responsables de la acción antisuicida atribuida al tratamiento con litio.
- En el caso del trastorno bipolar, la variabilidad genética asociada al gen GSK3 β podría ser considerado como un marcador biológico de un peor pronóstico, dada su vinculación a una mayor vulnerabilidad la conducta suicida y a mayores niveles de impulsividad, los cuales, a su vez, han demostrado asociarse a un mayor riesgo de deterioro funcional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abreu,L.N., Lafer,B., Baca-Garcia,E. and Oquendo,M.A., 2009. Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician. *Rev Bras Psiquiatr.* 31, 271-280.
- Agren,H., 1980. Symptom patterns in unipolar and bipolar depression correlating with monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid: I. General patterns. *Psychiatry Res.* 3, 211-223.
- Ahrens,B. and Muller-Oerlinghausen,B., 2001. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry.* 34, 132-136.
- Altamura,A.C., Dell'osso,B., Berlin,H.A., Buoli,M., Bassetti,R. and Mundo,E., 2010. Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 260, 385-391.
- Altshuler,L.L., Post,R.M., Black,D.O., Keck,P.E., Jr., Nolen,W.A., Frye,M.A., Suppes,T., Grunze,H., Kupka,R.W., Leverich,G.S., McElroy,S.L., Walden,J. and Mintz,J., 2006. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry.* 67, 1551-1560.
- Angst,F., Stassen,H.H., Clayton,P.J. and Angst,J., 2002. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord.* 68, 167-181.
- Anguelova,M., Benkelfat,C. and Turecki,G., 2003. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatry.* 8, 646-653.
- Antypa,N., Antonioli,M. and Serretti,A., 2013. Clinical, psychological and environmental predictors of prospective suicide events in patients with Bipolar Disorder. *J Psychiatr Res.* 47, 1800-1808.
- Azorin,J.M., Kaladjian,A., Adida,M., Hantouche,E., Hameg,A., Lancrenon,S. and Akiskal,H.S., 2009. Risk factors associated with lifetime suicide attempts in bipolar I patients: findings from a French National Cohort. *Compr Psychiatry.* 50, 115-120.

- Badenhop,R.F., Moses,M.J., Scimone,A., Mitchell,P.B., Ewen-White,K.R., Rosso,A., Donald,J.A., Adams,L.J. and Schofield,P.R., 2002. A genome screen of 13 bipolar affective disorder pedigrees provides evidence for susceptibility loci on chromosome 3 as well as chromosomes 9, 13 and 19. *Mol Psychiatry*. 7, 851-859.
- Baldassano,C.F., 2006. Illness course, comorbidity, gender, and suicidality in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 67 Suppl 11, 8-11.
- Baldessarini,R.J., Pompili,M. and Tondo,L., 2006a. Suicide in bipolar disorder: risks and management. *CNS Spectr*. 11, 465-471.
- Baldessarini,R.J., Tondo,L., Davis,P., Pompili,M., Goodwin,F.K. and Hennen,J., 2006b. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord*. 8, 625-639.
- Baralle,D. and Baralle,M., 2005. Splicing in action: assessing disease causing sequence changes. *J Med Genet*. 42, 737-748.
- Barnett,J.H. and Smoller,J.W., 2009. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*. 164, 331-343.
- Beck,A.T., Steer,R.A. and Ranieri,W.F., 1988. Scale for Suicide Ideation: psychometric properties of a self-report version. *J Clin Psychol*. 44, 499-505.
- Bellino,S., Paradiso,E. and Bogetto,F., 2008. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for borderline personality disorder. *CNS Drugs*. 22, 671-692.
- Bellivier,F., Yon,L., Luquiens,A., Azorin,J.M., Bertsch,J., Gerard,S., Reed,C. and Lukasiewicz,M., 2011. Suicidal attempts in bipolar disorder: results from an observational study (EMBLEM). *Bipolar Disord*. 13, 377-386.
- Bezchlibnyk,Y. and Young,L.T., 2002. The neurobiology of bipolar disorder: focus on signal transduction pathways and the regulation of gene expression. *Can J Psychiatry*. 47, 135-148.
- Bienvenu,O.J., Davydow,D.S. and Kendler,K.S., 2011. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med*. 41, 33-40.

- Blond, B.N., Fredericks, C.A. and Blumberg, H.P., 2012. Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function, and connectivity in an amygdala-anterior paralimbic neural system. *Bipolar Disord.* 14, 340-355.
- Bobes, J., Garcia-Portilla, M.P., Bascaran, M.T., Saiz, P.A. and Bousoño, M., 2002. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica Barcelona.
- Bonnin, C.M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sánchez-Moreno, J. and Vieta, E., 2010. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord.* 121, 156-160.
- Bonnin, C.M., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Sole, B., Reinares, M., Rosa, A.R., Goikolea, J.M., Benabarre, A., yuso-Mateos, J.L., Ferrer, M., Vieta, E. and Torrent, C., 2012. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord.* 136, 650-659.
- Brent, D.A., Oquendo, M., Birmaher, B., Greenhill, L., Kolko, D., Stanley, B., Zelazny, J., Brodsky, B., Bridge, J., Ellis, S., Salazar, J.O. and Mann, J.J., 2002. Familial pathways to early-onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters. *Arch Gen Psychiatry.* 59, 801-807.
- Bunney, W.E., Jr. and Fawcett, J.A., 1965. POSSIBILITY OF A BIOCHEMICAL TEST FOR SUICIDAL POTENTIAL: AN ANALYSIS OF ENDOCRINE FINDINGS PRIOR TO THREE SUICIDES. *Arch Gen Psychiatry.* 13, 232-239.
- Cassidy, F., 2011. Risk factors of attempted suicide in bipolar disorder. *Suicide Life Threat Behav.* 41, 6-11.
- Chatzittofis, A., Nordstrom, P., Hellstrom, C., Arver, S., Asberg, M. and Jokinen, J., 2013. CSF 5-HIAA, cortisol and DHEAS levels in suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol.* 23, 1280-1287.
- Chaudhury, S.R., Grunebaum, M.F., Galfalvy, H.C., Burke, A.K., Sher, L., Parsey, R.V., Everett, B., Mann, J.J. and Oquendo, M.A., 2007. Does first episode polarity predict risk for suicide attempt in bipolar disorder? *J Affect Disord.* 104, 245-250.
- Christenson, G.A., Popkin, M.K., Mackenzie, T.B. and Realmuto, G.M., 1991. Lithium treatment of chronic hair pulling. *J Clin Psychiatry.* 52, 116-120.

- Christodoulou,T., Lewis,M., Ploubidis,G.B. and Frangou,S., 2006. The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 21, 270-273.
- Cipriani,A., Hawton,K., Stockton,S. and Geddes,J.R., 2013. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 346, f3646.
- Cipriani,A., Pretty,H., Hawton,K. and Geddes,J.R., 2005. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 162, 1805-1819.
- Coccaro,E.F., Bergeman,C.S. and McClearn,G.E., 1993. Heritability of irritable impulsiveness: a study of twins reared together and apart. *Psychiatry Res*. 48, 229-242.
- Colom,F., Vieta,E., Daban,C., Pacchiarotti,I. and Sanchez-Moreno,J., 2006. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 93, 13-17.
- Colom,F., Vieta,E., Martinez-Aran,A., Garcia-Garcia,M., Reinares,M., Torrent,C., Goikolea,J.M., Banus,S. and Salamero,M., 2002. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med Clin (Barc)*. 119, 366-371.
- Correa,H., Campi-Azevedo,A.C., De,M.L., Boson,W., Viana,M.M., Guimaraes,M.M., Costa,E., Miranda,D.M. and Romano-Silva,M.A., 2004. Familial suicide behaviour: association with probands suicide attempt characteristics and 5-HTTLPR polymorphism. *Acta Psychiatr Scand*. 110, 459-464.
- Coryell,W. and Schlessner,M., 2001. The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am J Psychiatry*. 158, 748-753.
- Cruz,N., Vieta,E., Comes,M., Haro,J.M., Reed,C. and Bertsch,J., 2008. Rapid-cycling bipolar I disorder: course and treatment outcome of a large sample across Europe. *J Psychiatr Res*. 42, 1068-1075.
- Daban,C., Colom,F., Sanchez-Moreno,J., Garcia-Amador,M. and Vieta,E., 2006. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 47, 433-437.

- Dalton,E.J., Cate-Carter,T.D., Mundo,E., Parikh,S.V. and Kennedy,J.L., 2003. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord.* 5, 58-61.
- Dervic,K., Carballo,J.J., Baca-Garcia,E., Galfalvy,H.C., Mann,J.J., Brent,D.A. and Oquendo,M.A., 2011. Moral or religious objections to suicide may protect against suicidal behavior in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 72, 1390-1396.
- Dervic,K., Oquendo,M.A., Grunebaum,M.F., Ellis,S., Burke,A.K. and Mann,J.J., 2004. Religious affiliation and suicide attempt. *Am J Psychiatry.* 161, 2303-2308.
- Dickerson,F., Boronow,J.J., Stallings,C., Origoni,A.E., Cole,S.K. and Yolken,R.H., 2004. Cognitive functioning in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Psychiatry Res.* 129, 45-53.
- Dimitrova,A., Milanova,V., Krastev,S., Nikolov,I., Toncheva,D., Owen,M.J. and Kirov,G., 2005. Association study of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) polymorphisms with bipolar affective disorder and response to lithium treatment. *Pharmacogenomics J.* 5, 35-41.
- Dorrego,M.F., Canevaro,L., Kuzis,G., Sabe,L. and Starkstein,S.E., 2002. A randomized, double-blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 14, 289-295.
- Ekinci,O., Albayrak,Y., Ekinci,A.E. and Caykoylu,A., 2011. Relationship of trait impulsivity with clinical presentation in euthymic bipolar disorder patients. *Psychiatry Res.* 190, 259-264.
- Engstrom,C., Brandstrom,S., Sigvardsson,S., Cloninger,C.R. and Nylander,P.O., 2004. Bipolar disorder. III: Harm avoidance a risk factor for suicide attempts. *Bipolar Disord.* 6, 130-138.
- Finseth,P.I., Morken,G., Andreassen,O.A., Malt,U.F. and Vaaler,A.E., 2012. Risk factors related to lifetime suicide attempts in acutely admitted bipolar disorder inpatients. *Bipolar Disord.* 14, 727-734.
- Garcia-Amador,M., Colom,F., Valenti,M., Horga,G. and Vieta,E., 2009. Suicide risk in rapid cycling bipolar patients. *J Affect Disord.* 117, 74-78.

- Garno,J.L., Goldberg,J.F., Ramirez,P.M. and Ritzler,B.A., 2005. Bipolar disorder with comorbid cluster B personality disorder features: impact on suicidality. *J Clin Psychiatry*. 66, 339-345.
- Gitlin,M.J., Mintz,J., Sokolski,K., Hammen,C. and Altshuler,L.L., 2011. Subsyndromal depressive symptoms after symptomatic recovery from mania are associated with delayed functional recovery. *J Clin Psychiatry*. 72, 692-697.
- Gonda,X., Pompili,M., Serafini,G., Montebovi,F., Campi,S., Dome,P., Duleba,T., Girardi,P. and Rihmer,Z., 2012. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *J Affect Disord*. 143, 16-26.
- Gonzalez-Pinto,A., Aldama,A., Gonzalez,C., Mosquera,F., Arrasate,M. and Vieta,E., 2007. Predictors of suicide in first-episode affective and nonaffective psychotic inpatients: five-year follow-up of patients from a catchment area in Vitoria, Spain. *J Clin Psychiatry*. 68, 242-247.
- Gonzalez-Pinto,A., Mosquera,F., Alonso,M., Lopez,P., Ramirez,F., Vieta,E. and Baldessarini,R.J., 2006. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord*. 8, 618-624.
- Goodwin,F.K. and Jamison,K.R., 1990. *Manic-Depressive Illness* Oxford University Press, New York.
- Goodwin,F.K. and Jamison,K.R., 2007. *Manic-Depressive Illness (Second edition)* Oxford University Press, New York.
- Goodwin,F.K. and Lieberman,D.Z., 2010. Clinical features and subtypes of bipolar disorder. In: Yatham L.N. and Maj M. (Eds.), *Bipolar Disorder: Clinical and Neurobiological Foundations*, Wiley-Blackwell, pp. 8-16.
- Gould,T.D. and Manji,H.K., 2005. Glycogen synthase kinase-3: a putative molecular target for lithium mimetic drugs. *Neuropsychopharmacology*. 30, 1223-1237.
- Gutierrez-Rojas,L., Gurpegui,M., yuso-Mateos,J.L., Gutierrez-Ariza,J.A., Ruiz-Veguilla,M. and Jurado,D., 2008. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. *Bipolar Disord*. 10, 625-634.
- Gutierrez-Rojas,L., Jurado,D. and Gurpegui,M., 2011. Factors associated with work, social life and family life disability in bipolar disorder patients. *Psychiatry Res*. 186, 254-260.

- Hall,R.C., 1995. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics*. 36, 267-275.
- Hamilton,M., 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 23, 56-62.
- Harkavy-Friedman,J.M., Keilp,J.G., Grunebaum,M.F., Sher,L., Printz,D., Burke,A.K., Mann,J.J. and Oquendo,M., 2006. Are BPI and BPII suicide attempters distinct neuropsychologically? *J Affect Disord*. 94, 255-259.
- Hawton,K., Sutton,L., Haw,C., Sinclair,J. and Harriss,L., 2005. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J Clin Psychiatry*. 66, 693-704.
- Hess,J.L. and Glatt,S.J., 2014. How might ZNF804A variants influence risk for schizophrenia and bipolar disorder? A literature review, synthesis, and bioinformatic analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 165, 28-40.
- Hiroi,N., Wong,M.L., Licinio,J., Park,C., Young,M., Gold,P.W., Chrousos,G.P. and Bornstein,S.R., 2001. Expression of corticotropin releasing hormone receptors type I and type II mRNA in suicide victims and controls. *Mol Psychiatry*. 6, 540-546.
- Hoang,U., Stewart,R. and Goldacre,M.J., 2011. Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. *BMJ*. 343, d5422.
- Hollander,E., Pallanti,S., Allen,A., Sood,E. and Baldini,R.N., 2005. Does sustained-release lithium reduce impulsive gambling and affective instability versus placebo in pathological gamblers with bipolar spectrum disorders? *Am J Psychiatry*. 162, 137-145.
- Huxley,N. and Baldessarini,R.J., 2007. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 9, 183-196.
- Jimenez,E., Arias,B., Mitjans,M., Goikolea,J.M., Roda,E., Saiz,P.A., Garcia-Portilla,M.P., Buron,P., Bobes,J., Oquendo,M.A., Vieta,E. and Benabarre,A., 2013. Genetic variability at IMPA2, INPP1 and GSK3beta increases the risk of suicidal behavior in bipolar patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 23, 1452-1462.

- Joep, R.S., 2011. Glycogen synthase kinase-3 in the etiology and treatment of mood disorders. *Front Mol Neurosci.* 4, 16.
- Judd, L.L. and Akiskal, H.S., 2003. 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.* 73, 123-131.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Endicott, J., Leon, A.C., Solomon, D.A., Coryell, W., Maser, J.D. and Keller, M.B., 2005. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry.* 62, 1322-1330.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D.A., Leon, A.C., Rice, J.A. and Keller, M.B., 2002. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 59, 530-537.
- Kalkman, H.O., 2011. Circumstantial evidence for a role of glutamine-synthetase in suicide. *Med Hypotheses.* 76, 905-907.
- Kamali, M., Saunders, E.F., Prossin, A.R., Brucksch, C.B., Harrington, G.J., Langenecker, S.A. and McInnis, M.G., 2012. Associations between suicide attempts and elevated bedtime salivary cortisol levels in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 136, 350-358.
- Karege, F., Perroud, N., Burkhardt, S., Schwald, M., Ballmann, E., La, H.R. and Malafosse, A., 2007. Alteration in kinase activity but not in protein levels of protein kinase B and glycogen synthase kinase-3beta in ventral prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Biol Psychiatry.* 61, 240-245.
- Karege, F., Vaudan, G., Schwald, M., Perroud, N. and La, H.R., 2005. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res.* 136, 29-37.
- Kenna, G.A., Roder-Hanna, N., Leggio, L., Zywiak, W.H., Clifford, J., Edwards, S., Kenna, J.A., Shoaff, J. and Swift, R.M., 2012. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and pharmacotherapy. *Pharmgenomics Pers Med.* 5, 19-35.
- Ketter, T.A., 2010. Strategies for monitoring outcomes in patients with bipolar disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 12, 10-16.

- Kim,C.D., Seguin,M., Therrien,N., Riopel,G., Chawky,N., Lesage,A.D. and Turecki,G., 2005. Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population. *Am J Psychiatry*. 162, 1017-1019.
- Kim,S., Choi,K.H., Baykiz,A.F. and Gershenfeld,H.K., 2007. Suicide candidate genes associated with bipolar disorder and schizophrenia: an exploratory gene expression profiling analysis of post-mortem prefrontal cortex. *BMC Genomics*. 8, 413.
- Klempan,T.A., Sequeira,A., Canetti,L., Lalovic,A., Ernst,C., Ffrench-Mullen,J. and Turecki,G., 2009. Altered expression of genes involved in ATP biosynthesis and GABAergic neurotransmission in the ventral prefrontal cortex of suicides with and without major depression. *Mol Psychiatry*. 14, 175-189.
- Kovacsics,C.E., Gottesman,I.I. and Gould,T.D., 2009. Lithium's antisuicidal efficacy: elucidation of neurobiological targets using endophenotype strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 49, 175-198.
- Laursen,T.M., Munk-Olsen,T., Nordentoft,M. and Mortensen,P.B., 2007. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 68, 899-907.
- Lenox,R.H. and Wang,L., 2003. Molecular basis of lithium action: integration of lithium-responsive signaling and gene expression networks. *Mol Psychiatry*. 8, 135-144.
- Lett,T.A., Zai,C.C., Tiwari,A.K., Shaikh,S.A., Likhodi,O., Kennedy,J.L. and Muller,D.J., 2011. ANK3, CACNA1C and ZNF804A gene variants in bipolar disorders and psychosis subphenotype. *World J Biol Psychiatry*. 12, 392-397.
- Leverich,G.S., Altshuler,L.L., Frye,M.A., Suppes,T., Keck,P.E., Jr., McElroy,S.L., Denicoff,K.D., Obrocea,G., Nolen,W.A., Kupka,R., Walden,J., Grunze,H., Perez,S., Luckenbaugh,D.A. and Post,R.M., 2003. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry*. 64, 506-515.
- Li,D. and He,L., 2007. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Mol Psychiatry*. 12, 47-54.

- Lin,P.Y. and Tsai,G., 2004. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 55, 1023-1030.
- Lohoff,F.W. and Berridge,C.W., 2010. Genetics of bipolar disorder. In: Yatham L.N. and Maj M. (Eds.), *Bipolar Disorder*, Wiley-Blackwell, pp. 110-123.
- Lopez,P., Mosquera,F., De,L.J., Gutierrez,M., Ezcurra,J., Ramirez,F. and Gonzalez-Pinto,A., 2001. Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 62, 963-966.
- Mahon,K., Burdick,K.E., Wu,J., Ardekani,B.A. and Szeszko,P.R., 2012. Relationship between suicidality and impulsivity in bipolar I disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord*. 14, 80-89.
- Malloy-Diniz,L.F., Neves,F.S., Abrantes,S.S., Fuentes,D. and Correa,H., 2009. Suicide behavior and neuropsychological assessment of type I bipolar patients. *J Affect Disord*. 112, 231-236.
- Malloy-Diniz,L.F., Neves,F.S., de Moraes,P.H., De Marco,L.A., Romano-Silva,M.A., Krebs,M.O. and Correa,H., 2011. The 5-HTTLPR polymorphism, impulsivity and suicide behavior in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord*. 133, 221-226.
- Mann,J.J., Arango,V.A., Avenevoli,S., Brent,D.A., Champagne,F.A., Clayton,P., Currier,D., Dougherty,D.M., Haghghi,F., Hodge,S.E., Kleinman,J., Lehner,T., McMahon,F., Moscicki,E.K., Oquendo,M.A., Pandey,G.N., Pearson,J., Stanley,B., Terwilliger,J. and Wenzel,A., 2009. Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior. *Biol Psychiatry*. 65, 556-563.
- Martinez-Aran,A., Vieta,E., Colom,F., Torrent,C., Sanchez-Moreno,J., Reinares,M., Benabarre,A., Goikolea,J.M., Brugue,E., Daban,C. and Salamero,M., 2004a. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*. 6, 224-232.
- Martinez-Aran,A., Vieta,E., Reinares,M., Colom,F., Torrent,C., Sanchez-Moreno,J., Benabarre,A., Goikolea,J.M., Comes,M. and Salamero,M., 2004b. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 161, 262-270.
- Martinez-Aran,A., Vieta,E., Torrent,C., Sanchez-Moreno,J., Goikolea,J.M., Salamero,M., Malhi,G.S., Gonzalez-Pinto,A., Daban,C., varez-Grandi,S., Fountoulakis,K., Kaprinis,G., Tabares-Seisdedos,R. and Ayuso-Mateos,J.L., 2007. Functional

outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 9, 103-113.

Mathews,D.C., Richards,E.M., Niciu,M.J., Ionescu,D.F., Rasimas,J.J. and Zarate,C.A., Jr., 2013. NEUROBIOLOGICAL ASPECTS OF SUICIDE AND SUICIDE ATTEMPTS IN BIPOLAR DISORDER. *Transl Neurosci.* 4.

McGuffin,P., Perroud,N., Uher,R., Butler,A., Aitchison,K.J., Craig,I., Lewis,C. and Farmer,A., 2010. The genetics of affective disorder and suicide. *Eur Psychiatry.* 25, 275-277.

Merikangas,K.R., Jin,R., He,J.P., Kessler,R.C., Lee,S., Sampson,N.A., Viana,M.C., Andrade,L.H., Hu,C., Karam,E.G., Ladea,M., Medina-Mora,M.E., Ono,Y., Posada-Villa,J., Sagar,R., Wells,J.E. and Zarkov,Z., 2011. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 68, 241-251.

Michelon,L., Meira-Lima,I., Cordeiro,Q., Miguita,K., Breen,G., Collier,D. and Vallada,H., 2006. Association study of the INPP1, 5HTT, BDNF, AP-2beta and GSK-3beta GENE variants and retrospectively scored response to lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 403, 288-293.

Muller-Oerlinghausen,B., 2001. Arguments for the specificity of the antisuicidal effect of lithium. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 251 Suppl 2, II72-II75.

Muller-Oerlinghausen,B., Berghofer,A. and Bauer,M., 2002. Bipolar disorder. *Lancet.* 359, 241-247.

Naughton,M., Clarke,G., OF,O.L., Cryan,J.F. and Dinan,T.G., 2013. A review of ketamine in affective disorders: Current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. *J Affect Disord.*

Neves,F.S., Malloy-Diniz,L.F. and Correa,H., 2009. Suicidal behavior in bipolar disorder: what is the influence of psychiatric comorbidities? *J Clin Psychiatry.* 70, 13-18.

Neves,F.S., Malloy-Diniz,L.F., Romano-Silva,M.A., Aguiar,G.C., de Matos,L.O. and Correa,H., 2010. Is the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) a potential marker for suicidal behavior in bipolar disorder patients? *J Affect Disord.* 125, 98-102.

- Neves,F.S., Silveira,G., Romano-Silva,M.A., Malloy-Diniz,L., Ferreira,A.A., De,M.L. and Correa,H., 2008. Is the 5-HTTLPR polymorphism associated with bipolar disorder or with suicidal behavior of bipolar disorder patients? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 147B, 114-116.
- Nivoli,A.M., Pacchiarotti,I., Rosa,A.R., Popovic,D., Murru,A., Valenti,M., Bonnin,C.M., Grande,I., Sanchez-Moreno,J., Vieta,E. and Colom,F., 2011. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord.* 133, 443-449.
- Nordentoft,M., Mortensen,P.B. and Pedersen,C.B., 2011. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 68, 1058-1064.
- Ohnishi,T., Yamada,K., Ohba,H., Iwayama,Y., Toyota,T., Hattori,E., Inada,T., Kunugi,H., Tatsumi,M., Ozaki,N., Iwata,N., Sakamoto,K., Iijima,Y., Iwata,Y., Tsuchiya,K.J., Sugihara,G., Nanko,S., Osumi,N., tera-Wadleigh,S.D., Kato,T. and Yoshikawa,T., 2007. A promoter haplotype of the inositol monophosphatase 2 gene (IMPA2) at 18p11.2 confers a possible risk for bipolar disorder by enhancing transcription. *Neuropsychopharmacology.* 32, 1727-1737.
- Oquendo,M.A., Galfalvy,H., Russo,S., Ellis,S.P., Grunebaum,M.F., Burke,A. and Mann,J.J., 2004. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 161, 1433-1441.
- Oquendo,M.A., Waternaux,C., Brodsky,B., Parsons,B., Haas,G.L., Malone,K.M. and Mann,J.J., 2000. Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord.* 59, 107-117.
- Osby,U., Brandt,L., Correia,N., Ekbom,A. and Sparen,P., 2001. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry.* 58, 844-850.
- Pacchiarotti,I., Mazzarini,L., Kotzalidis,G.D., Valenti,M., Nivoli,A.M., Sani,G., Torrent,C., Murru,A., Sanchez-Moreno,J., Patrizi,B., Girardi,P., Vieta,E. and Colom,F., 2011a. Mania and depression. Mixed, not stirred. *J Affect Disord.* doi:10.1016/j.jad.2011.03.037.
- Pacchiarotti,I., Valenti,M., Colom,F., Rosa,A.R., Nivoli,A.M., Murru,A., Sanchez-Moreno,J. and Vieta,E., 2011b. Differential outcome of bipolar patients receiving antidepressant monotherapy versus combination with an antimanic drug. *J Affect Disord.* 129, 321-326.

- Pacheco,M.A., Stockmeier,C., Meltzer,H.Y., Overholser,J.C., Dilley,G.E. and Jope,R.S., 1996. Alterations in phosphoinositide signaling and G-protein levels in depressed suicide brain. *Brain Res.* 723, 37-45.
- Pandey,G.N., 2011. NEUROBIOLOGY OF ADULT AND TEENAGE SUICIDE. *Asian J Psychiatr.* 4, 2-13.
- Pandey,G.N., 2013. Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disord.* 15, 524-541.
- Pandey,G.N. and Dwivedi,Y., 2010. What can post-mortem studies tell us about the pathoetiology of suicide? *Future Neurol.* 5, 701-720.
- Pandey,G.N., Dwivedi,Y., Rizavi,H.S., Ren,X., Pandey,S.C., Pesold,C., Roberts,R.C., Conley,R.R. and Tamminga,C.A., 2002. Higher expression of serotonin 5-HT(2A) receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. *Am J Psychiatry.* 159, 419-429.
- Papolos,D., Hennen,J. and Cockerham,M.S., 2005. Factors associated with parent-reported suicide threats by children and adolescents with community-diagnosed bipolar disorder. *J Affect Disord.* 86, 267-275.
- Patton,J.H., Stanford,M.S. and Barratt,E.S., 1995. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol.* 51, 768-774.
- Pedersen,N.L., Plomin,R., McClearn,G.E. and Friberg,L., 1988. Neuroticism, extraversion, and related traits in adult twins reared apart and reared together. *J Pers Soc Psychol.* 55, 950-957.
- Perlis,R.H., Miyahara,S., Marangell,L.B., Wisniewski,S.R., Ostacher,M., Delbello,M.P., Bowden,C.L., Sachs,G.S. and Nierenberg,A.A., 2004. 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.* 55, 875-881.
- Pompili,M., Rihmer,Z., Akiskal,H.S., Innamorati,M., Iliceto,P., Akiskal,K.K., Lester,D., Narciso,V., Ferracuti,S., Tatarelli,R., De,P.E. and Girardi,P., 2008. Temperament and personality dimensions in suicidal and nonsuicidal psychiatric inpatients. *Psychopathology.* 41, 313-321.

- Pompili,M., Rihmer,Z., Innamorati,M., Lester,D., Girardi,P. and Tatarelli,R., 2009. Assessment and treatment of suicide risk in bipolar disorders. *Expert Rev Neurother.* 9, 109-136.
- Posner,K., Brown,G.K., Stanley,B., Brent,D.A., Yershova,K.V., Oquendo,M.A., Currier,G.W., Melvin,G.A., Greenhill,L., Shen,S. and Mann,J.J., 2011. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry.* 168, 1266-1277.
- Post,R.M. and Kauer,S.M., 2010. An Introduction to the neurobiology of bipolar illness onset, recurrence and progression. In: Yatham L.N. and Maj M. (Eds.), *Bipolar Disorder: Clinical and Neurobiological Foundations*, Wiley-Blackwell, pp. 96-109.
- Qin,P. and Mortensen,P.B., 2003. The impact of parental status on the risk of completed suicide. *Arch Gen Psychiatry.* 60, 797-802.
- R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* 2008. Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing.
Ref Type: Computer Program
- Ramos-Brieva,J.A. and Cordero,V.A., 1986. [Validation of the Castillian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 14, 324-334.
- Ramsey,C.M., Spira,A.P., Mojtabai,R., Eaton,W.W., Roth,K. and Lee,H.B., 2013. Lifetime manic spectrum episodes and all-cause mortality: 26-year follow-up of the NIMH epidemiologic catchment area study. *J Affect Disord.* 151, 337-342.
- Rihmer,A., Rozsa,S., Rihmer,Z., Gonda,X., Akiskal,K.K. and Akiskal,H.S., 2009. Affective temperaments, as measured by TEMPS-A, among nonviolent suicide attempters. *J Affect Disord.* 116, 18-22.
- Rihmer,Z., 2007. Suicide risk in mood disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 20, 17-22.
- Rihmer,Z. and Fawcett,J., 2010. Suicide and Bipolar Disorder. In: Yatham L.N. and Maj M. (Eds.), *Bipolar Disorder: Clinical and Neurobiological Foundations.*, Wiley-Blackwell, pp. 62-68.

- Rihmer,Z. and Gonda,X., 2012. The effect of pharmacotherapy on suicide rates in bipolar patients. *CNS Neurosci Ther.* 18, 238-242.
- Rihmer,Z. and Pestalicy,P., 1999. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am.* 22, 667-673.
- Romero,S., Colom,F., Iosif,A.M., Cruz,N., Pacchiarotti,I., Sanchez-Moreno,J. and Vieta,E., 2007. Relevance of family history of suicide in the long-term outcome of bipolar disorders. *J Clin Psychiatry.* 68, 1517-1521.
- Rosa,A., Vilas-Fatjó,M., Gutierrez,B., Arias,B. and Fañanas,L., 2010. Genética. In: Vallejo Ruiloba J. (Ed.), *Tratado de Psiquiatría. Volumen I., Vol. I: Ars Medica,* Barcelona, pp. 183-218.
- Rosa,A.R., Franco,C., Martinez-Aran,A., Sanchez-Moreno,J., Salamero,M., Valenti,M., Tabares-Seisdedos,R., Gonzalez-Pinto,A., Kapczinski,F. and Vieta,E., 2008. Functional impairment and previous suicide attempts in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica.* 20, 300-306.
- Rosa,A.R., Reinares,M., Franco,C., Comes,M., Torrent,C., Sanchez-Moreno,J., Martinez-Aran,A., Salamero,M., Kapczinski,F. and Vieta,E., 2009. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord.* 11, 401-409.
- Rosa,A.R., Sanchez-Moreno,J., Martinez-Aran,A., Salamero,M., Torrent,C., Reinares,M., Comes,M., Colom,F., Van,R.W., yuso-Mateos,J.L., Kapczinski,F. and Vieta,E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 3, 5.
- Rowe,M.K., Wiest,C. and Chuang,D.M., 2007. GSK-3 is a viable potential target for therapeutic intervention in bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 31, 920-931.
- Roy-Byrne,P.P., Post,R.M., Hambrick,D.D., Leverich,G.S. and Rosoff,A.S., 1988. Suicide and course of illness in major affective disorder. *J Affect Disord.* 15, 1-8.
- Ryu,V., Jon,D.I., Cho,H.S., Kim,S.J., Lee,E., Kim,E.J. and Seok,J.H., 2010. Initial depressive episodes affect the risk of suicide attempts in Korean patients with bipolar disorder. *Yonsei Med J.* 51, 641-647.

- Sanchez-Gistau,V., Colom,F., Mane,A., Romero,S., Sugranyes,G. and Vieta,E., 2009. Atypical depression is associated with suicide attempt in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 120, 30-36.
- Seifuddin,F., Mahon,P.B., Judy,J., Pirooznia,M., Jancic,D., Taylor,J., Goes,F.S., Potash,J.B. and Zandi,P.P., 2012. Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 159B, 508-518.
- Sequeira,A., Mamdani,F., Ernst,C., Vawter,M.P., Bunney,W.E., Lebel,V., Rehal,S., Klempan,T., Gratton,A., Benkelfat,C., Rouleau,G.A., Mechawar,N. and Turecki,G., 2009. Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression. *PLoS ONE.* 4, e6585.
- Serafini,G., Pompili,M., Innamorati,M., Fusar-Poli,P., Akiskal,H.S., Rihmer,Z., Lester,D., Romano,A., De,O., I, Strusi,L., Ferracuti,S., Girardi,P. and Tatarelli,R., 2011. Affective temperamental profiles are associated with white matter hyperintensity and suicidal risk in patients with mood disorders. *J Affect Disord.* 129, 47-55.
- Serretti,A. and Drago,A., 2010. Pharmacogenetics of lithium long-term treatment: focus on initiation and adaptation mechanisms. *Neuropsychobiology.* 62, 61-71.
- Serretti,A., Drago,A. and De,R.D., 2009. Lithium pharmacodynamics and pharmacogenetics: focus on inositol mono phosphatase (IMPase), inositol poliphosphatase (IPPase) and glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3 beta). *Curr Med Chem.* 16, 1917-1948.
- Sjoholt,G., Ebstein,R.P., Lie,R.T., Berle,J.O., Mallet,J., Deleuze,J.F., Levinson,D.F., Laurent,C., Mujahed,M., Bannoura,I., Murad,I., Molven,A. and Steen,V.M., 2004. Examination of IMPA1 and IMPA2 genes in manic-depressive patients: association between IMPA2 promoter polymorphisms and bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 9, 621-629.
- Slama,F., Bellivier,F., Henry,C., Rouseva,A., Etain,B., Rouillon,F. and Leboyer,M., 2004. Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical subgroup. *J Clin Psychiatry.* 65, 1035-1039.
- Soeiro-de-Souza,M.G., Dias,V.V., Figueira,M.L., Forlenza,O.V., Gattaz,W.F., Zarate,C.A., Jr. and Hado-Vieira,R., 2012a. Translating neurotrophic and cellular plasticity: from pathophysiology to improved therapeutics for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 126, 332-341.

- Soeiro-de-Souza,M.G., Dias,V.V., Figueira,M.L., Forlenza,O.V., Gattaz,W.F., Zarate,C.A., Jr. and Hado-Vieira,R., 2012b. Translating neurotrophic and cellular plasticity: from pathophysiology to improved therapeutics for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 126, 332-341.
- Steen,V.M., Lovlie,R., Osher,Y., Belmaker,R.H., Berle,J.O. and Gulbrandsen,A.K., 1998. The polymorphic inositol polyphosphate 1-phosphatase gene as a candidate for pharmacogenetic prediction of lithium-responsive manic-depressive illness. *Pharmacogenetics.* 8, 259-268.
- Swann,A.C., Bjork,J.M., Moeller,F.G. and Dougherty,D.M., 2002a. Two models of impulsivity: relationship to personality traits and psychopathology. *Biol Psychiatry.* 51, 988-994.
- Swann,A.C., Bowden,C.L., Calabrese,J.R., Dilsaver,S.C. and Morris,D.D., 2002b. Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania. *Neuropsychopharmacology.* 26, 530-536.
- Swann,A.C., Dougherty,D.M., Pazzaglia,P.J., Pham,M., Steinberg,J.L. and Moeller,F.G., 2005a. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 162, 1680-1687.
- Swann,A.C., Dougherty,D.M., Pazzaglia,P.J., Pham,M., Steinberg,J.L. and Moeller,F.G., 2005b. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 162, 1680-1687.
- Swann,A.C., Lijffijt,M., Lane,S.D., Steinberg,J.L. and Moeller,F.G., 2009a. Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 11, 280-288.
- Swann,A.C., Lijffijt,M., Lane,S.D., Steinberg,J.L. and Moeller,F.G., 2009b. Severity of bipolar disorder is associated with impairment of response inhibition. *J Affect Disord.* 116, 30-36.
- Tondo,L., Baldessarini,R.J., Hennen,J., Floris,G., Silvetti,F. and Tohen,M., 1998. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry.* 59, 405-414.
- Tondo,L., Lepri,B. and Baldessarini,R.J., 2007. Suicidal risks among 2826 Sardinian major affective disorder patients. *Acta Psychiatr Scand.* 116, 419-428.

Tondo,L., Lepri,B., Cruz,N. and Baldessarini,R.J., 2010. Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients. *Acta Psychiatr Scand.* 121, 446-452.

Torrent,C., Bonnin,C.M., Martinez-Aran,A., Valle,J., Amann,B.L., Gonzalez-Pinto,A., Crespo,J.M., Ibanez,A., Garcia-Portilla,M.P., Tabares-Seisdedos,R., Arango,C., Colom,F., Sole,B., Pacchiarotti,I., Rosa,A.R., yuso-Mateos,J.L., Anaya,C., Fernandez,P., Landin-Romero,R., onso-Lana,S., Ortiz-Gil,J., Segura,B., Barbeito,S., Vega,P., Fernandez,M., Ugarte,A., Subira,M., Cerrillo,E., Custal,N., Menchon,J.M., Saiz-Ruiz,J., Rodao,J.M., Isella,S., Alegria,A., Al-Halabi,S., Bobes,J., Galvan,G., Saiz,P.A., Balanza-Martinez,V., Selva,G., Fuentes-Dura,I., Correa,P., Mayoral,M., Chiclana,G., Merchan-Naranjo,J., Rapado-Castro,M., Salamero,M. and Vieta,E., 2013. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry.* 170, 852-859.

Tsai,S.Y., Lee,C.H., Kuo,C.J. and Chen,C.C., 2005. A retrospective analysis of risk and protective factors for natural death in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 66, 1586-1591.

Tsai,S.Y., Lee,J.C. and Chen,C.C., 1999. Characteristics and psychosocial problems of patients with bipolar disorder at high risk for suicide attempt. *J Affect Disord.* 52, 145-152.

Undurraga,J., Baldessarini,R.J., Valenti,M., Pacchiarotti,I. and Vieta,E., 2012. Suicidal risk factors in bipolar I and II disorder patients. *J Clin Psychiatry.* 73, 778-782.

Valtonen,H., Suominen,K., Mantere,O., Leppamaki,S., Arvilommi,P. and Isometsa,E.T., 2005. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry.* 66, 1456-1462.

Vieta,E., Cruz,N., Garcia-Campayo,J., de,A.R., Manuel,C.J., Valles,V., Perez-Blanco,J., Roca,E., Manuel,O.J., Morinigo,A., Fernandez-Villamor,R. and Comes,M., 2008. A double-blind, randomized, placebo-controlled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 11, 445-452.

Vieta,E. and Phillips,M.L., 2007. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull.* 33, 886-892.

- Vieta,E., Reinares,M. and Franco,C., 2010. Etiopatogenia de los trastornos bipolares. In: Vallejo Ruiloba J. and Leal-Cercos C. (Eds.), Vol. II: Ars Médica, Barcelona, pp. 1358-1369.
- Vieta,E. and Valenti,M., 2013. Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance, and prophylaxis. *CNS Drugs*. 27, 515-529.
- Vincze,I., Perroud,N., Buresi,C., Baud,P., Bellivier,F., Etain,B., Fournier,C., Karege,F., Matthey,M.L., Preisig,M., Leboyer,M. and Malafosse,A., 2008. Association between brain-derived neurotrophic factor gene and a severe form of bipolar disorder, but no interaction with the serotonin transporter gene. *Bipolar Disord*. 10, 580-587.
- Wasserman,D., Wasserman,J. and Sokolowski,M., 2010. Genetics of HPA-axis, depression and suicidality. *Eur Psychiatry*. 25, 278-280.
- Willour,V.L., Chen,H., Toolan,J., Belmonte,P., Cutler,D.J., Goes,F.S., Zandi,P.P., Lee,R.S., MacKinnon,D.F., Mondimore,F.M., Schweizer,B., Depaulo,J.R., Jr., Gershon,E.S., McMahon,F.J. and Potash,J.B., 2009. Family-based association of FKBP5 in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 14, 261-268.
- World Health Organization. The global burden of disease: 2004 *update*. WHO Press. 2008.
Ref Type: Report
- Wu,C.S., Liao,S.C., Lin,K.M., Tseng,M.M., Wu,E.C. and Liu,S.K., 2009. Multidimensional assessments of impulsivity in subjects with history of suicidal attempts. *Compr Psychiatry*. 50, 315-321.
- Yerevanian,B.I., Feusner,J.D., Koek,R.J. and Mintz,J., 2004. The dexamethasone suppression test as a predictor of suicidal behavior in unipolar depression. *J Affect Disord*. 83, 103-108.
- Young,R.C., Biggs,J.T., Ziegler,V.E. and Meyer,D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 133, 429-435.
- Zhou,W., Chen,L., Paul,J., Yang,S., Li,F., Sampson,K., Woodgett,J.R., Beaulieu,J.M., Gamble,K.L. and Li,X., 2012. The effects of glycogen synthase kinase-3beta in serotonin neurons. *PLoS ONE*. 7, e43262.