



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Efectes d'un programa Integrador de Teràpia Cognitiva Basada en Mindfulness (MBCT), Psicoeducació i Rehabilitació Funcional adaptat al Trastorn Bipolar

Èlia Valls Roig

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.

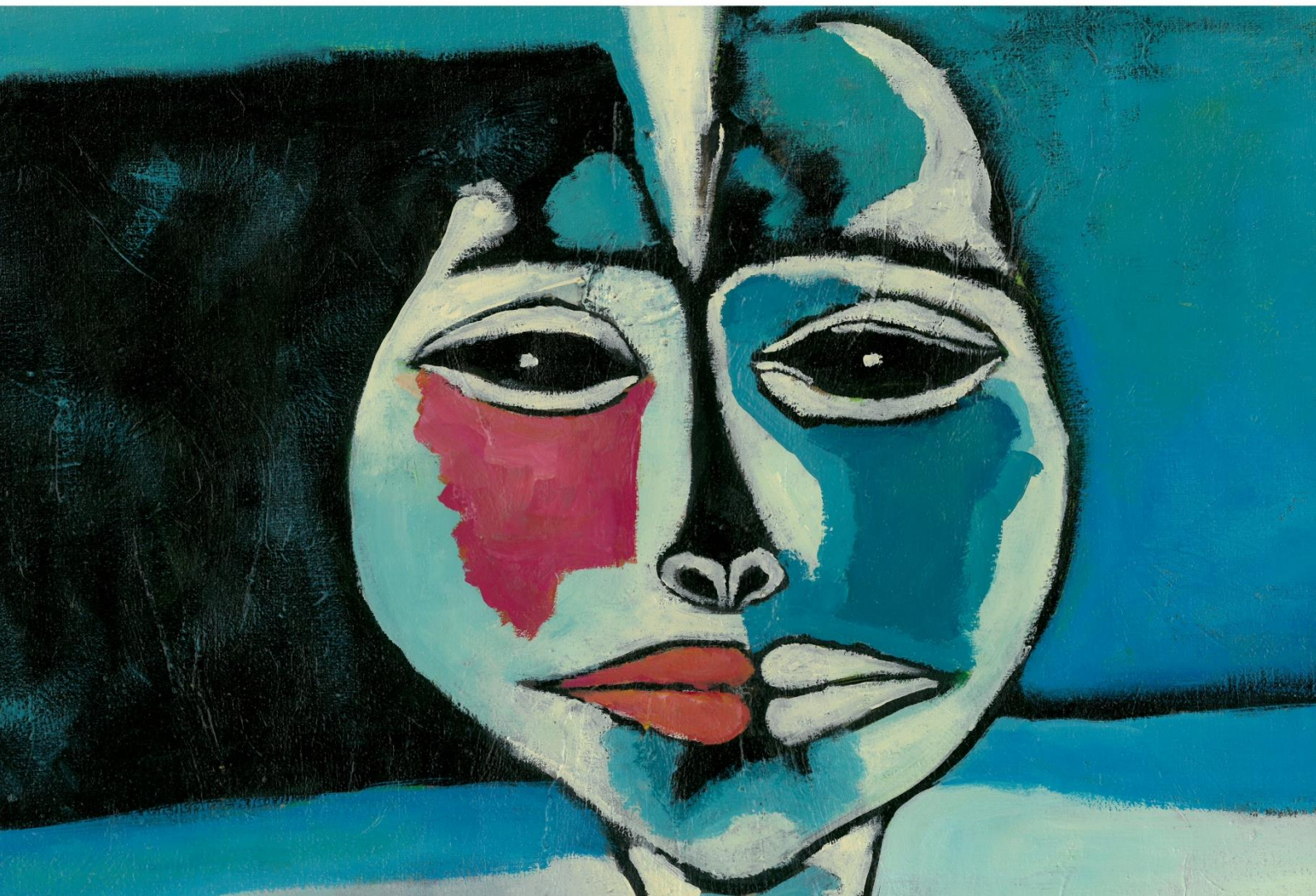
WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation 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.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Efectes d'un programa Integrador
de Teràpia Cognitiva Basada en Mindfulness (MBCT),
Psicoeducació i Rehabilitació Funcional
adaptat al Trastorn Bipolar**

Èlia Valls Roig





UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**EFFECTES D'UN PROGRAMA INTEGRADOR DE TERÀPIA
COGNITIVA BASADA EN MINDFULNESS (MBCT),
PSICOEDUCACIÓ I REHABILITACIÓ FUNCIONAL
ADAPTAT AL TRASTORN BIPOLAR**

Tesi presentada per:

Èlia Valls Roig

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

Dirigida per:

Prof. Eduard Vieta Pascual

Dra. Anabel Martínez-Arán

**Programa de Doctorat de Medicina i Recerca Translacional
Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica Facultat
de Medicina i Ciències de la Salut
Universitat de Barcelona**

Setembre 2021

Tesi presentada per:

Èlia Valls Roig



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

Dirigida per:

Prof. Eduard Vieta Pascual

Dra. Anabel Martínez-Arán



Que donen el vist i plau, i autoritzen la presentació de la tesi.

Aquesta tesis ha estat desenvolupada en la Unitat de Trastorns Bipolars i Depressius de l'Hospital Clínic de Barcelona, que forma part de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), de la Universitat de Barcelona (UB), i del Centro de Investigación Biomédica En Red de Salud Mental (CIBERSAM).

AGRAÏMENTS

En primer lloc, voldria agrair la col·laboració de tots els pacients que de manera activa i altruista han participat en aquests estudis. Sense ells aquest treball no seria possible.

Vull agrair el suport rebut per part dels meus directors de tesi i tot el que he pogut aprendre gràcies a ells.

A l'Anabel per la confiança rebuda, les revisions, per l'aprenentatge i la seva expertesa.

A l'Eduard per donar-me l'oportunitat de poder-me vincular en aquest equip, i per la seva capacitat de resolució i pragmatisme.

Així mateix, també m'agradaria agrair:

A la Maria, per ser la meva mentora, pel seu perfeccionisme, enginy, empatia, il·lusió i dedicació en el projecte d'Integral, el qual sense ella no hagués pogut arrancar ni ser possible. Per totes les ensenyances que m'ha dedicat, i que m'emporto amb mi.

A la Mar, per la seva aportació estadística i contribució determinant en els articles d'aquesta tesi, que gràcies a ella han tirat endavant. Per la seva actitud positiva, competència, dedicació i assessorament, que també han sigut crucials en el meu aprenentatge.

A la Carla, per la seva bona predisposició i permetre'm la oportunitat de treballar en el projecte de BDNF, així com participar en els grups de RF que impartia conjuntament amb la Brisa, dels que he adquirit diferents sabers plasmats en aquesta tesi. A la Brisa, també per la seva companyonia, professionalitat i diferents aportacions que han enriquit aquest treball.

Una especial menció a les companyes que van compartir amb mi el dia a dia durant la meva estada en l'hospital. A la Imma, per ser amb qui he compartit més anècdotes, per confiar sempre en mi, per la complicitat, suport i recolzament recíproc. A la Mercè, per la seva assertivitat, humanitat, i suport incondicional. Mil agraiments també a totes dues per la decisiva col·laboració en l'avaluació de pacients, que va suposar un punt d'inflexió en l'evolució del projecte. A la Ivette, per tot el que he après gràcies a ella, recolzament, afecte, converses i cafès, que encara tenim pendants. A l'Eva per acompanyar-me en el camí, tant a Galícia com en el d'aquest projecte, amb entusiasme, vigor i amistat. A la

Marina, per la seva empatia, coneixements, i estar sempre disposada a donar un cop de mà. Gràcies per la vostra ajuda, confiança, generositat i ànims.

A la Mireia, perquè la seva comprensió, col·laboració i empenta en l'avaluació de pacients va ser clau perquè aquest projecte tirés endavant.

I a la resta de tots els professionals de l'equip perquè aquest treball sense l'aportació de cadascun d'ells, no hagués estat possible.

A tots els companys i companyes del CSMA amb qui he coincidit, que han fet que el dia a dia laboral fos agradable, positiu i enriquidor. A la Clara, per la seva empatia, professionalitat, estima i franquesa. A la Laura, pels moments compartits tant en el despatx i en dinars de divendres, com en la muntanya i en la vida. A la Vanessa, Elena, Patrícia, Xavi, i d'altres professionals, amb qui hem compartit dinars de "tupper", moments, riures, converses, i idees.

A d'altres investigadors i grans professionals, a qui admiro i que d'una manera o altre m'han influenciat. A la Silvia, perquè ens vam iniciar juntes en aquest camí de la recerca entre classes de neurociències, i jornades maratonianes estudiant quinases. Per ser una bona amiga i millor persona. Gràcies pels consells, professionalitat, exemple a seguir, i recolzament incondicional. A l'Àlícia, Ana, Anna, Maria, Gemma i la resta de joves investigadores del grup de "Reencuentro", per ser grans professionals i persones, de les qui he pogut aprendre i n'estic immensament agraïda. A l'Àlícia S., pel seu recolzament, professionalitat i amiatat, per transmetre'm el seu interès en la neurociència de l'atenció plena, i motivar-me a cursar el màster en Mindfulness.

A tots els docents del màster de Mindfulness de Zaragoza que han fet possible aquesta formació exhaustiva i completa, així com a l'Amaia, Patricia, Marcos, Griselda, Mar, Ana, Maria José, i a tots els alumnes de la promoció 2016-18, de la que vaig adquirir valuosos coneixements tant teòrics, experiencials, com de companyonia i amiatat, que han fet possible el resultat final d'aquest treball.

A la meva família. A la meva mare i al meu pare, pels valors que cadascun d'ells m'ha transmès, perseverança, resiliència i esforç que m'han encoratjat durant l'elaboració d'aquest projecte, i sense ells no seria on sóc ara. Als meus germans per ser-hi sempre. A les tietes, tiets, cosines, cosins, per tot el suport, consells, acompanyament i estima. A la memòria dels que ja no hi són, però sí són responsables d'aquest resultat: Als meus avis i

tieta-àvia, pel seu amor incondicional, saviesa i experiència, dels qui he après, m'han guiat, i he integrat els seus valors que formen part de mi.

A amistats que són la meua altre família, i que donen valor i significat tant a aquesta tesi, com a la vida: Mònica, Aïda, Marta, Toni, Fran, Marina, Javi, Sara, Meritxell, i d'altres, Ceci, Lourdes, Endre, Radha.

A les 7 magnífiques nenes del “cole”, per ser-hi sempre des de fa més de 24 anys, i pels consells, confidències, acompanyament, amor i diversió: Cristina, Anna S., Anna G., Anna C., Irene, Mireia, Andrea.

A les amigues i amics de Badalona amb qui gaudeixo sempre de la seva companyia, que m'han acompanyat en els últims anys i espero que en siguin molts més al seu costat: Gemma, Martí, Meri, Markus, Nacho, Rubén, i d'altres.

A les “leaders” més que “followers” del grup de swing, que han marcat un compàs i ritme suggestiu durant aquest temps, gràcies per ser-hi i ser com sou: Hilary, Valentina, Laura V., Laura, Olga, Cristina i d'altres “swinguero/as”.

I finalment, a totes aquelles persones que en diferents fases de l'elaboració d'aquest projecte han dedicat temps, comprensió, assessoraments i atencions, tant pel que fa al treball en sí, com en d'altres aspectes vitals.

GRÀCIES!!!

ÍNDEX

Llistat d'acrònims i abreviatures	10
Presentació i justificació de la tesi	13
<u>1. INTRODUCCIÓ</u>	<u>18</u>
1.1. Introducció general al TB	19
1.1.1. Característiques clíniques	20
1.1.2. Diagnòstic transversal	21
1.1.3. Diagnòstic longitudinal	22
1.2. Etiologia: Bases biològiques	22
1.2.1. Fisiopatologia del TB	22
1.2.2. Heretabilitat i base genètica	26
1.2.3. Models biològics relacionats amb el BDNF	27
1.3. Tractament psicològic en el TB	30
1.3.1. Intervencions psicològiques en el TB	32
1.3.2. Fonaments d'un abordatge integral pel TB	36
1.4. Programa d'abordatge integral	40
1.4.1. Psicoeducació per pacients i familiars	40
1.4.2. Atenció plena (mindfulness)	46
1.4.3. Rehabilitació cognitiva i funcional	53
<u>2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS</u>	<u>60</u>
<u>3. METODOLOGIA</u>	<u>63</u>
3.1. Estudi I	64
3.1.1. Disseny	64
3.1.2. Participants	64
3.1.3. Avaluacions clíniques	65
3.1.4. Avaluacions dels nivells de sèrum de BDNF	66
3.1.5. Avaluació neuropsicològica	67
3.1.6. Intervencions	68
3.1.7. Anàlisi estadística	68
3.2. Estudi II	69
3.2.1. Disseny	70
3.2.2. Participants	70
3.2.3. Procediment	71
3.2.4. Variables i instruments	72
3.2.5. Intervencions	77
3.3. Estudi III	78
3.3.1. Disseny	78

3.3.2. Participants	79
3.3.3. Procediment de l'estudi	79
3.3.4. Descripció de l'abordatge integral	80
3.3.5. Descripció del grup TAU	80
3.3.6. Recollida de dades	80
3.3.7. Mesures dels resultats	81
3.3.8. Anàlisi estadística	81
4. LLISTAT DE PUBLICACIONS I RESUM DE RESULTATS	84
4.1. Llistat de publicacions	85
4.2. Resum de resultats	86
4.2.1. Estudi I: Característiques demogràfiques i clíniques	86
4.2.2. Estudi I: Canvis longitudinals BDNF	86
4.2.3. Estudi I: Canvis longitudinals en les puntuacions totals de la FAST	88
4.2.4. Estudi I: Canvis longitudinals en l'estat d'ànim	89
4.2.5. Estudi I: Canvis longitudinals en les variables neuropsicològiques	89
4.2.6. Estudi III: Descripció de la mostra	90
4.2.7. Estudi III: Resultat primari: Canvis en la FAST	91
4.2.8. Estudi III: Resultats secundaris	93
5. ESTUDIS PUBLICATS	95
5.1. Estudi I	96
5.2. Estudi II	107
5.3. Estudi III	117
6. DISCUSSIÓ	130
6.1. Limitacions	138
6.2. Línies futures	139
6.3. Conclusions	143
7. REFERÈNCIES	144

LLISTAT D'ACRÒNIMS I ABREVIATURES

5-HT: Serotonina

ADO: Available Data Only

AIHQ: Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire

ANOVA: Anàlisi de la Variància

APA: American Psychiatric Association

BDNF: Brain derived neurotrophic factor (factor neurotròfic derivat del cervell)

BIS-11: Barrat Impulsiveness Scale

BRIAN: Biological rhythms interview of assessment in neuropsychiatry

CIBERSAM: Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (Centre d'Investigació Biomèdica en Xarxa per a la Salut Mental)

COBRA: Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment

Covid-19: Coronavirus disease 2019

COWAT: Controlled Oral Word Association Test

CPT-II: Continuous Performance Test II

CVLT: California Verbal Learning Test

DS: Desviació estàndard

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5^a edició

ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay): Assaig per immune absorció lligat a enzims

FAST: Functioning Assessment Short Test (prova breu d'avaluació del funcionament).

FFMQ: Five Facet Mindfulness Questionnaire

FR: Functional Remediation (Rehabilitació Funcional)

GAF: Global Assessment of Functioning

GDNF: Glial cell Derived Neurotrophic Factor (factor neurotròfic derivat de les cèl·lules glials)

HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale-17

ICD: International Classification of Diseases

IGT: Iowa Gambling Test

IPSRT: Interpersonal and Social Rhythm Therapy (Teràpia del Ritme Interpersonal i Social)

MAAS: Mindfulness Attention Awareness Scale

MBCT: Mindfulness-Based Cognitive Therapy (Teràpia cognitiva basada en atenció plena)

MBSR: Mindfulness-Based Stress Reduction (Reducció del estrès basada en la atenció plena)

MSCEIT: Test d'Intel·ligència Emocional Mayer- Salovey-Caruso

NGF: Nerve growth factor (factor de creixement nerviós)

OMS: Organització Mundial de la Salut

Polimorfisme BDNF Met66Val: polimorfisme que consisteix en la substitució de la valina (Val) per metionina (Met) en la pro-regió del gen humà *BDNF*

PSWQ-11: Penn State Worry Questionnaire-11

QI: Quocient Intel·lectual

QoL.BD: Quality of Life in Bipolar Disorder scale

RCT: Randomized Controlled Trial (Assaig controlat aleatori)

RMET: Reading the Mind in the Eyes Test

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SCID-I: Structured Clinical Interview for DSM Disorders

SCWT: Stroop Colour-Word Test

TAU: Treatment as usual (Tractament habitual)

TB: Trastorn bipolar

TCC: Teràpia cognitiu-conductual

TDAH: Trastorn per Dèficit d'Atenció amb Hiperactivitat

TEMPS-A: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-autoquestionnaire version

TMT-A: Trail Making Test, part A

TMT-B: Trail Making Test, part B

TUS: Trastorn per Ús de Substàncies

WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale, 3^a edició

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

WHO-5: The 5-item World Health Organization Well-Being Index

YMRS: Young Mania Rating Scale

PRESENTACIÓ I JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

PRESENTACIÓ I JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

Aquesta tesi és el resultat de cinc anys de treball de la doctorant amb la supervisió de la Dra. Anabel Martínez-Arán i el Dr. Eduard Vieta, i amb la col·laboració de diversos membres de la Unitat de Trastorns Bipolars i Depressius del Hospital Clínic de Barcelona, destacant la contribució en primer lloc, de la Dra. Maria Reinares, i en segon lloc, de la Dra. Caterina del Mar Bonnín.

El present treball d'investigació, ha estat finançat per l'Institut de Salut Carlos III a través dels projectes FIS PI12/01498 i PI17/00941.

La tesi s'estructura, seguint la normativa del Programa de Doctorat de Medicina de la Universitat de Barcelona, com un compendi de publicacions científiques. Aquests articles deriven d'un projecte de recerca que va adreçat a provar l'evidència de l'impacte de diferents intervencions psicosocials dirigides al TB per tal de millorar el seu funcionament psicosocial. Consta de dos articles originals més un article del protocol del segon estudi.

Estudi I:

Bonnin CDM, **Valls E**, Rosa AR, Reinares M, Jimenez E, Solé B, Montejo L, Meseguer A, Pacchiarotti I, Colom F, Martinez-Aran A, Tomioka Y, Vieta E, Torrent C. Functional remediation improves bipolar disorder functioning with no effects on brain-derived neurotrophic factor levels. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019 Jun; 29(6):701-710.

IF (2019): 3.85

Quartil: 1

Àrea de coneixement: Mecanismes cerebrals i conductuals, farmacologia i tractament en salut mental.

EstudiII:

Valls È, Sánchez-Moreno J, Bonnín CM, Solé B, Prime-Tous M, Torres I, Brat M, Gavin P, Morilla I, Montejo L, Jiménez E, Varo C, Torrent C, Hidalgo-Mazzei D, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M. Effects of an integrative approach to bipolar disorders combining psychoeducation, mindfulness-based cognitive therapy and functional remediation: Study protocol for a randomized controlled trial. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2020 Jul-Sep; 13(3):165-173. English, Spanish.

IF (2019): 2.63

Quartil: 2

Àrea de coneixement: Psiquiatria i salut mental, mèdica i social.

EstudiIII:

Valls È, Bonnín CM, Torres I, Brat M, Prime-Tous M, Morilla I, Segú X, Solé B, Torrent C, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Sánchez-Moreno J. Efficacy of an integrative approach for bipolar disorder: preliminary results from a randomized controlled trial. *Psychol Med.* 2021 Apr 16:1-12.

IF (2019): 5.81

Quartil: 1

Àrea de coneixement: Psiquiatria, psicologia clínica i ciències bàsiques relacionades.

Justificació

El trastorn bipolar (TB) constitueix un considerable problema de salut pública, generant conseqüències econòmiques i socials importants associades a la dependència i a la falta de productivitat que de vegades presenten les persones que pateixen aquesta malaltia, i es relaciona amb un alt nivell de càrrega personal, familiar, social i econòmica.

En els dos últims decennis s'ha desenvolupat i assajat un nombre considerable d'intervencions psicològiques en l'àmbit del TB. La majoria dels tractaments inicials es van desenvolupar amb l'objectiu de millorar l'adherència farmacològica i prevenir les recaigudes. No obstant, la reducció de les deficiències psicosocials, que és crucial per als subjectes que pateixen la malaltia, segueix representant un repte pel sistema sociosanitari actual que amb prou feines s'ha estudiat.

Per tant, és primordial identificar, implementar i estudiar més a fons estratègies efectives i assequibles, que no únicament contribueixin en prevenir recaigudes, promoure una bona adherència farmacològica, que és subòptima en el TB, i en disminuir la càrrega de la malaltia, sino que també aportin evidència sobre un tema de vigent actualitat com és la millora del funcionament psicosocial en el TB.

D'aquesta necessitat, s'ha anat confeccionant aquesta tesi doctoral, adreçada a provar l'evidència de l'impacte de diferents intervencions psicosocials dirigides al TB per tal de millorar el seu funcionament psicosocial.

En relació a la meua vinculació amb aquest projecte, el primer pas va ser vincular-me en un estudi que ja estava iniciat en la unitat, que es va centrar en investigar els efectes d'una intervenció psicològica de rehabilitació funcional (RF, per les seves sigles en anglès) en els nivells en sèrum del factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF, per les seves sigles en anglès) en pacients adults eutímics amb TB, comparat amb un grup de pacients que rebien psicoeducació, i un altre únicament tractament habitual (TAU).

El descobriment de biomarcadors en medicina ha obert nous horitzons a l'estudi de diverses malalties mentals, inclòs el TB. Atès que el BDNF és una proteïna implicada en la neuroplasticitat i la neurogènesi, es planteja el propòsit d'analitzar la possible existència d'efectes neuroprotectors a partir de determinades intervencions psicològiques utilitzades en el tractament de malalties psiquiàtriques. La inclusió de biomarcadors abans i després d'una intervenció terapèutica podria ajudar als clínics a decidir la millor opció de tractament.

Partint de l'estudi anterior, i atès que les teràpies desenvolupades fins ara aborden per separat les diferents necessitats de la malaltia, ens va portar a plantejar-nos la necessitat de desenvolupar un nou enfocament d'orientació psicoterapèutica holística que inclogués diversos objectius i àrees a tractar en un mateix tractament. Es combinen els principals components de diferents enfocaments per tal d'aconseguir resultats diferents, amb un disseny suficientment breu i factible per a ser implementat en centres amb pocs recursos, sent menys restrictius en les característiques dels pacients als qui va dirigida amb l'objectiu de representar a la població ("pacients del món real"), contribuint a arribar a una gran quantitat de persones que d'altra manera no tindrien accés a intervencions basades en l'evidència, maximitzant els efectes de l'assistència sanitària.

Vaig tenir l'oportunitat d'implicar-me des d'un inici en el projecte d'abordatge integral. En el segon estudi d'aquesta tesis doctoral presentem el protocol del disseny de l'assaig controlat d'aquest projecte, mentre que en el tercer estudi presentem els resultats preliminars.

Aquests estudis em van resultar molt destacables donat que el programa parteix d'una orientació holística d'implementació eficaç, que combina components terapèutics de tractaments més amplis dels que la seva eficàcia ha estat demostrada prèviament per separat, així com perquè inclou components de teràpies de tercera generació en un mòdul de teràpia cognitiva basada en mindfulness. L'entrenament en mindfulness ha anat guanyant força aquests últims anys com a complement de diferents intervencions destinades a reduir l'estrès i la simptomatologia ansiosa-depressiva i en promoure la salut, obtenint resultats positius en atenció primària. Considero de gran rellevància poder estudiar l'efecte d'aquestes estratègies específicament en el TB, donat que el seu caràcter experiencial i contextual pot arribar a modificar patrons cognitius i conductuals disfuncionals a un nivell més ampli i flexible. D'altra banda, poder realitzar un màster en Mindfulness, m'ha permès participar en el disseny de les sessions i en implementar-les, amb una formació més acurada i exhaustiva.

L'abordatge integrador representa una intervenció psicològica prometedora, rendible, curta i factible, que podria implementar-se en centres amb pocs recursos. Els enfocaments cost-efectius contribuirien a assumir una gran quantitat de persones que d'altra manera no tindrien accés a intervencions basades en l'evidència, maximitzant així els efectes de l'atenció mèdica i psicosocial.

1. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1. INTRODUCCIÓ GENERAL AL TB

El TB és una malaltia mental greu, crònica i recurrent consistent en fluctuacions significatives de l'estat d'ànim (que van de la mania o hipomania a la depressió) que pot resultar en un alt nivell de càrrega personal, familiar, social i econòmica. Es caracteritza per símptomes persistents (De Dios et al., 2012), un possible deteriorament cognitiu i psicosocial (Rosa et al., 2011), que pot afectar el benestar i la qualitat de vida dels pacients, a més a més d'una taxa substancial de recaigudes (Gignac et al., 2015), una alta morbiditat (Serra et al., 2017) i mortalitat (Hayes et al., 2015). S'estima que afecta aproximadament al 2,4% de la població adulta mundial, incloent les formes menors i atípiques (Merikangas et al., 2011). S'assoleix un 0,6% en els casos de TB tipus I, un 0,4% en els del TB tipus II, mentre que s'aproximen al 1,4% els casos de TB sub-llindar (Merikangas et al., 2011). L'aparició de la malaltia acostuma a tenir lloc durant la joventut (major freqüència al voltant dels 15-25 anys), tot i que el diagnòstic sol demorar-se (Altamura et al., 2015). És per aquest motiu que un diagnòstic precoç és crucial per a establir un tractament apropiat tant aviat com sigui possible. Avui en dia, aquest trastorn es considera una entitat altament discapacitant per alguns casos, suposant una gran càrrega tant pels pacients com pel sistema de salut, situant-se dins de les 20 primeres causes de discapacitat a nivell mundial (Vos et al., 2012). A més a més, en els últims anys s'ha observat una tendència creixent tant a nivells d'incidència com de discapacitat de la malaltia. Partint de les dades de l'estudi Global Burden of Disease (GBD) del 2017, un recent estudi (He et al., 2020) ha estimat que la incidència ha augmentat un 47,74%, passant de 3,06 milions en el 1990 a 4,53 milions en el 2017, i que la càrrega de discapacitat associada ha incrementat un 54,4%, passant de 6,02 milions el 1990 a 9,29 milions el 2017 (He et al., 2020).

Per tant, el TB constitueix un considerable problema de salut pública (Grande et al., 2016), generant conseqüències econòmiques i socials importants associades a la dependència i a la falta de productivitat que de vegades presenten les persones que pateixen aquesta malaltia, considerant-se la cinquena causa principal de discapacitat laboral entre les malalties

psiquiàtriques, contribuint a situar-la entre les que constitueixen la principal causa de discapacitat (Catala-López et al., 2013).

El major nombre d'episodis previs s'ha relacionat amb una menor qualitat de vida, major discapacitat i símptomes persistents (Magalhães et al., 2012). Alguns estudis suggereixen que com més gran és el nombre de recaigudes, especialment les de tipus maníac, majors són els dèficits cognitius (López-Jaramillo et al., 2010) i el deteriorament en el funcionament psicosocial (Rosa et al., 2012; Solé et al., 2018). L'entorn social en forma d'adversitats o traumes en la infància (Gilman et al., 2014) i esdeveniments vitals estressants en l'edat adulta (Gilman et al., 2014; Lexet et al., 2017), així com una atmosfera familiar negativa (Reinares et al., 2016), tenen un paper crucial en el curs del TB. L'abús de substàncies és particularment comú en les persones que pateixen TB i també pot afectar negativament al curs de la malaltia (Messer et al., 2017).

1.1.1. Característiques clíniques

Les persones que pateixen aquest trastorn es caracteritzen per presentar oscil·lacions en l'humor caracteritzades per períodes d'elevació de l'estat d'ànim (hipomanies o manies) i períodes de depressió, fases que s'alternen amb èpoques d'estabilitat (eutímia) (veure figura 1). Tant la intensitat com la freqüència d'aquestes fluctuacions varien d'una persona a una altra.

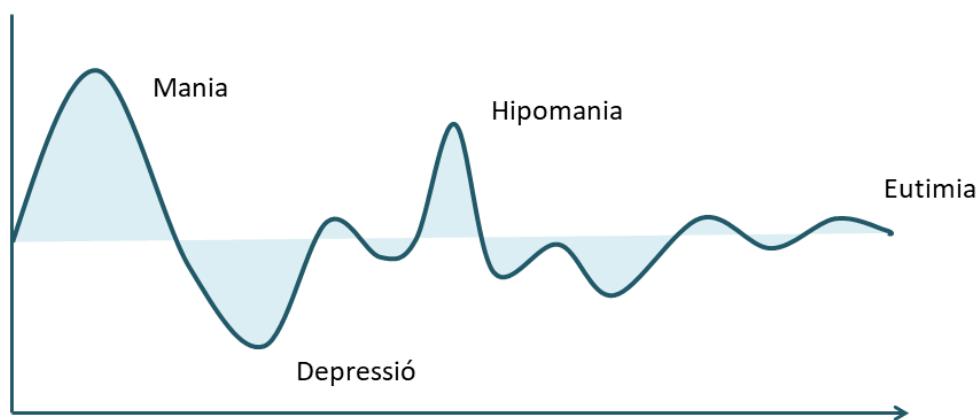


Figura 1. Representació de les possibles fluctuacions anímiques en el TB

Actualment, el diagnòstic de la malaltia es basa purament en criteris clínics, detallats en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cinquena edició (DSM-V) (APA, 2013), publicat per American Psychiatric Association, i en el International Classification of Diseases, onzena edició (ICD-11), publicat per World Health Organization (OMS, 2018).

1.1.2. Diagnòstic Transversal

Criteris diagnòstics de les característiques de les diferents fases.

Fase de Mania

Període delimitat de temps (que dura com a mínim una setmana, o qualsevol duració si es requereix hospitalització) en el que existeix una alteració de l'estat d'ànim en la que predomina tant la eufòria com l'expansivitat i la irritabilitat, i un increment anormal i persistent de l'activitat o energia amb símptomes associats que inclouen: autoestima excessiva o grandiositat (que pot ser delirant), disminució del son, verborrea, fuga d'idees, distracció, augment de la implicació en activitats plaents o d'alt risc amb menyspreu d'aquest, i inquietud o agitació psicomotriu. L'alteració present hauria de ser suficientment greu com per provocar un clar deteriorament en les activitats sociolaborals de l'individu, per requerir la seva hospitalització, o perquè existeixen característiques psicòtiques (APA, 2013).

Fase de Hipomania

Es caracteritza per presència de símptomes propis de la fase de mania esmentada anteriorment, durant un període delimitat en el temps (com a mínim 4 dies consecutius), però en tal grau que la alteració no arriba a ser suficientment greu com per provocar un marcat deteriorament social o laboral, o per requerir hospitalització. Si apareix simptomatologia psicòtica, l'episodi és, per definició, maníac. La frontera entre una hipomania i una exaltació de les emocions no patològica és, en ocasions, difícil de traçar, especialment en persones d'alt nivell cultural o intel·lectual (APA, 2013).

Fase Depressiva

El període de fase depressiva es caracteritza per presència d'estat d'ànim deprimat i/o pèrdua de l'interès o del plaer, amb símptomes associats que poden incloure apatia, inhibició psicomotriu, labilitat emocional i hipersòmia, com a mínim durant dos setmanes, i presentant un canvi en el funcionament anterior (APA, 2013) .

1.1.3. Diagnòstic longitudinal

Criteris diagnòstics de les característiques dels patrons dels subtipus del trastorn.

Trastorn Bipolar I (TBI)

Correspon al patró clàssic de la malaltia, i la seva característica principal és la presència de mania. El patró més freqüent és el de fase de mania seguida de fase de depressió major.

Trastorn Bipolar II (TBII)

Correspon al patró que combina episodis depressius majors amb episodis de hipomania. Entre un 5 i un 15% dels afectats acaben presentant algun episodi maníac convertint-se, conseqüentment, en diagnòstic de TBI, i és molt comú que pacients amb el diagnòstic de TBII siguin diagnosticats i tractats com si presentessin trastorn depressiu unipolar, ja que acostumen a acudir a visitar-se quan estan deprimits (APA, 2013).

1.2. ETIOLOGIA: BASES BIOLÒGIQUES

1.2.1. Fisiopatologia del TB

Des de la perspectiva biològica, anatòmicament existeix consens en que els trastorns d'estat d'ànim, incloent el TB, es troben associats amb alteracions en el sistema límbic (coordina emocions, respostes autònomes, i es troba involucrat en processos d'aprenentatge i memòria) (veure figura 2).

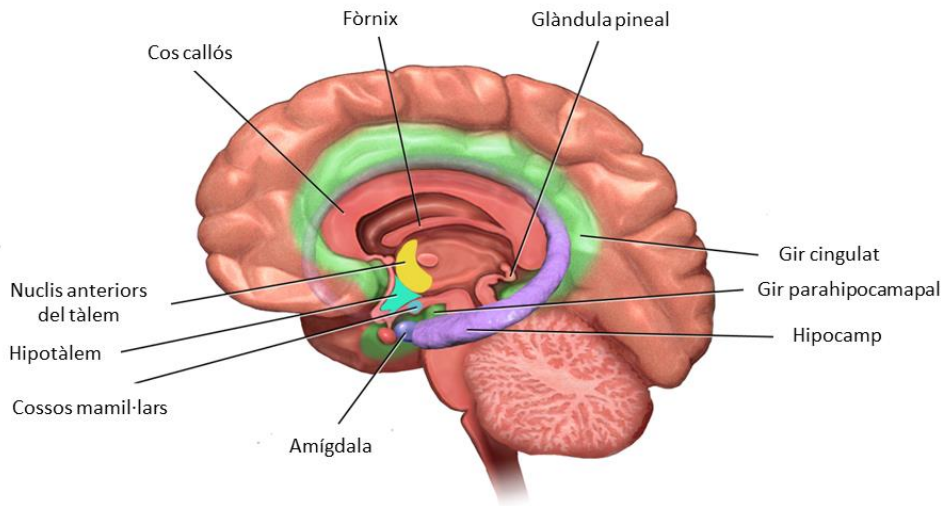


Figura 2. Sistema límbic (Blausen.com staff, 2014).

Específicament pel que respecte al TB, alguns estudis han trobat una disminució del volum de l'hipocamp, el tàlem, l'amígdala (només en TBI) (Hibar et al., 2016) i del còrtex temporal inferior esquerre (Niu et al., 2017).

A més a més, hi ha evidències en anomalies en altres zones relacionades amb el sistema límbic com serien el còrtex cingulat, el còrtex frontal inferior (Bora et al., 2010; Wise et al., 2017; Chen et al., 2018a), i la ínsula (Bora et al., 2010; Wise et al., 2017). També s'ha observat un augment dels ventricles laterals en persones que ja han patit diversos episodis (Arnone et al., 2009; Hibar et al., 2016), i possibles anomalies en el cerebel (He et al., 2018; Kim et al., 2020). Pel que fa a mesures de gruix i superfície de la matèria gris cortical en el TB, un recent estudi, essent el més gran que s'ha dut a terme fins ara relacionat amb aquest tema en el qual s'han inclòs 6503 individus, ha posat de manifest una reducció de matèria gris cortical en regions frontals, temporals i parietals dels dos hemisferis cerebrals, principalment en el gir fusiforme esquerre i en el còrtex frontal central rostral esquerre (Hibar et al., 2018) (veure figura 3). També es va objectivar una disminució del gruix cortical en les regions prefrontals tant en pacients que pateixen TB, com en els parents de primer grau no afectats (Hibar et al., 2018).

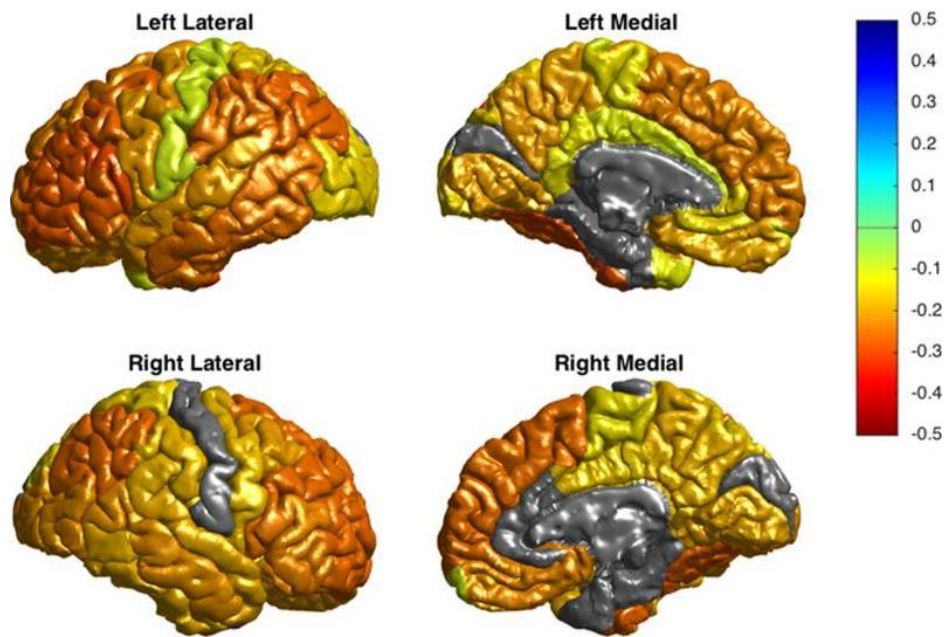


Figura 3. Aprimament cortical en pacients adults amb TB en comparació amb controls sans (Hibar et al., 2018).

A nivell funcional, el TB mostra anomalies generalitzades que es caracteritzen per activació incrementada d'estructures subcorticals (amígdala, hipocamp, ganglis basals) i una activació reduïda de regions prefrontals i en altres regions corticals (Green et al., 2007; Kupferschmidt & Zakzanis, 2011; Chen et al., 2011; Houenou t al., 2011; Strakowski et al., 2012).

Així mateix, s'ha evidenciat que durant la realització d'una tasca de memòria de treball:

- 1) Existeix fracàs en desactivar el còrtex ventromedial en totes les fases, inclosa l'eutímia (Pomarol-Clotet 2014, Alonso-Lana 2019) (veure figura 4 i 5).
- 2) La recuperació de la mania s'associa únicament amb la normalització en l'activitat reduïda detectada en l'escorça frontal i parietal, (però no amb la millora del fracàs en la desactivació) (Alonso-Lana 2019) (veure figura 4 i 5).
- 3) El fracàs en la desactivació no s'associa amb el deteriorament cognitiu persistent en eutímia, si no que aquest deteriorament correlaciona amb l'activitat reduïda detectada en l'escorça prefrontal dorsolateral (Alonso-Lana 2016).

Finalment, tenint en compte els resultats anteriors, els canvis funcionals del cervell en el TB es poden dividir en els que estan relacionats amb l'estat, i els que estan presents en diverses fases de manera continuada (Alonso-Lana et al., 2019).

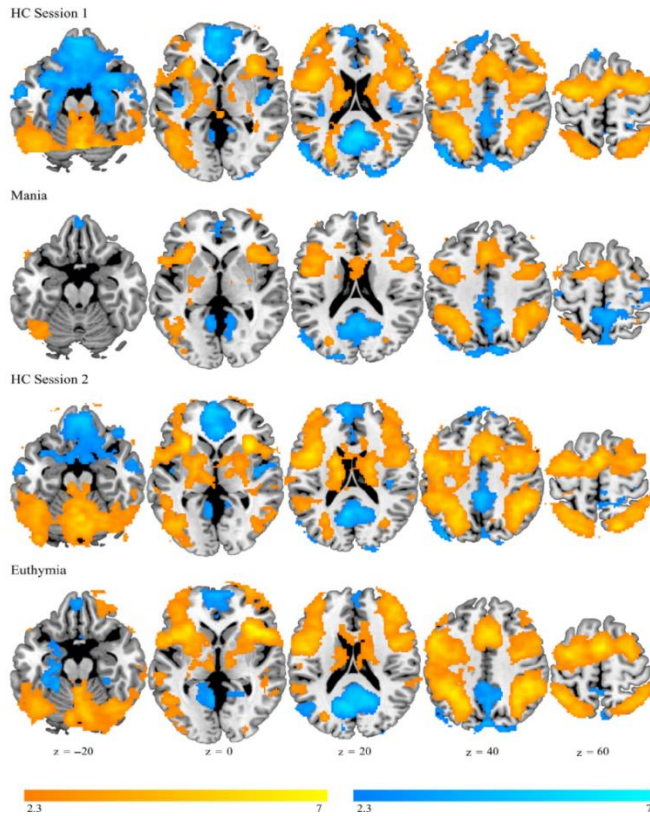


Figura 4. Grups cerebrals amb diferències estadísticament significatives comparant pacients bipolars en fase de mania i controls sans en la primera resonància, i pacients en eutímia i controls sans en la segona resonància (Alonso-Lana et al., 2019).

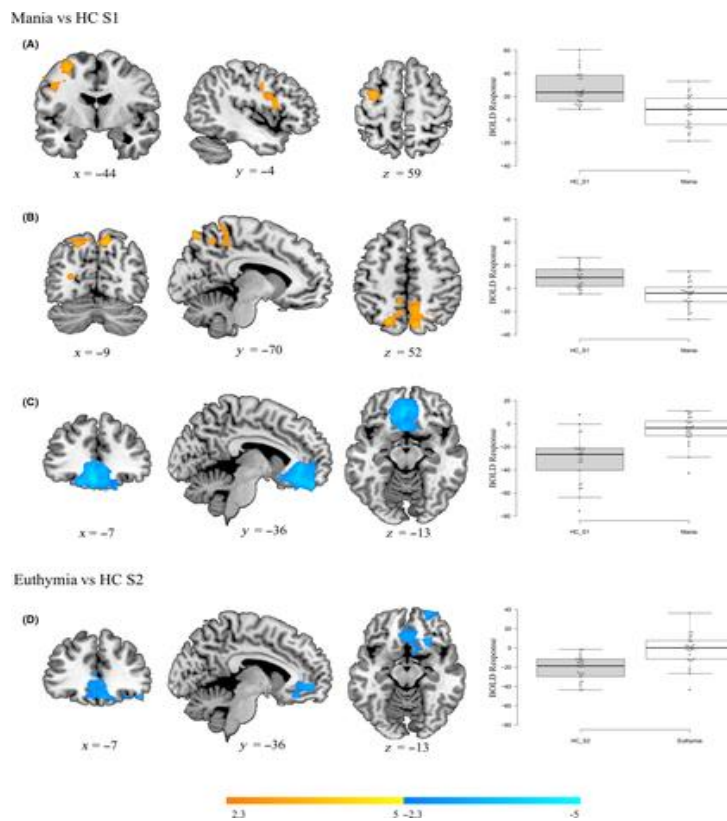
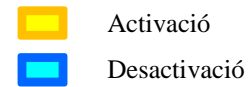


Figura 5. Clústers significatius comparant pacients bipolars en fase de mania i controls sans en la primera resonància, i pacients en eutímia i controls sans en la segona resonància: (A) reducció de l'activació en l'escorça prefrontal dorsolateral esquerra en mania; (B) activació reduïda en l'escorça parietal i part superior del precuneu bilateral en mania; (C) fracàs de la desactivació a l'escorça frontal ventromedial en mania i (D) en eutímia (Alonso-Lana et al., 2019).

Pel que fa a nivell de neurotransmissors, la dopamina (Ashok et al., 2017; Nikolaus et al., 2017), la 5-HT (Nikolaus et al., 2017) i la noradrenalina (Kurita et al., 2014; Kurita, 2016) han estat les més estudiades en relació al TB. No obstant, troballes recents posen de manifest que també podrien tenir un paper clau l'alteració en altres neurotransmissors com l'acetilcolina (Dulawa & Janowsky, 2019), el glutamat (Henter et al., 2018) i el gaba (àcid γ -aminobutíric) (Romeo et al., 2018).

El sistema endocrí responsable de l'alliberament hormonal, també s'ha vist que juga un paper important en aquest trastorn. La presència de disfunció tiroïdal en un substancial nombre de pacients (Barbuti et al., 2017) i l'increment del risc de patir un episodi depressiu o maníac durant el post-part, essent l'època de més risc de recaiguda (66% de les pacients no tractades) (Wesseloo et al., 2016), relacionat amb un descens d'estrògens (Meinhard et al., 2014), són un dels factors que reforcen la implicació d'aquest sistema en el TB.

1.2.2. Heretabilitat i base genètica

El TB és un trastorn complex amb diversos gens de susceptibilitat i factors de risc ambientals implicats en la seva patogènesi. S'ha hipotetitzat que el TB podria respondre al que es coneix com model de "llindar de susceptibilitat", caracteritzat per una distribució contínua entre la població en general de manera que només els individus que superin el llindar el desenvoluparan (Mellerup et al., 2012). Pel que fa als estudis familiars, s'ha demostrat que el risc de patir TB en familiars de primer grau és aproximadament del 9% (Barnett & Smoller, 2009). Per un altre costat, també s'ha assenyalat que els familiars de pacients amb TB tenen un risc incrementat de patir depressió unipolar, un altre trastorn psicòtic com esquizofrènia, trastorn esquizoafectiu (Song et al., 2015; Chen et al., 2019), o trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) (Chen et al., 2019). Les mesures de correlació genètica apunten a similituds genètiques entre TBII i trastorn de depressió major, i entre TBI i esquizofrènia (Almeida et al., 2020), proporcionant evidència de que els determinants genètics compartits suggereixen efectes pleiotròpics en diferents trastorns psiquiàtrics (Song et al., 2015). Pel que fa als estudis entre bessons, tenint en compte que els bessons monozigòtics o univitel·lins comparteixen el 100% de la informació genètica i que els dizigòtics o bivitell·lins només la meitat, s'ha trobat que la concordança genètica en

el TB varia fins al 45% entre els bessons monozigòtics i només el 5-6% entre els dizigòtics (Kieseppä et al., 2004). Per tant, tot i que la variabilitat genètica contribueix en gran mesura a la variabilitat total del fenotip, no es pot ignorar la influència dels factors ambientals (Barnett & Smoller, 2009). En aquest sentit, diferents estudis han demostrat que un trauma primerenc pot contribuir a l'aparició o al curs i gravetat de la malaltia (Post et al., 2006; Gilman et al., 2014; Anand et al., 2015). Durant tota la vida, molts components ambientals (complicacions al naixement, esdeveniments estressants de la vida, clima, falta de suport social, etc.) també podrien desencadenar l'aparició de la patologia o l'aparició de nous episodis (Aldinger et al., 2017).

Pel que fa a les interaccions gen \times entorn, diferents estudis han explorat la interacció entre el polimorfisme de l'al·lel BDNF Val (66) Met i els esdeveniments estressants vitals en el TB. Quasi consistentment, aquests estudis han revelat que els polimorfismes en el gen BDNF podrien interactuar amb estressors vitals, significativament amb l'estrès de la vida primerenca i trauma infantil, (Liu, 2010; Hosang et al., 2010; Miller et al., 2013; Misiak et al., 2018), així com d'altres com l'abús o dependència del cànnabis (Misiak et al., 2018), sobre la patogènesis, gravetat i cronicitat de la malaltia. A més, el BDNF és un dels mediadors que expliquen el concepte de càrrega alostàtica ("desgast" corporal que sorgeix quan l'individu es veu sotmès a elements d'estrès sostinguts de manera que el seu equilibri intern es veu afectat). Aquest concepte ajuda a explicar la vulnerabilitat a l'estrès, el deteriorament cognitiu i la comorbiditat física que es troben en els pacients amb TB (Kapczinski et al., 2008).

1.2.3. Models biològics relacionats amb el BDNF

En el camp de les neurotrofines (tipus de proteïnes que afavoreixen la supervivència, diferenciació i proliferació neuronal durant el desenvolupament del sistema nerviós central i perifèric), el BDNF ha estat àmpliament estudiat en Neurociències. És un membre de la família dels factors de creixement i un agent clau en la promoció de l'eficiència sinàptica, col·laborant en l'arborització (Grande et al., 2010) (veure figura 6).

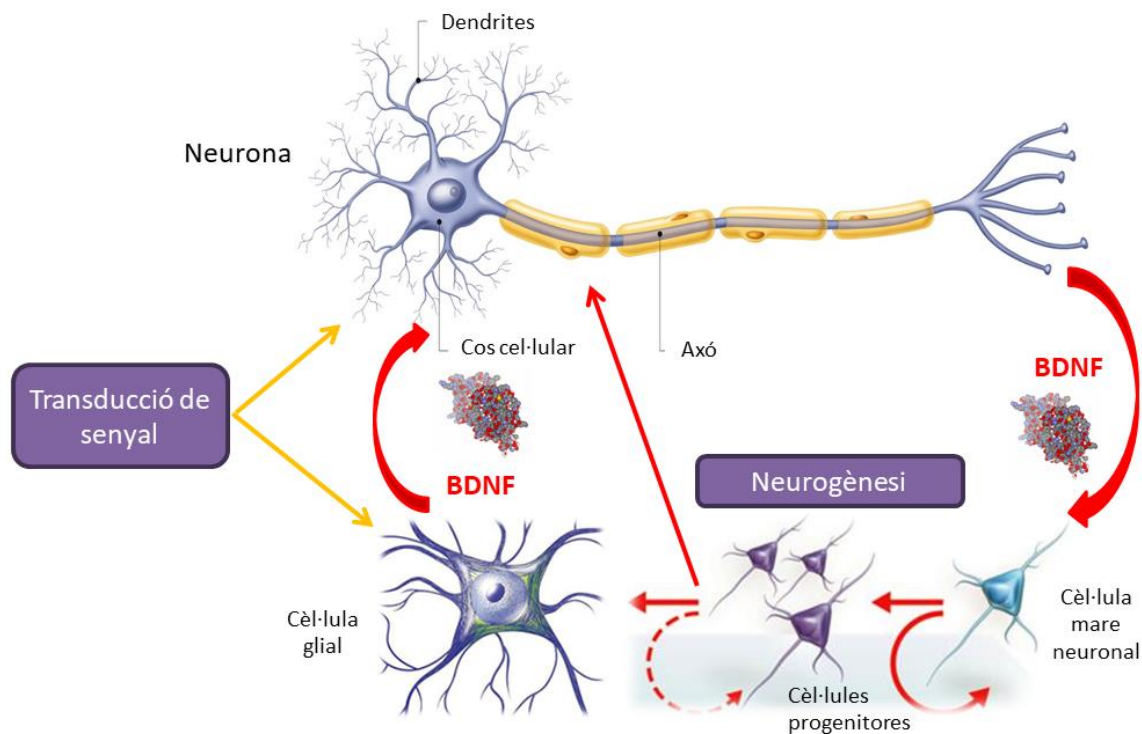


Figura 6. BDNF. Adaptació de Habtemariam, 2018.

En el TB existeix una consistent evidència d'alteracions dels nivells de BDNF a nivell perifèric (Fernandes et al., 2011). Un examen sistemàtic i una metaanàlisi, que va incloure un total de 1113 pacients amb TB, van trobar que els nivells perifèrics de BDNF es van reduir tant en els episodis maníacs com en els depressius però presentaven nivells normals en l'eutímia i hi havia una augment dels nivells de BDNF després del tractament de la mania aguda (Fernandes et al., 2011). D'altra banda, els nivells baixos de BDNF també s'han vist relacionats amb la cronicitat del TB, presentant una correlació negativa amb la duració de la malaltia (Kauer-Sant'Anna et al., 2009; Baykaraetal.,2021). La secreció de BDNF pot ser constitutiva, tot i que majoritàriament es troba regulada per estímuls (Grande et al., 2010). Determinats polimorfismes funcionals en el gen BDNF, juntament amb mecanismes de regulació epigenètics, determinen la secreció de BDNF (Egan et al., 2003; Boulle et al., 2012). Així mateix, aquests polimorfismes es troben associats al diagnòstic (Green et al., 2006), al patró de ciclació ràpida (Müller et al., 2006), i a un inici precoç de la malaltia bipolar (Strauss et al., 2005).

Atès que el BDNF és una proteïna implicada en la neuroplasticitat i la neurogènesi, s'ha plantejat la hipòtesi de que el BDNF juntament amb altres neurotrofines podria participar

en alguns canvis estructurals descrits en el TB, que involucra l'amígdala, l'hipocamp i el còrtex prefrontal (Vieta et al., 2013b). Referent a això, la comprensió de les variacions dels nivells de BDNF i altres neurotrofines durant els episodis de l'estat d'ànim o després de rebre qualsevol medicament o tractament és de rellevància important. En aquest sentit, com a mínim dos estudis han reportat un augment dels nivells de BDNF en els respondors al liti en comparació amb els no respondors (de Sousa et al., 2011; Rybakowski, 2014).

També s'ha comprovat que altres tractaments com la ketamina (Rybakowski et al., 2013; Grunebaum et al., 2018) i altres estabilitzadors de l'estat d'ànim, inclòs el valproat (Chen et al., 2014), augmenten els nivells de BDNF, encara que no tots els estudis troben canvis significatius (Cevher Binici et al., 2016).

Quan es tracta de tractaments psicològics, la literatura és encara més escassa, com a mínim en el camp del TB. Un estudi precursor ha avaluat els canvis en neurotrofines després d'un tractament psicològic en pacients amb TB. Concretament, els autors van trobar un augment significatiu del factor neurotròfic derivat de les cèl·lules glials (GDNF) entre la línia de base i la psicoeducació postcombinada (Wiener et al., 2017). També hi ha un altre estudi en curs del que l'objectiu és avaluar els canvis en el BDNF després d'una teràpia cognitiva basada en l'atenció plena versus psicoeducació en una mostra de pacients amb TB, però fins ara, no hi ha resultats disponibles (Lahera et al., 2014). Contràriament, en la depressió unipolar, en un estudi no es van trobar canvis significatius en els factors neurotròfics (BDNF, beta-nervi factor de creixement, beta NGF i GDNF) en pacients que van rebre 16 sessions de Teràpia Cognitiu-Conductual (da Silva et al., 2018). Finalment, en l'esquizofrènia, Penadés i col.laboradors (2018) van constatar que els pacients amb genotip Val/Val, presentaven un augment dels nivells de BDNF després d'un tractament de rehabilitació cognitiva.

Aquestes troballes revelen la necessitat d'analitzar la possible existència d'efectes neuroprotectors de certes intervencions psicològiques utilitzades en el tractament de malalties, incloent el TB. La inclusió de biomarcadors abans i després d'una intervenció terapèutica, podria ajudar als clínics a decidir la millor opció de tractament. En aquesta línia, els resultats de la investigació suggereixen que les intervencions psicològiques tenen efectes en el cervell a més del seu "impacte psicològic" (Gabbard, 2000). Així mateix, s'ha objectivat que el BDNF té una alta expressió en les àrees del cervell involucrades en

la regulació de la cognició i l'emoció (Gorski et al., 2003), així com una associació significativa amb la disfunció cognitiva en el TB (Mora et al., 2019), fet que recolzaria la utilitat que pot tenir com a biomarcador en aquelles psicoteràpies enfocades en l'entrenament d'habilitats neurocognitives com seria la FR (Martínez-Aran et al., 2011), essent probable que els nivells de BDNF millorin. Així mateix, cal remarcar que els dèficits cognitius són més susceptibles de millorar en fases inicials del TB que en fases més cròniques, gràcies a la plasticitat cerebral i als probables efectes neuroprotectors de les intervencions psicoterapèutiques. En aquesta línia, l'evidència recent suggereix que les intervencions són més efectives si s'instauren en fases inicials (Grande et al., 2016; Solé et al., 2017), esdevenint d'essencial prioritat introduir intervencions primerenques, des d'enfocaments multidisciplinaris i transversals, donada la noció d'un estat prodròmic i un curs progressiu d'aquesta malaltia (Vieta et al., 2018).

1.3. TRACTAMENT PSICOLÒGIC EN EL TB

Les conseqüències de la malaltia tant per l'individu com pels seus familiars, fan necessari un esforç terapèutic múltiple que vagi més enllà de la farmacoteràpia i al mateix temps, la faciliti.

Actualment hi ha tractaments farmacològics que poden millorar els episodis aguts i que juntament amb determinades teràpies psicològiques han demostrat ser eficaços per a la prevenció de recaigudes (Reinares, Sanchez-Moreno & Fountoulakis, 2014).

El tractament farmacològic estàndard a dia d'avui en el TB es centra en el tractament de manteniment (eutimitzants que són estabilitzadors de l'ànim), i en els tractaments en fases agudes (antidepressius i antipsicòtics).

No obstant això, cal ampliar el nombre d'estudis rigorosos de noves intervencions que millorin la salut física, alteracions cognitives, el funcionament psicosocial, la qualitat de vida i el benestar d'aquests pacients.

Tot i que el tractament farmacològic és essencial en el tractament clínic del TB (Yatham et al., 2018), sovint no és suficient per aconseguir una recuperació clínica i funcional completa i millorar la qualitat de vida (Vieta et al., 2013a, 2013b). Referent a això, les intervencions psicològiques complementàries són necessàries, ja que tenen un paper crucial en l'autocontrol de la malaltia, podent garantir l'efecte de la medicació mitjançant la

promoció del compliment terapèutic (MacDonald et al., 2016), que sol ser subòptim en les persones amb TB (Levin et al., 2016), i poden abastir aspectes que la medicació per si sola no aconsegueix assolir (Reinares, Sánchez-Moreno & Fountoulakis, 2014). Encara que molts enfocaments comparteixen components, l'èmfasi donat a aquests, les tècniques emprades i les principals variables varien entre els tractaments (Reinares, Sánchez-Moreno & Fountoulakis, 2014). En els dos últims decennis s'ha desenvolupat i assajat un nombre considerable d'intervencions psicològiques en l'àmbit del TB. La majoria dels tractaments inicials es van desenvolupar amb l'objectiu de millorar l'adherència farmacològica i prevenir les recaigudes. Entre aquestes teràpies, la psicoeducació ha demostrat eficàcia per augmentar el temps entre els episodis d'estat d'ànim i reduir el risc de recaigudes i hospitalitzacions (Colom et al., 2003; Colom et al., 2009). Les intervencions familiars també han demostrat eficàcia per reduir el risc de recaigudes i augmentar el temps fins a la recaiguda (Miklowitz et al., 2003; Reinares et al., 2008), i tenen un efecte positiu en els cuidadors familiars (Reinares et al., 2016). S'ha informat de troballes positives pel que fa a la prevenció de les recaigudes amb la teràpia cognitiu-conductual (Lam et al., 2003), en particular en els pacients de menor gravetat (Scott et al., 2009). Altres tractaments, com la Teràpia del Ritme Interpersonal i Social (IPSRT), van suggerir que l'adopció d'hàbits regulars i la regularitat dels ritmes socials podria millorar el funcionament ocupacional (Frank et al., 2008) i els símptomes de l'estat d'ànim (Swartz et al., 2017; Inder et al., 2017).

No obstant això, en els últims anys el disseny de les intervencions psicològiques ha ampliat els seus objectius més enllà de la prevenció de les recaigudes i la millora dels símptomes, ja que inclouen altres objectius com la millora del funcionament psicosocial, la qualitat de vida i fins i tot la millora del funcionament cognitiu. La definició de funcionament psicosocial parteix d'un concepte molt complex, de tal manera que es pot desglossar en diferents dominis, els quals inclouen: capacitat per treballar, capacitat per viure independentment, capacitat per gaudir, capacitat per a les relacions conjugals, i capacitat per estudiar (Rosa et al., 2007). L'interès pel funcionament psicosocial podria ser degut principalment al fet de que a principis de la dècada de 2000, un creixent conjunt de proves va començar a assenyalar que els pacients amb TB patien de dèficits cognitius que comprometien greument el seu resultat funcional (Martínez-Aran et al., 2004, 2007;

Tabarés-Seisdedos et al., 2008; Bonnin et al., 2010). De fet, va ser el començament dels programes de rehabilitació cognitiva i funcional que tenien com a objectiu millorar el funcionament psicosocial i les habilitats cognitives.

1.3.1. Intervencions psicològiques en el TB

Tenint en compte les diferents intervencions referides, les quals milloren diferents aspectes de la malaltia, es justifica la introducció d'abordatges psicològics integrals que complementen la farmacoteràpia.

Fins a dia d'avui els enfocaments psicològics que s'han fet servir més freqüentment per al tractament del TB, i que han obtingut evidència científica, són per un costat la teràpia cognitiu-conductual (TCC), la intervenció en psicoeducació, intervenció familiar, IPSRT, i com a nous abordatges que s'estan utilitzant recentment, la FR, i la teràpia cognitiva basada en atenció plena (MBCT) (Novick & Swartz, 2019) (veure figura 7).

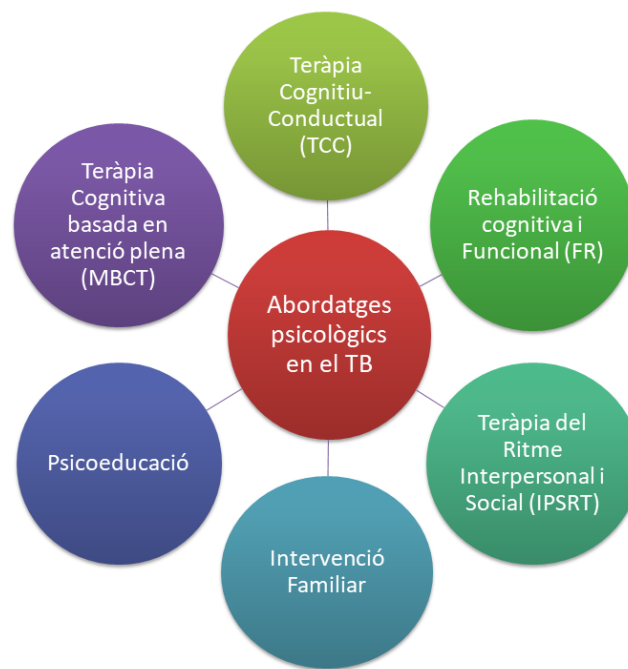


Figura 7. Enfocaments psicològics amb evidència científica en el TB.

Teràpia cognitiu-conductual (TCC)

La TCC es centra en ajudar a l'individu a detectar, examinar i modificar conductes i pensaments inadaptats per tal de desenvolupar estratègies i habilitats per afrontar la

malaltia. Sobre la base de la metanàlisi realitzada per Chiang et al. (2017), s'ha vist que la TCC és eficaç per reduir el risc de recaiguda i millorar els símptomes de l'estat d'ànim i funcionament psicosocial en el TB.

No obstant això, quan els assajos s'analitzen amb més detall, s'han obtingut resultats variats i contradictoris.

S'ha observat resultats positius al associar la TCC amb un menor nombre d'episodis i dies de durada, menys ingressos, disminució de símptomes, i millora del funcionament social (Lam et al., 2003). Tanmateix, als 18 mesos de seguiment, la intervenció va deixar de ser eficaç pel que fa a la reducció de recaigudes (Lam et al., 2005). La pèrdua d'eficàcia al llarg del seguiment també s'ha evidenciat en d'altres estudis (Ball et al., 2006). D'altra banda, s'ha objectivat la superioritat d'afegir TCC a la psicoeducació breu per a la reducció de dies en fase depressiva (Zaretsky et al., 2008), així com l'eficàcia a llarg termini d'un abordatge que combina TCC i psicoeducació en la reducció de símptomes i millora del funcionament sociolaboral (Gonzalez et al., 2014). Per un altre costat, s'ha informat millora significativa en la recuperació incrementant el temps de latència davant de noves recaigudes, en subjectes amb TB d'inici recent que rebien TCC (Jones et al., 2015). No obstant, altres estudis apunten a resultats contradictoris evidenciant la manca d'eficàcia en intervencions en TCC (Scott et al., 2006; Meyer & Hautzinger, 2012).

Psicoeducació

La psicoeducació proporciona educació, coneixements i capacitació en tècniques d'afrontament, a les persones que pateixen la malaltia per tal de millorar els seus recursos per a la prevenció de recaigudes, promovent la seva participació activa en la gestió de la malaltia. En format individual s'ha vist que és útil per augmentar el temps fins a la primera recaiguda maníaca i millorar el funcionament psicosocial (Perry et al., 1999). Pel que fa al format grupal, s'ha demostrat la seva eficàcia en reduir el nombre d'hospitalitzacions (Colom et al., 2003; Scott et al., 2009; Chen et al., 2018b), el temps de les recidives (Colom et al., 2003; Chen et al., 2018b), reduir la simptomatologia (Parikh et al., 2012; Chen et al., 2018b), i millorar el funcionament psicosocial (Chen et al., 2018b). No obstant, algunes investigacions han reportat resultats negatius, coincidint en suggerir que l'absència de les diferències podia ser deguda a la gravetat de la mostra, remarcant la

importància de dur a terme intervencions primerenques i d'introduir la psicoeducació a l'inici de la malaltia (De Barros et al., 2013; Morriss et al., 2016).

Finalment, abordatges multicomponents dels que la psicoeducació era un dels components centrals, han demostrat eficàcia en la prevenció de recaigudes (Castle et al., 2010), reducció dels símptomes maníacs (Bauer et al., 2006; Simon et al., 2006), i millora del funcionament psicosocial i de la qualitat de vida (Bauer et al., 2006).

Intervenció familiar

La intervenció familiar va adreçada a disminuir l'important paper que té l'impacte de la malaltia en els membres de la família per un costat (Reinares et al., 2016), i per l'altre disminuir les influències negatives de l'emoció altament expressada pels familiars en el curs de la malaltia, tenint en compte tots dos aspectes al planificar l'enfocament terapèutic (Reinares et al., 2016). Diversos estudis recolzen l'eficàcia d'aquest tractament per reduir les recaigudes i augmentar el temps fins a la recaiguda (Miklowitz et al., 2000; Miklowitz et al., 2003; Rea et al., 2003; Chatterton et al., 2017), en particular d'hipomania (Reinares et al., 2008), millorar el funcionament social dels pacients i reduir els símptomes depressius (Fiorillo et al., 2015), i disminuir la càrrega dels familiars (Reinares et al., 2004; Madigan et al., 2012; Perlick et al., 2010; Fiorillo et al., 2015; Baruch, Pistrang, & Barker, 2018). Contràriament un estudi no va demostrar eficàcia en comparació amb el tractament exclusivament farmacològic (Miller et al., 2004), excepte en un subgrup de pacients de famílies més disfuncionals (Miller et al., 2008).

Ritme Interpersonal i Social (IPSRT)

Es basa en la hipòtesi de que al resoldre els problemes interpersonals així com mantenir ritmes diaris regulars permetrà augmentar la qualitat de vida, reduir símptomes i ajudar a prevenir recaigudes als pacients amb TB. Els esdeveniments vitals estressants i l'alteració en les rutines diàries, poden conduir a una inestabilitat dels ritmes socials i circadians amb el seu conseqüent efecte sobre els episodis afectius en individus vulnerables. Es va trobar que els pacients que van rebre la IPSRT en tractament de fase aguda, van estar més temps sense presentar un episodi i van mostrar major regularitat dels ritmes socials, (Frank et al.,

2008), milloraven més ràpid el funcionament ocupacional (Frank et al., 2008) i els símptomes de l'estat d'ànim (Inder et al., 2015; 2017; Swartz et al., 2017).

Rehabilitació cognitiva i funcional (FR)

La rehabilitació funcional és una intervenció que inclou tècniques i entrenament neurocognitiu i també educació sobre la cognició i la resolució de problemes dins d'un marc ecològic amb l'objectiu principal de millorar el funcionament psicosocial i les habilitats cognitives. Per tant, aquest enfocament representa una opció útil pels pacients amb TB que presenten dificultats en el seu funcionament diari, que representen una alta proporció de les persones que presenten TB. De forma bastant consistent s'ha establert l'existència d'una estreta relació entre els dèficits cognitius i les dificultats en el funcionament psicosocial (Sanchez-Moreno et al., 2018). En el TB, s'han descrit dèficits cognitius en atenció, memòria i funcions executives, no només durant les fases agudes sinó també en eutímia (Martinez-Aran et al., 2004), amb una alta variabilitat i heterogeneïtat conformant subgrups o perfils de pacients en base al seu rendiment cognitiu (Burdick et al., 2014; Solé et al., 2016) o el seu funcionament psicosocial (Reinares et al., 2013; Solé et al., 2018). Aquestes troballes han derivat en el fet de què el tractament dels dèficits cognitius s'hagi incorporat com a objectiu terapèutic destacat en el TB (Miskowiak et al., 2018).

Diversos estudis han demostrat l'eficàcia de la rehabilitació cognitiva i funcional en el TB millorant el rendiment en diferents àrees; velocitat de processament, aprenentatge visual, memòria, rendiment cognitiu global (Lewandowski et al., 2017), memòria verbal a l'any de seguiment (Bonnin et al., 2016), i simptomatologia subsindròmica en pacients amb TBII (Solé et al., 2015). Així mateix, s'han obtingut beneficis significatius en el funcionament psicosocial (Torrent et al., 2013; Bonnín et al., 2016; Tsapekos et al., 2020), que es mantenen a llarg termini (Bonnin et al., 2016). Contràriament, Demant et al., (2015) no van reportar cap efecte d'aquesta intervenció sobre el funcionament cognitiu o psicosocial, suggerint que podria ser necessària una intervenció més llarga, més intensiva i individualitzada per tal d'obtenir millora. No obstant, cal puntualitzar que aquest resultat negatiu podria està influenciat per algunes limitacions metodològiques presents en l'estudi, com serien el tamany excessivament reduït de la mostra (n=40), només una valoració subjectiva del dèficit cognitiu mancava una avaluació objectiva, i la inclusió

d'alguns pacients que es trobaven en remissió parcial. Pel que fa a l'esquizofrènia, també s'ha vist que aquest tipus d'intervencions son eficaces per millorar la memòria (Wykes et al., 2007), la simptomatologia (Revell et al., 2015) i el funcionament psicosocial (Wykes et al., 2007; Revell et al., 2015). D'altra banda, s'ha evidenciat millora mitjançant la rehabilitació funcional, en memòria i funcionament psicosocial en casos de pacients ambulatoris psiquiàtrics que han presentat un primer episodi tant de depressió com psicòtic (Lee et al., 2013).

Teràpia cognitiva basada en atenció plena (MBCT)

La teràpia en atenció plena o mindfulness, pretén entrenar la capacitat de mantenir l'atenció centrada, sense jutjar mentalment, en el moment present (Kabat-Zinn, 1994). Predisposa una actitud d'acceptació per ajudar a observar, enlloc de reaccionar als pensaments, les emocions i les sensacions corporals i respondre amb més habilitat. Encara que existeixen pocs estudis controlats que inclouen a pacients bipolars que utilitzen MBCT, s'ha reportat una disminució de l'ansietat (Williams et al., 2008; Perich et al., 2013;), dels símptomes depressius (Williams et al., 2008), una millora de la regulació emocional, així com beneficis en la promoció de la salut (Ives-Deliperi et al., 2013). Diverses revisions recents assenyalen els beneficis del mindfulness sobre la simptomatologia ansiosa i depressiva, el funcionament cognitiu i la regulació emocional en el TB (Bojic & Becerra, 2017; Lovas & Schuman-Olivier, 2018), encara que un metanàlisi (Chu et al., 2018) suggeria que els resultats positius derivaven principalment d'assajos no controlats, ressaltant la necessitat de dur a terme més investigacions rigoroses en aquest àmbit i en aquesta població.

1.3.2. Fonaments d'un abordatge integral pel TB

Atès que les teràpies desenvolupades fins ara aborden per separat les diferents necessitats de la malaltia (adherència, millora dels símptomes, millora del funcionament, etc.), es requereix del desenvolupament d'un abordatge psicològic integral que complementi la farmacoteràpia i que inclogui diversos objectius.

Fins i tot, durant els períodes de remissió, molts pacients es segueixen queixant de símptomes residuals persistents en l'estat d'ànim (De Dios et al., 2012), deteriorament cognitiu (Martinez-Arán et al., 2004), ansietat comòrbida (Spoorthy et al., 2019),

dificultats en el funcionament psicosocial (Bonnín et al., 2019), benestar i qualitat de vida deficients (Morton et al., 2018). Tots aquests factors, combinats amb l'important paper que exerceix l'estrès com a desencadenant de les recaigudes de l'estat d'ànim (Lex et al., 2017) i l'impacte de la malaltia en els membres de la família (Reinares et al., 2016), justifiquen la introducció d'abordatges psicològics integrals que complementin la farmacoteràpia.

La majoria de les intervencions psicològiques dissenyades pel TB comparteixen diferents components, però poden variar en l'èmfasi que se'ls dóna. Els principals resultats també difereixen, ja que la majoria dels tractaments psicològics es centren en la profilaxi de les recaigudes de l'estat d'ànim, i poques intervencions atenen a altres aspectes significatius com el funcionament psicosocial, el benestar i la qualitat de vida (Bonnín et al., 2019). Una altra preocupació important és que hi ha subpoblacions poc estudiades (per exemple, TB tipus II, pacients amb comorbiditats psiquiàtriques, amb símptomes subsindròmics, entre d'altres), perquè sovint compleixen els criteris d'exclusió en els assajos clínics. A més, la durada de les teràpies sol ser d'unes 20 sessions, especialment en el cas dels tractaments psicològics que han demostrat ser més eficaços en el TB, com la psicoeducació, la intervenció familiar, la teràpia cognitiu-conductual, la teràpia de ritme interpersonal i social i, recentment, la rehabilitació funcional.

Per tant, cal que la intervenció sigui més breu i integradora i que combini els principals components dels diferents tractaments perquè sigui més senzilla i generalitzable, cobrint resultats terapèutics més amplis, per tal de millorar el pronòstic del TB. Aquestes característiques i el seu conseqüent menor cost, poden ajudar a generalitzar els programes d'intervenció desenvolupats en centres especialitzats. Així mateix, els criteris d'inclusió dels pacients als quals s'ofereixi la intervenció, cal que siguin menys restrictius que els dels assajos clínics anteriors, de manera que sigui possible proporcionar el tractament a un major nombre de subjectes que siguin més representatius de la població amb TB.

Els avantatges d'un abordatge terapèutic que combini tractaments farmacològics amb intervencions psicològiques complementàries, contribuiria a prevenir les recurrències i a disminuir la càrrega del TB, aconseguint la recuperació sindròmica però també la recuperació simptomàtica i funcional, totes elles essencials per millorar la qualitat de vida i el benestar dels pacients (Reinares, Sánchez-Moreno & Fountoulakis, 2014).

Sobre la base d'aquests antecedents, la Unitat de Trastorns Bipolars i Depressius de l'Hospital Clínic ha desenvolupat recentment un abordatge integral complementari (Reinares et al., 2019) que consisteix en 12 sessions setmanals grupals per a pacients amb TB. Aquest abordatge integral combina components terapèutics de tractaments més amplis, que han estat prèviament provats i dels que s'ha demostrat l'eficàcia per separat, com la psicoeducació grupal (Colom et al., 2003; Colom et al., 2009), la intervenció familiar (Reinares et al., 2004; Reinares et al., 2008) i la rehabilitació funcional (Torrent et al., 2012; Bonnin et al., 2014). A més, inclou el tema de la salut física i incorpora un mòdul d'entrenament en mindfulness basat en la teràpia cognitiva basada en mindfulness (Segal et al., 2001), ja que algunes proves suggereixen els beneficis de mindfulness en els símptomes de depressió i ansietat (Williams et al., 2008; Perich et al., 2013; Ives-Deliperi et al., 2013; Demarzo et al., 2015; Chu et al., 2018), que són símptomes residuals comuns en el TB i poden afectar negativament el pronòstic (Spoorthy et al., 2019; McIntyre et al., 2019).

El programa d'abordatge integral va dirigit a persones que presenten TB, que mantenen un tractament farmacològic usual, i que es troben en un estat estable de la malaltia (eutímia o símptomes subsindròmics). El programa s'estructura en un format d'un total de 12 sessions setmanals de 90 minuts de duració cada una, incloent una sessió que va dirigida exclusivament als familiars. Les sessions son impartides per dos psicoterapeutes amb experiència tant en el tractament del TB com en els diferents components de les intervencions psicològiques que es duen a terme en el programa. En el següent quadre es mostra l'estructura de les diferents sessions (veure taula 1):

Taula 1. Sessions abordatge integral.

Sessions		Exercicis
<i>Sessió 1</i>	TB: causes i desencadenants	Dibuixar un gràfic amb el curs de la malaltia
<i>Sessió 2</i>	Síntomes del TB: detecció precoç dels signes d'alerta i acció precoç	Creació d'una llista de pròdroms
<i>Sessió 3</i>	Tractament del TB i adherència terapèutica	
<i>Sessió 4</i>	Regularitat d'hàbits i estil de vida saludable	Entrenament respiració diafragmàtica La relaxació muscular progressiva de Jacobson Aplicacions i enllaços per promoure el seguiment i hàbits saludables
<i>Sessió 5</i>	Psicoeducació adreçada a membres de la família: TB i família.	
<i>Sessió 6</i>	Entrenament mindfulness: pilot automàtic versus consciència	Exercici de pances (menjar atent) Respiració conscient
<i>Sessió 7</i>	Entrenament de mindfulness: hàbits de la ment i importància del cos	Espai respiratori de tres minuts Practicar la dinàmica de "deixar anar" Exploració corporal
<i>Sessió 8</i>	Entrenament de mindfulness: pensaments i emocions	Atenció plena als sons i pensaments Atenció plena a les emocions
<i>Sessió 9</i>	Millora cognitiva i funcional: atenció i memòria	Atenció plena al present Tècnica d'explicació de contes Tècnica de classificació
<i>Sessió 10</i>	Millora cognitiva i funcional: funcions executives	Caminada conscient Planificació i gestió del temps
<i>Sessió 11</i>	Capacitació en habilitats per a la resolució de problemes	Formació en resolució de problemes
<i>Sessió 12</i>	Habilitats d'assertivitat i comunicació	Habilitats comunicatives en el joc de rol

1.4. PROGRAMA D'ABORDATGE INTEGRAL

A continuació es reporten els diferents components terapèutics dels que està confeccionada la intervenció, descrits detalladament en el manual del programa (Reinares et al., 2019):

1.4.1. Psicoeducació per pacients i familiars

El coneixement i l'acceptació del TB, així com l'optimització de les estratègies per a la seva gestió, no només contribuiran a augmentar la sensació de control i autoeficàcia, sinó que també influiran positivament en el curs del trastorn, que és l'objectiu primordial de tot tractament.

S'han desenvolupat diferents manuals d'abordatge psicoeducatiu pel TB tant pel treball amb pacients (Bauer & McBride, 2003; Colom & Vieta, 2006) com amb els seus familiars incloent al pacient en la intervenció (Miklowitz & Goldstein, 2007) o bé exclusivament amb els familiars (Reinares et al., 2015).

La psicoeducació pot tenir un impacte crucial tant en la consciència de la malaltia com en el compliment terapèutic i, per tant, en el pronòstic del TB.

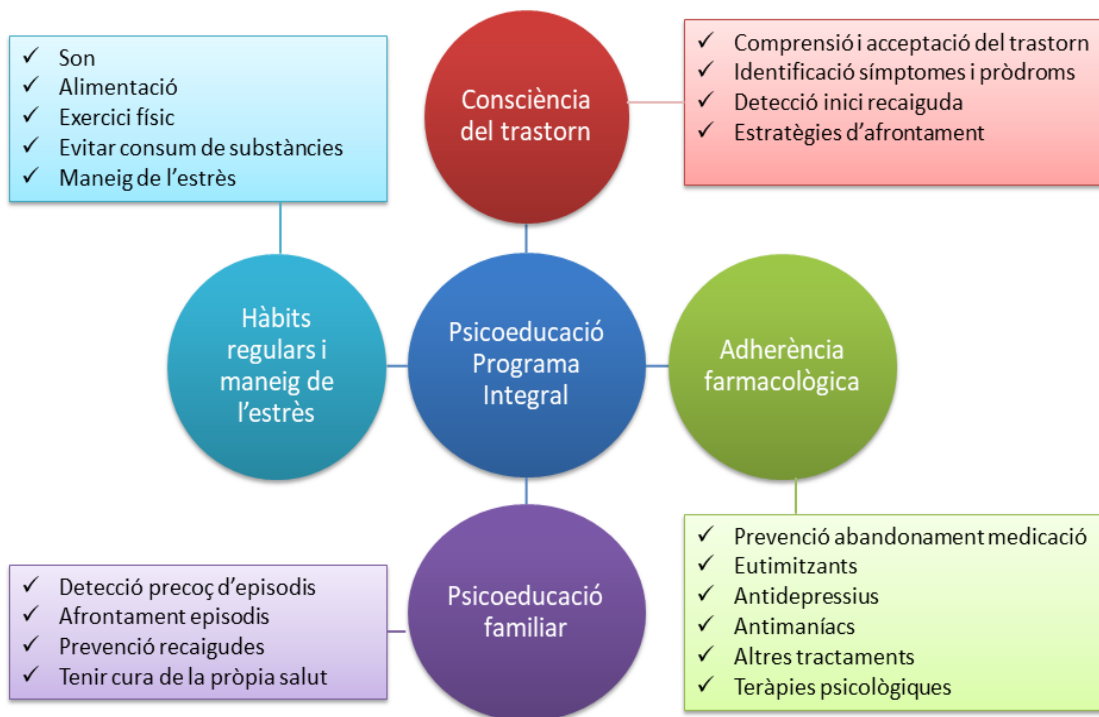


Figura 8. Mòdul de psicoeducació grupal en el TB, abordatge integral.

La psicoeducació es pot dur a terme de forma individual o en grup. Per aquesta intervenció vam optar pel format grupal ja que el treball amb grups no només és una opció menys costosa, sinó que també ofereix un marc molt apropiat per treballar en la conscienciació sobre les malalties i la lluita contra l'estigma. A més, els grups faciliten l'observació i l'aprenentatge de models i augmenten el suport i la xarxa social dels participants. Això permet destacar un objectiu fonamental del tractament: la prevenció de les recaigudes.

Un dels principals estudis dirigit a avaluar l'eficàcia de la psicoeducació grupal, ha obtingut resultats molt positius pel que fa a la prevenció de recaigudes (Colom, et al., 2003), mantenint-se als 5 anys de seguiment (Colom et al., 2009).

Fins a dia d'avui, aquest abordatge representa, per les seves característiques i els estudis realitzats, un dels més reconeguts a nivell internacional.

La psicoeducació, sempre com a complement de la medicació, forma part de les recomanacions terapèutiques per al tractament del TB en la fase de manteniment, segons les directrius de la pràctica clínica assenyalades per al tractament del TB (Goodwin et al., 2016; Yatham et al., 2018).

A continuació es descriu breument els continguts del mòdul de psicoeducació (veure figura 8).

La consciència del trastorn

La malaltia es manifesta com a resultat de la interrelació entre la vulnerabilitat (o predisposició genètica) i els factors ambientals que poden precipitar la seva aparició o influir en l'evolució del trastorn. Treballar en aquests aspectes és crucial per a comprendre i acceptar la necessitat d'un tractament a llarg termini.

Per tant, la consciència del TB reforçarà els factors de protecció que asseguraran un millor pronòstic, com la bona adherència a la medicació, l'evitació de l'ús indegut de drogues, la regularitat dels hàbits i el control de l'estrès. Un exercici útil per a aquest bloc de sessions consisteix en dibuixar un gràfic amb l'evolució de la malaltia durant els últims 8-10 anys aproximadament (veure figura 9).

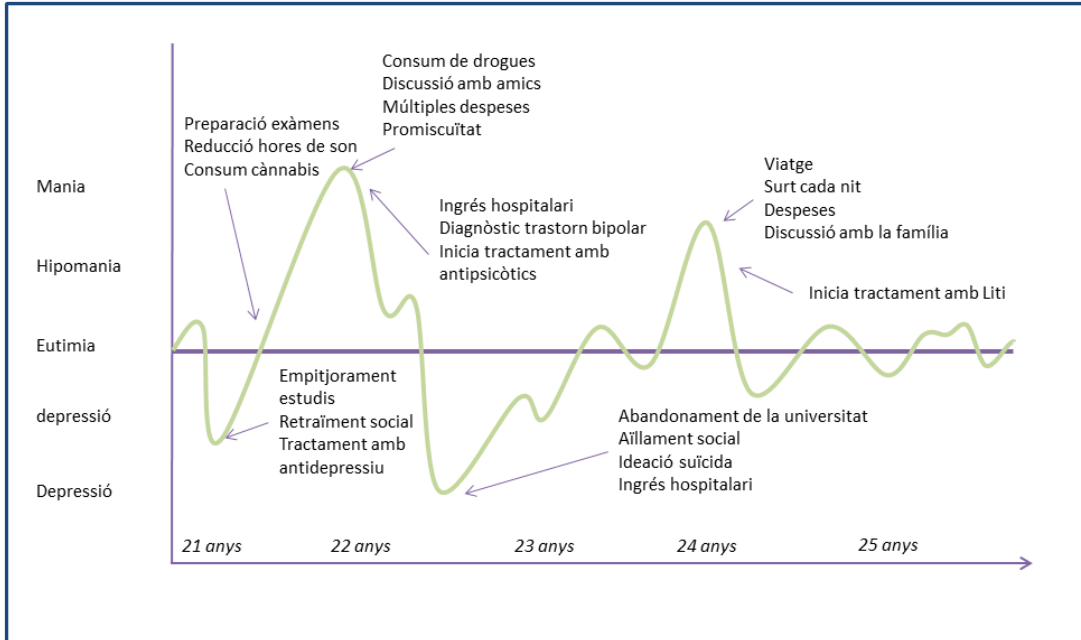


Figura 9. Exemple de gràfic representatiu del curs del TB.

El programa psicoeducatiu també proporciona directrius precises que s'han de seguir quan s'identifiquen signes d'advertència d'hipomania o depressió.

L'elaboració d'una llista de pròdroms individualitzada és un altre exercici útil que es realitza en aquest mòdul, i pot ser un instrument adient per calibrar el comportament i per a la detecció primerenca de l'inici de les recaigudes (veure taula 2).

Adherència farmacològica

El tractament farmacològic és essencial per al TB, i el seu abandonament o una mala adherència és un clar predictor de recaigudes, amb totes les complicacions que aquestes comporten.

Taula 2. Elaboració d'una llista de pròdroms.

Exemple elaboració d'una llista de pròdroms	
✓	Fer migdiada: si / no
✓	↓ + de 1h horari habitual de son: si/no
✓	Canvis a l'hora d'anar a dormir (+ de 1h o 2h)
✓	Nº discussions amb la parella o familiars
✓	Nº hores dedicades a Internet
✓	Nº compres i quantitat de diners gastats
✓	Canvi vestimenta habitual (ex. Vestir roba discreta → vestir amb colors i roba cridanera): si/no
✓	Canvi tipus música habitual (ex. Escoltar música clàssica i vetllades → escoltar rock, punk o viceversa): si/no
✓	Nº de vegades de salutació o parlar amb desconeguts.
✓	Saludar a persones que normalment no se saluden: si / no
✓	Increment ingesta (ex. Picar entre hores: si/no, nº quantitat de plats)

Psicoeducació familiar per a pacients amb trastorns bipolars

L'abordatge integral inclou una sessió que es lliura a cuidadors familiars, basada en el programa de psicoeducació familiar, el contingut del qual ha estat detallat a (Reinares et al., 2015). Hem considerat necessari incloure-la en un programa integrador ja que el diagnòstic d'un trastorn mental crònic i recurrent també té un fort impacte en tots els membres de la família. Tant l'abordatge dirigit a pacients i familiars conjuntament (Miklowitz et al., 2003; Fiorillo et al., 2015), com els dirigits exclusivament a familiars (Reinares et al., 2008; Perlick et al., 2018), han demostrat efectes positius sobre l'evolució de la malaltia. Els estudis sobre l'emoció expressada han demostrat que la presència de comentaris crítics, hostilitat i/o sobre implicació emocional per part de familiars, tenen una influència negativa en el transcurs de la malaltia (Reinares et al., 2016) (veure taula 3).

Taula 3. Reaccions emocionals dels familiars i les seves conseqüències.

Negació	Hipervigilància
<ul style="list-style-type: none">• Mala adherència terapèutica• No fomentar les pautes de conducta recomanades• Atribuir a la voluntat del pacient conductes simptomàtiques• Expectatives no realistes• Crítica• Irritació• Culpabilització• Conflictivitat	<ul style="list-style-type: none">• Sobreprotecció• Dificultats per marcar límits• Limitar les aspiracions i l'autonomia del pacient per por a les recaigudes• Interpretar tota conducta o emoció com patològiques• Rol exclusiu de cuidador, desatenent altres rols i descuidant les necessitats pròpies i d'altres membres• Co-dependència• Ansietat

La psicoeducació familiar vol reforçar actituds favorables, estratègies d'afrontament i de gestió d'estrès, habilitats de comunicació i de resolució de problemes i, en el cas de la intervenció en grup, aprofitar aquest context per modelar i fomentar comportaments que puguin reduir el nivell d'estrès i millorar l'ambient familiar, disminuir la càrrega i promoure l'auto-cura (veure figura 10), aspectes tots ells essencials per promocionar de forma indirecte un curs més favorable de la malaltia, i millorar la qualitat de vida i del benestar tant del pacient com de la família.

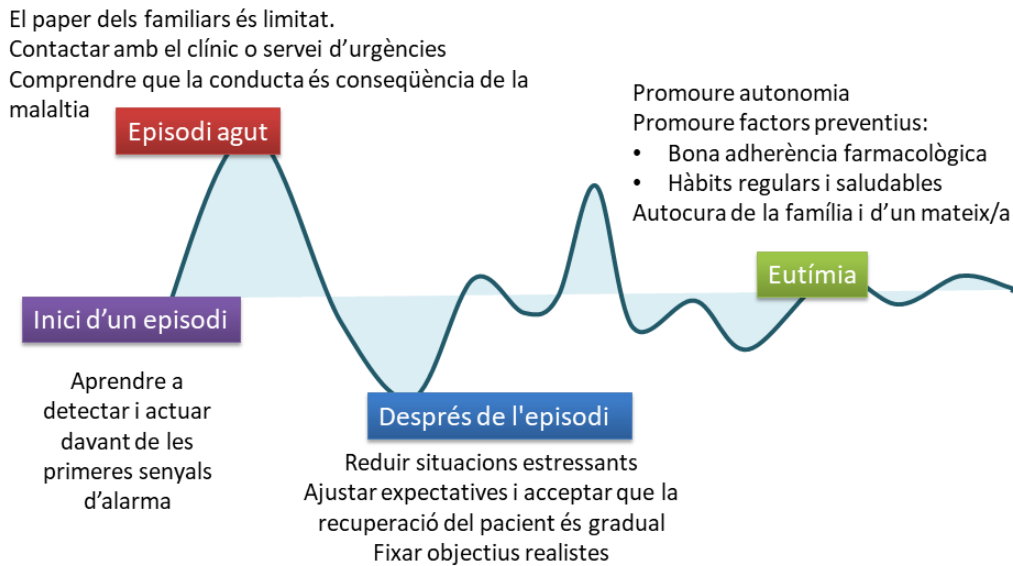


Figura 10. Pautes i estratègies familiars segons cada fase del TB.

Hàbits regulars i maneig de l'estrès

En aquest mòdul es posa èmfasi en la necessitat de mantenir un estil de vida saludable ja que cada vegada hi ha més consciència de la necessitat de promoure un patró d'hàbits regulars i adequats en el TB, reduint el risc de recaigudes i fomentant un curs més favorable de la malaltia.

En persones amb un trastorn mental greu, l'esperança de vida és de 9 anys inferior a la resta de la població (Crump et al., 2013), i les persones amb TB tenen més probabilitats de tenir un estil de vida sedentari (Vancamfort et al., 2017). L'obesitat està relacionada amb un deteriorament del TB (Fagiolini et al., 2003), mentre que les dietes riques en fruites, verdures, peixos i cereals integrals s'associen a un menor risc de depressió en la població general (Lai et al., 2014). El consum de drogues en el TB afecta negativament al curs de la malaltia, a la manifestació clínica de la mateixa, incrementa el risc d'hospitalitzacions, redueix la resposta al tractament i empitjora el pronòstic (Messer, et al., 2017). Els esdeveniments negatius de la vida i l'estrès poden provocar recaigudes (Lex et al., 2017), per tant la gestió de l'estrès és una part important del procés terapèutic, així com els patrons de son, ja que la reducció de l'hora de dormir pot desencadenar un episodi d'hipomania o mania. Al mateix temps, la pertorbació del son és un clar símptoma tant en la depressió com en els episodis hipomaniacs/maníacs.

Tot i que la importància de mantenir un estil de vida saludable és fonamental pel TB, els estudis sobre tractaments destinats a millorar els hàbits saludables encara són escassos en aquesta població (Sylvia et al., 2013; Bauer et al., 2016; De Rosa et al., 2017). No obstant, s'ha reportat una reducció en l'índex de massa corporal, particularment en pacients de sexe femení, després de participar en un entrenament físic setmanal (Gillhoff et al., 2010), impacte positiu en la pèrdua de pes després d'una intervenció conductual en una mostra mixta que incloïa pacients bipolars (Daumit et al., 2013), associació entre el grau de pràctica d'exercici físic, la reducció de símptomes depressius i de comorbiditat psiquiàtrica, i la millora de la qualitat de vida i el funcionament (Melo et al., 2016), mentre que un estudi pilot recent, ha posat de manifest els beneficis en el funcionament psicosocial d'una intervenció cognitiu-conductual consistent en tres mòduls: nutrició, exercici físic i benestar (Sylvia et al., 2019).

1.4.2. Atenció plena (mindfulness)

L'estrès no depèn només de la situació objectiva, sinó especialment dels factors relacionats amb la manera d'interpretar la situació i els recursos que es creu que es té per afrontar-la.

Davant de la realitat de què en el TB, l'estrès pot actuar com a un factor desencadenant de recaigudes, es pot adoptar una actitud d'indefensió i passivitat o una actitud més constructiva que situï a la persona en una posició activa cap a estratègies que permetin gestionar millor l'estrès. Tal com afirma Kabat-Zinn al seu llibre "Allà on vagis, allà estàs" (wherever you go, there you are): no pots aturar les ones, però pots aprendre a navegar (Kabat-Zinn, 1994).

L'atenció plena o mindfulness, és un enfocament que ha anat guanyant força gradualment com a tractament o complement de moltes intervencions destinades a reduir l'estrès i la simptomatologia ansiosa i depressiva. Es tracta d'una tècnica d'entrenament mental provinent de tradicions contemplatives orientals, concretament del budisme. L'impuls, des d'aquesta perspectiva, donat per Jon Kabat-Zinn ha vingut en gran mesura a insistir en aquest aspecte. La meditació com a forma d'experimentar i aconseguir experiències mindfulness (Vallejo, 2006).

Principis del mindfulness

Pel que fa als orígens del Mindfulness, el psicoanàlisi va ser la primera orientació psicològica que va mantenir certa relació amb el budisme. Posteriorment Erich Fromm el va introduir a Occident amb el seu llibre “Budisme zen i psicoanàlisi”. Al 1977, l'APA recomana examinar l'eficàcia clínica de la meditació. La fita més important per al desenvolupament d'aquest tipus de teràpies va ser la fundació, al 1979, del “Center for Mindfulness”, a la Universitat de Massachussets, per part de Jon-Kabat-Zinn, que va escriure l'obra pionera sobre el «Mindfulness-based stress reduction » (MBSR) (Campayo, 2008; Kabat-Zinn, 1990; 2011). Jon-Kabat-Zinn va reunir-se per separat amb els directors del seu hospital d'atenció primària, de dolor i de clíniques ortopèdiques, per tal de proposar la creació d'un nou programa, que adoptaria el format d'un curs de vuit setmanes, perquè els metges poguessin derivar pacients que estiguessin essent tractats, i que ells consideressin que no responien adequadament als seus tractaments. Va obtenir una resposta i resultats molt positius (Kabat-Zinn, 2011). Des de llavors, diferents estudis han demostrat que les teràpies basades en Mindfulness poden tenir un efecte positiu sobre el rendiment cognitiu i l'activitat cerebral, fins i tot arribant a repercutir positivament sobre els volums de substància gris i en la connectivitat funcional en algunes estructures com l'hipocamp, molt relacionada amb la memòria i l'aprenentatge, l'amígdala, implicada en la regulació de les emocions (Luders, Cherbuin & Kurth, 2015; Hölzel, 2011; Gotink et al., 2016; Kral et al., 2018; Greenberg et al., 2019); l'escorça cingulada posterior, unió temporoparietal, i cerebel implicats en el processament auto-referencial i presa de perspectiva (Hölzel et al., 2011). Així mateix, s'ha associat la millora cognitiva amb la pràctica de mindfulness, en diferents funcions cognitives (Bojic & Becerra, 2017; Lovas & Schuman-Olivier, 2018), com l'atenció (Chiesa, Calati & Serretti, 2011; Jensen et al., 2011; Bojic & Becerra, 2017; Lovas & Schuman-Olivier, 2018; Bulzacka et al., 2018), la flexibilitat cognitiva (Bulzacka et al., 2018), la memòria de treball, les funcions executives (Chiesa, Calati & Serretti, 2011; Greenberg et al., 2019), la metacognició (Hölzel et al., 2011; Cebolla et al., 2014), i la consciència corporal (Naranjo & Schmidt, 2012).

Seguint la mateixa línia, un cúmul d'evidència ha demostrat efectes positius sobre l'estat d'ànim i simptomatologia depressiva (Strauss et al., 2014; Demarzo et al., 2015; Goldberg et al., 2018; Bojic & Becerra, 2017; Lovas & Schuman-Olivier, 2018; Chu et al., 2018;

Wang et al., 2018; Marske et al., 2020), això inclou la prevenció de recaigudes en depressió recurrent (Piet et al., 2011) i en aquells pacients amb 3 o més episodis depressius previs (Khouri et al., 2013); l'ansietat (Khoury et al., 2013; Demarzo et al., 2015; Bojic & Becerra, 2017; Lovas & Schuman-Olivier, 2018; Chu et al., 2018); la regulació emocional (Ives-Deliperi et al., 2013; Bojic & Becerra, 2017; Lovas & Schuman-Olivier, 2018); el dolor (Goldberg et al., 2018; Zou et al., 2018; Marske et al., 2020); els trastorns d'addicció (Goldberg et al., 2018); la qualitat de vida (Hilton et al., 2017); la qualitat de la son (Khoury et al., 2013; Strauss et al., 2014; Demarzo et al., 2015; Zou et al., 2018; Rusch et al., 2019; Wang et al., 2020; Marske et al., 2020); així com beneficis en la promoció de la salut (Ives-Deliperi et al., 2013).

Pel que fa a troballes dins del camp de la biologia cel·lular i molecular, s'ha descrit que les intervencions basades en mindfulness poden incrementar els nivells de BDNF perifèrics (Gomutbutra et al., 2020), mentre que d'altra banda, sembla que produeixen una major activitat de l'enzim telomerassa en les cèl·lules mononuclears de sang perifèrica, repercutint en la longevitat de cèl·lules del sistema immunitari (Schutte et al., 2014) (veure figura 11).

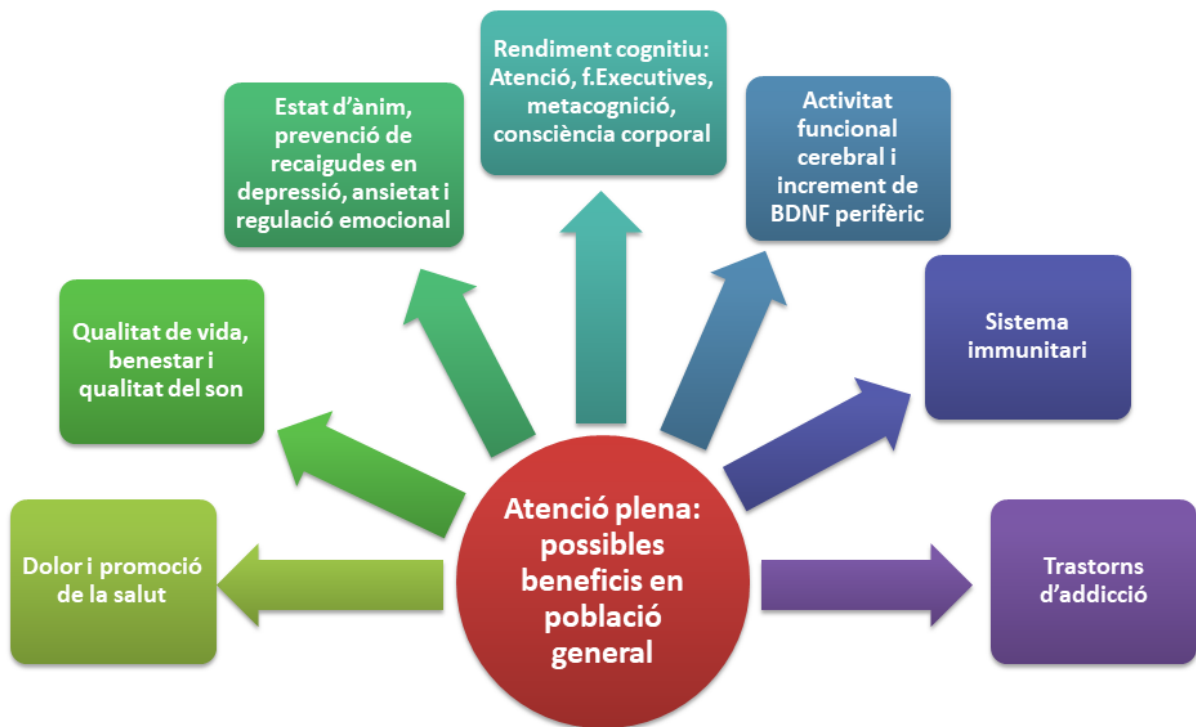


Figura 11. Evidència de possible efecte positiu de la pràctica d'atenció plena en la població general.

Què és el mindfulness?

Els budistes solen comparar el funcionament de la ment ordinària amb un mico molt inquiet que salta contínuament, de branca en branca, d'arbre en arbre, incapaç de romandre immòbil i tranquil (Mañas, 2009). El mindfulness ha estat considerat com una tècnica de "cognitive difusion" (Blackledge, 2007); "desactivació cognitiva" en català. Practicar mindfulness és generar un espai entre els estímuls (externs i interns) i les respostes (externes i internes), creant entre tots dos un temps per a respondre més adequadament, amb més capacitat, aportant amb això certa llibertat.

Significa prestar atenció d'una manera particular: a propòsit, en el moment actual, i sense judicis (Kabat-Zinn, 1994). Això permet a la persona observar i ser més conscient dels pensaments, sentiments i sensacions físiques, al mateix temps que la situa en una posició de resposta més hàbil. Per tant, significa deixar el "pilot automàtic", entès com la tendència a comportar-se com autòmats, sense ser conscients del que passa en el moment actual (veure figura 12).



Figura 12. Mòdul d'atenció plena, abordatge integral. Pilot automàtic versus prendre consciència.

Tal com afirma Vicente Simon, (2010), el mindfulness és una manera d'afrontar el que apareix a la consciència amb una atenció equilibrada i equitativa, sense intentar excloure-la ni aferrar-s'hi. Les experiències doloroses generen un major patiment si ens resistim a acceptar-les. Aquesta resistència es manifesta sovint en la negació d'un problema o malestar derivat del problema, sentiments de culpabilitat, ruminació, o autocrítica, en lloc d'acceptar la realitat tal com és. Com a conseqüència, en lloc de reduir el nivell d'estrès, l'augmenta.

Intervenció psicoterapèutica en mindfulness

Com a procediment terapèutic l'atenció plena busca, abans de res, que els aspectes emocionals i qualsevol altres processos de caràcter no verbal, siguin acceptats i viscuts en la seva pròpia condició, sense ser evitats o intentar controlar-los.

La seva principal utilitat, més enllà de les tècniques concretes que ofereixi, potser sigui el contrastar amb una psicologia que propugna el control, el benestar, l'eliminació de l'estrès, l'ansietat, etc., mitjançant procediments que, a falta d'aquesta experimentació natural, poden contribuir a perpetuar.

El mindfulness es pot considerar també com un constructe de personalitat, i com una tècnica i component de les teràpies desenvolupades en el marc del conductisme radical i contextual: teràpia d'acceptació i compromís, teràpia de conducta dialèctica o psicoteràpia analítica funcional.

La característica essencial d'aquesta anomenada tercera generació de la teràpia de conducta és, entre d'altres, que adopta una perspectiva més experiencial i opta per estratègies de canvi de caràcter indirecte, més que les més habituals de caràcter directe de la primera i segona generació.

Aquesta manera de procedir afavoreix la flexibilitat i la variabilitat en el comportament, característica essencial de la seva capacitat adaptativa (Vallejo, M.A., 2006).

Al centre de la intervenció en mindfulness, es troba el reconeixement que no són els pensaments o emocions experimentats els que provoquen patiment; més aviat són els intents infructuosos de tractar-los. Es recomana el seu ús terapèutic per millorar la salut

mental en general, reduir l'estrès, ansietat, depressió, i millorar la qualitat de vida de persones amb malalties cròniques (Cebolla, Campayo & Demarzo, 2014).

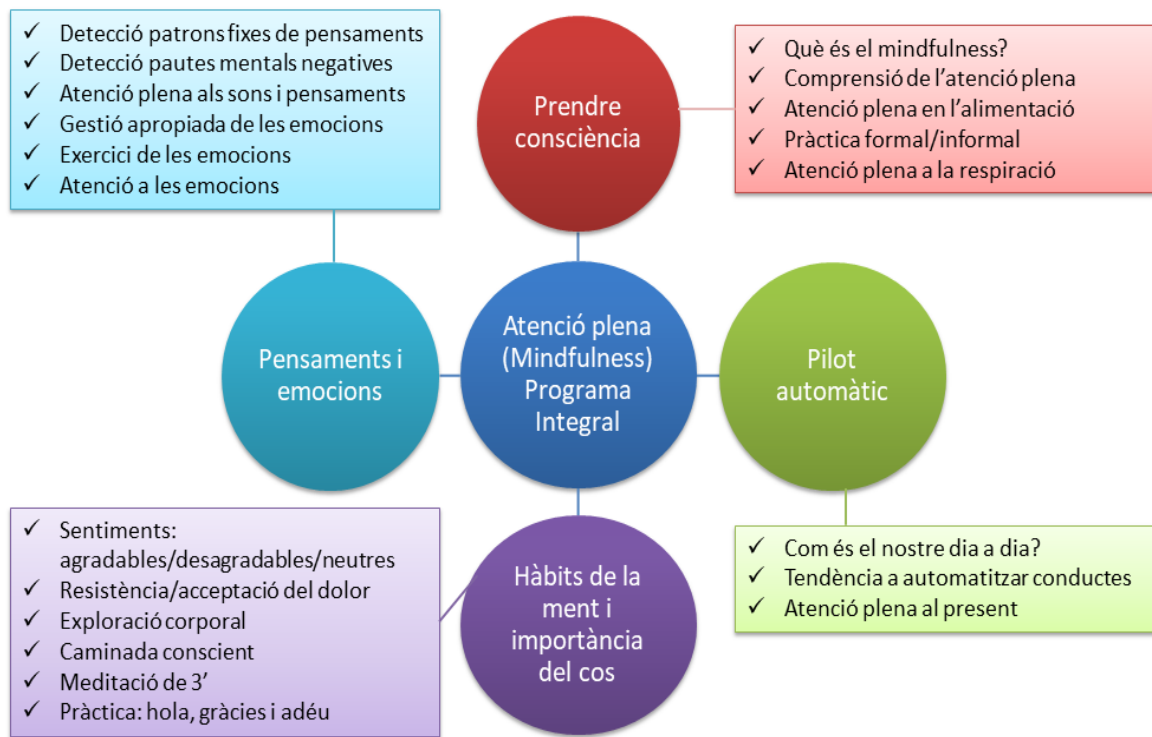


Figura 13. Mòdul d'atenció plena grupal en el TB, abordatge integral.

Teràpia cognitiva basada en mindfulness

Tot i que el mindfulness pot ser un component de diferents enfocaments, hi ha dues teràpies cognitives principals basades en mindfulness, el MBSR i el MBCT (Segal et al., 2001). El MBSR (Kabat-Zinn, 1990) es va dissenyar l'any 1979 originalment per ajudar a aquelles persones amb condicions de salut física cròniques aguditzades per l'estrès a tenir una millor qualitat de vida, aprenent a tractar amb més habilitat aquelles situacions estressants que agreujaven els seus símptomes físics. El MBCT (Segal et al., 2001) va ser dissenyat per combatre la prevenció de recaigudes en depressió recurrent mitjançant la comprensió dels processos que mantenen la depressió i es troben subjacents a una recaiguda després de la recuperació. El MBCT combina elements de pràctica de meditació de mindfulness, juntament amb tècniques cognitives per permetre als individus treballar i

veure amb més claredat patrons de pensament, la relació que s'estableix entre ells (així com amb les emocions i les sensacions físiques), sense centrar-se en el seu contingut.

Portant consciència (atenció) i acceptació (actitud) a l'experiència del moment present, podem utilitzar un ventall més ampli i adaptatiu d'habilitats d'afrontament.

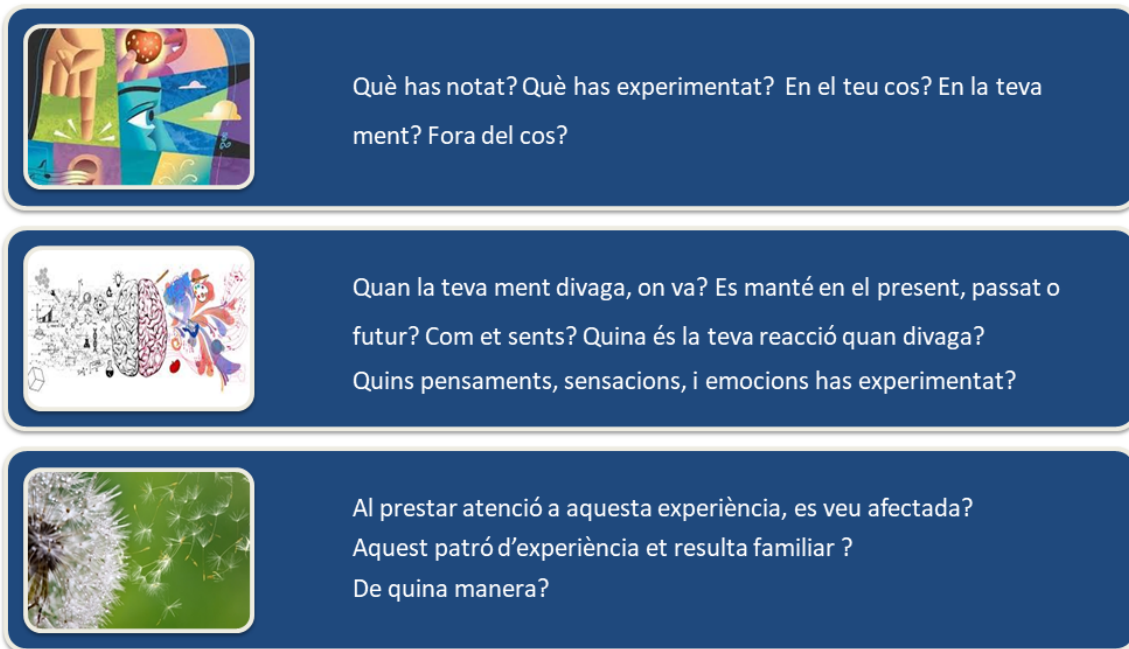
Les teràpies basades en Mindfulness cada vegada compten amb més presència en l'àmbit de la salut, estant avalades per múltiple literatura científica. No obstant això, les dades en persones que pateixen TB són molt més limitades.

Murray i col·laboradors (2017) suggereixen la rellevància i les implicacions clíniques que la regulació de l'atenció i les emocions, la consciència corporal i el canvi en la seva perspectiva tenen en el TB. Destaquen com aquests aspectes poden afectar potencialment la millora de la neurocognició i el funcionament sociolaboral; la detecció i la gestió de pròdroms; regulació cognitiva i comportamental emocional; l'evitació de la progressió a les recaigudes; el tractament de comorbiditats i símptomes com l'ansietat; la millora de la qualitat de vida; i la reducció de l'autoestigma. Alguns d'aquests temes van sorgir en un estudi qualitatiu en el qual els participants amb TB van posar de manifest els avantatges dels aspectes següents: centrar-se en allò que hi ha present; consciència d'estat d'ànim/canvi; acceptació; pràctica de consciència en diferents estats d'ànim; reducció/estabilització d'afectes negatius; relacionant-se diferent amb pensaments negatius; i reducció de l'impacte de l'estat d'ànim (Chadwick et al., 2011).

D'altra banda, un estudi recent amb pacients que presenten TB (Weber et al., 2017), suggereix que alguns d'aquests canvis poden mantenir-se de forma sostinguda (2 anys després de la intervenció). En particular, els pacients referien mantenir una major consciència sobre aspectes amb els que poden influir d'una manera beneficiosa per a promoure la seva pròpia salut.

Altrament, hi ha alguns estudis d'assajos clínics en curs que pretenen valorar l'eficàcia de protocols d'intervenció basats en mindfulness en una mostra de pacients amb TB, però fins ara, encara no hi ha resultats disponibles (Chan et al., 2019; Hanssen et al., 2019).

Finalment, enfocant-nos en les característiques avantatjoses demostrades en les investigacions precedents, hem inclòs en l'abordatge integral un mòdul d'atenció plena (Mindfulness) adaptat al TB, fonamentat en el programa MBCT (Segal et al., 2001) (veure figures 13 i 14).



Què has notat? Què has experimentat? En el teu cos? En la teva ment? Fora del cos?

Quan la teva ment divaga, on va? Es manté en el present, passat o futur? Com et sents? Quina és la teva reacció quan divaga? Quins pensaments, sensacions, i emocions has experimentat?

Al prestar atenció a aquesta experiència, es veu afectada? Aquest patró d'experiència et resulta familiar? De quina manera?

Figura 14. Mòdul d'atenció plena, abordatge integral. Preguntes de divagació en exercicis de pràctica formal.

1.4.3. Rehabilitació cognitiva i funcional

Les funcions cognitives engloben els processos mentals que tenen lloc al cervell, al sistema nerviós central, relacionats amb el pensament, la presa de decisions, la planificació, l'atenció, el record.

Si bé factors com el nombre d'hospitalitzacions prèvies (Comes et al., 2017) i sobretot els símptomes depressius residuals (Roux et al., 2017; Samalin et al., 2017) afecten a la funcionalitat en el TB, el rendiment en funcions cognitives sembla ser un dels principals predictors longitudinals del funcionament psicosocial en aquest trastorn (Martínez-Aran et al., 2004, 2007; Tabarés-Seisdedos et al., 2008; Bonnin et al., 2010; Sanchez-Moreno et al., 2018; Ehrminger et al., 2019; Solé et al., 2020a).

El deteriorament cognitiu afecta aproximadament el 30-50% dels pacients amb TB (Volkert et al., 2015), en major o menor mesura, tant en el tipus I com en el tipus II. En algunes persones diagnosticades de TB, el deteriorament cognitiu roman fins i tot en eutímia tot i la millora clínica (Bourne et al., 2013; Bortolato et al., 2015). Els dèficits es manifesten principalment en els dominis cognitius d'atenció, de memòria (sobretot la

memòria verbal) i funcions executives (veure taula 4), essent les queixes més freqüents les de memòria i concentració (Martinez Aran et al., 2004).

A més dels dominis cognitius esmentats, en els darrers anys, la cognició social ha adquirit una major rellevància. La cognició social és un conjunt de processos que ens permet processar informació en situacions socials i, per tant, comprendre i predir el comportament dels altres, així com treure inferències d'allò que percebem en els altres i prendre decisions a partir d'aquesta informació. La cognició social comprèn diferents dimensions com el reconeixement de les emocions, l'empatia i la teoria de la ment. Tot i que les proves disponibles són escasses, els resultats preliminars demostren que els pacients amb TB poden presentar dèficits en la teoria de la ment, fins i tot durant períodes d'eutímia (Bora et al., 2016; Varo et al., 2017; de Siqueria et al., 2020). La presència de menys simptomatologia depressiva, millor rendiment neurocognitiu global i millor funcionament psicosocial, s'han associat a un millor rendiment en cognició social en el TB (Varo et al., 2017), mentre que la durada més llarga de la malaltia, gènere masculí, i quocient intel·lectual (QI) més baix s'han vinculat a un pitjor rendiment (Varo et al., 2019). Aproximadament dos tercers parts dels pacients amb TB presentarien algun tipus de dificultat en aquestes habilitats (Varo et al., 2019), fet que fa palès la necessitat d'incloure-la en els programes de rehabilitació cognitiva.

Cal destacar que el deteriorament cognitiu és altament heterogeni entre els pacients amb TB, de manera que no tots els individus presenten dificultats cognitives i que entre els afectats, existeixen diferents subgrups o perfils diferents (Sole et al., 2016; Sparding et al., 2017; Lima et al., 2019). D'altra banda s'ha suggerit que aquesta heterogeneïtat cognitiva sembla ser característica premòrbida del TB, precedint l'aparició de la malaltia i els símptomes prodròmics (Bora et al., 2019). Pel que respecte l'evolució dels dèficits cognitius alguns estudis indiquen que la cognició tendeix a romandre bastant estable al llarg del temps (Torrent et al., 2012; Mora et al., 2016), tot i que manca més investigació per poder acabar de confirmar aquests resultats referents a les característiques i la progressió del deteriorament cognitiu en el TB.

Taula 4. Principals funcions cognitives afectades en el TB i la seva rellevància en la vida diària.

	FUNCIÓ COGNITIVA	EXEMPLES DE L'ÚS EN ACTIVITATS DE LA VIDA QUOTIDIANA
ATENCIÓ I VELOCITAT DE PROCESSAMENT	Capacitat que permet l'orientació cap a un determinat estímul o situació i ignorar el resta.	<ul style="list-style-type: none"> - Conduir, llegir, veure una pel·lícula... - Reaccionar ràpidament si cau un objecte.
	Temps dedicat a produir una resposta.	<ul style="list-style-type: none"> - Verificar ràpidament si s'ha completat correctament un document amb les dades personals.
MEMÒRIA	Processos implicats en l'adquisició, arxivament i recuperació posterior de la informació (recordar experiències passades, coneixements generals adquirits, reconèixer informació prèviament apresada, aprenentatges implícits o procedimentals, recordar coses que s'han de fer en un futur).	<p>Memòria declarativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recordar una llista de la compra, noms de persones famoses. - Recordar on s'ha comprat un vestit o detalls d'un viatge.
		<p>Memòria de treball:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recordar un número de telèfon just quan l'acaben de proporcionar. - Calcular el canvi que s'ha de rebre al fer una compra. - Memoritzar uns plats a servir i a quins comensals corresponen a cada un.
FUNCIONS EXECUTIVES	Funcions necessàries per planificar, guiar, revisar, regular i avaluar les conductes amb l'objectiu d'adaptar-se eficaçment a l'entorn.	<ul style="list-style-type: none"> - Planificar i organitzar una festa d'aniversari. - Solucionar un imprevist. - Presa de decisions.
COGNICIÓ SOCIAL	Processos que permeten processar informació de situacions socials, comprendre i interpretar les emocions i intencions dels altres.	<ul style="list-style-type: none"> - Reconèixer si una persona està trista o no a partir de la seva expressió facial. - Posar-se al lloc d'una altre persona i comprendre perquè ha actuat d'una determinada manera.

Variables que afecten al funcionament cognitiu

D'acord amb diferents estudis, les variables que més s'associen a un pitjor funcionament cognitiu inclouen les següents: cronicitat (nombre d'anys de malaltia) (Cullen et al., 2016), nombre d'episodis afectius, principalment aquells episodis maníacs que produeixen efectes neurotòxics majors al cervell (Camelo et al., 2019; Sarmiento et al., 2020), simptomatologia subclínica de tipus depressiva (Volkert et al., 2015; Grunze et al., 2020), trastorns del son (Volkert et al., 2015; Kanady et al., 2017), tractaments farmacològics (Torrent et al., 2011; Volkert et al., 2015; Cullen et al., 2016), comorbiditat amb altres afeccions mèdiques (Volkert et al., 2015), o menor nivell d'educació (Sarmiento et al., 2020) (veure figura 15).

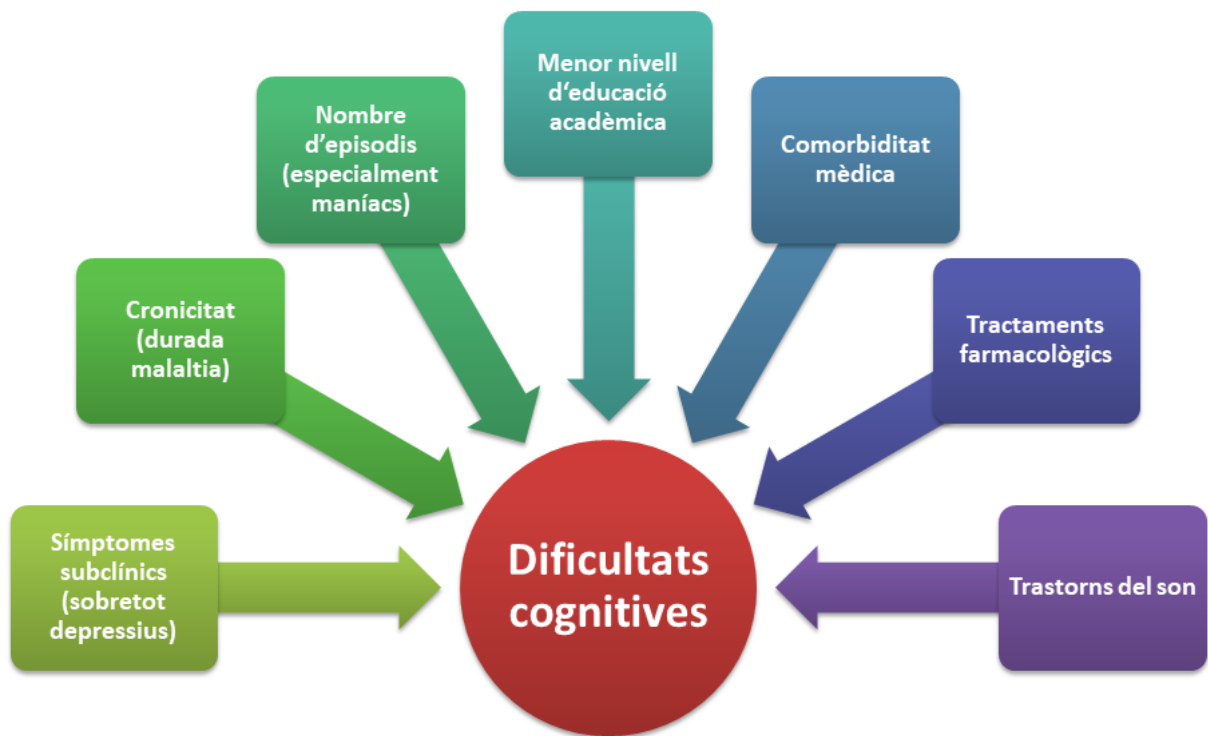


Figura 15. Variables que afecten al funcionament cognitiu.

Reserva cognitiva

El concepte de reserva cognitiva, desenvolupat inicialment en el camp de la neurologia, reflecteix la capacitat d'un cervell adult de resistir la patologia cerebral per tal de minimitzar les manifestacions clíniques i compensar el deteriorament cognitiu (Stern, 2009). En els últims cinc anys s'han publicat diversos articles científics que apunten cap a una possible associació entre la reserva cognitiva, l'execució en determinats dominis cognitius, i el nivell de funcionament psicosocial (Forcada et al., 2015; Anaya et al., 2016; Lin et al., 2020).

La reserva cognitiva està fonamentalment relacionada amb tres factors: el QI premòrbid, el nivell d'assoliments acadèmics i educatius i les activitats de lleure. Variables com l'estil de vida, la dieta, l'activitat intel·lectual o la capacitat de parlar diversos idiomes també tenen una influència important en la reserva cognitiva.

Per tant, es pot enriquir o potenciar exercitant el nostre cervell amb l'acumulació de coneixement mitjançant formació continuada i activitats intel·lectuals i culturals, com ara aprendre noves habilitats o participar en activitats de lleure que tenen una problemàtica mental. Millorar la reserva cognitiva entre d'altres factors no excloents, podria retardar el procés d'envelliment en el TB (Kohler et al., 2019).

Per tant, la cognició serà un objectiu principal en el tractament de la malaltia, especialment per minimitzar l'impacte dels dèficits cognitius sobre el funcionament diari.

Rehabilitació cognitiva i funcional

No va ser fins al 2010 que el “The Cognitive Remediation Experts Workshop” (principals desenvolupadors i avaluadors de la rehabilitació cognitiva), va donar una definició clara sobre aquest tipus d'intervencions. Aquest grup d'experts va definir la rehabilitació cognitiva i funcional com una intervenció basada en l'entrenament del comportament, dirigit a millorar els processos cognitius (atenció, memòria, funcions executives, cognició social o metacognició) amb l'objectiu d'aconseguir una millora duradora i generalitzada (Wykes & Spaulding, 2011). D'altres autors, però, defineixen la rehabilitació cognitiva com un tractament per millorar el funcionament neurocognitiu, que implica un procés d'aprenentatge i intenta influir en el funcionament psicosocial (Penades & Gastó, 2010).

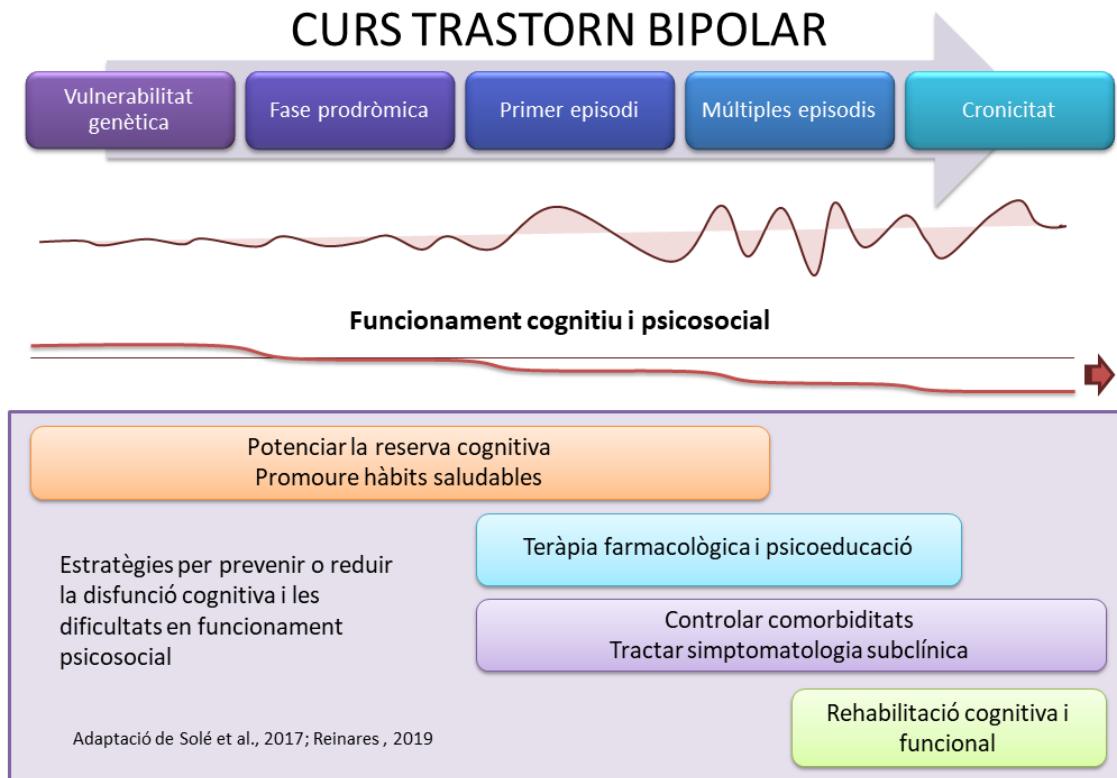


Figura 16. Estratègies per prevenir o mitigar la disfunció cognitiva.

L'experiència acumulada durant els darrers deu anys d'implementació del programa de rehabilitació cognitiva i funcional ha servit de guia per seleccionar el contingut considerat imprescindible per incloure's a la psicoteràpia breu integradora del TB (veure figura 16). El manual que explica en més detall la implementació de la rehabilitació funcional (Vieta E, Torrent C, & Martínez-Aran A, 2015), ha estat prèviament publicat i disponible en línia: <http://www.cambridge.org>.

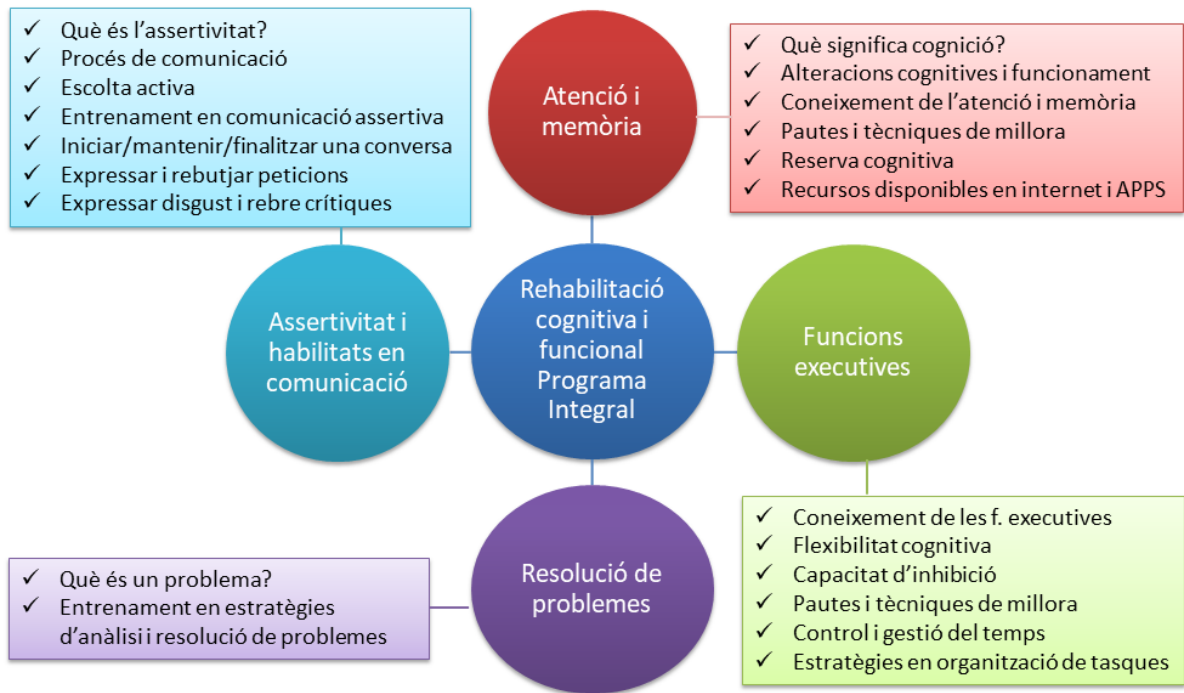


Figura 17. Mòdul de rehabilitació cognitiva i funcional grupal, abordatge integral.

L'abordatge integral inclou un mòdul de millora funcional que engloba les estratègies i tècniques principals utilitzades per millorar la capacitat d'atenció, la memòria i les funcions executives, com ara la planificació i l'organització d'activitats i la gestió del temps. En aquest mòdul s'incorporaran algunes estratègies, com ara tècniques de resolució de problemes i formació en habilitats comunicatives i assertivitat, que també s'utilitzen en altres programes esmentats anteriorment (veure figura 17).

2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

HIPÒTESIS

1. Els pacients que participen en el grup de Rehabilitació Funcional augmentaran els nivells de BDNF en sèrum després del tractament en comparació als pacients que participen en el grup de Psicoeducació i als inclosos al grup control.
2. Els pacients que participen en el grup de Rehabilitació Funcional presentaran un millor funcionament psicosocial, i una reducció de la simptomatologia en comparació als pacients que participen en les altres intervencions, així com un millor rendiment neurocognitiu en comparació als pacients inclosos en el grup control.
3. Els pacients que participen en el grup d'Abordatge Integral presentaran un millor funcionament psicosocial, un millor benestar i una millor qualitat de vida en comparació amb els pacients del grup control.
4. Els pacients que participen en el grup d'Abordatge Integral mostraran un millor curs de la malaltia, en termes de recaigudes i hospitalitzacions, una reducció de la simptomatologia i un millor rendiment neuropsicològic en comparació amb els pacients inclosos al grup control.

OBJECTIUS

1. Avaluar els canvis en el nivell de BDNF després del tractament amb Rehabilitació Funcional en comparació a la intervenció de Psicoeducació i el grup control en pacients eutímics.
2. Avaluar els canvis en els símptomes de l'estat d'ànim i el funcionament psicosocial després de la Rehabilitació Funcional en comparació amb les altres intervencions.
3. Avaluar els canvis neurocognitius després de la Rehabilitació Funcional en comparació al grup control.
4. Desenvolupar i determinar l'impacte d'una intervenció d'Abordatge Integral per al TB en el funcionament psicosocial.
5. Explorar l'impacte de la intervenció d'Abordatge Integral sobre:
 - a) El curs de la malaltia (prevenció de recaigudes, hospitalitzacions).
 - b) La qualitat de vida i el benestar.
 - c) La simptomatologia (síntomes depressius, maníacs, i d'ansietat).
 - d) El funcionament neurocognitiu.

3. METODOLOGIA

3.1. **ESTUDI I: Functional remediation improves bipolar disorder functioning with no effects on brain-derived neurotrophic factor levels.**

3.1.1. Disseny

Estudi de seguiment (6 mesos) per provar l'impacte d'una intervenció de Rehabilitació Funcional (FR) com a tractament addicional a la medicació per pacients amb TB, avaluant les diferències en els nivells sèrics de BDNF quan es comparen amb el grup de Psicoeducació i TAU. És un estudi de cohort naturalístic, ja que els pacients van ser assignats a cada grup després de la decisió clínica (veure figura 18).

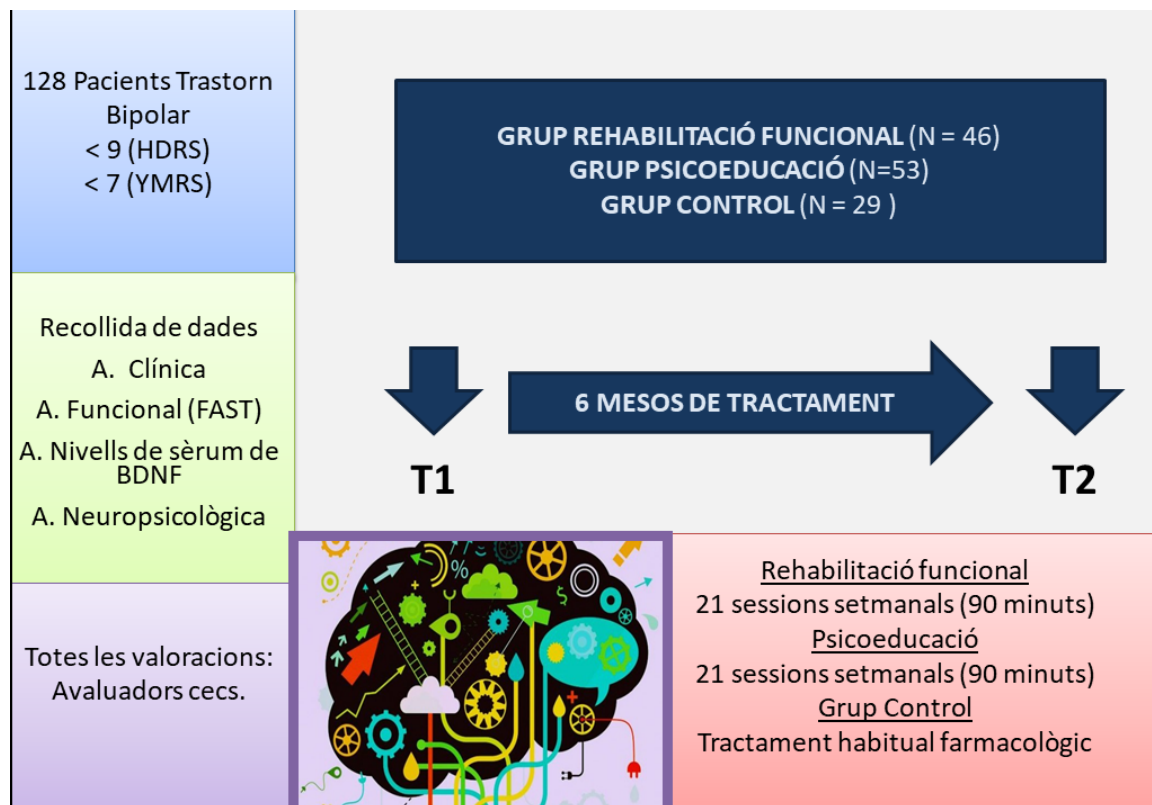


Figura 18. Esquema disseny de l'estudi I.

3.1.2. Participants

Els participants d'aquest estudi van ser reclutats del Programa de Trastorns Bipolars de l'Hospital Clínic de Barcelona (Universitat de Barcelona). Es tracta d'un programa que ofereix una atenció integral per tractar els pacients amb TB de tot Catalunya, així com

proporciona atenció als pacients amb TB d'una àrea de captació específica de Barcelona (Vieta, 2011a).

Els pacients havien de complir els següents criteris d'inclusió:

- a) Diagnòstic de TB segons els criteris del DSM-V (APA, 2013).
- b) Ser avaluats durant l'eutímia, definida com a una puntuació màxima de 6 en la Young Mania Rating Scale (YMRS) (Colom et al., 2002; Young et al., 1978) i una puntuació màxima de 8 en la Hamilton Depression Rating Scale-17 (HDRS) (Cordero Villafáfila, 1986 & Ramos-Brieva; Hamilton, 1960).
- c) Edat compresa entre els 18 i els 65 anys.

Els criteris d'exclusió van ser:

- a) Diagnòstic d'abús o dependència de substàncies en actiu.
- b) QI estimat inferior a 85 o qualsevol condició clínica que pogués interferir en l'entrevista.

Aquest estudi es va dur a terme conforme els principis ètics de la Declaració d'Hèlsinki i les bones pràctiques clíniques. El protocol de l'estudi va ser aprovat pel comitè d'ètica de l'Hospital Clínic. Tots els participants van rebre informació àmplia sobre l'estudi i van aportar el seu consentiment informat per escrit abans de la inclusió.

3.1.3. Avaluacions clíniques

Tots els participants van ser avaluats mitjançant una entrevista clínica estructurada del protocol del programa basada en el SCID pel DSM-V (APA, 2013). Es van recollir variables com l'edat, el sexe, el diagnòstic, el nombre i el tipus d'episodis, la cronicitat (durada en anys de la malaltia), el nombre d'hospitalitzacions i l'historial de psicosi. Tota la informació proporcionada pels pacients va ser verificada revisant la història clínica de cada un d'ells.

Després de reunir les dades, es van avaluar els pacients amb diverses escales clíniques. Primerament, es va administrar la HDRS (Cordero & Ramos Brieva, 1986), i la YMRS (Colom et al., 2002) per assegurar que els pacients complissin els criteris d'eutímia en el moment de la inscripció en l'estudi:

- 1) La HDRS consta de 17 ítems; cada un d'ells té entre tres i cinc respostes possibles, amb una puntuació de 0 --- 2 o 0 --- 4 respectivament. La puntuació total va de 0 a 52, amb puntuacions més altes que representen símptomes depressius més severos.
- 2) La YMRS consisteix en 11 ítems; set d'ells estan classificats en una escala de 0 --- 4 i quatre en una escala de 0 --- 8. Les puntuacions totals van de 0 a 60, i les puntuacions més altes indiquen símptomes maníacs més severos.
- 3) El funcionament psicosocial es va avaluar mitjançant la prova breu d'avaluació del funcionament "Functioning Assessment Short Test" (FAST) (Rosa et al., 2007). La FAST és un instrument administrat per l'entrevistador i desenvolupat per avaluar les dificultats principals en la vida diària dels pacients amb TB. És una escala de 24 elements que proporciona una puntuació total i 6 puntuacions de subdominis específics (autonomia, funcionament ocupacional, funcionament cognoscitiu, assumptes financers, relacions interpersonals i temps d'oci). La puntuació global de la FAST va de 0 a 72, les puntuacions més altes indiquen una major discapacitat. Una puntuació lliardar de 12 indica deteriorament funcional lleu, de 20 moderat, i una puntuació a partir de 40, representa discapacitat funcional significativa (Bonnin et al., 2018a).

3.1.4. Avaluació dels nivells de sèrum de BDNF

Es van recollir mostres de deu mil·límetres de sang venosa en tubs lliures d'anticoagulants. Les mostres de sang es van prendre al matí entre les 9:00 i les 11:00 a.m.; no es requeria que els pacients es mantinguessin en dejú abans de l'extracció de sang. La sang es va centrifugar a 4000 g durant 10 minuts i el sèrum es va separar i emmagatzemar a -80 ° C. Els nivells de BDNF en sèrum es van mesurar mitjançant un assaig immunoenzimàtic (ELISA), d'acord amb les instruccions de fabricant (R & D Systems, USA - Catàleg No. DBD00). Les plaques microfiltre (96 de fons pla) pre-revestides amb anticòs monoclonal específic per BDNF lliure en humans, van ser incubades durant 2h a temperatura ambient amb les mostres, i la corba estàndard que va de 62,5 a 2000 pg/ml de BDNF. Les plaques es van rentar tres vegades amb tampó de rentat, es va afegir a totes el conjugat de BDNF lliure humà, i es va incubar durant 1h a temperatura ambient. A continuació, es va realitzar la incubació amb la solució de substrat durant 30 minuts a temperatura ambient. Després d'aquest temps, es va afegir la solució d'interrupció i es va determinar la quantitat de

BDNF (absorbància fixada a 450 nm). La corba estàndard mostra una relació directa entre la densitat òptica i la concentració de BDNF. A més, la variació dels coeficients és del 3,8% i del 11,3%, respectivament. Les proves es van realitzar per duplicat i l'investigador va ser cec a l'assignació de grups durant l'experiment.

3.1.5. Avaluació neuropsicològica

Els pacients que van rebre TAU o FR van ser avaluats utilitzant una àmplia bateria neuropsicològica en la línia base de l'estudi i als 6 mesos de seguiment. Aquesta avaluació va involucrar diferents funcions neurocognitives que es descriuen a continuació:

- 1) El QI estimat va ser avaluat únicament en la valoració basal, amb la subprova de vocabulari de l'escala d'Intel·ligència per a adults de Wechsler (WAIS-III) (Wechsler, 1997).
- 2) El domini de la velocitat de processament va consistir en dues subproves del WAIS- III (Wechsler, 1997): la codificació de símbols i dígit, i la recerca de símbols.
- 3) El domini de la memòria de treball incloïa la aritmètica, els dígit i la seqüència de lletres i números del WAIS-III (Wechsler, 1997).
- 4) El domini de la memòria verbal consistia en la prova d'aprenentatge verbal de Califòrnia "California Verbal Learning Test" (CVLT) (Delis et al., 1987).
- 5) Les funcions executives es van provar mitjançant diverses proves que avaluaven els canvis de seqüències, la planificació, la fluència verbal i la inhibició de la resposta, és a dir, la versió computada de la prova de classificació de targetes de Wisconsin (WCST) (Heaton, 1981), la prova d'interferència de colors i paraules de Stroop (SCWT) (Golden, 1978), la prova de memòria de treball "Trail Making Test -part B" (TMT-B) (Reitan, 1958), la fluència verbal fonèmica (F-A-S) i la fluència verbal categòrica (denominació d'animals), ambdues formant part de la prova d'associació de paraules orals controlades "Controlled Oral Word Association Test" (COWAT) (Benton & Hamsher, 1976).
- 6) L'atenció es va mesurar amb el "Continuous Performance Test- II" (CPT-II), versió 5 (Conners, 2000), i amb el Trail Making Test-part A (TMT-A) (Reitan, 1958).

3.1.6. Intervencions

Programa de Rehabilitació Funcional (FR)

El programa de FR consisteix en 21 sessions setmanals, cadascuna d'elles de 90 minuts de durada. Aquesta intervenció aborda temes neurocognitius com l'atenció, la memòria i les funcions executives; però, es centra principalment en millorar el funcionament de la rutina diària. El contingut de la intervenció es basa en tasques ecològiques a realitzar tant durant les sessions com a casa, per tal d'augmentar la generalització. Els participants reben un entrenament amb exercicis de memòria, atenció, resolució de problemes i raonament, execució multitasca i organització per millorar la seva funcionalitat. S'ha publicat un manual d'aquesta intervenció (Vieta et al., 2015).

Programa de Psicoeducació

El grup de Psicoeducació també consta de 21 sessions setmanals de 90 minuts cadascuna, destinades a prevenir la reaparició d'episodis del TB millorant 5 aspectes principals: la consciència de la malaltia, adherència al tractament, detecció precoç dels símptomes prodròmics de recaiguda, l'evitació del consum de substàncies i la regularitat de l'estil de vida (Colom & Vieta, 2006).

Tractament psiquiàtric estàndard habitual (TAU)

En el grup TAU, els participants van rebre el tractament farmacològic prescrit sense cap teràpia psicossocial complementària.

3.1.7. Anàlisi estadística

Les característiques demogràfiques i clíniques en la línia de base i en el seguiment van ser analitzades utilitzant una anàlisi de variància (ANOVA) per a les variables contínues i la Xi quadrat per les variables categòriques. Aquestes anàlisis es van realitzar utilitzant el Paquet Estadístic per a les Ciències Socials versió 20.0 (SPSS, Chicago, IL). Per provar la hipòtesi principal, es van analitzar els nivells generals de BDNF utilitzant mesures repetides ANOVA comparant les diferències de grup en la línia de base i en el seguiment als sis mesos (després de la intervenció). En aquesta anàlisi només es tenen en compte els

casos complets; per tant, els valors que falten a causa de la pèrdua de seguiment no es van incloure en la present anàlisi.

La segona i tercera hipòtesi sobre l'estat d'ànim (HDRS i YMRS), el funcionament psicosocial (FAST) i els canvis neuropsicològics també es van provar amb la mateixa anàlisi utilitzat per a la hipòtesi principal. No obstant això, per avaluar els canvis en el rendiment neuropsicològic, es van crear 5 puntuacions cognitives compostes d'acord amb els dominis cognitius avaluats. En primer lloc, totes les variables neurològiques es van estandarditzar amb puntuacions d'escala z. Després, les variables es van agrupar d'acord als principals dominis cognitius. En total, es van obtenir 5 puntuacions compostes: 1) el domini de velocitat de processament implicant dues variables derivades de les dues subproves del WAIS-III (codificació de dígit i símbols i recerca de símbols); 2) el domini de la memòria de treball que constava de tres variables derivades de les tres subescales del WAIS-III (aritmètica, dígit, i seqüència de lletres i números); 3) el domini compost de la memòria verbal figurava en 5 variables: el total d'assaigs 1-5 llista A, el record immediat lliure, el record immediat guiat, el record diferit lliure i el record diferit guiat; 4) la puntuació composta de funcions executives consistia en sis variables: categories i errors perseveratius del WCST, interferència del SCWT, denominació d'animals, fluència fonètica i TMT-B; 5) la puntuació composta d'atenció consistia en quatre variables: errors d'omissió de CPT-II, errors de comissió de CPT-II, detectabilitat de CPT (d') i TMT-A. Totes les anàlisis d'aquest estudi es van dur a terme amb proves bilaterals amb l'alfa fixat en $p < 0,05$.

3.2. ESTUDI II: Effects of an integrative approach to bipolar disorders combining psychoeducation, mindfulness-based cognitive therapy and functional remediation: study protocol for a randomized controlled trial.

Aquest estudi té com a objectiu presentar el protocol per un assaig clínic enfocat a avaluar l'impacte d'un programa d'abordatge integral de 12 sessions complementari al tractament farmacològic per a pacients amb TB.

3.2.1. Disseny

Assaig controlat aleatori cec d'un abordatge integral més TAU versus TAU sol (veure figura 19). L'estudi es dur a terme en la Unitat de Trastorns Bipolars i Depressius de l'Hospital Clínic de Barcelona, d'acord amb els principis ètics de la Declaració de Hèlsinki i Bones Pràctiques Clíniques. Ha estat aprovat pel comitè d'Ètica de l'Hospital Clínic i la Junta de Recerca (HCB / 2017/0432), i ha estat registrat en assaigs clínics. Es demana a tots els participants que donin el seu consentiment informat per escrit abans de la seva inclusió en l'estudi NCT04031560.

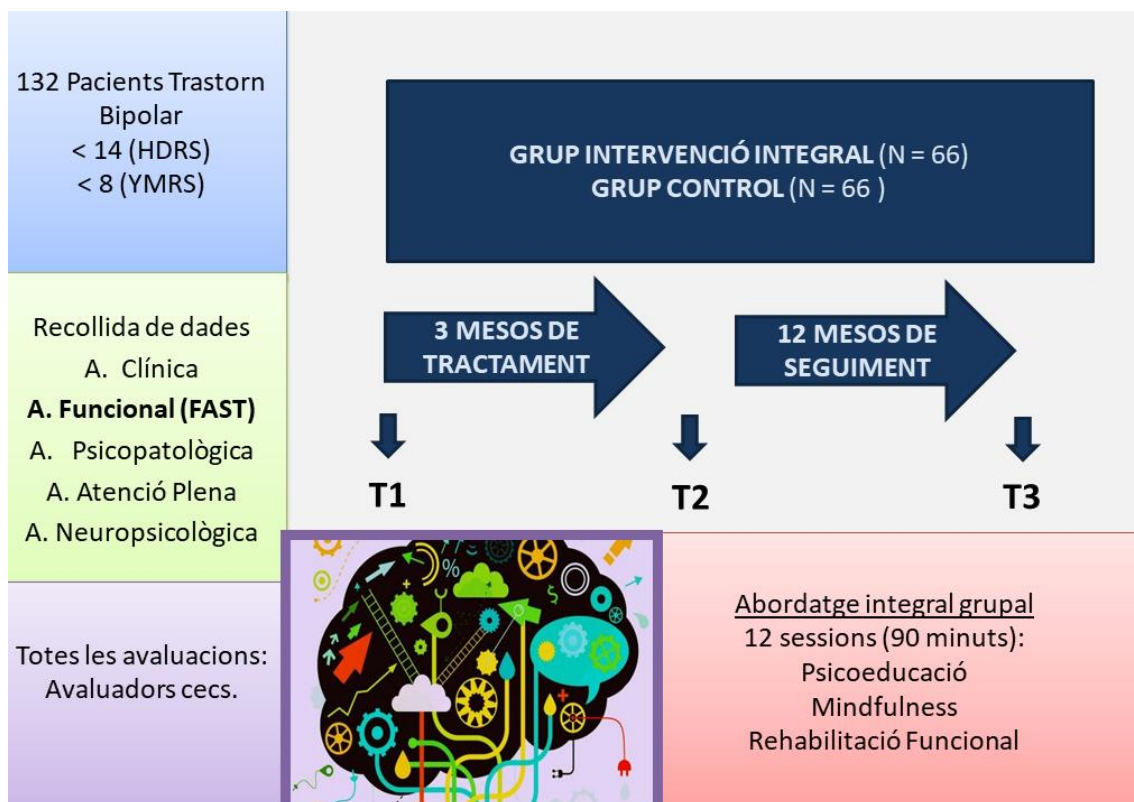


Figura 19. Esquema disseny de l'estudi II.

3.2.2. Participants

Cent trenta-dos subjectes són reclutats (66 en el grup d'intervenció i 66 en el grup de control) en la Unitat de Trastorns Bipolars i Depressius del Hospital Clínic de Barcelona. La variable principal utilitzada per calcular la mida de la mostra és el canvi en el funcionament psicosocial, que es mesura mitjançant el test d'avaluació breu de funcionament (FAST). Les dades de validació i fiabilitat de l'escala FAST, que es van

correlacionar amb l'escala de funcionalitat de referència (GAF), es van utilitzar per als pacients que van presentar TB, obtenint una mitjana \pm SD de $18,55 \pm 13,19$ punts en la FAST. En base a aquestes dades i considerant una significació del 5% i una potència estadística de (1) del 90%, esperem trobar una millora en el grup experimental versus el grup de control de 7,8 punts en l'escala FAST (rang 0 --- 72 dividit en 24 ítems). Assumint la possibilitat d'una taxa d'abandonament del 10%, es necessiten 66 pacients per cada branca d'intervenció.

La mostra compleix els següents criteris d'inclusió: edats de 18 a 60 anys, diagnòstic de TB tipus I o II segons els criteris del DSM-V (APA, 2013), estables o amb símptomes subsindròmics: HDRS <14 (Hamilton, 1960; Cordero & Ramos-Brieva, 1986); Young Mania Rating Scale <8) (Young et al., 1978; Colom et al., 2002), i absència de qualsevol episodi agut de l'estat d'ànim en els 3 mesos anteriors a la inclusió en l'estudi. Els criteris d'exclusió inclouen: un QI estimat inferior a 85, teràpia electroconvulsiva en els últims sis mesos, malalties físiques o neurològiques significatives que puguin afectar al rendiment neuropsicològic, diagnòstic de TUS segons els criteris del DSM-V (APA, 2013) (excepte en el cas del tabac), incapacitat per comprendre els propòsits de l'estudi i haver participat en intervencions psicosocials en els darrers 2 anys (psicoeducació grupal, rehabilitació funcional o intervencions basades en atenció plena).

Es va considerar la possibilitat de retirar als participants quan un pacient deixava de participar voluntàriament, quan no assistia com a mínim a 8 sessions d'intervenció (APA, 2013), i/o requeria hospitalització psiquiàtrica durant el grup.

El present assaig controlat aleatori es va realitzar conforme amb els principis ètics de la Declaració d'Hèlsinki i les bones pràctiques clíniques. El protocol va ser aprovat pel comitè ètic de l'Hospital Clinic i la Junta de Recerca (HCB / 2017/0432), i degudament registrat en els assajos clínics (www.clinicaltrials.gov; NCT04031560).

3.2.3. Procediment

Durant les visites de seguiment, s'informa a tots els pacients que puguin ser candidats potencials sobre la disponibilitat de l'estudi. Si mostren interès, se'ls proporciona informació verbal i escrita i es clarifica qualsevol pregunta o preocupació. Si els pacients confirmen la seva voluntat de participar, se'ls demana que llegeixin i signin un

consentiment informat. Els participants són avaluats pel que fa a les variables demogràfiques, clíniques, rendiment neuropsicològic, funcionament psicosocial, benestar, qualitat de vida i la resta de les variables que es detallen a continuació. Posteriorment, s'assigna als pacients de forma aleatòria (1: 1) als dos grups diferents mitjançant nombres aleatoris generats per ordinador. El grup experimental (66 pacients) participa en el programa d'integració com a complement al tractament farmacològic, mentre que el grup de control (66 pacients) només rep TAU, és a dir el tractament farmacològic habitual sense grup psicoterapèutic addicional.

La medicació psiquiàtrica s'enregistra durant l'estudi, així com les raons de modificació. Juntament amb l'avaluació basal, tota la mostra és reavaluada amb tots els instruments als 3 mesos (després de la intervenció) i als 12 mesos de la línia de base per investigadors cecs a la condició de tractament. A causa del temps requerit per a l'avaluació, aquesta es divideix en dos dies: una primera visita per a la recollida d'informació sociodemogràfica, dades clíniques (síntomes, recurrències, hospitalitzacions), funcionament psicosocial, qualitat de vida i la resta de variables; i una segona per a l'avaluació neuropsicològica.

3.2.4. Variables i instruments

Es realitza una entrevista semiestructurada del protocol del Programa basada en l'Entrevista Clínica Estructurada per al DSM (APA, 2013) i es complementa amb revisions de la història clínica i instruments d'avaluació per recollir les següents variables: sexe, edat, estat civil, nivell d'estudis i ocupació, edat d'inici de la malaltia, edat en la primera hospitalització, nombre total i tipus d'episodis anteriors, nombre d'hospitalitzacions, historial de símptomes psicòtics, polaritat del primer episodi, patró estacional, presència de cicles ràpids, subtipus bipolar (I o II), polaritat predominant, comorbiditats psiquiàtriques i físiques, antecedents psiquiàtrics familiars, antecedents familiars de trastorns afectius, antecedents familiars de suïcidi complet, antecedents d'ideació i comportament suïcida, nombre d'intents de suïcidi i antecedents d'ús indegut de drogues. Durant cada avaluació, es fan preguntes sobre l'ús de substàncies (tipus, quantitat i freqüència).

Les característiques clíniques es mesuren:

- 1) Pel que fa a la simptomatologia depressiva amb l'escala HDRS (Cordero & Ramos Brieva, 1986).

- 2) Per als símptomes maníacs amb l'escala YMRS (Colom et al., 2002).
- 3) La gravetat dels símptomes d'ansietat es mesura mitjançant l'escala "Hamilton Anxiety Rating Scale" (HAM-A) (Lobo et al., 2002). La HAM-A és una escala que consta de 14 ítems, cada un d'ells definit per una sèrie de símptomes, i mesura tant l'ansietat psíquica (agitació mental i desordre psicològic) com l'ansietat somàtica (queixes físiques relacionades amb l'ansietat). Cada ítem es qualifica en una escala de 0 --- 4, amb una puntuació total que va de 0 a 56, on les puntuacions més altes representen ansietat més severa.
- 4) El funcionament psicosocial s'avalua a través de la prova breu d'avaluació del funcionament (FAST) (Rosa et al., 2007).
- 5) Els temperaments afectius s'avaluen mitjançant la versió de Barcelona de l'avaluació del Temperament de la Memphis, Pisa, París i San Diego (TEMPS-A), recentment validada en població espanyola (Jiménez et al., 2019). Aquest instrument autoaplicat consta de 110 ítems que requereixen una resposta de verdader/fals i avaluen la presència de cinc temperaments afectius, a saber: depressiu (ítems 1-21), ciclotímic (ítems 22-42), hipertímic (ítems 43-63), irritable (ítems 64-84) i ansiós (ítems 85-110).
- 6) Els trets d'impulsivitat s'avaluen mitjançant l'escala d'impulsivitat de Barratt "Barratt Impulsiveness Scale" (BIS-11) (Patton et al., 1995). Aquest qüestionari autoaplicat incorpora tres subescales que avaluen tres components de la impulsivitat: atencional/cognitiva, que avalua la tolerància a la complexitat i la persistència atencional; motora, que explora la tendència a actuar en el impuls del moment; i no planificadora, que mesura la manca d'orientació futura. Els 30 ítems es classifiquen d'1 (poques vegades / mai) a 4 (sempre). La puntuació total oscil·la entre 30-120 i les puntuacions majors són indicadors d'un major nivell d'impulsivitat.
- 7) L'entrevista de ritmes biològics d'avaluació en neuropsiquiatria "Biological rhythms interview of assessment in neuropsychiatry" (BRIAN) (Giglio et al., 2009) s'utilitza per avaluar els problemes relacionats amb el manteniment de la regularitat del ritme circadià. Els 18 ítems de l'escala es divideixen en 4 àrees específiques: son, activitats, ritme social i patró d'alimentació. Tots els ítems es qualifiquen d'1 (no dificultats) a 4 (dificultats severes). Les puntuacions totals de la BRIAN van d'1 a 72, on les puntuacions més altes suggereixen severes alteracions en el ritme circadià.

8) L'adherència s'avalua mitjançant una entrevista centrada en l'adherència amb el pacient, combinada amb informació del seu historial mèdic, en col·laboració amb el seu psiquiatre si cal. També es recullen els nivells de liti i àcid valproic en sang, i durant l'estudi es registren els medicaments psiquiàtrics i les raons de modificacions.

9) S'utilitza el qüestionari de preocupació "Penn State worry Questionnaire-11" (PSWQ-11) (Meyer et al., 1990) per avaluar la gravetat de la preocupació. L'escala inclou 11 ítems directes del tipus "likert" (que van de "res" a "molt" amb puntuacions que van de 1 a 5), per avaluar la tendència general a la preocupació o el tret de preocupació. La puntuació total va de 16 --- 80 amb l'algoritme de les puntuacions totals: preocupació baixa (16 --- 39), preocupació moderada (40 --- 59), i preocupació alta (60 --- 80).

10) La cognició subjectiva de dèficits s'avalua a través de la puntuació de queixes cognitives en el TB "Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment" (COBRA) (Rosa et al., 2013). Aquesta escala de qualificació d'autoinforme consisteix en l'avaluació de l'alteració cognitiva subjectiva en les activitats diàries que experimenten els pacients amb TB. L'escala COBRA inclou 16 ítems que permeten als pacients informar sobre avaluacions de disfunció cognitiva subjectiva relacionades amb la funció executiva, la velocitat de processament, la memòria de treball, l'aprenentatge i la memòria verbal, l'atenció i la concentració, i el seguiment mental. Tots els ítems es classifiquen utilitzant una escala de 4 punts: 0 = mai, 1 = de vegades, 2 = sovint, i 3 = sempre. La puntuació total de la COBRA es calcula sumant les puntuacions de cada ítem, les puntuacions més altes posen de manifest nivells més severos de dèficits cognitius subjectius.

11) El benestar s'avalua a través de la versió en espanyol de l'Índex de Benestar de la OMS (Five) (WHO-5), que ha estat validada per a TB (Bonnin et al., 2018b); una escala autoadministrada que conté cinc ítems (tipus likert) expressats positivament. Es sol·licita a l'enquestat que qualifiqui què tan bé se li aplica cadascuna de les 5 afirmacions en les últimes dues setmanes. Cada ítem es qualifica en una escala Likert de sis punts que va des de 5 (tot el temps) fins a 0 (cap de les vegades). Les puntuacions es sumen per obtenir una puntuació total bruta que va de 0 a 25 (0 és absència de benestar i 25 és benestar màxim). Les instruccions de l'escala recomanen multiplicar la puntuació bruta per 4, de manera que la puntuació més alta possible és 100 en aquesta escala.

12) La qualitat de vida s'avalua mitjançant l'escala de qualitat de vida en el TB "Quality of Life in Bipolar Disorder scale" (QoL.BD) (Michalak et al., 2010), el primer qüestionari de qualitat de vida dissenyat per a persones amb TB. Aquesta mesura es va desenvolupar específicament avaluant 12 dominis derivats de factors (físic, son, estat d'ànim, cognició, oci, social, espiritualitat, finances, llar, autoestima, independència i identitat), i dos dominis opcionals (treball i educació) de l'instrument principal (el QoL.BD de 56 elements). Aquesta escala es caracteritza per un format de resposta (5 punts - estic molt en desacord - estic molt d'acord) en que les puntuacions més altes indiquen una major qualitat de vida.

13) La capacitat d'atenció plena (mindfulness) s'avalua mitjançant el qüestionari de cinc facetes sobre l'atenció plena "Five Facet Mindfulness Questionnaire" (FFMQ) (Aguado et al., 2015) i l'escala d'atenció plena "Mindful Attention Awareness Scale" (MAAS) (Soler et al., 2012). La FFMQ és un qüestionari de 39 ítems que es qualifica en una escala de Likert que va del 1 (mai o poques vegades és cert) al 5 (molt sovint o sempre és cert). Avalua 5 facetes:

- a) Observació: capacitat de notar experiències internes i externes. Sensacions, emocions o pensaments.
- b) Descripció: capacitat d'etiquetar les experiències amb paraules.
- c) Acció conscient: capacitat d'actuar conscientment i no estar en mode de pilot automàtic.
- d) No jutjar l'experiència interna: capacitat d'actitud no avaluadora cap als pensaments i les emocions.
- e) No reaccionar davant l'experiència interna: capacitat de permetre la lliure aparició de pensaments i emocions sense quedar-se atrapat per ells o rebutjar-los.

La MAAS avalua de forma global la capacitat d'un individu per estar atent i conscient de l'experiència, al moment present en la vida quotidiana. El qüestionari consta de 15 ítems i es qualifica d'acord a una escala de Likert, que va d'1 (gairebé sempre) a 6 (gairebé mai). Les puntuacions altes indiquen una millor capacitat d'atenció plena.

14) Finalment, es mesura un qüestionari autoadministrat de 31 ítems de coneixement del TB.

El rendiment neurocognitiu s'avalua a través d'una bateria neuropsicològica completa que dura aproximadament 180 minuts i que es compon de diferents tasques que avaluen dominis cognitius:

- 1) QI estimat premòrbid, que s'avalua amb la subprova de vocabulari del WAIS-III (Wechsler, 1997).
- 2) L'índex de velocitat de processament, que consisteix en dues subproves del WAIS-III, la codificació de dígit i símbols, i la recerca de símbols (Wechsler, 1997).
- 3) Les funcions executives que es posen a prova mitjançant la flexibilitat en canvis de seqüències, planificació i inhibició de resposta, a partir de la prova de classificació de targetes de Wisconsin (WCST) (Heaton 1993), la prova d'interferència de paraules i colors de Stroop (Golden, 1978), els components fonètics (FAS) i categòrics (noms d'animals) de la prova d'associació de paraules orals controlades "Oral Word Association Test" (Benton & Hansher, 1976), i la prova TMT-B (Reitan et al., 1992).
- 4) Memòria visual i memòria verbal, que s'avalua mitjançant la figura complexa de Rey "Rey-Osterrieth Complex Figure" per a la memòria visual (Rey, 1997), i la prova d'aprenentatge verbal de Califòrnia (CVLT) (Delis et al., 1987) per a la memòria verbal.
- 5) L'índex de memòria de treball, que s'avalua amb tres subproves del WAIS-III (Wechsler, 1997), aritmètica, dígit, i seqüències de números i lletres.
- 6) Atenció, que es valora amb el "Continuous Performance Test-II", versió 5 (CPT- II) (Conners 2000), i el TMT-A (Reitan et al., 1992).
- 7) Cognició social, que s'avalua mitjançant el Test d'Intel·ligència Emocional Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) (Sánchez-Garcia et al., 2016), el "Reading the Mind in the Eyes Test" (RMET) (Baron-Cohen et al., 1997), "Hinting Task" (Gil et al., 2012), "Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire" (AIHQ) (Combs et al., 2007) i el "Iowa Gambling Test" (IGT) (Bechara et al., 1994).

3.2.5. Intervencions

La intervenció en abordatge integral consisteix en 12 sessions grupals setmanals, cadascuna d'elles de 90 minuts de durada, durant un període de 3 mesos que s'ofereixen a nivell ambulatori a pacients externs a més a més del TAU. S'han portat a terme sis grups. Com ja s'ha esmentat anteriorment, l'abordatge integral incorpora, entre d'altres, components terapèutics d'enfocaments psicològics més amplis que la Unitat de Trastorns Bipolars i Depressius de Barcelona ha desenvolupat prèviament i que s'ha avaluat la seva eficàcia per separat. Per això, alguns continguts de la psicoeducació per a pacients s'han combinat amb una sessió només per a familiars (en la qual s'han admès un màxim de dos familiars per pacient, sense que els pacients estiguin presents), i s'han complementat amb aspectes relacionats amb la promoció de la salut, l'entrenament de l'atenció plena i les estratègies de millora cognitiva i funcional. Els fonaments de l'enfocament i el contingut de cada sessió s'han explicat àmpliament en Reinares et al. (2019), i recentment publicat en espanyol en Reinares et al. (2021). Els grups els han dirigit dos psicòlegs amb experiència clínica en el maneig del TB, dinàmiques de grup i amb els diferents components del tractament. Les sessions s'han estructurat dedicant els primers minuts a mantenir una conversa informal en què es comenten els possibles incidents i dubtes que hagin pogut sorgir des de la última sessió, es revisen els exercicis pràctics o s'introdueix la pràctica de mindfulness (a partir de la primera sessió d'aquest mòdul). Seguidament, s'ha abordat el tema del dia, incloent-hi els principals objectius de cada sessió amb flexibilitat temporal per a fomentar la participació i el debat. La formulació de preguntes orientades als continguts, les rondes i la utilització dels exercicis fomenta la participació de tots els membres del grup. Després de cada sessió s'ha lliurat un resum del tema treballat. Cada bloc temàtic es complementa amb informació addicional en forma d'aplicacions mòbils, enllaços, àudios, registres de pràctiques setmanals i literatura, de manera que els membres puguin aprofundir en la pràctica dels components implementats. En contrast, el grup TAU no ha rebut cap tipus de psicoteràpia addicional, només el tractament psiquiàtric estàndard habitual.

3.3. ESTUDI III: Efficacy of an integrative approach for bipolar disorder: Preliminary results from a randomized controlled trial.

Aquest estudi té com a objectiu avaluar l'impacte del programa psicoterapèutic integral, que combina els principals components de diferents enfocaments (incloent la psicoeducació, els hàbits de vida saludables, l'atenció plena i la rehabilitació funcional) de 12 sessions dissenyat per a pacients amb TB.

3.3.1. Disseny

Assaig controlat aleatori (RCT) paral·lel, de dos braços i cec senzill, d'un abordatge integral més TAU versus TAU sol. Aquest estudi preliminar es centra en la comparació entre el pre-tractament i el post-tractament (veure figura 20). Es van seguir les directrius CONSORT per RCTs (Moher et al., 2010).

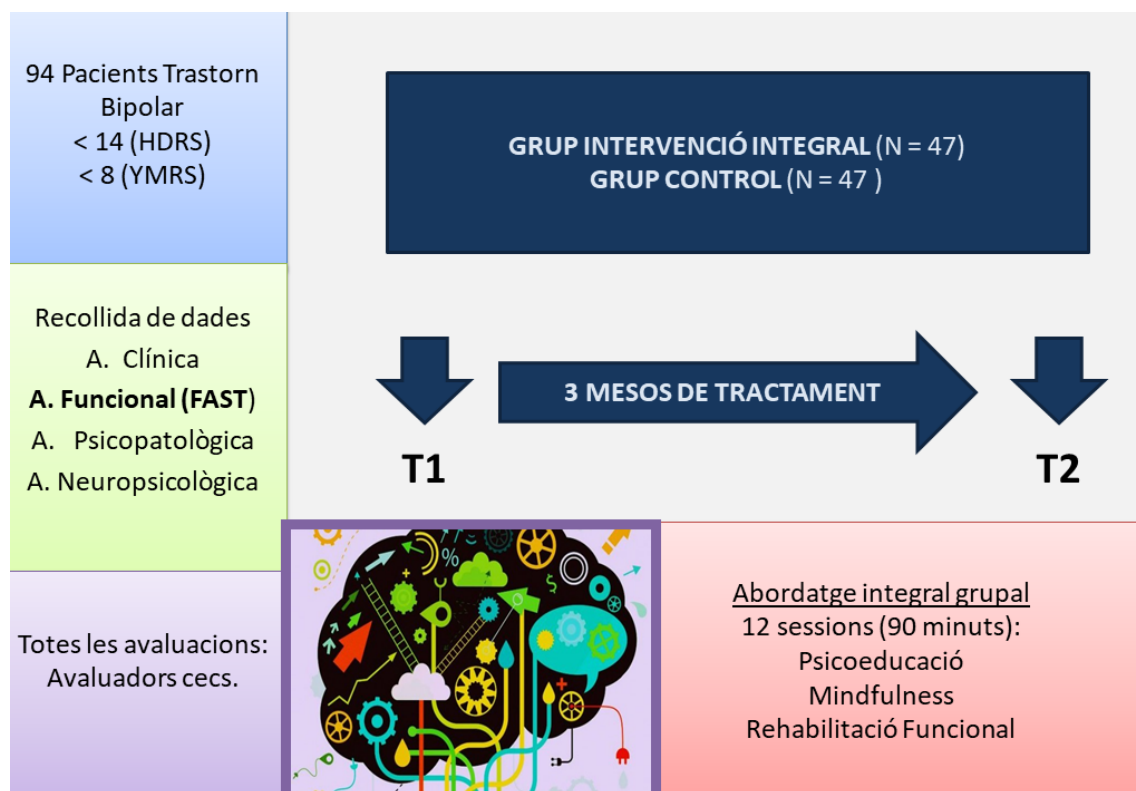


Figura 20. Esquema disseny de l'estudi III.

3.3.2. Participants

La grandària de la mostra objectiu es va establir a cent trenta-dos participants (66 en el grup d'intervenció i 66 en el grup de control). Tal i com ja s'ha explicat en l'estudi II, la variable principal utilitzada per calcular la mida de la mostra va ser el canvi en el funcionament psicosocial, que es va mesurar mitjançant la prova d'avaluació breu de funcionament (FAST). No obstant això, l'assaig va haver de ser interromput indefinidament al febrer del 2020 a causa de la crisi sanitària provocada per la Covid-19, impossibilitant el dur a terme els grups terapèutics i les avaluacions.

3.3.3. Procediment de l'estudi

L'estudi es va desenvolupar en la Unitat de Trastorns Bipolars i Depressius del Hospital Clínic, que forma part del CIBERSAM (Salagre et al, 2019). Els possibles participants van ser informats a través de la unitat de salut mental ambulatoria i de les derivacions dels professionals de la salut mental. Si un participant estava interessat, se li proporcionava informació més detallada sobre l'estudi, i si finalment confirmava la seva voluntat i disponibilitat, se li proporcionava un consentiment informat per escrit. A continuació, es va realitzar l'avaluació basal. Els investigadors encarregats de realitzar l'avaluació de base, incloent l'avaluació clínica, demogràfica, funcional i neuropsicològica, desconeixien l'assignació del tractament. A causa del temps requerit (5 hores aproximadament), en la majoria dels casos l'avaluació es va dividir en dos dies (2 hores i 30 minuts cada una) amb un descans de 10 minuts, si el participant ho requeria. Tots els pacients es van sotmetre a l'avaluació basal abans de l'aleatorització (els detalls relatius a l'avaluació es descriuen més endavant). L'aleatorització computada va assignar els braços de l'estudi 1: 1 sense estratificació. Es va generar una seqüència d'assignació aleatòria i es van assignar els participants a les intervencions utilitzant el programa informàtic d'assignació aleatòria (versió 1.0; Saghaei, 2004) sense cap restricció (com el bloqueig o la mida del bloc). Els pacients de la branca activa es van sotmetre a l'abordatge integral com a complement del tractament farmacològic; mentre que els pacients del grup control només van rebre TAU, un tractament farmacològic estàndard habitual sense sessions de grup addicionals. Els pacients van ser re-avaluats als 3 mesos de seguiment amb la mateixa bateria d'avaluació

utilitzada en la línia de base. Els qualificadors que van avaluar els resultats van ser cecs a l'assignació als grups.

3.3.4. Descripció de l'abordatge integral

L'abordatge integral complementari consisteix en 12 sessions setmanals grupals, de 90 minuts cadascuna, implementades en un entorn de grup tancat, durant un període de 3 mesos, que es realitzen a la clínica ambulatoria. Es van realitzar quatre grups d'intervenció. Cada grup comprenia entre 10 i 14 participants.

3.3.5. Descripció del grup TAU

Tots els participants en aquesta condició eren pacients adults que assistien a la unitat de salut mental de règim ambulatori del Hospital Clínic de Barcelona, diagnosticats de TB tipus I o II segons els criteris del DSM-V (APA, 2013), amb eutímia o símptomes subsindròmics (HDRS <14, YMRS <8). No van rebre cap psicoteràpia addicional, només van ser tractats amb la prescripció del seu tractament farmacològic habitual que es va basar segons les guies clíniques per al tractament del TB.

3.3.6. Recollida de dades

Es va realitzar una entrevista semiestructurada del protocol del programa basada en l'Entrevista Clínica Estructurada per al DSM (APA, 2013), que es va complementar amb revisions de les històries clíniques a fi de recollir diferents variables en la línia base i als 3 mesos de seguiment, després d'acabar la intervenció. La recollida de dades va consistir en variables demogràfiques, com el gènere, l'edat, els anys d'educació i el QI estimat. El recull de variables clíniques, incloïa: cronicitat, nombre total i tipus d'episodis previs, nombre d'hospitalitzacions, historial de símptomes psicòtics, subtipus bipolar (I o II), historial familiar de trastorn afectiu, nombre d'intents de suïcidi i medicació psiquiàtrica.

3.3.7. Mesures dels resultats

Resultat primari: Funcionament psicosocial

Es va mesurar mitjançant la prova breu d'avaluació del funcionament “Functioning Assessment Short Test” (FAST) (Rosa et al., 2007).

Resultats secundaris

Variables clíniques: Per avaluar els símptomes depressius es va administrar la HDRS, i pels símptomes d'ansietat es va administrar la HAM-A. Per avaluar la gravetat dels símptomes maníacs es va utilitzar la YMRS. A més, es va registrar el nombre d'hospitalitzacions i el nombre i tipus d'episodis durant el període de 3 mesos d'intervenció.

Benestar i qualitat de vida: es va avaluar a través de la versió espanyola de l'Índex de Benestar de l'OMS, Well-being Index (WHO-5) (WHO, 2004), que ha estat validat en espanyol pels pacients amb TB (Bonnín et al., 2017). La qualitat de vida es va avaluar amb la versió espanyola de l'escala de Qualitat de Vida en el TB (QoL.BD), (Michalak et al., 2010; Morgado et al., 2015).

Els dèficits cognitius subjectius es van avaluar mitjançant l'avaluació de les queixes cognitives en la valoració del TB COBRA (Rosa et al., 2013).

Avaluació neuropsicològica: El rendiment cognitiu va ser avaluat a través d'una bateria neuropsicològica completa que va durar aproximadament 180 minuts. Es van avaluar diferents dominis cognitius, incloent: 1) QI premòrbid estimat; 2) Velocitat de processament; 3) Memòria de treball; 4) Funcions executives; 5) Aprenentatge i memòria verbal; 6) Memòria visual; 7) Atenció; 8) Cognició social. Els detalls relatius a les proves incloses en cada un d'aquests dominis s'especifiquen en Valls et al., (2020).

3.3.8. Anàlisi estadística

Per les anàlisis descriptives, es van realitzar proves t per mostres independents per descriure les característiques basals de les dues mostres; aquestes variables contínues es van resumir en mitjanes i desviacions estàndard (SD). Per a les variables qualitatives, es van realitzar proves de Xi quadrat, per descriure les diferències entre els grups i es van presentar com a recomptes i percentatges. Per assegurar que l'aleatorització havia funcionat

correctament, es va utilitzar una prova t per a mostres independents addicional per determinar si els participants assignats a l'atzar a la condició d'abordatge integral diferien significativament dels participants del grup TAU en els seus nivells basals de l'escala FAST, la variable principal, tal i com ja s'ha comentat. També es van incloure l'edat i els anys d'educació, per ser variables potencialment confusores.

Per analitzar l'impacte de la intervenció en el resultat funcional en els dos grups (abordatge integral vs TAU), es van realitzar mesures repetides d'ANOVA utilitzant les puntuacions dels participants en la FAST basal fins al post-tractament, utilitzant l'assignació de grup com un factor independent. A més, es van realitzar sis anàlisis de mesures repetides addicionals per analitzar cada domini de la FAST (autonomia, funcionament ocupacional, funcionament cognitiu, qüestions financeres, relacions interpersonals i oci). També es van calcular les magnituds de l'efecte (Cohen's d) per quantificar l'efecte de la intervenció en la puntuació global de la FAST, així com per cada un dels dominis.

Per la resta de resultats secundaris, incloent HDRS, HAM-A, YMRS, WHO-5, QoL.BD, COBRA, nombre d'hospitalitzacions, nombre i tipus de recaigudes i variables neuropsicològiques, també es van realitzar mesures repetides ANOVA, utilitzant el mateix procediment detallat anteriorment per al resultat primari. Per analitzar el resultat neurocognitiu, es van calcular diferents puntuacions compostes per a les principals àrees cognitives que incloïen els següents dominis: 1) aprenentatge i memòria verbal; 2) funcions executives; 3) atenció, 4) velocitat de processament 5) memòria de treball; 6) memòria visual i 7) cognició social. Les variables incloses en cada puntuació composta es corresponen amb les proves per avaluar les diferents àrees cognitives que ja s'han especificat en l'estudi II. Atès que la majoria dels dominis avaluats implicaven diferents proves, les seves puntuacions es van normalitzar (convertides en z-puntuacions) i es van sumar. Les puntuacions més altes en cada puntuació composta indiquen un millor rendiment neuropsicològic. Les variables en les quals les puntuacions altes indicaven un pitjor rendiment, per exemple: Trail Making Test (TMT) -A, TMT-B, errors perseverants del test de classificació de targetes de Wisconsin, i les variables del test de rendiment continu CPT-II (comissions, omissions, temps de reacció, atenció i Beta), es van multiplicar per (-1) per tal de ser interpretades i sumades en la mateixa direcció que la resta de les variables.

Maneig de les dades que falten

Es va restringir l'anàlisi a aquells participants sense dades perdudes en les variables d'interès (principalment de l'escala FAST); aquest mètode també s'anomena “*Available Data Only*” (ADO). Assumeix que els casos incomplets són com els casos complets. També dóna estimacions no esbiaixades si la mostra reduïda resultant de l'eliminació de la llista és una submostra aleatòria de la mostra original.

Les dades van ser analitzades utilitzant SPSS, versió 18.0 i el nivell alfa es va fixar en $p < 0.05$ (bilateral).

4. LLISTAT DE PUBLICACIONS I RESUM DE RESULTATS

4.1. LLISTAT DE PUBLICACIONS

- I. Bonnin, C. del M., Valls, E., Rosa, A. R., Reinares, M., Jimenez, E., Solé, B., Montejo, L., Meseguer, A., Pacchiarotti, I., Colom, F., Martinez-Aran, A., Tomioka, Y., Vieta, E., & Torrent, C. (2019). Functional remediation improves bipolar disorder functioning with no effects on brain-derived neurotrophic factor levels. *European Neuropsychopharmacology*, 29(6), 701–710.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.04.002>
IF (2019): 3, 85
- II. Valls, E., Sánchez-Moreno, J., Bonnín, C. M., Solé, B., Prime-Tous, M., Torres, I., Brat, M., Morilla, I., Montejo, L., Jiménez, E., Varo, C., Torrent, C., Hidalgo- Mazzei, D., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M. (2020): “Effects of an integrative approach to bipolar disorders combining psychoeducation, mindfulness-based cognitive therapy and functional remediation: study protocol for a randomized controlled trial”. *Rev psiquiatr Salud. Ment.* S1888-9891(20)30061-6.
<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.05.005>
IF (2019): 2, 63
- III. Valls, È., Bonnín, C. M., Torres, I., Brat, M., Prime-Tous, M., Morilla, I., Segú, X., Solé, B., Torrent, C., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M., & Sánchez-Moreno, J. (2021). Efficacy of an integrative approach for bipolar disorder: preliminary results from a randomized controlled trial. *Psychological medicine*, 1–12. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1017/S0033291721001057>
IF (2019): 5, 81

Factor d'impacte (total): 12, 29

4.2. RESUM DE RESULTATS

A continuació es presenta el resum dels resultats obtinguts en els dos estudis originals: l'estudi I i l'estudi III. L'estudi II és l'article del protocol sobre el que es basa l'estudi III, i per tant l'apartat de resultats hi queda englobat.

- I. Bonnin, C. del M., Valls, E., Rosa, A. R., Reinares, M., Jimenez, E., Solé, B., Montejo, L., Meseguer, A., Pacchiarotti, I., Colom, F., Martinez-Aran, A., Tomioka, Y., Vieta, E., & Torrent, C. (2019). Functional remediation improves bipolar disorder functioning with no effects on brain-derived neurotrophic factor levels. *European Neuropsychopharmacology*, 29(6), 701–710.

4.2.1. Estudi I: Característiques demogràfiques i clíniques

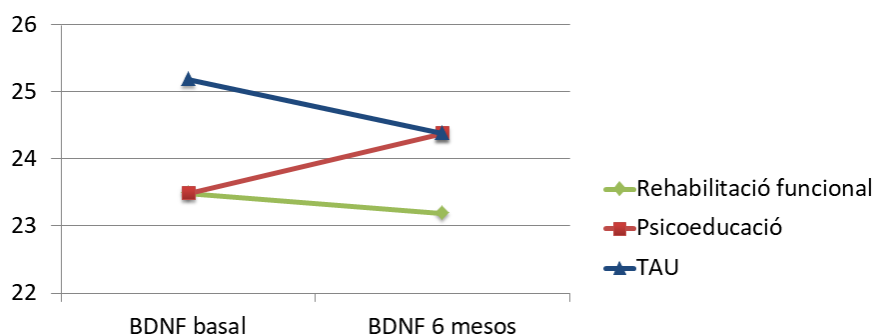
Es va reclutar un total de 128 pacients per a aquest estudi. La distribució es va fer de la següent manera: FR, n: 46; Psicoeducació, n: 53; TAU, n: 29. Després de 6 mesos de seguiment, un total de 102 pacients van ser re-avaluats (FR, n: 39; Psicoeducació, n: 47; TAU, n: 16). Els tres grups de pacients van diferir en algunes variables clíniques i demogràfiques en la línia de base. Els pacients del grup FR eren de més edat ($F(2,98) = 25,6$; $p < 0,001$), presentaven majors puntuacions en el HDRS ($F(2,99) = 1,3$; $p < 0,001$) i mostraven un major deteriorament funcional en la línia de base ($F(2,99) = 1,2$; $p < 0,001$) quan es comparaven amb els grups restants.

En la línia de base, els participants dels tres grups van ser equivalents en termes de nivell educatiu, però el QI estimat va ser significativament major en el grup de TAU quan es va comparar amb el grup de Psicoeducació ($F(2,99) = 1,2$; $p < 0,001$). En termes de gènere, diagnòstic i símptomes psicòtics de per vida, els pacients es van distribuir equitativament entre els grups.

4.2.2. Estudi I: Canvis longitudinals BDNF

Les anàlisis de mesures repetides longitudinals que abordaven l'efecte del tractament en els nivells de BDNF van mostrar que no hi havia diferències entre els tres grups (traç de Pillai 0,06; $F(2,97) = 0,28$; $p = 0,75$), el que suggereix que no hi ha interacció entre l'assignació

del tractament i el temps (des de la línia de base fins a la finalització de les intervencions, als 6 mesos) en els nivells de BDNF (veure gràfic 1).



Gràfic 1. Canvis en els nivells de BDNF post-tractament.

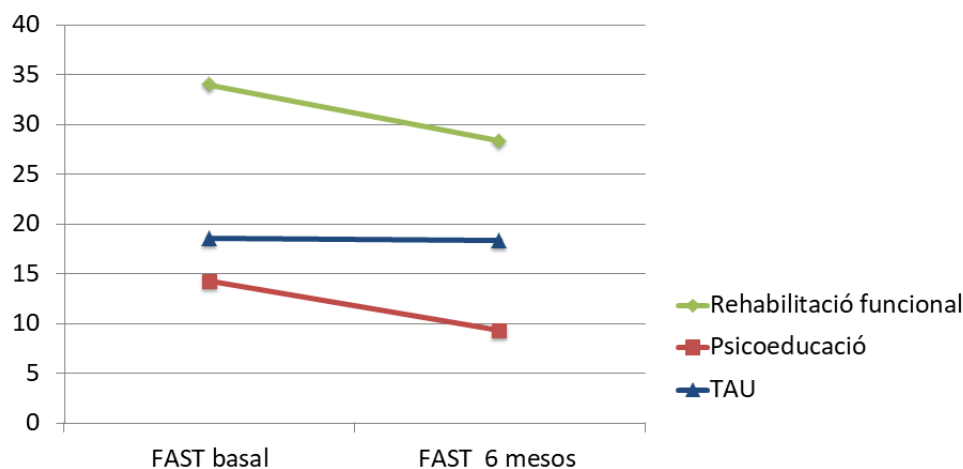
Atès que es van detectar diferències en la línia de base en algunes variables, incloent símptomes subdepressius (puntuació total de HDRS), funcionament psicosocial (puntuació total de la FAST), edat i cronicitat, vam controlar els seus possibles efectes de confusió. Per tant, es van realitzar quatre mesures repetides addicionals ANCOVA per estudiar l'efecte d'aquestes tres variables en els nivells de BDNF. Segons les anàlisis, no hi va haver interacció significativa entre el temps i els símptomes subdepressius (traç de Pillai =0,028; $F(1,93) = 2,65$; $p = 0,10$), i la interacció entre l'assignació del tractament i el temps es va mantenir sense ser significativa (traç de Pillai =0,024; $F(2,93) = 1,15$; $P = 0,32$). Pel que fa a l'efecte del funcionament psicosocial de la línia de base, es va trobar una interacció significativa entre el temps i la puntuació total de la FAST basal (traç de Pillai =0,04; $F(1,96) = 4,3$; $p = 0,04$), però no hi va haver una interacció significativa entre el temps i l'assignació de tractament grupal (traç de Pillai 0,03; $F(2,96) = 1,65$; $p = 0,19$) (veure taula 5). Finalment, no es va detectar cap efecte significatiu entre l'edat i els nivells de BDNF per temps (traç de Pillai =0,007; $F(1,94) = 0,70$; $p = 0,40$) ni en l'assignació del tractament (traç de Pillai =0,012; $F(2,94) = 0,55$; $p = 0,57$). La cronicitat (durada de la malaltia en anys) no va afectar els nivells de BDNF i no es va trobar cap efecte significatiu després de controlar aquesta variable de confusió (traç de Pillai = 0,012; $F(1,87) = 0,50$; $p = 0,60$).

Taula 5. Canvis longitudinals en els resultats de les variables principals i secundàries.

Variables	FR (n= 39) Mitjana (SD)		Psicoeducació (n=12) Mitjana (SD)		TAU (n=12) Mitjana (SD)	
	Basal	6 mesos	Basal	6 mesos	Basal	6 mesos
BDNF (ng/ml)	23,51 (12,05)	23,22 (8,10)	23,53 (11,16)	24,42 (9,48)	25,22 (6,78)	24,45 (7,50)
FAST	34,06 (9,33)	28,03 (8,21)	14,37 (9,55)	9,34 (8,63)	18,59 (9,07)	18,45 (9,67)
HAM-D	6,11 (2,88)	5,47 (2,36)	2,07 (2,34)	1,56 (2,01)	3,20 (2,20)	5,50 (6,62)
YMRS	1,68 (1,73)	1,37 (1,67)	1,20 (1,70)	1,00 (1,65)	0,90 (2,02)	2,00 (2,05)

4.2.3. Estudi I: Canvis longitudinals en les puntuacions totals de la FAST

Pel que fa als canvis en l'escala FAST, es va trobar una interacció significativa entre el tractament i el temps (traç de Pillai =0,082; $F(2,88) = 3,81$; $p = 0,026$). Quan es van fer les proves post hoc de Tukey, es va trobar que la FR diferia significativament del tractament habitual ($p = 0,039$), però no va arribar a ser significatiu quan es va comparar amb la Psicoeducació ($P = 0,94$) (veure gràfic 2).



Gràfic 2. Canvis en les puntuacions de la FAST post-tractament.

4.2.4. Estudi I: Canvis longitudinals en l'estat d'ànim

Pel que fa als canvis longitudinals en l'estat d'ànim, tant símptomes depressius com maníacs, no es va trobar cap interacció significativa entre l'assignació del tractament i el temps en la puntuació total de HDRS (traç de Pillai= 0,071; F (2,70) 2,67; p= 0,074) o en la puntuació total de YMRS (traç de Pillai =0,074; (F (2,69) =2,75; p= 0,071).

4.2.5. Estudi I: Canvis longitudinals en les variables neuropsicològiques

Finalment, a l'examinar el rendiment neurocognitiu en el seguiment, no es va trobar cap interacció significativa entre el tractament assignat i el temps en cap dels dominis cognitius compostos avaluats (veure taula 6).

Taula 6. Canvis neuropsicològics en el temps: Rehabilitació Funcional vs TAU.

Variables	FR (n= 27) Mitjana (SD)		TAU (n=12) Mitjana (SD)		Interacció temps x grup Traç de Pillai (p)
	Basal	6 mesos	Basal	6 mesos	
Velocitat de processament	0,05	-0,09	0,3	0,28	0,08 (0,60)
Memòria de treball	0,16	0,05	-0,24	-0,14	0,001 (0,96)
Memòria verbal (p. Composta)	-0,17	-0,14	0,44	0,37	0,007 (0,63)
Funcions executives (p. Composta)	-0,18	0,01	-0,1	0,06	0,001 (0,85)
Atenció (p. Composta)	-0,48	-0,11	0,15	0,39	0,01 (0,61)

III. Valls, È., Bonnín, C. M., Torres, I., Brat, M., Prime-Tous, M., Morilla, I., Segú, X., Solé, B., Torrent, C., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M., & Sánchez-Moreno, J. (2021). Efficacy of an integrative approach for bipolar disorder: preliminary results from a randomized controlled trial. *Psychological medicine*, 1–12. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/S0033291721001057>

4.2.6. Estudi III: Descripció de la mostra

En total, 250 pacients van ser examinats per a aquest estudi, però, per diferents raons, només 94 van ser assignats a l'atzar en la línia de base. La raó principal de la no elegibilitat va ser el no complir amb els criteris d'inclusió ($n = 73$; 29,2%), seguit de no poder participar per incompatibilitat d'horaris ($n = 57$; 22,8%); i finalment, no estar interessat en participar en l'estudi ($n = 26$; 10,4%).

Pel que fa a les taxes d'abandonament, dels 47 participants inscrits en el grup d'intervenció en la línia de base, vint-i-vuit van completar la intervenció, el que suposa una taxa de finalització del 59,6%. L'alta taxa d'abandonament en aquest grup podria explicar-se perquè l'últim grup ($n = 12$; 25,5%), que va començar al febrer de 2020, va haver de ser interromput a causa de la crisi de la SARS-CoV-2, obligant-nos a aturar tant el grup com l'assaig indefinidament. La taxa de finalització sense incloure aquest últim grup, hauria arribat al 80% (vers el 59,6%). A més a més d'aquesta situació excepcional, un total de $n = 4$ (8,5%) van discontinuar per altres motius, incloent la recaiguda de la malaltia o la manca d'assistència a suficients sessions.

Pel que fa a les característiques clíniques i demogràfiques dels participants en la línia de base, no hi va haver diferències significatives entre els dos grups pel que fa a l'edat ($t = 0,27$; $p = 0,78$), al gènere ($\chi^2 = 2,15$; $p = 0,14$) o el QI premòrbid estimat ($t = 0,14$; $p = 0,89$). A més, no es van trobar diferències significatives en el resultat principal en la línia de base mesurat amb la FAST ($t = -0,72$; $p = 0,47$). Es van trobar diferències significatives entre els dos grups en la puntuació total de la HDRS ($t = -3,5$; $p = 0,002$), la puntuació total de la YMRS ($t = -0,67$; $p = 0,007$) i la cronicitat (anys de malaltia) ($t = 0,67$; $p = 0,01$), específicament, els pacients del grup de TAU van obtenir una puntuació més baixa (veure taula 7).

Taula 7. Característiques clíniques i demogràfiques.

Característiques demogràfiques i clíniques basals	Abordatge Integral (n= 28) Mitjana (SD)	TAU (n=37) Mitjana (SD)	t (p)
Edat	47,61 (7,34)	45,81 (9,92)	-0,81 (p= 0,42)
Anys d'educació	16,14 (4,18)	15,46 (3,28)	-0,74 (p= 0,46)
QI Estimat	112,19 (10,14)	113,11 (9,38)	0,38 (p= 0,71)
FAST total	23,18 (10,76)	22,95 (14,03)	-0,073 (p= 0,94)
HDRS total	6,70 (4,12)	3,81 (3,22)	-3,15 (p= 0,002) *
YMRS total	2,32 (2)	1,05 (1,67)	-2,79 (p= 0,007) *
HAM-D total	9,64 (7,71)	6,76 (7,65)	-1,5 (p= 0,14)
Cronicitat (anys de malaltia)	21,61 (8,18)	16,03 (8,42)	-0,67 (p= 0,01) *
Nombre total d'episodis previs	8 (5,65)	9,29 (8,09)	0,72 (p= 0,48)
Nombre d'episodis maníacs previs	1,14 (1,46)	2,15 (2,65)	1,89 (p= 0,07)
Nombre d'episodis depressius previs	4,64 (3,62)	5,62 (7,88)	0,64 (p= 0,52)
Nombre d'episodis hipomaníacs previs	2,25 (2,73)	1,41 (1,99)	-1,39 (p= 0,17)
Nombre d'hospitalitzacions prèvies	1,29 (1,46)	1,97 (2,04)	1,51 (p= 0,14)
	n (%)	n (%)	Chi (p)
Gènere (dona)	12 (42,9)	22 (59,5)	1,76 (p= 0,18)
Diagnòstic (Tipus I)	15 (53,6)	26 (70,3)	1,9 (p= 0,17)
Síntomes psicòtics (Si)	17 (60,7)	20 (54,1)	0,29 (p= 0,59)
Intents suïcides (Si)	9 (32,1)	8 (21,6)	0,91 (p= 0,34)
Història familiar trastorns afectius (Si)	20 (76,9)	17 (45,9)	6,05 (p= 0,14)
Antipsicòtics (Si)	20 (71,4)	24 (64,9)	0,31 (p= 0,58)
Antidepressius (Si)	18 (64,3)	17 (45,9)	2,16 (p= 0,14)
Liti (Si)	14 (50)	20 (54,1)	0,12 (p= 0,75)
Anticonvulsivants (Si)	16 (57,1)	20 (54,1)	0,06 (p= 0,8)
Benzodiazepines (Si)	9 (32,1)	16 (43,2)	0,83 (p= 0,36)

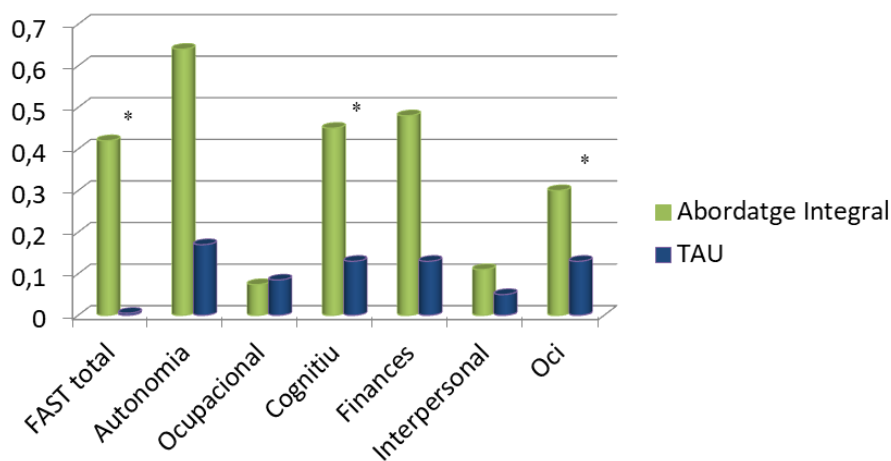
4.2.7. Estudi III resultat primari: Canvis en la FAST

Les anàlisis de mesures repetides que van comparar la FAST basal i la FAST post-tractament, van revelar una interacció significativa grup x temps a favor dels pacients que van rebre l'abordatge integral en comparació amb el grup TAU (traç de Pillai = 0,10; $F(1,63) = 7,1$ $p = 0,01$), el que indica que els pacients que van rebre la intervenció activa van millorar el seu funcionament psicosocial de 23,2 (10,7) en la línia de base, a 17,1 (9,3) després d'acabar la intervenció (post-tractament). Els pacients del grup de TAU van romandre pràcticament iguals: 23,2 (14) en la línia de base i 23,4 (14,7) a la fi de la intervenció.

Atès que els pacients d'ambdós grups van diferir pel que fa a les puntuacions totals de la HDRS i la YMRS en la línia basal i pel que fa a la cronicitat (anys de malaltia), vam realitzar una anàlisi addicional de mesures repetides controlant aquestes variables de

confusió. Després d'això, la interacció grup x temps a favor dels pacients que van rebre l'abordatge integral va seguir mantenint-se significativa (traç de Pillai = 0,11; $F(1,57) = 6,9$; $p = 0,011$).

Pel que fa als dominis de la FAST, dos dels sis dominis van assolir significació estadística: el domini de funcionament cognitiu (traç de Pillai = 0,11; $F(1,63) = 8,4$; $p = 0,005$) i el temps d'oci (traç de Pillai = 0,09; $F(1,63) = 6,7$; $p = 0,012$). Tots dos dominis van seguir essent significatius després de corregir les variables de confusió anteriorment esmentades. En particular, els pacients de la branca activa van reduir les dificultats en el domini cognitiu, de mitjana, gairebé dos punts: de 4,3 (3,3) en la línia de base, a 2,5 (2,3) després del tractament (traç de Pillai = 0,25; $F(1,57) = 19,1$; $p < 0,0015$). A més, els pacients del grup integral van millorar el seu funcionament en el domini de temps de lleure/oci de 2,4 (1,4) a 1,7 (1,28) (traç de Pillai = 0,11; $F(1,57) = 7,15$; $p = 0,01$) (veure gràfic 3).



Gràfic 3. Mida de l'efecte Cohen's *d* intragrupal en la puntuació global de la FAST, i en els dominis específics.

4.2.8. Estudi III resultats secundaris:

Síntomes i mesures subjectives

No es van trobar diferències significatives en cap dels resultats secundaris, excepte en els símptomes depressius (HDRS): una interacció significativa de grup i temps va indicar que els pacients que van rebre l'abordatge integral van millorar significativament els símptomes depressius (traç de Pillai = 0,08; $F(1,62) = 5,6$; $p = 0,02$) de 6,7 (4,21) en l'avaluació basal, a 5,04 (3,3) en l'avaluació post-intervenció. No es van trobar diferències significatives en la interacció grup i temps en els símptomes d'ansietat (HAM-A), els símptomes maníacs (YMRS), els dèficits cognitius subjectius (COBRA), ni en el benestar i la qualitat de vida (WHO-5, QOL .BD) (veure taula 8).

Recaigudes i hospitalitzacions

Pel que fa al nombre de recaigudes i hospitalitzacions, cap pacient de l'estudi va ser hospitalitzat ni va presentar episodis maníacs durant el període de 3 mesos que va durar el present estudi. Respecte el nombre d'episodis de depressió, els pacients que van rebre la intervenció no van patir cap episodi depressiu, mentre que tres pacients del grup TAU van patir un episodi depressiu, augmentant la mitjana del grup de 5,6 (7,9) a la línia de base a 5,7 (8,04) en el seguiment; no obstant això, aquesta diferència no va ser estadísticament significativa (traç de Pillai = 0,04; $F(1,60) = 2,6$ $p = 0,11$). Finalment pels episodis hipomaníacs, els pacients del grup de TAU no van patir cap recaiguda, mentre que un pacient del primer grup d'intervenció de l'abordatge Integral va patir una recaiguda, augmentant la mitjana del grup de 2,25 (2,7) a la línia de base a 2,29 (2,8) després del període de tractament, però la diferència entre els grups no va ser estadísticament significativa (traç de Pillai = 0,02; $F(1,60) = 1,22$ $p = 0,27$).

Resultats neuropsicològics

Després d'agrupar les variables en sis puntuacions compostes diferents (atenció, funcions executives, aprenentatge i memòria verbal, velocitat de processament, memòria visual, memòria de treball i cognició social), no es van trobar diferències significatives en la interacció grup i temps en cap d'aquests dominis (veure taula 8).

Taula 8. Diferències intergrupals en els resultats secundaris pre-tractament i post-tractament.

Variables secundàries	ABORDATGE INTEGRAL		TAU		F _(df)	p
	Basal Mitjana (SD)	3 mesos Mitjana (SD)	Basal Mitjana (SD)	3 mesos Mitjana (SD)		
Síntomes depressius (HDRS)	6.7 (4.1)	5.0 (3.3)	3.8 (3.3)	4.5 (4.3)	F(1,62)=5.6	0.02 *
Síntomes maníacs (YMRS)	2.3 (2.0)	2.0 (2.3)	1.05 (1.6)	1.22 (2.0)	F(1,63)=0.7	0.40
Síntomes ansiosos (HAM-A)	9.64 (7.7)	6.18 (6)	6.76 (7.7)	5.70 (5.3)	F(1,63)=1.9	0.17
HAM-A ansietat psíquica	5.50 (3.74)	3.82 (3.14)	4.41 (4.37)	3.76 (3.56)	F(1,63)=1.04	0.31
HAM-A ansietat somàtica	4.14 (4.59)	2.36 (3.13)	2.35 (3.59)	1.95 (2.4)	F(1,63)=2.6	0.11
Benestar (WHO-5)	11.74 (6)	12.74 (5.9)	13.81 (5.4)	13.97 (5.7)	F(1,57)=0.5	0.47
Qualitat de vida (QoL.BD)	158.36 (29.5)	154.2 (27.9)	160.7 (38.1)	162.6 (31.59)	F(1,53)=0.8	0.37
Queixes cognitives subjectives (COBRA)	22 (7.6)	21 (8.5)	21.78 (10.6)	19.75 (9.29)	F(1,56)=0.6	0.45
Variables neuropsicològiques						
Atenció	1.46 (3.23)	0.35 (3.95)	-0.15 (4.66)	-0.27 (5.46)	F(1,59)=1.12	0.29
Funcions executives	0.13 (3.03)	0.13 (3.49)	0.2 (4.75)	-0.19 (4.5)	F(1,58)= 0.24	0.63
Memòria de treball	0.29 (1.08)	0.09 (1.11)	0.06 (1.08)	-0.07 (0.93)	F(1,59)=0.1	0.75
Velocitat de processament	0.14 (0.8)	0.19 (0.57)	0.16 (1.08)	-0.14 (1.23)	F(1,59)=1.81	0.18
Aprenentatge i memòria verbal	0.67 (4.89)	0.45 (4.76)	0.53 (3.87)	-0.29 (4.79)	F(1,59)=0.79	0.38
Cognició social	-0.03 (2.85)	0.07 (2.17)	-0.96 (2.67)	0.11 (2.15)	F(1,31)=1.72	0.2
Variables recaigudes i hospitalitzacions						
Episodis depressius	4,64 (3,6)	4,64 (3,6)	5,6 (7,9)	5,7 (8,05)	F(1,60)=2,62	0,11
Episodis hipomaniacs	2,25 (2,7)	2,28 (2,8)	1,41 (1,99)	1,41 (1,99)	F(1,60)=1,22	0,27

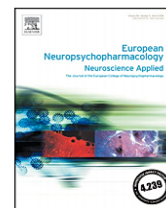
5. ESTUDIS PUBLICATS

5.1. ESTUDI I



ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro



Functional remediation improves bipolar disorder functioning with no effects on brain-derived neurotrophic factor levels

Caterina del Mar Bonnin^{a,1,*}, Elia Valls^{a,1,*}, Adriane R. Rosa^b,
 Maria Reinares^a, Esther Jimenez^a, Brisa Solé^a, Laura Montejo^a,
 Ana Meseguer^c, Isabella Pacchiarotti^a, Francesc Colom^d,
 Anabel Martinez-Aran^{a,*}, Yoko Tomioka^a, Eduard Vieta^a,
 Carla Torrent^a

^a Barcelona Bipolar and Depressive Disorders Program, Institute of Neurosciences, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Hospital Clinic of Barcelona, Catalonia, Spain

^b Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

^c Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Hospital Clinic of Barcelona, Neuroscience Institute, University of Barcelona, Catalonia, Spain

^d Mental Health Group, IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques)-Hospital del Mar, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

Received 18 October 2018; received in revised form 1 April 2019; accepted 23 April 2019

Available online xxx

KEYWORDS

Bipolar disorder;
 Functional remediation;
 Psychoeducation;
 BDNF;
 Functioning

Abstract

The main aim of this study is to evaluate the impact of functional remediation (FR) in serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in euthymic adult patients with Bipolar Disorder (BD). A total of 128 participants were recruited at the Hospital Clinic of Barcelona. They were assessed at baseline and at the end of follow-up by the means of Hamilton Depression Scale (HAM-D), Young Mania Rating Scale (YMRS) and Functioning Assessment Short Test (FAST), as well as a clinical structured interview to collect clinical and demographic variables of interest. Blood samples were also collected to assess BDNF levels. After baseline assessment, patients received FR, Psychoeducation or treatment as usual (TAU).

* Corresponding author.

E-mail address: amartiar@clinic.ub.es (A. Martinez-Aran).

¹First co-author.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.04.002>

0924-977X/© 2019 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

Please cite this article as: C.d.M. Bonnin, E. Valls and A.R. Rosa et al., Functional remediation improves bipolar disorder functioning with no effects on brain-derived neurotrophic factor levels, European Neuropsychopharmacology, <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.04.002>

One hundred and two out of 126 participants finished the study distributed as follows: FR group ($n = 39$); Psychoeducation group ($n = 47$) and TAU group ($n = 16$). Longitudinal repeated-measures analyses addressing the treatment effect on BDNF levels showed non-significant differences between the three groups (Pillai's trace = 0.06; $F_{(2,97)} = 0.28$; $p = 0.75$), suggesting no interaction between treatment allocation and time on BDNF levels. The results of this study suggest that FR has no effect on peripheral BDNF levels in euthymic patients with BD, despite the improvement in psychosocial functioning.

© 2019 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

1. Introduction

Bipolar disorder (BD) is a recurrent chronic mood disorder characterized by episodes of hypomania/mania and depression. It affects more than 1% of the world's population and together with other mental illnesses represents one of the main growing causes of chronicity and disability among young people leading to a rise in mortality rates, particularly death by suicide (Grande et al., 2016; Murray et al., 2012; Vieta et al., 2018a). Pharmacological treatment reduces symptoms, prevents further relapses and recurrences, but it is still not enough to recover patients from functional impairment (Vieta et al., 2013a, 2013b). FR is a novel therapy with proven effectiveness at improving psychosocial functioning in euthymic patients with BD. It is an intervention based on the training of neuropsychological skills (including attention, memory and executive functions) and the application of ecological exercises to improve real life functioning (Bonnín et al., 2016; Torrent et al., 2013); however, the biological correlates of this intervention (if any) remains still unknown.

The discovery of biomarkers in medicine has opened new horizons to the study of several illnesses, including mental disorders. It has been found decreased levels of BDNF in patients with BD during acute episodes when compared to controls (de Oliveira et al., 2009; Tramontina et al., 2007); however, BDNF levels do not differ from healthy controls during euthymia (Cunha et al., 2006). In this line, a systematic review and meta-analysis, which included a total of 1113 patients with BD, found that the peripheral BDNF levels were reduced both in the manic and depressive episodes but presented normal levels in euthymia and there was an increase of BDNF levels following treatment for acute mania (Fernandes et al., 2011). Moreover BDNF is one of the mediators explaining the concept of allostatic load (AL). This concept helps to explain the vulnerability to stress, cognitive impairment and physical comorbidity found in patients with BD (Kapczinski et al., 2008). Since BDNF is a protein involved in neuroplasticity and neurogenesis, it has been hypothesized that BDNF together with other neurotrophines could be involved in some structural changes described in BD, involving the amygdala, hippocampus and prefrontal cortex (Vieta et al., 2013b). In this regard, understanding the variations of BDNF levels and other neurotrophines during mood episodes or after receiving any pharmacological treatment could shed some light to validate the concept of AL. In this sense, at least two studies have reported an increase of BDNF levels in lithium responders compared to non-responders (de Sousa et al., 2011; Rybakowski, 2014).

Other drugs such as ketamine (Grunebaum et al., 2017; Rybakowski et al., 2013) and other mood stabilizers including valproate (Chen et al., 2014) have also been found to increase BDNF levels, although not all the studies find significant changes (Cevher Binici et al., 2016).

When it comes to psychological treatments, literature is even scarcer, at least in the BD field. To the best of our knowledge, only one study has evaluated the changes in neurotrophines after a psychological treatment in patients with BD. Specifically, the authors found a significant increase of the Glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) between baseline and post combined psychoeducation (Wiener et al., 2017). There is also another ongoing study aiming at evaluate changes in BDNF after a mindfulness-based cognitive therapy vs. psychoeducation in a sample of patients with BD, but so far, no results are available (Lahera et al., 2014). In unipolar depression, another study (da Silva et al., 2018) also failed to find significant changes in neurotrophic factors (BDNF, beta-nerve growth factor, beta NGF and GDNF) in patients who received 16 sessions of CBT. Finally, in schizophrenia, Penadés and colleagues (Penadés et al., 2017) found that patients with Val66Met polymorphism, showed increased levels of BDNF in Val carriers after receiving cognitive remediation.

These findings reveal the need to analyze the possible existence of neuroprotective effects from certain psychological interventions used in the treatment of psychiatric diseases, including BD. The inclusion of biomarkers before and after a therapy intervention could help clinicians decide the best option treatment. In this line, research findings suggest that psychological interventions have measurable effects on the brain in addition to their "psychological impact" (Gabbard, 2000). Hence, the aim of this study was to evaluate BDNF changes after FR treatment when compared to psychoeducation and the Treatment as usual (TAU) group in euthymic patients. Because BDNF has a high expression in the brain areas involved in the regulation of cognition and emotion (Gorski et al., 2003) and FR is a therapy focused on the training of neurocognitive skills (Martínez-Arán et al., 2011), it is likely that BDNF levels improve in those patients who receive FR. Hence, we hypothesized that those patients in the FR group would increase BDNF serum levels after treatment when compared to psychoeducation or TAU. As secondary objectives, we assessed changes in mood symptoms and psychosocial functioning after FR versus the other interventions. Finally, as a tertiary objective, neurocognitive performance along follow-up was also investigated.

2. Experimental procedures

2.1. Design

This is a 6-months follow-up study to test the impact of FR as an add-on treatment to medication for patients with BD by assessing the differences in serum BDNF levels when compared to Psychoeducation and TAU group. It is a naturalistic cohort study, since patients were allocated in each group following clinical decision.

2.2. Participants

Participants in this study were recruited at the Barcelona Bipolar Disorders Program at the Hospital Clínic (University of Barcelona). It is a University based program providing integrated care for difficult-to-treat patients with BD from across Catalonia, as well as care to patients with BD from a specific catchment area in Barcelona (Vieta, 2011). The patients fulfilled the following inclusion criteria: (a) diagnosed with BD according to DSM-5 criteria (American Psychiatric Association, 2013), (b) assessed during euthymia, defined as Young Mania Rating Scale (YMRS) score ≤ 6 (Colom et al., 2002; Young et al., 1978) and Hamilton Depression Rating Scale-17 (HAM-D) score ≤ 8 (Cordero Villafañila, 1986 and Ramos-Brieva; HAMILTON, 1960) and (c) aged between 18 and 65 years old. Exclusion criteria were: (a) current diagnosis of substance abuse or dependence; (b) history of mental retardation or any clinical condition that could interfere in the interview.

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice. The study protocol was approved by the ethics committee of the Hospital Clínic. All participants received extensive information on the study and provided written informed consent prior the inclusion.

2.3. Clinical assessments

After providing written informed consent, all participants went through a structured clinical interview of the Program's protocol based on the SCID for DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Variables such as age, gender, diagnosis, the number and the type of episodes, chronicity (illness duration in years), number of hospitalizations, and history of psychosis were collected. All the information provided by the patients was verified by reviewing the clinical history of each patient.

After collecting the data, patients were assessed with several clinical scales: first, the HAM-D and the YMRS were administered to ensure that patients met criteria for euthymia at the time of study enrollment. Psychosocial functioning was assessed by means of the Functioning Assessment Short Test (FAST) (Rosa et al., 2007) an interviewer-administered instrument developed to assess the main difficulties in daily life of patients with BD. The global score is the addition of all the items of the scale. The FAST total score can range from 0 to 72 and higher scores indicate greater disability.

2.4. BDNF serum levels assessment

Ten milliliter samples of venous blood were collected into anticoagulant-free vacuum tubes. Blood samples were taken in the morning between 9:00 and 11:00 a.m.; patients were not required to be fasted before blood drawing. Blood was then centrifuged at 4000 g for 10 min and serum was separated and stored at -80°C . Serum BDNF levels were measured by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in accordance with the manufacturer's instructions (R&D Systems, USA - Catalogue No. DBD00).

Microtiter plates (96-well flat-bottom) pre-coated with monoclonal antibody specific for human free BDNF were incubated for 2 h at room temperature with the samples and standard curve ranging from 62.5 to 2000 pg/mL of BDNF. Plates were then washed three times with wash buffer and Human Free BDNF Conjugate was added to all and incubated for 1 h at room temperature. After washing, incubation with substrate solution for 30 min at room temperature was carried out and after this time stop solution was added and the amount of BDNF was determined (absorbance set at 450 nm). The standard curve shows a direct relation between optical density and BDNF concentration. In addition, intra-assay and inter-assay coefficients of variation are +3.8% and +11.3%, respectively. Tests were performed in duplicate and the investigator was blinded to the group allocation during the experiment.

2.5. Neuropsychological assessment

Patients receiving either TAU or FR were assessed using a comprehensive neuropsychological battery at baseline and at 6-months follow-up. This assessment involved different neurocognitive domains which are described as follows:

- 1) Estimated IQ was evaluated with the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) (Wechsler, 1997), vocabulary subtest. This measure was evaluated only at baseline.
- 2) The Processing Speed domain consisted of two subtest of the WAIS-III (Wechsler, 1997): the digit-symbol coding and the symbol search.
- 3) The Working Memory domain comprised the arithmetic, digits, and letter-number sequencing of the WAIS-III (Wechsler, 1997).
- 4) The verbal memory domain consisted of the California Verbal learning Test (CVLT) (Delis et al., 1987).
- 5) Executive functions were tested by several test assessing set shifting, planning, verbal fluencies, and response inhibition, namely the computerized version of the Wisconsin Card Sorting test (Heaton, 1981), the Stroop Color-Word Interference Test (SCWT) (Golden, 1978), the Trail Making Test -part B (TMT-B) (Reitan, 1958), phonemic fluency (F-A-S) and categorical fluency (animal naming), both components of the Controlled Oral Word Association Test (COWAT) (Benton and Hamsher, 1976).
- 6) Attention was measured with the Continuous Performance Test-II (CPT-II), version 5 (Conners, 2000) and with the Trail Making Test -part A (TMT-A) (Reitan, 1958)

2.6. Interventions

The FR program consists of 21 weekly sessions, each lasting 90 min. This intervention addresses neurocognitive issues such as attention, memory and executive functions; however it focuses even more on enhancing daily routine functioning. The content of the intervention is based on ecological tasks to be performed in the clinic as well as at home. Participants receive training with exercises for memory, attention, problem-solving and reasoning, multitasking and organization to improve their functional outcome. A manual of this intervention has been published (Vieta et al., 2014). The psychoeducation group also consisted of 21 weekly sessions of 90 min each, aimed at preventing recurrences of BD illness by improving five main issues: illness awareness, treatment adherence, early detection of prodromal symptoms of relapse, substance use avoidance, and lifestyle regularity (Colom and Vieta, 2006). In the TAU group, participants received prescribed pharmacological treatment without any adjunctive psychosocial therapy.

Table 1 Clinical and demographic characteristics.

Variables	Functional Remediation (n = 39) Mean (SD) (A)	Psychoeducation (n = 47) Mean (SD) (B)	TAU (n = 16) Mean (SD) (C)	F (p)	Tukey post-hoc
Age	48,5 (6,3)	35,2 (9,2)	39,5 (9,9)	25,6 (p<0,001)	A>B,C
Years of education	14,9 (4,0)	14,3(2,7)	16,2 (5,1)	1,4 (p=0,24)	A = B,C
Estimated IQ	107,7 (8,3)	105,7 (7,7)	111,5 (7,4)	3,3 (p=0,04)	A = B, C>B
HAM-D total score	6,3 (3,5)	2,0 (2,2)	3,8 (3,3)	21,9 (p<0,001)	A>B,C
YMRS total score	1,6 (1,9)	1,2 (1,6)	0,8 (1,6)	1,3 (p=0,27)	A = B,C
FAST total score	34,5 (9,9)	15,5 (11,1)	19,9 (8,6)	34,6 (p<0,001)	A>B,C
Chronicity (years of illness)	21,6 (9,5)	11,5 (8,7)	15,1 (8,3)	14,5 (p<0,001)	A >B,C
Number of total episodes	12,3 (9,6)	9,7 (8,9)	6,4 (3,5)	1,2 (p=0,31)	A = B,C
Number of previous manic episodes	1,8 (2,5)	1,9 (2,0)	1,8 (1,3)	0,3 (p=0,97)	A = B,C
Number of previous depressive episodes	5,2 (5,9)	4,2 (4,4)	2,0 (1,7)	1,0 (p=0,37)	A = B,C
Number of previous hospitalizations	2,2 (2,1)	1,3 (1,4)	0,7 (0,7)	3,3 (p=0,04)	A = B,C
	n (%)	n (%)	n (%)	Chi (p)	
Gender (women)	10 (27)	22 (46,8)	5 (31,3)	3,7 (p=0,15)	
Diagnosis (Type I)	40 (85,1)	25 (65,8)	14 (82,4)	4,7 (p=0,09)	
Lifetime psychotic symptoms (yes)	21 (56,8)	35 (74,8)	9 (52,9)	3,9 (p=0,31)	

2.7. Statistical analyses

Demographic and clinical features at baseline and at follow-up were analyzed using ANOVA for continuous variables and chi square for categorical variables. These analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences version 20.0 (SPSS, Chicago, IL).

In order to test the main hypothesis, group x time effects overall BDNF levels were analyzed using repeated measures ANOVA comparing group differences at baseline and at six-months follow-up (after the intervention). This analysis only takes into account completed cases; consequently missing values due to loss to follow-up were not included in the present analysis.

The second and third hypotheses regarding mood (HAM-D and YMRS), psychosocial functioning (FAST) and neuropsychological changes were also tested with the same analysis used for the main hypothesis. However, to assess the changes in neuropsychological performance, five different cognitive composites scores were created according to the cognitive domains assessed. First, all neurocognitive variables were standardized to z-scale scores. Then, the variables were grouped according to the neurocognitive domain assessed. In total, five composite scores were obtained: (1) the Processing Speed domain consisted of two variables derived from the two subtest of the WAIS-III (digit-symbol coding and symbol search); (2) the Working Memory domain consisted of three variables derived from the three subscales of the WAIS-III (arithmetic, digits and letter-number sequencing); (3) verbal memory composite domain consisted of five variables: the total trials 1-5 list A, short-delay free recall, short-delay cued recall, long-delay free recall and long-delay cued recall; (4) the executive functions composite score consisted of six variables: categories and perseverative errors of the WCST, SCWT interference, animal naming, phonemic fluency and TMT-B; (5) the attention composite score consisted of four variables: CPT-II omission errors, CPT-II commission errors, CPT detectability (d') and TMT-A.

All analyses in this study were two-tailed with alpha set at $p < 0.05$ and were performed with the Statistical Package for Social Sciences version 20.0.

3. Results

3.1. Demographic and clinical features

A total of 128 patients were recruited for this study. The distribution was made as follows: FR, $n = 46$; Psychoeducation, $n = 53$; TAU, $n = 29$. After 6-months follow-up, a total of 102 patients were re-assessed (FR, $n = 39$; Psychoeducation, $n = 47$; TAU, $n = 16$). Table 1 shows the data for patients who finished follow-up. As shown in the table, the three patient groups differed in some clinical and demographic variables at baseline. Patients in the FR group were older ($F_{(2,98)}=25.6$; $p < 0.001$), presented higher scores in the HAM-D ($F_{(2,99)}=1.3$; $p < 0.001$) and showed greater baseline functional impairment ($F_{(2,99)}=1.2$; $p < 0.001$) when compared to the remaining groups.

At baseline, participants in the three groups were equivalent in terms of educational level, but estimated IQ was significantly higher in the TAU group when compared to the psychoeducation group ($F_{(2,99)}=1.2$; $p < 0.001$). In terms of gender, diagnosis and lifetime psychotic symptoms patients were equally distributed across groups. Further details are shown in Table 1.

3.2. Longitudinal changes in BDNF

Longitudinal repeated-measures analyses addressing the effect of the treatment on BDNF levels showed non-significant

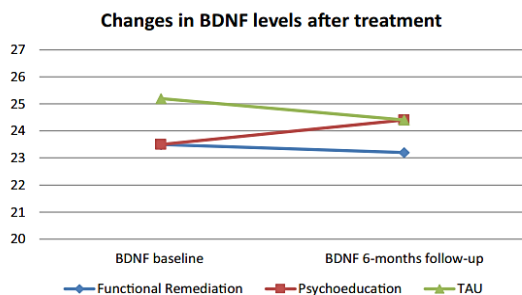


Fig. 1 BDNF levels pre and post treatment.

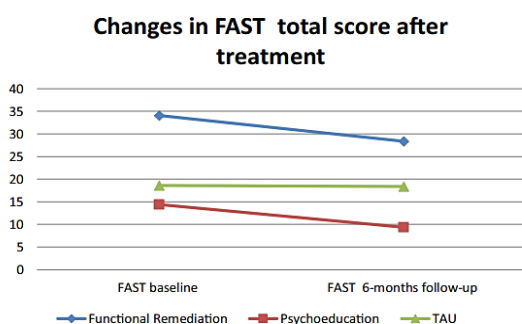


Fig. 2 FAST scores pre and post-treatment.

differences between the three groups (Pillai's trace = 0.06; $F_{(2,97)}=0.28$; $p=0.75$), suggesting no interaction between treatment allocation and time (from baseline to 6-months follow-up) on BDNF levels. As shown in Fig. 1, patients allocated in the FR group did not differ significantly from patients allocated in the remaining groups.

Since baseline differences were detected in some variables, including subdepressive symptoms (HAM-D total score), psychosocial functioning (FAST total score) age and chronicity, we controlled for their potential confounding effects. Hence, four additional repeated-measures ANCOVA were performed in order to study the effect of these three variables on BDNF levels. According to the analyses, there was no significant interaction between time x subdepressive symptoms (Pillai's trace = 0.028; $F_{(1,93)}=2.65$; $p=0.10$) and the interaction between treatment allocation and time remained non-significant (Pillai's trace = 0.024; $F_{(2,93)}=1.15$; $P=0.32$). Regarding the effect of baseline psychosocial functioning, a significant interaction between time and baseline FAST total score (Pillai's trace = 0.04; $F_{(1,96)}=4.3$; $p=0.04$) was found, but there was no significant interaction between time x group treatment allocation (Pillai's trace = 0.03; $F_{(2,96)}=1.65$; $p=0.19$). Finally, no significant effect of age was detected on BDNF levels neither on time (Pillai's trace = 0.007; $F_{(1,94)}=0.70$; $p=0.40$) or treatment allocation (Pillai's trace = 0.012; $F_{(2,94)}=0.55$; $p=0.57$). Chronicity (illness duration in years) did not affect either the BDNF levels and no significant effects were found after controlling for this confounding variable (Pillai's trace = 0.012; $F_{(1,87)}=0.50$; $p=0.60$) (Fig. 2).

3.3. Longitudinal changes in FAST total scores

Regarding the changes in the FAST scale, a significant interaction between treatment and time was found (Pillai's trace = 0.082; $F_{(2,88)}=3.81$; $p=0.026$). When Tukey post hoc tests were performed, it was found that FR differed significantly from treatment as usual ($p=0.039$), but fell short of significance when compared with psychoeducation ($p=0.94$).

3.4. Longitudinal changes in mood

Concerning longitudinal changes in mood, both depressive and manic symptoms, no significant interaction was found between treatment allocation and time on HAM-D total (Pillai's trace = 0.071; $F_{(2,70)}=2.67$; $p=0.074$) score or on YMRS total score (Pillai's trace = 0.074; $F_{(2,69)}=2.75$; $p=0.071$). Table 2 summarizes the mean and standard deviations for the three groups in the main and secondary variables of the study.

3.5. Longitudinal changes in neuropsychological variables

Finally, when examining neurocognitive performance at follow-up, no significant interaction between treatment allocation x time were found in any of the composite cognitive domains assessed. See Table 3 for further details.

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the second study to investigate the effects of a psychological intervention on levels of peripheral BDNF compared with psychoeducation and TAU. Contrary to our main hypothesis, we found no statistically significant difference in BDNF levels between the patients who received FR vs. the remaining groups.

To date, there is only one published study assessing BDNF levels after another psychological intervention in BD. It is a randomized controlled trial assessing BDNF, GDNF and Nerve Growth Factor (NGF) serum levels after a brief psychoeducation intervention vs. treatment as usual (Wiener et al., 2017). They did not find any significant changes on BDNF nor NGF levels post intervention in any of the groups. Only GDNF serum levels increased significantly from baseline to follow-up in patients allocated in the psychoeducation group. The authors concluded that psychoeducation as an add-on therapy was effective at increasing GDNF levels in a sample of young adults with BD. Wiener's et al. (2017) study differs from our in some aspects: first, our study was not a randomized controlled trial; instead, we included a total of three arms of intervention and patients were allocated in each treatment arm according to clinical decision. Second, in Wiener's study, euthymia was not an inclusion criterion and patients were subsyndromic at baseline, presenting scores in the HAM-D around 12 and a score around 7 in the YMRS. Third, our patients were older in the three groups, especially when compared to those in the FR group. And finally,

Table 2 Longitudinal changes in main and secondary outcome variables.

Variables	Functional Remediation (n = 39) Mean (SD)		Psychoeducation (n = 45) Mean (SD)		TAU (n = 16) Mean (SD)	
	Baseline	6-months follow-up	Baseline	6-months follow-up	Baseline	6-months follow-up
BDNF serum levels (ng/ml)	23,51 (12,05)	23,22 (8,10)	23,53 (11,16)	24,42 (9,48)	25,22 (6,78)	24,45 (7,50)
FAST total score	34,06 (9,33)	28,03 (8,21)	14,37 (9,55)	9,34 (8,63)	18,59 (9,07)	18,45 (9,67)
HAM-D total score	6,11 (2,88)	5,47 (2,36)	2,07 (2,34)	1,56 (2,01)	3,20 (2,20)	5,50 (6,62)
YMRS total score	1,68 (1,73)	1,37 (1,67)	1,20 (1,70)	1,00 (1,65)	0,90 (2,02)	2,00 (2,05)

Table 3 Neuropsychological changes across time and functional remediation vs. TAU.

Variables	Functional remediation (n = 27)		TAU (n = 12) Mean (SD)		Group × time interaction Mean (SD) Pillai's trace (p)
	Baseline	6-months follow-up	Baseline	6-months follow-up	
Processing speed	0,05	-0,09	0,3	0,28	0,08 (0,60)
Working memory	0,16	0,05	-0,24	-0,14	0,001 (0,96)
Composite verbal memory score	-0,17	-0,14	0,44	0,37	0,007 (0,63)
Composite executive functioning score	-0,18	0,01	-0,1	0,06	0,001 (0,85)
Composite attention score	-0,48	-0,11	0,15	0,39	0,01 (0,61)

their psychological intervention was shorter than ours. Despite these differences, our results converge when it comes to invariability of BDNF serum levels after a psychological intervention.

There is another ongoing study in BD (Lahera et al., 2014) trying to find variations of BDNF levels associated to the different treatment arms (psychoeducation or mindfulness-based cognitive therapy) and its possible associations to neuropsychological variables. Nevertheless, no results have been published yet. Another study including a sample of patients with unipolar depression assessed the changes of BDNF and GDNF levels and severity of depressive symptoms in patients diagnosed with unipolar depression undergoing cognitive-behavioral therapy. The authors did not find significant correlations between the neurotrophines and changes in severity of depressive symptoms (da Silva et al., 2018).

In schizophrenia, two studies have evaluated the effect of a cognitive remediation therapy on BDNF serum levels. One found positive results (Vinogradov et al., 2009) while the other could not replicate the findings (Penadés et al., 2017). However, the latter study suggested that BDNF genetic variants could play a role in different response patterns of BDNF levels. They found that Val/Val carriers increased BDNF levels during a cognitive remediation, but not the Met carriers. Unfortunately, the present study did not assess these polymorphisms and we could not control for this variable. In regards to the only positive study so far carried out in schizophrenia (Vinogradov et al., 2009), the authors found a significant increase in BDNF serum

levels 10 weeks after treatment. The intervention consisted of a computer training based on auditory and verbal processing. Aside from changes in BDNF, they also found a significant improvement in global cognition, however no correlation was found between increased BDNF and improved cognition. Thus, the significance of increased BDNF in relation to treatment success suggested that BDNF is not a biological correlate of cognitive improvement. In this line, the biological correlates of FR (if any) still remain unknown and other mechanisms beyond BDNF signaling should be investigated in order to elucidate this issue. The exhaustive FR intervention (21-weeks long) failed to change BDNF levels despite having found a significant improvement in psychosocial functioning. It is likely that FR alone is not enough to stimulate neurotrophic changes (in particular, BDNF) at least measured in serum levels.

In this line, one pilot study conducted in schizophrenia found that the combination of a program including physical exercise plus cognitive remediation could lead to an increase in BDNF serum levels (Nuechterlein et al., 2016) and a recent review (Campos et al., 2017) suggested that aerobic exercise preceding cognitive remediation may create a state of neuroplastic readiness in the brain through BDNF upregulation, which could potentiate the effectiveness of cognitive remediation. Therefore, it might be hypothesized that a combined program in BD including FR plus exercise could lead to increased neuroplasticity.

The higher baseline scores on the FAST scale and chronicity found in the FR group are noteworthy, indicating a worse psychosocial outcome in this group compared with the other

two. However, after controlling for these variables the results are not modified indicating a lack of association between chronicity (longer illness duration) and functional outcome with BDNF serum levels. This assumption is in line with a previous study that was conducted with patients who had suffered from BD for 23 years (in our FR group the mean chronicity is 21 years) (Barbosa et al., 2013) although recent studies have suggested that neuroplasticity may be negatively affected due to neuroprogressive changes that occur during the course of BD (Berk et al., 2011). In line with this, one study (Kauer-Sant'Anna et al., 2009) found an increase of BDNF levels in early stages of the illness, hence we cannot rule out a positive effect of the interventions in BDNF serum levels, if applied early after illness onset (Vieta et al., 2018b).

Despite failing to improve BDNF levels, the present study corroborates the positive results found in the randomized controlled trial where the efficacy of FR was tested (Torrent et al., 2013). In the original study, patients allocated in the FR group improved 6 points their total score in the FAST scale after treatment. In the present study, the mean increase was 5.7, similar to the first study. The significant difference in functioning as found when FR was compared to TAU but not when compared to the psychoeducation group, which is also in line with the study efficacy.

Lastly, in line with previous literature, no significant changes in mood across treatment groups were found (Bonnin et al., 2016; Torrent et al., 2013), confirming no effect of FR or Psychoeducation on mood symptoms. Given that patients were euthymic when included in the study and remained stable, it is unlikely to find significant results regarding these variables. As stated in a previous report (Fernandes et al., 2011) the lack of significant differences in euthymic patients with BD may further support the hypothesis that BDNF might be proposed as a state -rather than a trait marker for BD. Regarding neuropsychological performance, we did not find any significant changes in the group allocated in FR compared to TAU after 6-months follow-up, which is in line with the original trial testing the efficacy of the intervention (Torrent et al., 2013). So far, one study, with longer follow-up, found significant improvement in verbal memory, suggesting that changes in neurocognition may occur with certain delay or as a result of an accumulative effect (Bonnin et al., 2016). This might explain that neither our study or other cross-sectional reports (Chou et al., 2012; Dias et al., 2009) found no association between neurocognition and serum BDNF levels. Maybe more individualized interventions should be taken into account according to patients' functioning profile (Solé et al., 2018).

This study has several limitations. First, the small sample size of the groups may limit the detection of differences in BDNF outcomes, and a type II error (false negative) cannot be completely rule out. Second, this study was not a randomized controlled trial and patients were not equally distributed in some confounding variables that were not gathered, including BMI and smoking status. Third, it is possible that no effects were observed in our study because the pharmacological treatment could have changed throughout the evaluations in some participants. Nevertheless, this is a consequence of the naturalistic design of this project in which participants maintained or changed their usual treatment according to the guidelines for BD. Another possible

explanation for this negative finding could be due to the method used to detect changes in BDNF levels; we have measurements of serum BDNF levels but not from central nervous system levels. Finally, the lack of genetic assessment of BDNF Val66Met polymorphism was not assessed and it is known to have a significant role in BDNF plasma levels.

Despite these limitations, the results of our study suggest that FR and Psychoeducation failed to change BDNF serum levels in euthymic patients with BD. To the best of our knowledge this is the second study in the BD field assessing changes in this neurotrophine and, so far, both studies have presented negative results. Research of biological correlates in BD is still immature and deserves further attention; it may be likely that BDNF is not the only mediator involved in the complex process of neural plasticity. Other variables such as an early exposure to traumatic life events and posttraumatic stress disorder have been found to have an impact in the stress response alterations (Grande et al., 2010) which in turn, regulates the BDNF production. Maybe more trauma-orientated interventions could be effective to observe changes in BDNF. As pointed by Penadés et al. (2017) it might be possible that BDNF changes depend on genetic variants that we might have missed. For instance, Grande et al. (2014) found a differential change in peripheral levels of BDNF along the treatment of BD depending on their genotype. Finally, if the ultimate objective is to stimulate neuroplasticity and neurogenesis it would be interesting to study a combination program consisting of FR and exercise since preliminary studies in schizophrenia has shown positive results (Nuechterlein et al., 2016).

Acknowledgments

Dr. Bonnin would like to thank the Department de Salut de la Generalitat de Catalunya for its support through a PERIS grant (SLT002/16/00331). Dr. Carla Torrent is funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto Carlos III, through a 'Miguel Servet' postdoctoral contract (CPI14/00175).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest related to this manuscript.

Contributors

All authors contributed to and have approved the final manuscript

Role of funding source

This study has been funded by Instituto de Salud Carlos III through the project "PI12/01498, PI15/00330" integrated into the Plan Nacional de I+D+I (Co-funded by European Regional Development Fund/European Social Fund) "Investing in your future". CIBERSAM; and the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la

Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2017 SGR 1365) and the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya. This work has also been supported with the project SLT006/17/00357, in the “Pla estratègic de Recerca i Innovació en Salut 2016-2020” (Health Department). CERCA Programme/Generalitat de Catalunya). Dr Martínez-Arán’s project is supported, in part, by a 2013 NARSAD, Independent Investigator Grant from the *Brain & Behavior Research Foundation* (Grant number: 20288).

References

- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.).
- Barbosa, I.G., Rocha, N.P., Miranda, A.S.de, Huguet, R.B., Bauer, M.E., Reis, H.J., Teixeira, A.L., 2013. Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 35, 67-69.
- Benton, A., Hamsher, K., 1976. *Multilingual Aphasia Examination*. University of Iowa, Iowa City, IA.
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A.C., Dean, O.M., Giorlando, F., Maes, M., Yücel, M., Gama, C.S., Dodd, S., Dean, B., Magalhães, P.V.S., Amminger, P., McGorry, P., Malhi, G.S., 2011. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 804-817. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.10.001.
- Bonnín, C.M., Torrent, C., Arango, C., Amann, B.L., Sole, B., Gonzalez-Pinto, A., Crespo, J.M., Tabares-Seisdedos, R., Reinares, M., Ayuso-Mateos, J.L., Garcia-Portilla, M.P., Ibanez, A., Salamero, M., Vieta, E., Martínez-Arán, A. CIBERSAM Functional Remediation Group, 2016. Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *Br. J. Psychiatry* 208, 87-93. doi:10.1192/bjp.bp.114.162123.
- Campos, C., Rocha, N.B., Lattari, E., Nardi, A.E., Machado, S., 2017. Exercise induced neuroplasticity to enhance therapeutic outcomes of cognitive remediation in schizophrenia: analyzing the role of brain derived neurotrophic factor. *CNS Neurol. Disord. - Drug Targets* 16, 638-651. doi:10.2174/1871527315666161223142918.
- Cevher Binici, N., Inal Emiroğlu, F.N., Resmi, H., Ellidokuz, H., 2016. Serum brain-derived neurotrophic factor levels among euthymic adolescents with bipolar disorder type I. *Noropsikiyatri Ars.* 53, 267-271. doi:10.5152/npa.2015.8832.
- Chen, S.-L., Lee, S.-Y., Chang, Y.-H., Chen, P.-S., Lee, I.-H., Wang, T.-Y., Chen, K.-C., Yang, Y.-K., Hong, J.-S., Lu, R.-B., 2014. Therapeutic effects of add-on low-dose dextromethorphan plus valproic acid in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24, 1753-1759. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.09.001.
- Chou, Y.-H., Wang, S.-J., Lirng, J.-F., Lin, C.-L., Yang, K.-C., Chen, C.-K., Yeh, C.-B., Liao, M.-H., 2012. Impaired cognition in bipolar I disorder: the roles of the serotonin transporter and brain-derived neurotrophic factor. *J. Affect. Disord.* 143, 131-137. doi:10.1016/j.jad.2012.05.043.
- Colom, F., Vieta, E., 2006. *Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder*. Cambridge University Press.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., García-García, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J.M., Banús, S., Salamero, M., 2002. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med. Clin.* 119, 366-371.
- Conners, C. (2000). *Conner's Continuous Performances Test for Windows (CPT-II)*.
- Cordero Villafañila, A., Ramos-Brieva, J.A., 1986. Factor structure of the Castilian version of the Hamilton rating scale for depression. *Actas Luso. Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines* 14, 339-342.
- Cunha, A.B.M., Frey, B.N., Andreazza, A.C., Goi, J.D., Rosa, A.R., Gonçalves, C.A., Santin, A., Kapczinski, F., 2006. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci. Lett.* 398, 215-219. doi:10.1016/j.neulet.2005.12.085.
- da Silva, S.K., Wiener, C., Ghisleni, G., Oses, J.P., Jansen, K., Molina, M.L., Silva, R., Souza, L.D., 2018. Effects of cognitive-behavioral therapy on neurotrophic factors in patients with major depressive disorder. *Braz. J. Psychiatry* 40, 361-366. doi:10.1590/1516-4446-2017-2357.
- de Oliveira, G.S., Ceresér, K.M., Fernandes, B.S., Kauer-Sant'Anna, M., Fries, G.R., Stertz, L., Aguiar, B., Pfaffensteller, B., Kapczinski, F., 2009. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *J. Psychiatr. Res.* 43, 1171-1174. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.04.002.
- de Sousa, R.T., van de Bilt, M.T., Diniz, B.S., Ladeira, R.B., Portela, L.V., Souza, D.O., Forlenza, O.V., Gattaz, W.F., Machado-Vieira, R., 2011. Lithium increases plasma brain-derived neurotrophic factor in acute bipolar mania: a preliminary 4-week study. *Neurosci. Lett.* 494, 54-56. doi:10.1016/j.neulet.2011.02.054.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E.O.B., 1987. *California Verbal Learning Test*. Psychological Corporation, New York, NY.
- Dias, V.V., Brissos, S., Frey, B.N., Andreazza, A.C., Cardoso, C., Kapczinski, F., 2009. Cognitive function and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 11, 663-671. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00733.x.
- Fernandes, B.S., Gama, C.S., Ceresér, K.M., Yatham, L.N., Fries, G.R., Colpo, G., de Lucena, D., Kunz, M., Gomes, F.A., Kapczinski, F., 2011. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J. Psychiatr. Res.* 45, 995-1004. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.03.002.
- Gabbard, G.O., 2000. A neurobiologically informed perspective on psychotherapy. *Br. J. Psychiatry* 177, 117-122.
- Golden, C., 1978. *Stroop Color and Word Test*. Stoelting, Chicago, IL.
- Gorski, J.A., Zeiler, S.R., Tamowski, S., Jones, K.R., 2003. Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites. *J. Neurosci.* 23, 6856-6865.
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., Vieta, E., 2016. Bipolar disorder. *Lancet* 387, 1561-1572. doi:10.1016/S0140-6736(15)00241-X.
- Grande, I., Fries, G.R., Kunz, M., Kapczinski, F., 2010. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig.* 7, 243. doi:10.4306/pi.2010.7.4.243.
- Grande, I., Magalhães, P.V.S., Chendo, I., Stertz, L., Fries, G.R., Cereser, K.M., Cunha, A.B.M., Góí, P., Kunz, M., Udina, M., Martín-Santos, R., Frey, B.N., Vieta, E., Kapczinski, F., 2014. Val66Met polymorphism and serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: an open-label trial. *Acta Psychiatr. Scand.* 129, 393-400. doi:10.1111/acps.12192.
- Grunebaum, M.F., Ellis, S.P., Keilp, J.G., Moitra, V.K., Cooper, T.B., Marver, J.E., Burke, A.K., Milak, M.S., Sublette, M.E., Oquendo, M.A., Mann, J.J., 2017. Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts: a pilot midazolam-controlled randomized clinical trial. *Bipolar Disord.* 19, 176-183. doi:10.1111/bdi.12487.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56-62.
- Heaton, R.K., 1981. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL.
- Kauer-Sant'Anna, M., Kapczinski, F., Andreazza, A.C., Bond, D.J., Lam, R.W., Young, L.T., Yatham, L.N., 2009. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with

Please cite this article as: C.d.M. Bonnín, E. Valls and A.R. Rosa et al., Functional remediation improves bipolar disorder functioning with no effects on brain-derived neurotrophic factor levels, *European Neuropsychopharmacology*, <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.04.002>

- early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 12, 447-458. doi:10.1017/S1461145708009310.
- Kapczynski, F., Vieta, E., Andreazza, A.C., Frey, B.N., Gomes, F.A., Tramontina, J., Kauer-Sant'anna, M., Grassi-Oliveira, R., Post, R.M., 2008. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32 (4), 675-692. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.10.005.
- Lahera, G., Bayón, C., Fe Bravo-Ortiz, M., Rodríguez-Vega, B., Barbeito, S., Sáenz, M., Avedillo, C., Villanueva, R., Ugarte, A., González-Pinto, A., de Dios, C., 2014. Mindfulness-based cognitive therapy versus psychoeducational intervention in bipolar outpatients with sub-threshold depressive symptoms: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 14, 215. doi:10.1186/s12888-014-0215-x.
- Martínez-Arán, A., Torrent, C., Solé, B., Bonnin, C.M., Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Vieta, E., 2011. Functional remediation for bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Mental Health* 7, 112-116. doi:10.2174/1745017901107010112.
- Murray, C.J.L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A.D., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J.A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S.Y., Ali, M.K., AlMazroa, M.A., Alvarado, M., Anderson, H.R., Anderson, L.M., Andrews, K.G., Atkinson, C., Baddour, L.M., Bahalim, A.N., Barker-Collo, S., Barrero, L.H., Bartels, D.H., Basáñez, M.-G., Baxter, A., Bell, M.L., Benjamin, E.J., Bennett, D., Bernabé, E., Bhalla, K., Bhandari, B., Bikbov, B., Abdulhak, A.Bin, Birbeck, G., Black, J.A., Blencowe, H., Blore, J.D., Blyth, F., Bolliger, I., Bonaventure, A., Boufous, S., Bourne, R., Boussinesq, M., Braithwaite, T., Brayne, C., Bridgett, L., Brooker, S., Brooks, P., Brugh, T.S., Bryan-Hancock, C., Bucello, C., Buchbinder, R., Buckle, G., Budke, C.M., Burch, M., Burney, P., Burstein, R., Calabria, B., Campbell, B., Canter, C.E., Carabin, H., Carapetis, J., Carmona, L., Cella, C., Charlson, F., Chen, H., Cheng, A.T.-A., Chou, D., Chugh, S.S., Coffeng, L.E., Colan, S.D., Colquhoun, S., Colson, K.E., Condon, J., Connor, M.D., Cooper, L.T., Corriere, M., Cortinovis, M., de Vaccaro, K.C., Couser, W., Cowie, B.C., Criqui, M.H., Cross, M., Dabhadkar, K.C., Dahiya, M., Dahodwala, N., Damere-Derry, J., Danaei, G., Davis, A., Leo, D.De, Degenhardt, L., Dellavalle, R., Delossantos, A., Denenberg, J., Derrett, S., Des Jarlais, D.C., Dharmaratne, S.D., Dherani, M., Diaz-Torne, C., Dolk, H., Dorsey, E.R., Driscoll, T., Duber, H., Ebel, B., Edmond, K., Elbaz, A., Ali, S.E., Erskine, H., Erwin, P.J., Espindola, P., Ewoigbokhan, S.E., Farzadfar, F., Feigin, V., Felson, D.T., Ferrari, A., Ferri, C.P., Fèvre, E.M., Finucane, M.M., Flaxman, S., Flood, L., Foreman, K., Forouzanfar, M.H., Fowkes, F.G.R., Fransen, M., Freeman, M.K., Gabbe, B.J., Gabriel, S.E., Gakidou, E., Ganatra, H.A., Garcia, B., Gaspari, F., Gillum, R.F., Gmel, G., Gonzalez-Medina, D., Gosselin, R., Grainger, R., Grant, B., Groeger, J., Guillemin, F., Gunnell, D., Gupta, R., Haagsma, J., Hagan, H., Halasa, Y.A., Hall, W., Haring, D., Haro, J.M., Harrison, J.E., Havmoeller, R., Hay, R.J., Higashi, H., Hill, C., Hoen, B., Hoffman, H., Hotez, P.J., Hoy, D., Huang, J.J., Ibeanusi, S.E., Jacobsen, K.H., James, S.L., Jarvis, D., Jasrasaria, R., Jayaraman, S., Johns, N., Jonas, J.B., Karthikeyan, G., Kassebaum, N., Kawakami, N., Keren, A., Khoo, J.-P., King, C.H., Knowlton, L.M., Kobusingye, O., Koranteng, A., Krishnamurthi, R., Laden, F., Lalloo, R., Laslett, L.L., Lathlean, T., Leasher, J.L., Lee, Y.Y., Leigh, J., Levinson, D., Lim, S.S., Limb, E., Lin, J.K., Lipnick, M., Lipshultz, S.E., Liu, W., Loane, M., Ohno, S.L., Lyons, R., Mabwajano, J., MacIntyre, M.F., Malekzadeh, R., Mallinger, L., Manivannan, S., Marcenes, W., March, L., Margolis, D.J., Marks, G.B., Marks, R., Matsumori, A., Matzopoulos, R., Mayosi, B.M., McAnulty, J.H., McDermott, M.M., McGill, N., McGrath, J., Medina-Mora, M.E., Meltzer, M., Memish, Z.A., Mensah, G.A., Merriman, T.R., Meyer, A.-C., Miglioli, V., Miller, M., Miller, T.R., Mitchell, P.B., Mock, C., Mocumbi, A.O., Moffitt, T.E., Mokdad, A.A., Monasta, L., Montico, M., Moradi-Lakeh, M., Moran, A., Morawska, L., Mori, R., Murdoch, M.E., Mwaniki, M.K., Naidoo, K., Nair, M.N., Naldi, L., Narayan, K.M.V., Nelson, P.K., Nelson, R.G., Nevitt, M.C., Newton, C.R., Nolte, S., Norman, P., Norman, R., O'Donnell, M., O'Hanlon, S., Olives, C., Omer, S.B., Ortblad, K., Osborne, R., Ozgediz, D., Page, A., Pahari, B., Pandian, J.D., Rivero, A.P., Patten, S.B., Pearce, N., Padilla, R.P., Perez-Ruiz, F., Perico, N., Pesudovs, K., Phillips, D., Phillips, M.R., Pierce, K., Pion, S., Polanczyk, G.V., Polinder, S., Pope, C.A., Popova, S., Porrini, E., Pourmalek, F., Prince, M., Pullan, R.L., Ramaiah, K.D., Rangathan, D., Razavi, H., Regan, M., Rehm, J.T., Rein, D.B., Remuzzi, G., Richardson, K., Rivara, F.P., Roberts, T., Robinson, C., De León, F.R., Ronfani, L., Room, R., Rosenfeld, L.C., Rushton, L., Sacco, R.L., Saha, S., Sampson, U., Sanchez-Riera, L., Sanman, E., Schwebel, D.C., Scott, J.G., Segui-Gomez, M., Shahraz, S., Shepard, D.S., Shin, H., Shivakoti, R., Silberberg, D., Singh, D., Singh, G.M., Singh, J.A., Singleton, J., Sleet, D.A., Sliwa, K., Smith, E., Smith, J.L., Stapelberg, N.J., Steer, A., Steiner, T., Stolk, W.A., Stovner, L.J., Sudfeld, C., Syed, S., Tamburlini, G., Tavakkoli, M., Taylor, H.R., Taylor, J.A., Taylor, W.J., Thomas, B., Thomson, W.M., Thurston, G.D., Tleyjeh, I.M., Tonelli, M., Towbin, J.A., Truelsen, T., Tsilimbaris, M.K., Ubeda, C., Undurraga, E.A., van der Werf, M.J., van Os, J., Vavilala, M.S., Venketasubramanian, N., Wang, M., Wang, W., Watt, K., Weatherall, D.J., Weinstock, M.A., Weintraub, R., Weisskopf, M.G., Weissman, M.M., White, R.A., Whiteford, H., Wiebe, N., Wiersma, S.T., Wilkinson, J.D., Williams, H.C., Williams, S.R., Witt, E., Wolfe, F., Woolf, A.D., Wulf, S., Yeh, P.-H., Zaidi, A.K., Zheng, Z.-J., Zonies, D., Lopez, A.D., 2012. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380, 2197-2223. doi:10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
- Nuechterlein, K.H., Ventura, J., McEwen, S.C., Gretchen-Doorly, D., Vinogradov, S., Subotnik, K.L., 2016. Enhancing cognitive training through aerobic exercise after a first schizophrenia episode: theoretical conception and pilot study. *Schizophr. Bull.* 42 (Suppl 1), S44-S52. doi:10.1093/schbul/sbw007.
- Penadés, R., López-Vílchez, I., Catalán, R., Arias, B., González-Rodríguez, A., García-Rizo, C., Masana, G., Ruiz, V., Mezquida, G., Bernardo, M., 2017. BDNF as a marker of response to cognitive remediation in patients with schizophrenia: a randomized and controlled trial. *Schizophr. Res.* doi:10.1016/j.schres.2017.12.002.
- Reitan, R., 1958. Validity of the railmaking test as an indication of organic brain damage. *Percept. Motor Skills* 8, 271-276.
- Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczynski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Mental Health* 3, 5. doi:10.1186/1745-0179-3-5.
- Rybakowski, J.K., 2014. Factors associated with lithium efficacy in bipolar disorder. *Harv. Rev. Psychiatry* 22, 353-357. doi:10.1097/HRP.0000000000000006.
- Rybakowski, J.K., Permoda-Osip, A., Skibinska, M., Adamski, R., Bartkowska-Sniatkowska, A., 2013. Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressants: are neurotrophins involved? *Hum. Psychopharmacol.* 28, 87-90. doi:10.1002/hup.2271.
- Solé, B., Bonnin, C.M., Jiménez, E., Torrent, C., Torres, I., Varo, C., Valls, E., Montejo, L., Gómez-Ocaña, C., Tomioka, Y., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M., 2018. Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. *Acta Psychiatr. Scand.* 137, 516-527. doi:10.1111/acps.12871.

- Torrent, C., Bonnin, C.del M., Martínez-Arán, A., Valle, J., Amann, B.L., González-Pinto, A., Crespo, J.M., Ibáñez, Á., García-Portilla, M.P., Tabarés-Seisdedos, R., Arango, C., Colom, F., Solé, B., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Ayuso-Mateos, J.L., Anaya, C., Fernández, P., Landín-Romero, R., Alonso-Lana, S., Ortiz-Gil, J., Segura, B., Barbeito, S., Vega, P., Fernández, M., Ugarte, A., Subirà, M., Cerrillo, E., Custal, N., Menchón, J.M., Saiz-Ruiz, J., Rodao, J.M., Isella, S., Alegría, A., Al-Halabi, S., Bobes, J., Galván, G., Saiz, P.A., Balanzá-Martínez, V., Selva, G., Fuentes-Durá, I., Correa, P., Mayoral, M., Chiclana, G., Merchan-Naranjo, J., Rapado-Castro, M., Salamero, M., Vieta, E., 2013. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am. J. Psychiatry* 170, 852-859. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12070971.
- Tramontina, J., Frey, B.N., Andreatza, A.C., Zandona, M., Santin, A., Kapczinski, F., 2007. Val66met polymorphism and serum brain-derived neurotrophic factor levels in bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 12, 230-231. doi:10.1038/sj.mp.4001941.
- Vieta, E., 2011. Bipolar units and programmes: are they really needed? *World Psychiatry* 10, 152.
- Vieta, E., Berk, M., Schulze, T.G., Carvalho, A.F., Suppes, T., Calabrese, J.R., Gao, K., Miskowiak, K.W., Grande, I., 2018a. Bipolar disorders. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 4, 18008. doi:10.1038/nrdp.2018.8.
- Vieta, E., Langosch, J.M., Figueira, M.L., Souery, D., Blasco-Colmenares, E., Medina, E., Moreno-Manzanaro, M., Gonzalez, M.A., Bellivier, F., 2013a. Clinical management and burden of bipolar disorder: results from a multinational longitudinal study (WAVE-bd). *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 16, 1719-1732. doi:10.1017/S1461145713000278.
- Vieta, E., Salagre, E., Grande, I., Carvalho, A.F., Fernandes, B.S., Berk, M., Birmaher, B., Tohen, M., Suppes, T., 2018b. Early intervention in bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 175, 411-426. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17090972.
- Vieta, E., Torrent, C., Martínez-Arán, A., 2014. *Functional Remediation for Bipolar Disorder*. Cambridge University Press.
- Vieta, E., Popovic, D., Rosa, A.R., Solé, B., Grande, I., Frey, B.N., Martínez-Arán, A., Sanchez-Moreno, J., Balanzá-Martínez, V., Tabarés-Seisdedos, R., Kapczinski, F., 2013b. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur. Psychiatry* 28, 21-29. doi:10.1016/j.eurpsy.2011.11.007.
- Vinogradov, S., Fisher, M., Holland, C., Shelly, W., Wolkowitz, O., Mellon, S.H., 2009. Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia? *Biol. Psychiatry* 66, 549-553. doi:10.1016/j.biopsych.2009.02.017.
- Wechsler, D., 1997. *The Wechsler Adult Intelligence Scale- III (WAIS-III)*.
- Wiener, C.D., Molina, M.L., Moreira, F.P., dos Passos, M.B., Jansen, K., da Silva, R.A., de Mattos Souza, L.D., Oses, J.P., 2017. Brief psychoeducation for bipolar disorder: evaluation of trophic factors serum levels in young adults. *Psychiatry Res.* 257, 367-371. doi:10.1016/j.psychres.2017.07.062.
- 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.

5.2. ESTUDI II



SPECIAL ARTICLE

Effects of an integrative approach to bipolar disorders combining psychoeducation, mindfulness-based cognitive therapy and functional remediation: Study protocol for a randomized controlled trial



Èlia Valls, José Sánchez-Moreno*, C. Mar Bonnín, Brisa Solé, Mireia Prime-Tous, Imma Torres, Mercè Brat, Patricia Gavin, Ivette Morilla, Laura Montejo, Esther Jiménez, Cristina Varo, Carla Torrent, Diego Hidalgo-Mazzei, Eduard Vieta, Anabel Martínez-Arán*, María Reinares

Barcelona Bipolar Disorders and Depressive Unit, Institute of Neurosciences, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Hospital Clinic of Barcelona, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain

Received 17 December 2019; accepted 16 May 2020

Available online 7 July 2020

KEYWORDS

Bipolar disorder;
Psychoeducation;
Mindfulness;
Functional remediation;
Integrative approach

Abstract

Introduction: Bipolar disorder is related to a high level of personal, familial, social and economic burden. There is a need for feasible adjunctive psychological interventions easy to implement in clinical practice in order to enhance aspects that medication alone cannot achieve. This study aims to evaluate the impact of a 12-session adjunctive integrative program designed for patients with bipolar disorder.

Methods: This is a single-blind prospective, randomized controlled trial involving a total of 132 outpatients with bipolar disorder who will be recruited from the Hospital Clinic of Barcelona. All participants will be randomly assigned to two arms. All the patients will receive treatment as usual (TAU) but in addition the experimental group will receive an integrative approach consisting of 12-sessions of 90 min each in which contents of psychoeducation for patients have been combined with a session for family members, and complemented with aspects related to

Abbreviations: AIHQ, Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire; BD, Bipolar Disorder; BIS-11, Barratts Impulsiveness Scale; BRIAN, Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry; CCTB, Bipolar Disorder knowledge scale; COBRA, Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment; CPT-III, Conners Continuous Performance Test 3rd Edition; CVLT, California Verbal Learning Test; FAS, Verbal Phonemic Fluency Test; FAST, Functioning Assessment Short Test; FFMQ, Five Facet Mindfulness Questionnaire; HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS-17, Hamilton Depression Rating Scale; IGT, Iowa Gambling Test; INT, Integrative program; IQ, Intelligence Quotient; MBCT, Mindfulness-Based Cognitive Therapy; MSCEIT, Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test; PSWQ-11, Penn State worry Questionnaire-11; QoL.BD, Quality of Life in Bipolar Disorder scale; RMET, Reading the Mind in the Eyes Test; ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure; STROOP, Stroop Color and Word Test; TAU, Treatment As Usual; TEMPS-A, Temperament Evaluation of the Memphis; TMT-A, Trail Making Test Part A; TMT-B, Trail Making Test Part B; WAIS-IV, Wechsler Adult Intelligence Scale version-IV; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; WHO, WHO (Five) Well Being Index; YMRS, Young Mania Rating Scale.

* Corresponding authors.

E-mail addresses: JSANCHE1@clinic.cat (J. Sánchez-Moreno), AMARTIAR@clinic.cat (A. Martínez-Arán).

health promotion, mindfulness training, and strategies for cognitive and functional enhancement. The whole sample will be assessed at baseline, after completion (3-months) and at 12 months from baseline regarding demographic and clinical variables, psychosocial and cognitive functioning, wellbeing and quality of life. The primary outcome measure will be improvement in psychosocial functioning.

Conclusions: If the integrative approach is effective, it would allow clinicians to cover different areas that may be affected by bipolar disorder, by means of a brief intervention that can therefore be easily generalized to clinical practice.

Trial registration: NCT04031560. Date registered July 24, 2019.

© 2020 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

PALABRAS CLAVE

Trastorno bipolar;
Psicoeducación;
Consciencia;
Remediación
funcional;
Enfoque integrador

Efectos de un abordaje integral para el trastorno bipolar combinando la psicoeducación, terapia cognitiva basada en el mindfulness y rehabilitación funcional: protocolo para un ensayo clínico controlado y aleatorizado

Resumen

Introducción: El trastorno bipolar se asocia a un nivel elevado de carga personal, familiar, social y económica. Existe la necesidad de intervenciones psicológicas complementarias factibles y fáciles de implementar en la práctica clínica para mejorar aspectos que la medicación no consigue alcanzar. Este estudio tiene como objetivo evaluar el impacto de un programa integral de 12 sesiones complementario al tratamiento farmacológico para pacientes con trastorno bipolar.

Métodos: Ensayo clínico aleatorizado, controlado, a simple ciego. Serán reclutados del Hospital Clínic de Barcelona 132 pacientes ambulatorios diagnosticados de trastorno bipolar. Los participantes serán asignados aleatoriamente a dos grupos. Todos los pacientes recibirán el tratamiento habitual (TAU) pero, además, el grupo experimental recibirá un abordaje integral que consistirá en 12 sesiones de 90 min en las que se han combinado los contenidos de psicoeducación para pacientes con una sesión para familiares, complementándose con aspectos relacionados con la promoción de la salud, el entrenamiento en atención plena y estrategias para la potenciación cognitiva y funcional. La muestra completa será evaluada al inicio del estudio, a los 3 meses y a los 12 meses de seguimiento respecto a variables sociodemográficas y clínicas, de funcionamiento psicosocial y cognitivo, bienestar y calidad de vida. El principal resultado esperado será la mejoría en el funcionamiento psicosocial.

Conclusiones: Si el abordaje integral es efectivo, permitiría a los clínicos cubrir diferentes áreas que pueden verse afectadas por el trastorno bipolar, mediante una breve intervención que, por lo tanto, puede generalizarse fácilmente a la práctica clínica.

© 2020 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Bipolar disorder (BD) is a chronic and recurrent mental condition characterized by mood fluctuations (that range from hypo/mania to depression) and related to a high level of burden¹ and mortality rates.²

Although pharmacological treatment is essential in the clinical management of BD,³ adjunctive psychological interventions also play a crucial role to enhance its effect and cover aspects that medication alone cannot reach.⁴ One issue that has probably contributed to this fact is that a significant proportion of patients with BD present a poor therapeutic adherence.⁵ Even with maintenance treatment after an index episode survival analyses have shown a 44% risk of having a recurrence within the first year and 70% within the first 5 years.⁶ Even during remission periods many patients still complain about persistent mood residual

symptoms,⁷ cognitive impairment,⁸ comorbidities,⁹ difficulties in psychosocial functioning,¹⁰ poor wellbeing and quality of life.¹¹ All these factors combined with the significant role that stress plays as a trigger for mood relapses¹² and the impact of the illness on family members,¹³ justify the introduction of comprehensive psychological approaches that complement pharmacotherapy.

Most psychological interventions designed for BD share different components, but may vary in the emphasis given to them. Main outcomes also differ, with most psychological treatments focusing on the prophylaxis of mood recurrences and few interventions attending other significant aspects such as psychosocial functioning, wellbeing and quality of life.¹⁰ Another important concern is that there are understudied subpopulations (e.g. BD type II, patients with psychiatric comorbidities, with subsyndromal symptoms, among others), because they often fulfill exclusion

criteria in clinical trials. Furthermore, the duration of therapies is usually around 20 sessions, especially for those psychological treatments that have been proved to be more effective in BD⁴ such as psychoeducation, family intervention, cognitive-behavioral therapy, interpersonal and social rhythm therapy, and recently, functional remediation.

Consequently, there is a need for a briefer and integrative intervention which combines the main components of different treatments in order to be simpler and more generalizable, covering wider therapeutic outcomes and improving the prognosis of BD. These characteristics and its consequent lower cost may help to generalize intervention programs developed in specialized centers. Similarly, the inclusion criteria of the patients to whom the intervention will be offered are less restrictive than those of previous clinical trials, thus it would be possible to provide the treatment to a larger number of subjects which would be more representative of the population with BD.

Based on this background, we have recently developed an adjunctive integrative approach that consists of 12, 90-min weekly group sessions for patients with BD.¹⁴ This comprehensive and integrative approach combines therapeutic components of broader treatments that the Barcelona Bipolar and Depressive Disorders Unit had previously developed and whose effectiveness has been proved separately, such as group psychoeducation,^{15,16} family intervention^{17,18} and functional remediation.^{19,20} In addition, emphasis in physical health is given and a module of mindfulness training inspired by Mindfulness-Based Cognitive Therapy,²¹ an adaptation of Mindfulness-Based Stress Reduction,²² has been incorporated since some evidence suggests the benefits of mindfulness on depressive and anxiety symptoms^{23,24} which are common in BD and negatively affect prognosis.^{9,25}

This project aims to evaluate the efficacy of an adjunctive 12-session integrative program for BD. The primary outcome measure will be improvement in psychosocial functioning. Reduction in number of relapses and hospitalizations as well as in depressive, manic and anxiety symptoms, and an improvement of wellbeing, quality of life, and cognitive performance were considered as secondary outcomes. As a tertiary aim, we will try to identify the predictors of the response to the program. We hypothesized that patients belonging to the experimental arm would have better psychosocial functioning, better well-being and better quality of life. They would also show a better course of the disease, in terms of relapses and hospitalizations, a reduction in symptomatology and better neuropsychological performance compared to the patients included in the control group. It will be possible to characterize the subgroup of patients with a good response to the intervention based on the variables collected.

Methods

Design

This is a single-blind randomized controlled trial of an integrative approach plus treatment as usual (TAU) versus TAU alone. The study will take place in the Barcelona Bipolar and Depressive Disorders Unit at Hospital Clínic. It will be conducted in accordance with the ethical principles of

the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice and has been approved by the Hospital Clínic Ethics and the Research Board (HCB/2017/0432), and has been registered in clinical trials. All participants will be asked to provide written informed consent prior to their inclusion in the study NCT04031560.

Participants

One hundred and thirty two subjects will be recruited (66 in the intervention group and 66 in the control group) from the Barcelona Bipolar and Depressive Disorders Unit at the Hospital Clínic of Barcelona. The main variable used to calculate the sample size was the change in psychosocial functioning, which will be measured by means of the Functioning Short Assessment Test (FAST). Validation and reliability data from the FAST scale, which correlated with the reference functionality scale (GAF), were used for patients presenting with BD, obtaining a mean \pm SD of 18.55 ± 13.19 points in FAST. Based on these data and considering a significance of $\alpha = 5\%$ and a statistical power of $(1 - \beta)$ of 90%, we expect to find an improvement in the experimental group versus the control group of 7.8 points on the FAST scale (range 0–72 divided into 24 items). Assuming the possibility of a 10% drop-out rate, 66 patients are needed per branch of intervention.

The sample will have to fulfill the following inclusion criteria: ages from 18 to 60 years, diagnosis of BD type I or II according to DSM-5²⁶ criteria, euthymic or with sub-threshold symptoms (Hamilton Depression Rating Scale²⁷ < 14 ; Young Mania Rating Scale²⁸ < 8) and absence of an acute mood episode in the 3 months prior to the inclusion in the study. Exclusion criteria will be: estimated Intelligence Quotient (IQ) lower than 85, electroconvulsive therapy in the past six months, significant physical or neurologic illness that can affect neuropsychological performance, diagnosis of substance use disorder (SUD) according to DSM-5²⁶ criteria (except for tobacco), inability to understand the purposes of the study and absence of participation in the following psychosocial interventions in the past 2 years (group psychoeducation, functional remediation or mindfulness-based interventions).

Procedure

During their follow-up appointments at the clinic, all patients who might be potential candidates will be informed about the availability of the study. If they show interest, verbal and written information will be provided and any questions or concerns will be clarified. If the patients confirm their willingness to participate, they will be required to read and sign an informed consent. Participants will be evaluated concerning demographic, clinical variables, neuropsychological performance, psychosocial functioning, wellbeing, quality of life and the rest of the variables detailed below. Subsequently, patients will be randomly assigned (1:1) to two different groups by means of computer-generated random numbers. The experimental group (66 patients) will take part in the integrative program as a complement to pharmacological treatment, whilst the control group (66 patients) will only receive TAU, just usual standard pharmacological treatment without additional group

sessions. Psychiatric medication will be recorded during the study and the reasons for modifications will be registered. Subject withdrawal will be considered when they voluntarily discontinue participation, when patients in the experimental group do not attend at least 8 intervention sessions or if patients start an acute episode according to DSM-5 criteria or require psychiatric hospitalization during the group.

Together with the baseline assessment, the whole sample will be re-assessed with all the instruments at 3-months (after the intervention) and at 12 months from the baseline by researchers blinded to the treatment condition. Due to the time required for the evaluation, it will be divided in two days: a first appointment for the collection of sociodemographic information, clinical data (symptoms, recurrences, hospitalizations), psychosocial functioning, quality of life and the rest of variables; and a second one for the neuropsychological evaluation.

Variables and instruments

A semi-structured interview of the Program's protocol based on the Structured Clinical Interview for DSM²⁶ will be conducted and complemented with clinical record reviews and assessment instruments in order to collect the following variables: gender, age, marital status, educational status and occupation, age at onset of BD, age at first hospitalization, total number and type of previous episodes, number of hospitalizations, history of psychotic symptoms, polarity of the first episode, seasonal pattern, presence of rapid cycling, bipolar subtype (I or II), predominant polarity, psychiatric and physical comorbidities, family psychiatric history, family history of affective disorder, family history of completed suicide, history of suicidal ideation and suicidal behavior, number of suicide attempts, and history of drug misuse. During each assessment, questions will be asked about substance use (type, amount and frequency).

Clinical features will be measured with the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)²⁷ for the depressive symptomatology and Young Mania Rating Scale (YMRS)²⁸ for manic symptoms. HDRS consists of 17 items; each of them has between three and five possible answers, with a score of 0–2 or 0–4 respectively. The total score ranges from 0 to 52, with higher scores representing more severe depressive symptoms. On the other hand, YMRS consists of 11 items; seven of them are ranked on a scale of 0–4 and four on a scale of 0–8. Total scores range from 0 to 60, with higher scores indicating more severe manic symptoms. The severity of anxiety symptoms will be measured by the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A).²⁹ This scale consists of 14 items, each of them defined by a series of symptoms, and measures both psychic anxiety (mental agitation and psychological distress) and somatic anxiety (physical complaints related to anxiety). Each item is scored on a scale of 0–4, with a total score ranging from 0 to 56, where higher scores represent more severe anxiety.

Psychosocial functioning will be assessed through the Functioning Assessment Short Test (FAST).³⁰ The FAST is an interviewer-administered instrument developed to assess the main difficulties in daily life of patients with BD. It is a 24-item scale that provides a total score and also 6 specific subdomain scores (autonomy, occupational functioning,

cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships, and leisure time). The overall FAST score ranges from 0 to 72, higher scores indicating greater disability, with a threshold score above 11 representing significant disability.

Affective temperaments will be assessed by means of the Barcelona version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego (TEMPS-A), recently validated in the Spanish population.³¹ This self-applied instrument consists of 110 items which require a true/false response and assess the presence of five affective temperaments, namely: depressive (items 1–21), cyclothymic (items 22–42), hyperthymic (items 43–63), irritable (items 64–84) and anxious (items 85–110).

Trait impulsivity will be rated through the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11).³² This self-rated questionnaire incorporates three subscales assessing three components of impulsivity: attentional/cognitive, which assess tolerance to complexity and attentional persistence; motor, which explores the tendency to act on the spur of the moment, and non-planning, which measures the lack of future orientation. The 30 items are rated from 1 (rarely/never) to 4 (always). Total score range from 30–120 and greater scores are indicators of a higher level of impulsivity.

Biological rhythms interview of assessment in neuropsychiatry (BRIAN)³³ will be used to evaluate problems related to the maintenance of circadian rhythm regularity. The 18 items of the scale are divided into 4 specific areas: sleep, activities, social rhythm and eating pattern. All items are scored from 1 (no difficulties) to 4 (serious difficulties). The total BRIAN scores range from 1 to 72, where higher scores suggest severe circadian rhythm disturbances.

Adherence will be evaluated by an adherence-focused interview with the patient combined with information from their medical records, in collaboration with the patient's psychiatrist if needed. Lithium and valproic acid blood levels will be also collected, and psychiatric medication and reasons for changes will be recorded during the study.

Penn State worry Questionnaire-11 (PSWQ-11)³⁴ will be used to evaluate the worry severity. The scale includes a direct 11 Likert-type items (ranging from "nothing" to "a lot" with scores ranging from 1 to 5), to assess a general tendency to worry or worry-trait. Total score range from 16–80 with the algorithm of total scores: low worry (16–39), moderate worry (40–59), and high worry (60–80).

Subjective cognitive deficits will be assessed through Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment (COBRA).³⁵ This self-reporting rating scale consists of the assessment of subjective cognitive impairment in daily activities experienced by patients with BD. The COBRA scale includes 16 items that allow patients to report assessments of subjective cognitive dysfunction related to executive function, processing speed, working memory, verbal learning and memory, attention and concentration, and mental tracking. All items are rated using a 4-point scale: 0 = never, 1 = sometimes, 2 = often, and 3 = always. A total COBRA score will be calculated by adding the scores of each item, with higher scores reflecting higher levels of subjective cognitive deficits.

Wellbeing will be assessed through the Spanish version of the WHO (Five) Well-being Index (WHO-5)³⁶; a self-administered scale that contains five positively phrased

Likert-type items. The respondent is asked to rate how well each of the five statements applies to him or her over the last two weeks. Each item is rated on a six-point Likert scale ranging from 5 (all of the time) to 0 (none of the time). The scores are summed to obtain a total raw score ranging from 0 to 25 (0 is absence of well-being and 25 is maximal well-being). The instructions for the scale recommend multiplying the raw score by 4, hence the highest possible score is 100 on this scale.

Quality of life was assessed with the Quality of Life in Bipolar Disorder scale (QoL.BD),³⁷ the first quality of life questionnaire specifically designed for people with BD. This measure was developed specifically by assessing 12 factor-analytically derived domains (Physical, Sleep, Mood, Cognition, Leisure, Social, Spirituality, Finance, Household, Self-esteem, Independence, and Identity) and two optional domains (Work and Education) from the parent instrument (the 56-item QoL.BD). This scale is characterized by a response format (5-point likert strongly disagree-strongly agree) in which higher scores indicate greater quality of life.

Mindfulness capacity will be assessed by the Five Facet Mindfulness Questionnaire (FFMQ)³⁸ and the Mindful Attention Awareness Scale (MAAS).³⁹ FFMQ is a 39-item questionnaire scored on a Likert scale ranging from 1 (never or rarely true) to 5 (very often or always true). It evaluates 5 facets: (1) observation: ability to notice internal and external experiences such as sensations, emotions or thoughts; (2) description: ability to label experiences with words; (3) conscious action: ability to act consciously and not be on autopilot mode; (4) do not judge internal experience: capacity for non-evaluative attitude toward thoughts and emotions; (5) non-reactivity to internal experience: ability to allow the free flow of thoughts and emotions without being trapped by them or rejecting them. MAAS evaluates in a global way the capacity of an individual to be attentive and aware of the experience of the present moment in daily life. The questionnaire consists of 15 items and is scored according to a Likert scale, which ranges from 1 (almost always) to 6 (almost never). High scores indicate better mindfulness skills.

Finally, a self-administered questionnaire of 31 items of Knowledge of Bipolar Disorder (available upon request) will be measured.

Neurocognitive performance will be evaluated through a comprehensive neuropsychological battery that lasts approximately 180 min and is composed of different tasks assessing seven cognitive domains: (1) Estimated premorbid IQ, which will be evaluated with the Wechsler Adult Intelligence Scale version III (WAIS-III) vocabulary subtest.⁴⁰ (2) The processing speed index, which consists of two subtests of the WAIS-III, the digit-symbol coding and symbol search.⁴⁰ (3) Executive function, which will be tested by set shifting, planning, and response inhibition using the Computerized Wisconsin Card Sorting Test (WCST),⁴¹ the Stroop Color-Word Interference Test,⁴² the phonemic (F-A-S) and categorical (animal naming) components of the Controlled Oral Word Association Test,⁴³ and the Trail Making Test, part B (TMT-B).⁴⁴ (4) Visual memory and verbal learning/memory, which will be assessed with the Rey-Osterrieth Complex Figure for visual memory,⁴⁵ and the California Verbal Learning Test (CVLT)⁴⁶ for verbal memory. (5) The working memory index, which will be tested with three subtests of the

WAIS-III⁴⁰ Arithmetic, Digits, and Letter-number sequencing. (6) Attention, which will be tested with the Continuous Performance Test-II, version 5 and the Trail Making Test, part A (TMT-A).⁴⁷ (7) Social cognition which will be assessed through Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT),⁴⁸ Reading the Mind in the Eyes Test (RMET),⁴⁹ Hinting Task,⁵⁰ Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ)⁵¹ and the Iowa Gambling Test (IGT).⁵²

Interventions

The adjunctive integrative approach will consist of 12 weekly group sessions, each one lasting 90 min, over a period of 3 months provided in the outpatient clinic plus TAU. Six intervention groups with 11 patients in each will be conducted. As mentioned in the introduction, the integrative approach incorporates, among others, therapeutic components of broader psychological approaches that the Barcelona Bipolar and Depressive Disorders Unit has previously developed and whose efficacy has been evaluated separately. Therefore, some contents of psychoeducation for patients have been combined with a session for family members only (in which a maximum of two relatives per patient will be admitted, without patients being present), and complemented with aspects related to health promotion, mindfulness training, and strategies for cognitive and functional enhancement. The foundations of the approach and the contents of each session have been extensively explained in Reinares et al. (2019).¹⁴ Table 1 summarizes the sessions of the program. The groups will be conducted by two psychologists with clinical experience in the management of BD, group dynamics and with the different components of the treatment. The sessions will be structured by dedicating the first few minutes to holding an informal conversation in which possible incidents and doubts that may have arisen since the last encounter are commented on, practical exercises are reviewed or the mindfulness practice introduced (from the first session of this module onwards). Subsequently, the topic of the day will be addressed, covering the main objectives of each session with flexibility while encouraging participation and discussion. The formulation of questions that guide the contents, rounds and the use of exercises will encourage the participation of every member of the group. After each session, a summary of the topic worked on will be delivered. Each thematic block will be complemented with additional information in the form of mobile applications, links, audios, weekly practice logs, and literature so that members can go deeper into the practice of the implemented components. In contrast, the TAU group will not receive any type of add-on psychotherapy, just usual standard psychiatric treatment.

Statistical analyses

Baseline distribution descriptive analysis of the variables will be carried out. Both groups will be compared at baseline and during the follow-up (3 and 12 months). Repeated-measures ANOVA will be used to compare the two arms (integrative treatment versus TAU) on the primary and secondary outcomes collected in different evaluations over time. Effect sizes will be calculated to quantify the effect

Table 1 Session program of the integrative approach.

	Sessions	Exercises
Session 1	Bipolar disorder: causes and triggers	Drawing a graph with the course of the illness
Session 2	Symptoms of bipolar disorder: early detection of warning signs and early action	Creation of a list of prodromes
Session 3	Treatment of bipolar disorder and therapeutic adherence	
Session 4	Regularity of habits and a healthy lifestyle	Diaphragmatic breathing training Jacobson's progressive muscle relaxation Apps and links to promote monitoring and healthy habits
Session 5	Psychoeducation directed to family members: family and bipolar disorder	
Session 6	Mindfulness training: automatic pilot versus awareness	Raisin exercise (mindful eating) Mindful breathing
Session 7	Mindfulness training: habits of the mind and importance of the body	Three-minute breathing space Practice the dynamics of "letting go" Body scan
Session 8	Mindfulness training: thoughts and emotions	Full attention to sounds and thoughts Full attention to emotions
Session 9	Cognitive and functional enhancement: attention and memory	Full attention to now Story-telling technique Categorization technique
Session 10	Cognitive and functional enhancement: executive functions	Mindful walking Time planning and time management
Session 11	Problem-solving skills training	Problem solving training
Session 12	Assertiveness and communication skills	Role play communication skills

of the intervention between groups. Multivariate regression models will be used to establish the relationship between the treatment response and the variables collected. Statistical analyses will be conducted using the software Statistical Package for Social Sciences version 23.0. The statistical level of significance will be set at $\alpha = 0.05$.

Discussion

To our knowledge this is the first study evaluating an adjunctive psychological treatment integrating different evidence-based approaches in a single brief comprehensive program. Considering the chronicity and high disability associated with BD, it is crucial to identify and to implement effective and affordable strategies. Due to the long length of previous evidence-based psychological treatments, shorter adaptations have sometimes been used but often not rigorously tested. This 12-session intervention would, therefore, cover a clinical need using a rigorous methodology.

Although main outcomes vary between studies, in general, adjunctive psychological treatments have focused on the prevention of recurrences and hospitalizations.⁴ However, the improvement of other clinical variables such as subsyndromal symptoms, and the reduction of psychosocial impairment and cognitive deficits, as well as the enhancement of wellbeing and quality of life, which are crucial for the subjects suffering from the illness, have hardly been studied.¹⁰ Some treatments have been designed to address specific targets, i.e. cognition⁵³ and psychosocial functioning,^{19,20} but there is a lack of treatments

aimed at integrating different therapeutic approaches to cover varied aims. It is worth mentioning some multi-component or care packages studies that have shown a reduction in manic symptoms^{54,55} and an improvement in social role function and quality of life.⁵⁵ These works not only differ from our proposed package in the length of the intervention (2 years) but also in the contents (which consisted of a structured group psychoeducational program, monthly telephone monitoring of mood symptoms and medication adherence, feedback to treating mental health providers, facilitation of appropriate follow-up care, and as-needed outreach and crisis intervention). An improvement in symptoms and psychosocial functioning was also observed with 20 sessions of psychoeducation together with cognitive-behavioral therapy.⁵⁶ A randomized clinical trial to assess the efficacy of a group intervention combining acceptance and commitment therapy and psychoeducation approaches, which primary outcome is wellbeing, is ongoing.⁵⁷

An integrative intervention such as the one we want to test,¹⁴ would allow us to encompass different needs and outcomes by selecting the main components of distinct interventions previously tested with the aim of having a shorter but potentially effective adjunctive approach to BD. The psychological treatments available to date have also focused on study populations that met very restrictive inclusion criteria. In contrast, the integrative approach is aimed at people with BD in pharmacological treatment who are stable but also for patients with subsyndromal symptoms, which is the rule rather than the exception in BD. For this program, people with other associated psychiatric illnesses (anxiety

disorder, etc.) will not be excluded, with the exception of active drug abuse/dependence.

As there is a need to generalize intervention programs developed in specialized centers to daily practice, this integrative package has the distinctive feature of being sufficiently brief and feasible to be implemented easily in the regular practice, reaching a large amount of people who otherwise would not have access to evidence-based interventions thus maximizing healthcare effects.

The implementation of adjunctive psychosocial strategies may help to change the outcome of the illness and avert potentially irreversible harm to patients with BD. Our proposal would considerably improve the scope of the therapeutic approaches that already exist for the management of the illness, assuming there would be better care for this population. In addition, if we can identify response predictors to the treatment, it will be an important contribution for future research and clinical practice. This would allow the clinician to consider individual variables and personal needs when the treatment is selected or to modify the treatment based on the characteristics of the population if needed, as recent studies have shown.⁵⁸

There are some potential limitations of this project such as the lack of a third condition arm as an active control treatment. Another limitation will be the difficulty to control the pharmacological treatments that patients will receive although any changes in medication will be registered and taken into account in the statistical analysis. In addition, the estimation of dropouts could be higher than expected; however, a sample size of 132 patients (66 patients in each branch) is similar or even higher than the sample size used in most studies of psychological treatments in bipolar disorder. Finally, the sample will be recruited from a specialized mental healthcare center in BD, which could limit the generalizability of the results.

Despite these potential limitations, if the intervention that we propose is effective, it would represent a useful comprehensive approach that could be generalized beyond specialized centers and implemented in services with fewer resources. At the same time, it could be offered to a larger number of patients, responding to a clinical, social and economic demand, thus optimizing socio-health resources with a clear clinical applicability and a significant improvement for people living with BD and their caregivers. This study could also shed some light on the length and intensity of psychological treatments, which may vary among patients, and is still a matter of debate.

Conclusion

This study aims to evaluate a brief group intervention based on the combination of contents from different programs that have previously shown an improvement for patients with BD, expanded with other elements in order to achieve wider therapeutic targets. This could translate into a clear advantage for the management of the illness, considering the elevated global burden of this disease. If the integrative approach proves to be useful, it would be an innovative, cost-effective adjunctive tool for BD, being short and feasible enough to be implemented in centers with fewer resources and benefiting patients who would otherwise

not have access to evidence-based interventions, therefore maximizing healthcare effects and reducing suffering.

Ethics approval and consent to participate

This study is approved by Hospital Clinic Ethics and Research Board (Comité Ético de Investigación Clínica: CEIm) from the Hospital Clínic Barcelona, project number HCB/2017/0432. Protocol version 1, 10th May 2017. This study will be conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice.

Consent for publication

All participants will be asked to provide written informed consent prior to their inclusion in the study.

Availability of data and materials

The investigators are currently collecting data. This is an ongoing study. Hence, preliminary results have not yet been published.

The datasets used and/or analyzed during the current study will be available from the corresponding author on reasonable request.

Funding

This study has been funded by Instituto de Salud Carlos III through the project PI17/00941.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests related to this manuscript.

Acknowledgements

This work was supported by the Spanish grant FIS PI17/00941 from Instituto de Salud Carlos III. The authors would like to thank the support of the Spanish Ministry of Science, Universities and Innovation, Instituto Carlos III integrated into the Plan Nacional de I+D+I (cofounded by European Regional Development Fund/European Social Fund) "investing in your future", the CIBER of Mental Health (CIBERSAM); the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2017 SGR 1365), the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, and Instituto de Salud Carlos III for funding through project PI17/0094. Dr. Bonnín would like to thank de Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya for the PERIS grant (SLT002/16/00331).

References

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387:1561–72, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X).

2. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DP. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131:417–25, <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12408>.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20:97–170, <http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12609>.
4. Reinares M, Sanchez-Moreno J, Fountoulakis KN. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when. *J Affect Disord*. 2014;156:46–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.017>.
5. Levin JB, Krivenko A, Howland M, Schlachet R, Sajatovic M. Medication adherence in patients with bipolar disorder: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2016;30:819–35, <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-016-x0368>.
6. Radau J, Grunze H, Amann BL. Meta-analysis of the risk of subsequent mood episodes in bipolar disorder. *Psychother Psychosom*. 2017;86:90–8.
7. De Dios C, Ezquiaga E, Agud JL, Vieta E, Soler B, Garcia-Lopez A. Subthreshold symptoms and time to relapse/recurrence in a community cohort of bipolar disorder outpatients. *J Affect Disord*. 2012;143:160–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.047>.
8. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161:262–70, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.262>.
9. Spoorthy MS, Chakrabarti S, Grover S. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: an overview of trends in research. *World J Psychiatry*. 2019;9:7–29, <http://dx.doi.org/10.5498/wjp.v9.i1.7>.
10. Bonnin CDM, Reinares M, Martínez-Arán A, Jiménez E, Sánchez-Moreno J, Solé B, et al. Improving functioning quality of life, and well-being in patients with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22:467–77.
11. Morton E, Murray G, Michalak EE, Lam RW, Beaulieu S, Sharma V, et al. Quality of life in bipolar disorder: towards a dynamic understanding. *Psychol Med*. 2018;48:1111–8, <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291717002495>.
12. Lex C, Bazner E, Meyer TD. Does stress play a significant role in bipolar disorder? A metaanalysis. *J Affect Disord*. 2017;208:298–308, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.057>.
13. Reinares M, Bonnin CM, Hidalgo-Mazzei D, Sánchez-Moreno J, Colom F, Vieta E. The role of family interventions in bipolar disorder: a systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2016;43:47–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2015.11.010>.
14. Reinares M, Martínez-Arán A, Vieta E. *Psychotherapy for bipolar disorders: an integrative approach*. Cambridge University Press; 2019.
15. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:402–7, <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.60.4.402>.
16. Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, et al. Group psychoeducation for stabilized bipolar disorders: 5-year outcome of a randomized clinical trial. *Br J Psychiatry*. 2009;194:260–5, <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.107.040485>.
17. Reinares M, Vieta E, Colom F, et al. Impact of a psychoeducational family intervention on caregivers of stabilized bipolar patients. *Psychother Psychosom*. 2004;73:312–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000078848>.
18. Reinares M, Colom F, Sanchez-Moreno J, et al. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord*. 2008;10:511–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00588.x>.
19. Torrent C, Bonnin C, del M, Martínez-Arán A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*. 2013;170:852–9, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070971>.
20. Bonnin CM, Torrent C, Arango C, et al. Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *Br J Psychiatry*. 2016;208:87–93, <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.114.162123>.
21. Segal Z, Williams M, Teasdale J. *Mindfulness-based cognitive therapy for depression*. Gildford Publications ed.; 2001.
22. Kabat-Zinn J. *Full catastrophe living*. New York: Bantam Doubleday Publishing Group, Inc.; 1990.
23. Williams JMG, Alatiq Y, Crane C, et al. Mindfulness-based Cognitive Therapy (MBCT) in bipolar disorder: preliminary evaluation of immediate effects on between-episode functioning. *J Affect Disord*. 2008;107:275e279, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2007.08.022>.
24. Perich T, Manicavasagar V, Mitchell PB, Ball JR. The association between meditation practice and treatment outcome in Mindfulness-based Cognitive Therapy for bipolar disorder. *Behav Res Ther*. 2013;51:338–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brat.03.006>.
25. McIntyre RS, Calabrese JR. Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Curr Med Res Opin*. 2019;5:1–13, <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2019.1636017>.
26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM5)*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
27. Cordero A, Ramos-Brieva JA. Factor structure of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1986;14:339–42.
28. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, García-García M, Reinares M, Torrent C, et al. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:366–71, [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753\(02\)73419-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753(02)73419-2).
29. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badia X, Baró E. Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP). Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales. *Med Clin (Bar)*. 2002;118:493–9, [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753\(02\)72429-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753(02)72429-9).
30. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007;3:5, <http://dx.doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>.
31. Jiménez E, Bonnin CDM, Solé B, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Torrent C, et al. Spanish validation of the Barcelona TEMPS-A questionnaire in patients with bipolar disorder and general population. *J Affect Disord*. 2019;249:199–207, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.037>. Epub 2019 Feb 12.
32. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995;51:768–74, [http://dx.doi.org/10.1002/1097-4679\(199511\)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1).
33. Giglio LM, Magalhães PV, Andrezza AC, Walz JC, Jakobson L, Rucci P, et al. Development and use of a biological rhythm interview. *J Affect Disord*. 2009;118:161–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.018>. Epub 2009 Feb 20.
34. Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, Borkovec TD. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire.

- Behav Res Ther. 1990;28:487–95, [http://dx.doi.org/10.1016/0005-7967\(90\)90135-6](http://dx.doi.org/10.1016/0005-7967(90)90135-6).
35. Rosa AR, Mercadé C, Sánchez-Moreno J, Solé B, Bonnin CM, Torrent C, et al. Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). *J Affect Disord.* 2013;150:29–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.022>. Epub 2013 Mar 14.
 36. Bonnin CM, Yatham LN, Michalak EE, Martínez-Arán A, Dhanoa T, Torres I, et al. Psychometric properties of the well-being index (WHO-5) spanish version in a sample of euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2017;228:153–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.006>.
 37. Michalak EE, Murray G. Collaborative REsearch Team to Study Psychosocial Issues in Bipolar Disorder (CREST.BD). Development of the QoL.BD: a disorder-specific scale to assess quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2010;12:727–40, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00865.x>.
 38. Aguado J, Luciano JV, Cebolla A, Serrano-Blanco A, Soler J, García-Campayo J. Bifactor analysis and construct validity of the five facet mindfulness questionnaire (FFMQ) in non-clinical Spanish samples. *Front Psychol.* 2015;6:404, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00404>.
 39. Soler J, Tejedor R, Feliu-Soler A, Pascual JC, Cebolla A, Soriano J, et al. Psychometric proprieties of Spanish version of Mindful Attention Awareness Scale (MAAS). *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;40:19–26.
 40. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale-third edition administration and scoring manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.
 41. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test manual revised and expanded. Lutz: Psychological Assessment Resources, Inc.; 1993.
 42. Golden CJ. Stroop color and word test: a manual for clinical and experimental uses. Chicago: Wood Dale Illinois: Stoelting Company; 1978.
 43. Benton AL, Hamsher K. Multilingual aphasia examination manual. Iowa City: University of Iowa; 1976.
 44. Reitan RM. Trail making test: manual for administration and scoring. Tuscon AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory; 1992.
 45. Rey A. Test de copia de una figura compleja. Manual adaptación española. (T. Ediciones, Ed.). Madrid; 1997.
 46. Delis D, Kramer J, Kaplan E, Ober B. California Verbal Learning Test (CVLT) Manual. The Psychological Corporation; 1987, <http://dx.doi.org/10.1207/s15328023top2503.18>.
 47. Conners C. Conner's Continuous Performances Test for Windows (CPT-II); 2000.
 48. Sanchez-Garcia M, Extremera N, Fernandez-Berrocal P. The factor structure and psychometric properties of the Spanish version of the Mayer-Salovey-Caruso. *Emot Intell Test Psychol.* 2016;28:1404–15.
 49. Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. A further advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997;38:813–22, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01599.x>.
 50. Gil D, Fernández-Modamio M, Bengochea R, Arrieta M. Adaptation of the Hinting Task theory of the mind test to Spanish. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2012;5:79–88, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2011.11.004>.
 51. Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter E. The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cogn Neuropsychiatry.* 2007;12:128–43, <http://dx.doi.org/10.1080/13546800600787854>.
 52. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 1994;50:7–15.
 53. Lewandowski KE, Sperry SH, Cohen BM, Norris LA, Fitzmaurice GM, Ongur D, et al. Treatment to enhance cognition in bipolar disorder (TREC-BD): efficacy of a randomized controlled trial of cognitive remediation versus active control. *J Clin Psychiatry.* 2017;78, eeryatry 1242.
 54. Simon GE, Ludman EJ, Bauer MS, Unützer J, Operskalski B. Long-term effectiveness and cost of a systematic care program for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:500–8.
 55. Bauer MS, McBride L, Williford WO, Glick H, Kinoshian B, Altshuler L, et al. Collaborative care for bipolar disorder: Part II. Impact on clinical outcome, function, and costs. *Psychiatr Serv.* 2006;57:937–45.
 56. Gonzalez Isasi A, Echeburua E, Liminana JM, Gonzalez-Pinto A. Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy for patients with refractory bipolar disorder: a 5-year controlled clinical trial. *Eur Psychiatry.* 2014;29, 134atry.
 57. O'Donoghue E, Clark A, Richardson M, Hodsoll J, Nandha S, Morris E, et al. evaluating the effectiveness of psychoeducation and Acceptance and Commitment Therapy (ACT) groups for people with bipolar disorder: study protocol for pilot randomised controlled trial. *Trials.* 2018;19:436, <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-018-2789-y>.
 58. Reinares M, Pacchiarotti I, Solé B, García-Estela A, Rosa AR, Bonnin CM, et al. A prospective longitudinal study searching for predictors of response to group psychoeducation in bipolar disorder. *J Affect Disord.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.047> [in press].

5.3. ESTUDI III

Original Article

*First co-authors.

Cite this article: Valls È *et al* (2021). Efficacy of an integrative approach for bipolar disorder: preliminary results from a randomized controlled trial. *Psychological Medicine* 1–12. <https://doi.org/10.1017/S0033291721001057>

Received: 15 October 2020

Revised: 16 February 2021

Accepted: 11 March 2021

Key words:

Bipolar disorder; functional remediation; integrative approach; mindfulness; psychoeducation; psychological treatment







Authors for correspondence:

Eduard Vieta,

E-mail: evieta@clinic.cat;

Anabel Martínez-Arán, E-mail: amartiar@clinic.cat

Efficacy of an integrative approach for bipolar disorder: preliminary results from a randomized controlled trial

Èlia Valls^{1,*}, C. Mar Bonnín^{1,*}, Imma Torres¹ , Mercè Brat¹, Mireia Prime-Tous², Ivette Morilla¹ , Xavier Segú², Brisa Solé¹, Carla Torrent¹, Eduard Vieta¹ , Anabel Martínez-Arán¹ , María Reinares¹  and José Sánchez-Moreno¹ 

¹Barcelona Bipolar Disorders and Depressive Unit, Institute of Neurosciences, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Hospital Clínic of Barcelona, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain and ²Department of Psychiatry and Psychology, Institute of Neurosciences, Hospital Clínic of Barcelona, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain

Abstract

Background. Bipolar disorder (BD) represents one of the most therapeutically complex psychiatric disorders. The development of a feasible comprehensive psychological approach to complement pharmacotherapy to improve its clinical management is required. The main objective of the present randomized controlled trial (RCT) was to test the efficacy of a novel adjunctive treatment entitled integrative approach in patients with BD, including: psychoeducation, mindfulness training, and functional remediation.

Methods. This is a parallel two-armed, rater-blind RCT of an integrative approach plus treatment as usual (TAU), *v.* TAU alone. Participants were recruited at the Hospital Clínic of Barcelona and randomized to one of the two conditions. They were assessed at baseline and after finishing the intervention. The main outcome variable included changes in psychosocial functioning assessed through the Functioning Assessment Short Test (FAST).

Results. After finishing the treatment, the repeated-measures analyses revealed a significant group \times time interaction in favor of the patients who received the integrative approach ($n = 28$) compared to the TAU group ($n = 37$) (Pillai's trace = 0.10; $F_{(1,57)} = 6.9$; $p = 0.01$), improving the functional outcome. Significant effects were also found in two out of the six domains of the FAST, including the cognitive domain (Pillai's trace = 0.25; $F_{(1,57)} = 19.1$; $p < 0.001$) and leisure time (Pillai's trace = 0.11; $F_{(1,57)} = 7.15$; $p = 0.01$). Regarding the secondary outcomes, a significant group \times time interaction in Hamilton Depression Rating Scale changes was detected (Pillai's trace = 0.08; $F_{(1,62)} = 5.6$; $p = 0.02$).

Conclusion. This preliminary study suggests that the integrative approach represents a promising cost-effective therapy to improve psychosocial functioning and residual depressive symptoms in patients suffering from BD.

Introduction

Bipolar disorder (BD) is a lifelong mental condition characterized by recurrent mood episodes, persistent symptoms, and potential cognitive and psychosocial impairment, which may affect patients' well-being and quality of life (Carvalho, Firth, & Vieta, 2020). It represents one of the most therapeutically complex psychiatric disorders (Vieta et al., 2018). Even though pharmacological treatment is essential in the clinical management of BD (Yatham et al., 2018), it is often not enough to reach complete clinical and functional recovery and improve quality of life (Vieta et al., 2012, 2013). In this regard, complementary psychological interventions are necessary as they play a crucial role in the self-management of the disease; covering aspects that medication alone cannot achieve (Reinares, Sánchez-Moreno, & Fountoulakis, 2014). A significant number of psychological interventions have been developed and tested in the field of BD over the last two decades. Most of the initial treatments were developed with the objective to improve pharmacological adherence and prevent relapses. Among these therapies, psychoeducation has proven its efficacy at increasing the time and the risk of relapses and hospitalizations (Colom et al., 2003, 2009). Family interventions have also proved their efficacy at reducing the risk of relapses and increasing time to relapse (Miklowitz, George, Richards, Simoneau, & Suddath, 2003; Miklowitz et al., 2000; Reinares et al., 2008, 2010), as well as having a positive impact on family caregivers (Reinares et al., 2016). Positive findings in terms of relapse prevention have been reported with cognitive-behavioral therapy (Lam et al., 2003), particularly in patients with less severity (Scott et al., 2006). Other treatments, such as the Interpersonal and Social Rhythm Therapy suggested that engaging into regular

habits and regularity of social rhythms could speed up the improvement of occupational functioning (Frank et al., 2008) and mood symptoms (Inder et al., 2017; Swartz et al., 2017).

However, in the last few years the design of psychological interventions has broadened its objectives beyond preventing relapses and reducing symptoms, as they include other targets such as improving psychosocial functioning, quality of life, and even enhancing cognitive functioning (Bonnín et al., 2019). The interest in psychosocial functioning might be driven mainly because early in the beginning of the 2000s a growing body of evidence started to point out that patients with BD suffered from cognitive deficits that compromised seriously their functional outcome (Bonnín et al., 2010; Martínez-Arán et al., 2004, 2007; Tabarés-Seisdedos et al., 2008). Indeed, it was the beginning of the cognitive/functional remediation programs (Bonnin, Torrent, Vieta, & Martínez-Arán, 2014; Martínez-Arán, 2011) that aimed to improve psychosocial functioning and cognitive skills; nevertheless, results from these therapies are still inconclusive, and probably replication of findings is needed. Recently, a systematic review indicated that efficacy of functional remediation was moderate, with effect sizes around 0.45 pointing at significant benefits for psychosocial functioning (Tsapekos et al., 2020).

Given that therapies developed so far tackle separately different needs of the disease (adherence, improving symptoms, improving functioning, etc.), the development of a comprehensive psychological approach to complement pharmacotherapy and that include several targets is required. In this regard, an intervention that combines the main components of different treatments in a smaller number of sessions to make it briefer, simpler and widespread, encompassing broader therapeutic outcomes and improving the prognosis of BD disease is urgently needed.

That is why the Bipolar and Depressive Disorders Unit from the Hospital Clinic has recently developed an adjunctive integrative approach (Reinares, Martínez-Arán, & Vieta, 2019) consisting of 12 weekly closed-group sessions for patients with BD. This comprehensive approach combines therapeutic components of broader treatments that have been previously tested and whose efficacy has been demonstrated separately, such as group psychoeducation (Colom et al., 2003, 2009), family intervention (Reinares et al., 2004, 2008), and functional remediation (Bonnin et al., 2016; Torrent et al., 2013). In addition, emphasis is given on physical health and a module of mindfulness training based on the Mindfulness-Based Cognitive Therapy (Segal, Williams, & Teasdale, 2001) has been incorporated since some evidence suggests the benefits of mindfulness on depressive and anxiety symptoms (Ives-Deliperi, Howells, Stein, Meintjes, & Horn, 2013; Perich, Manicavasagar, Mitchell, & Ball, 2013; Williams et al., 2008) which are common residual symptoms in BD and can negatively affect prognosis. For further details regarding the integrative therapy, see Reinares et al. (2019) and Valls et al. (2020).

Hence, the main aim of the present randomized controlled trial (RCT) was to test the efficacy of this novel integrative approach using psychosocial functioning as the primary outcome variable. Secondary outcomes include reduction in the number of relapses and hospitalizations as well as in depressive, manic, and anxiety symptoms, and an improvement of well-being, quality of life, and cognitive performance. We hypothesized that patients belonging to the integrative approach would have better psychosocial functioning, better well-being, and better quality of life compared to the patients in the control group. They would also show a better course of the disease, in terms of relapses and hospitalizations, a reduction in symptomatology, and better

neuropsychological performance compared to the patients included in the control group.

Methods

Design

The current RCT examined a very well designed, standardized psychotherapeutic group intervention.

This is a parallel two-armed, single-blind RCT of an integrative approach plus treatment as usual (TAU) *v.* TAU alone. This preliminary study focuses on the pretreatment *v.* post-treatment comparison. The trial protocol contains full details of the study methodology (Valls et al., 2020). The CONSORT guidelines for RCTs (Moher et al., 2010) were followed.

Participants

The target sample size was established at 132 participants (66 in the intervention group and 66 in the control group). The main variable used to calculate the sample size was the change in psychosocial functioning, which was measured by means of the Functioning Assessment Short Test (FAST). Details are described in Valls et al. (2020). Nevertheless, the trial had to be interrupted indefinitely in February 2020 due to de Covid-19 crisis.

In order to be eligible to be enrolled in the study, participants had to meet the following inclusion criteria: (a) aged between 18 and 60 years old; (b) diagnosis of BD type I or II according to DSM-5 criteria (American Psychiatric Association, APA, 2013); (c) euthymic or with subthreshold symptoms defined as Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) <14 (Cordero Villafáfila & Ramos-Brieva, 1986; Hamilton, 1960) and Young Mania Rating Scale (YMRS) <8 (Colom et al., 2002; Young, Biggs, Ziegler, & Meyer, 1978), and (d) the absence of any acute mood episode in the 3 months before the inclusion in the study. Exclusion criteria included: (a) estimated intelligence quotient (IQ) <85; (b) electroconvulsive therapy in the past 6 months or any significant physical or neurologic illness that can affect neuropsychological performance; (c) diagnosis of substance use disorder (SUD) according to DSM-5 (APA, 2013) criteria; (d) inability to understand the purposes of the study, and (e) having had participated in the following psychosocial interventions in the past 2 years, including: psychoeducation, functional remediation, or mindfulness-based interventions.

All eligible participants were recruited between July 2019 and February 2020.

Participant withdrawal was considered when a patient voluntarily discontinued, when they did not attend at least eight intervention sessions (APA, 2013), and/or required psychiatric hospitalization during the group.

The present RCT was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice. The protocol was approved by the Hospital Clinic Ethics and the Research Board (HCB/2017/0432) and properly registered at clinical trials (www.clinicaltrials.gov; NCT04031560).

Study procedure

The study was developed at the Barcelona Bipolar and Depressive Disorders Unit at Hospital Clínic, which is part of the Center of Biomedical Research Network for Mental Health (CIBERSAM) (Salagre et al., 2019). Potential participants were informed

through the outpatient mental health unit and referrals from mental healthcare professionals. If a participant was interested, he/she was given more detailed information about the study and if he/she finally confirmed willingness and availability, written informed consent was provided. After this, the baseline assessment was performed. Researchers in charge to perform the baseline assessment including the clinical, demographic, functional, and neuropsychological assessment were blind to the treatment allocation. Due to the time required (5 h approximately), in most cases the evaluation was divided into 2 days (2 h 30 min each) with a 10-min break, if required by the participant. All patients underwent the baseline assessment before randomization (details regarding the assessment are described below). Computerized randomization allocated study arms 1:1 with no stratification. MR, EVA and AMA enrolled participants; CMB generated the random allocation sequence, and assigned participants to interventions using Random Allocation Software (version 1.0; Saghaei, 2004) without any restriction (such as blocking or block size). Patients in the active arm underwent the integrative approach as an add-on to pharmacological treatment; while patients in the control group only received TAU, a usual standard pharmacological treatment without additional group sessions. Patients were re-assessed at 3-month follow-up with the same assessment battery used at baseline. The raters (IT, MB, and MPT) who evaluated the outcomes were blind to the assignment to the groups.

Description of the integrative approach

The adjunctive integrative approach consists of 12 weekly group sessions, 90 min each, implemented in a closed-group setting, over a period of 3 months provided in the outpatient clinic. Four intervention groups were conducted. Each group comprised of between 10 and 14 participants. The integrative approach incorporates different contents including: psychoeducation for patients combined with a session for family members only, and complemented with aspects related to healthy lifestyle, mindfulness training, and strategies for cognitive and functional enhancement. The basis of the approach and the contents of each session have been extensively explained in a published manual (Reinares et al., 2019). The groups were conducted by two psychologists with clinical expertise both in the management of BD and in group interventions (Table 1).

Description of the TAU group

All the participants in this condition were adult patients attending the outpatient mental health clinic of the Hospital Clinic of Barcelona, diagnosed of BD type I or II according to DSM-5 criteria (American Psychiatric Association, APA, 2013), with euthymic or subthreshold symptoms (HDRS <14, YMRS <8).

They did not receive any additional psychotherapy, just only treated on their regular pharmacological treatment prescription which was based according to the clinical guidelines for the treatment of BD. A semi-structured interview of the Program's protocol based on the Structured Clinical Interview for DSM (APA, 2013) was conducted and complemented with clinical record reviews in order to collect different variables at baseline and after finishing the intervention. Data collection consisted of demographic variables, such as gender, age, years of education, and estimated IQ. Collection of clinical variables, included: chronicity, total number and type of previous episodes, number of

hospitalizations, history of psychotic symptoms, bipolar subtype (I or II), family history of affective disorder, number of suicide attempts, and psychiatric medication.

Outcome measures

Primary outcome: psychosocial functioning

It was measured by means of the FAST (Rosa et al., 2007). The FAST is an interviewer-administered instrument developed to assess the main difficulties in daily life of patients with BD. It consists of 24-items and provides a total score and also scores on six specific domains which include: autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships, and leisure time. The overall FAST total score ranges from 0 to 72 and higher scores indicate greater disability.

Secondary outcomes

Clinical variables: To assess depressive symptoms, the HDRS was administered, and the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) for anxiety symptoms. To assess the severity of manic symptoms the YMRS was used. Additionally, number of hospitalizations and number and type of episodes during the 3-month period of the intervention were also recorded.

Wellbeing and quality of life: It was assessed through the Spanish version of the WHO (Five) Well-being Index (WHO-5) (WHO, 2004), which has been validated in Spanish for patients with BD (Bonnín et al., 2017). Quality of life was assessed with the Spanish version of Quality of Life in Bipolar Disorder scale (QoL.BD) (Michalak & Murray, 2010; Morgado, Tapia, Ivanovic-Zuvic, & Antivilo, 2015).

Subjective cognitive deficits were assessed through the Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment (COBRA) (Rosa et al., 2013). This a self-reported questionnaire consisting of the assessment of subjective cognitive difficulties in daily activities experienced by patients with BD. Higher scores in the total score reflect higher levels of subjective cognitive complaints.

Neuropsychological assessment

It was evaluated through a comprehensive neuropsychological battery that lasted approximately 180 min. Different cognitive domains were assessed including: (1) estimated premorbid IQ; (2) processing speed; (3) working memory; (4) executive functions; (5) verbal learning and memory; (6) visual memory; (7) attention; and (8) social cognition. Details regarding the tests included in each of these domains are specified elsewhere (Valls et al., 2020).

Statistical analysis

For the descriptive analyses, independent sample *t* tests were performed in order to describe the baseline characteristics of both samples; these continuous variables were summarized as means and standard deviations (s.d.). For qualitative variables, chi tests were performed to describe the differences between groups and presented as counts and percentages. To ensure that randomization had worked properly, an additional independent sample *t* test was used to determine whether participants randomized to the integrative approach condition differed significantly from the TAU group participants in their baseline levels of FAST scale, which was the primary outcome. Age and years of education were also included.

To analyze the impact of the intervention on functional outcome in the two groups (integrative approach *v.* TAU) repeated-

Table 1. Session program of the integrative approach

Sessions		Exercises
Session 1	Bipolar disorder: causes and triggers	Drawing a graph with the course of the illness
Session 2	Symptoms of bipolar disorder: early detection of warning signs and early action	Creation of a list of prodromes
Session 3	Treatment of bipolar disorder and therapeutic adherence	
Session 4	Regularity of habits and a healthy lifestyle	Diaphragmatic breathing training Jacobson's progressive muscle relaxation Apps and links to promote monitoring and healthy habits
Session 5	Psychoeducation aimed at family members: family and bipolar disorder	
Session 6	Mindfulness training: automatic pilot v. awareness	Raisin exercise (mindful eating) Mindful breathing
Session 7	Mindfulness training: habits of the mind and importance of the body	Three-min breathing space Practice the dynamics of 'letting go' Body scan
Session 8	Mindfulness training: thoughts and emotions	Full attention to sounds and thoughts Full attention to emotions
Session 9	Cognitive and functional enhancement: attention and memory	Full attention to the present Story-telling technique Categorization technique
Session 10	Cognitive and functional enhancement: executive functions	Mindful walking Time planning and time management
Session 11	Problem-solving skills training	Problem solving training
Session 12	Assertiveness and communication skills	Role play communication skills

measures analysis of variance (ANOVA) were conducted using participants' scores on the FAST from baseline to post-treatment, using group allocation as an independent factor. Moreover, six additional repeated measures analyses were performed to analyze each domain of the FAST (autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal relationships, and leisure). Within effect sizes (Cohen's *d*) were also calculated to quantify the effect of the intervention for the global score of the FAST, as well as to evaluate the changes in these six domains.

For the remaining secondary outcomes including HDRS, HAM-D, YMRS, WHO-5, QoLBD, and COBRA, number of hospitalizations, number and type of relapses and neuropsychological variables, repeated-measures ANOVA were conducted using the same procedure detailed above for the primary outcome. To analyze the neurocognitive outcome, different composite scores for the main cognitive areas were calculated which included the following domains: (1) verbal learning and memory; (2) executive functions; (3) attention, (4) processing speed; (5) working memory; (6) visual memory; and (7) social cognition. The variables included in each composite score correspond with the tests to assess the different cognitive areas that have already been specified in Valls et al. (2020). Given that most of the domains assessed involved different tests, their scores were normalized (converted into *z*-scores) and added-up. Higher scores in each composite score indicate better neuropsychological performance. The variables whose scores indicated worse performance [i.e. Trial Making Test (TMT)-A, TMT-B, Wisconsin Card Sorting Test perseverative errors, and the variables in the Continuous Performance Test (CPT-II) commissions, omissions, reaction time, attentiveness, and beta] were multiplied by (-1) in order to be interpreted and added up in the same direction as the remaining variables.

Handling of missing data

We restricted the analysis to those participants with no missing data on variables of interest (mainly the FAST scale); this method is also called Available Data Only. It assumes that complete cases are like incomplete cases. It also gives unbiased estimates if the reduced sample resulting from list-wise deletion is a random subsample of the original sample.

Data were analyzed using SPSS, version 18.0 and alpha level was set at $p < 0.05$ (two-tailed).

Results

Sample description

Figure 1 shows recruitment and retention from baseline to post-treatment. In total, 250 patients were screened for this study; however, for different reasons only 94 were randomized at baseline. The primary reason for no eligibility was not meeting inclusion criteria ($n = 73$; 29.2%), followed by not being able to participate for incompatibility work times ($n = 57$; 22.8%); and finally, not interested to participate in the study ($n = 26$; 10.4%).

Regarding the attrition rates, of the 47 participants enrolled in the intervention group at baseline, 28 completed the intervention yielding a 59.6% completion rate. The high attrition rate in this group might be explained because the last group ($n = 12$; 25.5%) which started in February 2020, had to be interrupted due to the SARS-CoV-2 crisis, forcing us to stop both the group and the trial indefinitely. The completion rate without including the last group would have yielded up to 80% (v. 59.6%). Besides this exceptional situation, a total of $n = 4$ (8.5%) discontinued for other reasons including disease relapse or not attending enough sessions.

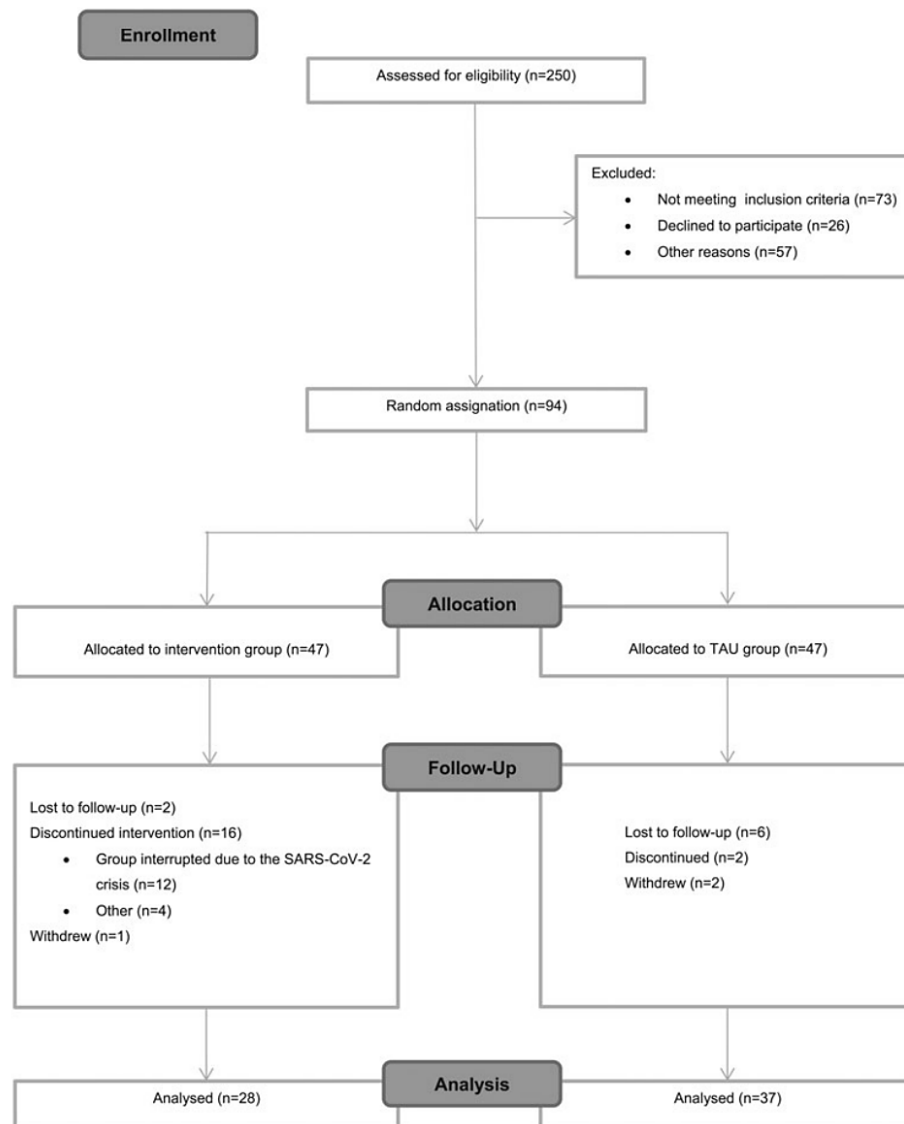


Fig. 1. CONSORT flowchart.

The participants' clinical and demographic characteristics at baseline are summarized in Table 2. There were no significant differences between two groups regarding age ($t = 0.27$; $p = 0.78$), gender ($\chi^2 = 2.15$; $p = 0.14$) or estimated premorbid IQ ($t = 0.14$; $p = 0.89$). Furthermore, no significant differences were found in the primary outcome at baseline measured with the FAST ($t = -0.72$; $p = 0.47$). Significant differences between both groups were found in the HDRS total score ($t = -3.5$; $p < 0.01$), YMRS total score ($t = -2.79$; $p < 0.01$), and chronicity (years of illness) ($t = 0.67$; $p = 0.01$), specifically, patients in the TAU group scored higher.

Primary outcome: changes of the FAST: from baseline to post-treatment

The repeated-measures analyses comparing baseline and post-treatment revealed a significant group \times time interaction in favor

of the patients who received the integrative approach compared to the TAU group (Pillai's trace = 0.10; $F_{(1,63)} = 7.1$; $p = 0.01$) indicating that patients who received the active intervention improved their psychosocial functioning from 23.2 (10.7) at baseline, to 17.1 (9.3) after finishing the intervention post-treatment. Patients in the TAU group remained practically the same: 23.2 (14) at baseline, and 23.4 (14.7) at the end of the intervention.

In accordance with the CONSORT 2010 guidelines on baseline data, analyses adjusting for any baseline differences in demographic or clinical characteristics between the groups would be performed in case of imbalances between the groups for variables with effects on the primary outcome (Moher et al., 2010). Given that patients in both groups differed in terms of the HDRS and YMRS total scores at baseline and for chronicity (years of illness) (see Table 2), we performed an additional repeated measures analysis controlling for these confounding variables. After this, the

Table 2. Participants' clinical and demographic characteristics at baseline

	Integrative approach (n = 28) Mean (s.d.)	TAU group (n = 37) mean (s.d.)	t (p)
Age	47.61 (7.34)	45.81 (9.92)	-0.81 (p = 0.42)
Years of education	16.14 (4.18)	15.46 (3.28)	-0.74 (p = 0.46)
Estimated IQ	112.19 (10.14)	113.11 (9.38)	0.38 (p = 0.71)
FAST total score	23.18 (10.76)	22.95 (14.03)	-0.073 (p = 0.94)
HDRS total score	6.70 (4.12)	3.81 (3.22)	-3.15 (p < 0.01)
YMRS total score	2.32 (2)	1.05 (1.67)	-2.79 (p < 0.01)
HAM-D total score	9.64 (7.71)	6.76 (7.65)	-1.5 (p = 0.14)
Chronicity (years of illness)	21.61 (8.18)	16.03 (8.42)	-0.67 (p = 0.01)
Total number previous episodes	8 (5.65)	9.29 (8.09)	0.72 (p = 0.48)
Number of previous manic episodes	1.14 (1.46)	2.15 (2.65)	1.89 (p = 0.07)
Number of previous depressive episodes	4.64 (3.62)	5.62 (7.88)	0.64 (p = 0.52)
Number of previous hypomanic episodes	2.25 (2.73)	1.41 (1.99)	-1.39 (p = 0.17)
Number of previous hospitalizations	1.29 (1.46)	1.97 (2.04)	1.51 (p = 0.14)
	n (%)	n (%)	Chi (p)
Gender (women)	12 (42.9)	22 (59.5)	1.76 (p = 0.18)
Diagnosis (type I)	15 (53.6)	26 (70.3)	1.9 (p = 0.17)
Lifetime psychotic symptoms (yes)	17 (60.7)	20 (54.1)	0.29 (p = 0.59)
Suicide attempts (yes)	9 (32.1)	8 (21.6)	0.91 (p = 0.34)
Family history of affective disorder (yes)	20 (76.9)	17 (45.9)	6.05 (p = 0.14)
Antipsychotic (yes)	20 (71.4)	24 (64.9)	0.31 (p = 0.58)
Antidepressants (yes)	18 (64.3)	17 (45.9)	2.16 (p = 0.14)
Lithium (yes)	14 (50)	20 (54.1)	0.12 (p = 0.75)
Anticonvulsants (yes)	16 (57.1)	20 (54.1)	0.06 (p = 0.8)
Benzodiazepine (yes)	9 (32.1)	16 (43.2)	0.83 (p = 0.36)

group \times time interaction in favor of patients who received integrative approach was still significant (Pillai's trace = 0.11; $F_{(1,57)} = 6.9$; $p = 0.011$).

Regarding the domains of the FAST, two out of the six domains reached statistical significance, which were: the cognitive functioning domain (Pillai's trace = 0.11; $F_{(1,63)} = 8.4$; $p = 0.005$) and leisure time (Pillai's trace = 0.09; $F_{(1,63)} = 6.7$; $p = 0.012$). Both domains remained significant after correcting for the above-mentioned confounding variables. Particularly, patients in the active arm reduced difficulties in the cognitive domain, on average, almost two points: from 4.3 (3.3) at baseline, to 2.5 (2.3) post-treatment (Pillai's trace = 0.25; $F_{(1,57)} = 19.1$; $p < 0.0015$). Additionally, patients in the integrative group improved their functioning in the leisure time domain from 2.4 (1.4) to 1.7 (1.28) (Pillai's trace = 0.11; $F_{(1,57)} = 7.15$; $p = 0.01$).

Significant Cohen's *d* effect sizes for the total score of the FAST and for the different domains are displayed in Fig. 2.

Secondary outcomes

Symptoms and subjective measures

No significant differences were found in any of the secondary outcomes except for depressive symptoms (HDRS): a significant group \times time interaction indicated that patients who received

the integrative approach improved significantly in depressive symptoms (Pillai's trace = 0.08; $F_{(1,62)} = 5.6$; $p = 0.02$) from 6.7 (4.21) at baseline to 5.04 (3.3) to post-treatment. No significant differences in group \times time interaction were found in anxiety symptoms (HAM-A), manic symptoms (YMRS), subjective cognitive deficits (COBRA), wellbeing, and quality of life (WHO-5, QoL.BD).

Relapses and hospitalizations

As for the number of relapses and hospitalizations, no patients were hospitalized or presented manic episodes during the 3-month period that lasted the present study. As regards the number of episodes of depression, patients who received the intervention did not suffer any depressive episode, while three patients in the TAU group suffered a depressive episode, increasing the group mean from 5.6 (7.9) at baseline to 5.7 (8.04) at post-treatment; nevertheless, this difference was not statistically significant (Pillai's trace = 0.04; $F_{(1,60)} = 2.6$; $p = 0.11$). Regarding hypomanic episodes, patients in the TAU group did not suffer any relapse, while one patient in the first intervention group of the integrative approach suffered one relapse, increasing the group mean from 2.25 (2.7) at baseline to 2.29 (2.8) after the treatment period, but the difference between groups was not statistically significant (Pillai's trace = 0.02; $F_{(1,60)} = 1.22$; $p = 0.27$).

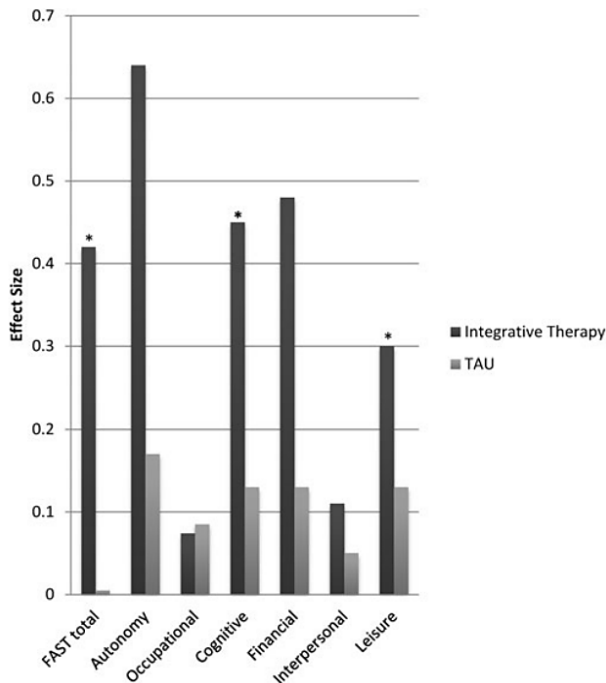


Fig. 2. Within-groups Cohen's *d* effect size in the FAST total score and the specific domains.

Neuropsychological outcomes

After grouping the variables into six different composite scores (attention, executive functions, verbal learning and memory, processing speed, visual memory, working memory, and social cognition), no significant differences in group \times time interaction were found in any of these domains.

Changes regarding these above-mentioned secondary outcomes are displayed in Table 3.

Discussion

The present RCT is a well-designed, standardized psychotherapeutic group intervention and the results suggest that the participation in an adjunctive, comprehensive psychotherapeutic program, combining the main components of different approaches (including psychoeducation, mindfulness, and functional remediation), was effective at improving the global psychosocial functioning, and also at improving two particular areas of functioning, including the cognitive and leisure domains of the FAST scale with moderate effect sizes. These results remained significant even after controlling for confounding variables. Regarding the secondary outcomes, a significant reduction in the levels of subsyndromal depressive symptoms was found. Hence, the present results suggest that the integrative approach seems to improve general psychosocial functioning and residual depressive symptoms in patients suffering from BD.

To the best of our knowledge, this is one of the few studies testing the efficacy of a brief multicomponent psychological intervention using psychosocial functioning as the main outcome variable. Even though over the past decade there has been a growing interest in studying psychosocial functioning, there is still a lack of studies testing this particular area (Solé & Vieta, 2020). Some of

the first RCT that used psychosocial functioning as the main outcome variable include studies from our group. Specifically, Torrent et al. (2013) and Bonnin et al. (2016) tested the efficacy of functional remediation, a 21-session rehabilitation program, addressed to improve cognition and psychosocial functioning in euthymic patients with BD. The program demonstrated its efficacy at enhancing functioning both at immediately after intervention (Torrent et al., 2013) and at 12-month follow-up (Bonnin et al., 2016). Nevertheless, it is worth mentioning that this intervention was designed for chronic patients (patients in the late stages of the illness), with moderate to severe functional impairment and/or with cognitive problems (Bonnin et al., 2014; Martínez-Arán, 2011). Moreover, it lasts up to 6 months, in contrast with the integrative approach which lasts only 3 months and this latter one can be implemented in earlier stages of the illness. Another study (Fiorillo et al., 2015) tested the efficacy of a psychoeducational family intervention with the objective to improve functioning in patients with BD type I, finding a positive effect of the intervention on patients' disability and on family burden. Haffner et al. (2017) also described that the metacognitive training, a multimodal intervention with a total of eight sessions, could enhance psychosocial functioning in euthymic patients, with significant improvement of several areas of the FAST scale including: autonomy, occupational, cognitive, and interpersonal domains; however, this latter report was a pilot study without randomization. This growing interest in designing interventions to enhance functioning is not surprising, since BD is considered among the most burdensome mental disorders (Whiteford et al., 2013). Pharmacological therapy alone might not be enough to tackle these functionality problems and, in fact, it has been suggested that prior disability status could be associated with worse pharmacological response (Deckersbach et al., 2016), highlighting the key role that psychosocial functioning may exert over the course of BD and on the efficacy of the prescribed drugs. Hence, there is a need to continue developing and testing new psychological interventions to optimize the treatment and course of these patients (Deckersbach et al., 2016). In this regard, the present intervention, the integrative approach, has shown to improve psychosocial functioning in only 3 months, including the global functioning and two specific domains: cognitive functioning and leisure.

The changes found in the cognitive domain of the FAST deserve further explanation. This area is supposed to measure the cognitive difficulties that some patients present; its scoring is not only based on patients' report, but also on clinical judgment. Thus, is not purely subjective (what patients say) but it is neither as objective as the neuropsychological tests can be, since clinicians are not foolproof. Together with this result, it is also worth mentioning that no significant changes were found in the COBRA, which is a scale that measures the subjective cognitive complaints, and no significant changes were found in any of the cognitive domains assessed with objective measures (neuropsychological battery) either. There might be different explanations for these above-mentioned results: one could be that the changes in the cognitive domain of the FAST reflect the difficulty that the clinicians have distinguishing some signs and symptoms of the illness such as cognitive impairment and depressive symptoms; for instance, the clinician can interpret that having difficulties to keep concentration either as a depressive symptom or as cognitive impairment. Another possible explanation is that the study was not powered enough to detect the subtle changes that may have occurred in neurocognition or that the time of the

Table 3. Between-group differences in the secondary outcomes at baseline and after treatment

	Integrative therapy		TAU		$F_{(df)}$	p
	Baseline mean (s.d.)	Follow-up mean (s.d.)	Baseline mean (s.d.)	Follow-up mean (s.d.)		
Clinical outcomes						
Depressive symptoms (HDRS)	6.7 (4.1)	5.0 (3.3)	3.8 (3.3)	4.5 (4.3)	$F(1,62) = 5.6$	0.02
Manic symptoms (YMRS)	2.3 (2.0)	2.0 (2.3)	1.05 (1.6)	1.22 (2.0)	$F(1,63) = 0.7$	0.40
Anxiety symptoms (HAM-A)	9.64 (7.7)	6.18 (6)	6.76 (7.7)	5.70 (5.3)	$F(1,63) = 1.9$	0.17
HAM-A psychic	5.50 (3.74)	3.82 (3.14)	4.41 (4.37)	3.76 (3.56)	$F(1,63) = 1.04$	0.31
HAM-A somatic	4.14 (4.59)	2.36 (3.13)	2.35 (3.59)	1.95 (2.4)	$F(1,63) = 2.6$	0.11
Well-being (WHO-5)	11.74 (6)	12.74 (5.9)	13.81 (5.4)	13.97 (5.7)	$F(1,57) = 0.5$	0.47
Quality of life (QoL.BD)	15 836 (29.5)	154.2 (27.9)	160.7 (38.1)	162.6 (31.59)	$F(1,53) = 0.8$	0.37
Subjective cognitive complaints (COBRA)	22 (7.6)	21 (8.5)	21.78 (10.6)	19.75 (9.29)	$F(1,56) = 0.6$	0.45
Neuropsychological outcomes (composite scores)						
Attention	1.46 (3.23)	0.35 (3.95)	-0.15 (4.66)	-0.27 (5.46)	$F(1,59) = 1.12$	0.29
Executive functions	0.13 (3.03)	0.13 (3.49)	0.2 (4.75)	-0.19 (4.5)	$F(1,58) = 0.24$	0.63
Working memory	0.29 (1.08)	0.09 (1.11)	0.06 (1.08)	-0.07 (0.93)	$F(1,59) = 0.1$	0.75
Processing speed	0.14 (0.8)	0.19 (0.57)	0.16 (1.08)	-0.14 (1.23)	$F(1,59) = 1.81$	0.18
Verbal learning and memory	0.67 (4.89)	0.45 (4.76)	0.53 (3.87)	-0.29 (4.79)	$F(1,59) = 0.79$	0.38
Visual memory	0.18 (0.88)	0.16 (1.1)	-0.07 (0.99)	-0.04 (0.88)	$F(1,58) = 0.04$	0.83
Social cognition	-0.03 (2.85)	0.07 (2.17)	-0.96 (2.67)	0.11 (2.15)	$F(1,31) = 1.72$	0.2
Relapses and hospitalizations outcomes						
Depressive episodes	4.64 (3.6)	4.64 (3.6)	5.6 (7.9)	5.7 (8.05)	$F(1,60) = 2.62$	0.11
Hypomanic episodes	2.25 (2.7)	2.28 (2.8)	1.41 (1.99)	1.41 (1.99)	$F(1,60) = 1.22$	0.27

treatment (only 3 months long) is still too short to detect significant differences. In this regard, one study (Bonnin et al., 2016) suggested that the cognitive changes might take some more time to consolidate (up to 6 months from baseline) after an intervention. It is also worth mentioning that the module of the cognitive/functional enhancement might be too short to produce significant cognitive changes, since it includes only four sessions; it is possible that a more intensive practice is needed to produce significant and long-lasting changes in this area. Finally, the fact that the subjective complaints, measured by the means of the COBRA, did not change might not be surprising, since it is well established the discrepancy existing between objective and subjective complaints in both BD (Martínez-Arán et al., 2005; Miskowiak et al., 2016) and unipolar depression (Petersen, Porter, & Miskowiak, 2018).

Concerning the improvement detected in the leisure domain of functioning, it could be explained in part by the mindfulness exercises, given that such training contributes to decreasing rumination and promotes exposure to experiences by inhibiting avoidance behaviors (Parsons, Dreyer-Oren, Magee, & Clerkin, 2019). That is, changing the way the activities are faced by paying attention to the experiences on purpose, focusing on the present and non-judgmentally, increasing awareness of what is happening moment by moment. In this line, previous studies have found an association between Mindfulness-based Cognitive Therapy (MBCT) and experiencing momentary positive emotions and greater appreciation and response to pleasant activities of daily

life (Geschwind, Peeters, Drukker, van Os, & Wichers, 2011). The authors of the reported article consider that these changes are unlikely to be due solely to a decrease in depressive symptoms, given the role of positive emotions in resilience against depression, and may contribute as protective effects against depressive relapse (Geschwind et al., 2010, 2011). It might be possible that a similar process occurred in the patients of this sample, since the improvement in leisure remained even after controlling for depressive symptoms. Another possible explanation includes the fact that the implementation of the therapy was in a closed-group format, and this could have favored interpersonal interactions by increasing contact with others and motivation to carry out social activities. There is also a specific session promoting healthy life styles and healthy habits, which is implemented at the very beginning of the intervention. If most of the patients engaged the recommendations given in that session and emphasized during the group meetings, it could also explain the positive changes observed in this domain favoring the engagement in certain daily self-care and pleasant activities such as those related to physical exercise, social life, and hobbies. Despite these results, it is necessary that future studies confirm these outcomes with larger samples and in the long term with follow-up assessments in order to be able to verify if the results are maintained over time.

As regards the reduction in the HDRS scores could be explained as a result of the synergy between the different components of the program. Indeed, mindfulness-based cognitive

therapy has been associated with a reduction of depressive symptoms in a recent review (Xuan et al., 2020). Skills such as emotional regulation, together with other sessions related to psychoeducation, which also emphasize coping skills to deal with symptoms by correcting false beliefs and, in case of depressive signs, promoting behavioral activation (increasing daily pleasant activities and social relationships through improving social skills), self-care (healthy habits, physical exercise, and regularity in sleep patterns), and the fact of attending weekly to a group intervention, could have increased the exposure to response-contingent positive reinforcement, and as a consequence the reduction of these residual depressive symptoms. It is possible that all the components tackle, indirectly, the engagement and commitment in meaningful behaviors that maximize exposure to natural reinforcements, and as a consequence, a reduction in depressive residual symptoms (Lejuez, Hopko, Acierno, Daughters, & Pagoto, 2011). The knowledge and acceptance of BD, as well as the optimization of strategies to better manage the illness and stressful situations may play a crucial role.

Finally, no significant differences were found in the remaining secondary variables, including number and type of relapses, changes in quality of life and in well-being. These negative results might be explained, partially, due to the brief intervention (only a 3-month intervention) and a longer follow-up period might be needed to detect the efficacy of the integrative approach at preventing relapses, as well as to detect significant changes in subjective measures related to patients' wellbeing.

Nevertheless, the present results point out the effectiveness of the program at improving psychosocial functioning in the post-treatment assessment. Future studies are required to confirm these current results considering the long-term effects with follow-up both at 6 and at 12 months.

Given these preliminary positive results, future studies could consider to broaden the inclusion criteria so that more severe patients could benefit from this comprehensive approach, it might be also considered to complement the integrative approach with additional psychotherapy individual treatment, at least in the most severe patients.

Limitations

The current preliminary results of the RCT present some limitations that deserve to be mentioned. First, the lack of a third condition arm as an active control treatment does not allow us to control for placebo-like effects, limiting the clinical interpretation of the study. We faced difficulties in patient recruitment, as many of them were excluded from the study as they did not meet the inclusion/exclusion criteria stated in the protocol study. Hence, it is necessary that future studies include an active control group for comparison in order to verify the present results. Second, since the integrative approach is a multi-component program, it is difficult to know which components are effective and responsible of the improvements detected; on the contrary, this type of program might be more attractive for patients and may increase adherence since they include a variety of modules and tackle different areas that promote self-care and well-being. Third, there has been more dropouts than expected, mainly due to the current Covid-19 pandemic crisis (SARS-CoV-2) that forced us, as many other research groups worldwide (Stefana et al., 2020; Vieta, Pérez, & Arango, 2020), to stop both the whole trial and the last intervention group in March 2020; as a consequence, the sample size was reduced drastically, limiting

the power to detect significant changes in the outcome variables; despite this, statistically and clinically significant changes have been detected in the main outcome variable. The impact of the Covid-19 pandemic on patients with BD is disrupting both public and private mental health services, and most patients are unable to access outpatient care. Thus, the pandemic forces a rethinking of how best to improve access to and implementation of BD-specific psychological and psychiatric intervention services (Stefana et al., 2020). If face-to-face groups are not possible, mixed therapies that combine face-to-face and online, or online alternatives should be taken into consideration. Fourth, additional analyses to control for confounding variables were performed for the primary outcomes but not for secondary outcomes such as depressive symptoms or relapses. Fifth, another limitation was the difficulty in monitoring the pharmacological changes during the intervention, although at the beginning of the study the two groups were comparable in the prescribed pharmacological treatment. Sixth, we have only measured depressive symptoms at baseline and once at follow-up. Finally, the sample has been recruited at a mental health center specialized in BD, thus it is unknown if the present results are applicable to patients from other centers who present less severe courses of the illness.

Conclusions

The results of this RCT show the efficacy of the integrative approach at improving the general psychosocial functioning and two specific domains (cognitive functioning and leisure time), which were maintained even after controlling for confounding variables. The moderate effect sizes, although preliminary due to the small sample size, are also promising. An improvement in depressive residual symptoms was also found in favor of the patients who received the integrative approach. Hence, the integrative approach represents a cost-effective psychological intervention, short and feasible, that could be implemented in centers with few resources. Psychological treatments for BD have evolved beyond early versions, whose main objectives were focused on increasing pharmacological adherence and relapse prevention. In this regard, the integrative approach represents an effort to tackle different areas in which patients also present urgent needs but without foregoing the patient's experience and preferences in order to increase patient satisfaction and adherence to the treatment. Furthermore, the inclusion criteria of the patients to whom the intervention was offered were less restrictive (i.e. residual symptoms and comorbidities except for SUD) than those of previous clinical trials in order to provide it to a larger number of subjects which would be more representative of the population with BD.

Future studies should confirm the present results with larger samples, involving not only highly specialized centers and also considering the effects found in the long term, with follow-ups at 6 and 12-months. Along with this, the identification of predictors of response to treatment (Reinares et al., 2020) could also contribute to personalize the treatment of patients with BD.

Supplementary material. The supplementary material for this article can be found at <https://doi.org/10.1017/S0033291721001057>.

Data. The data sets used and/or analyzed accompanying this document are made available from the corresponding author upon a reasonable request.

Acknowledgements. The authors would like to thank the support of the Spanish Ministry of Science, Universities and Innovation, Instituto Carlos III

integrated into the Plan Nacional de I + D + I (cofounded by European Regional Development Fund/European Social Fund) 'investing in your future', the CIBER of Mental Health (CIBERSAM); the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2017 SGR 1365), the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, and Instituto de Salud Carlos III for funding through the projects P117/0094, P115/00330. Trial registration no.: NCT04031560. Date of registered: 24 July 2019.

Financial support. This study has been funded by Instituto de Salud Carlos III through the project FIS P117/00941.

Conflict of interest. EV has received grants and served as consultant, advisor, or CME speaker unrelated to this work for the following entities: AB-Biotics, Abbott, Allergan, Angelini, Dainippon Sumitomo Pharma, Ferrer, Gedeon Richter, GH Research, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Sage, Sanofi-Aventis, Sunovion, and Takeda. The other authors declare that they have no competing interests related to this manuscript.

Ethical standards. This study is approved by Hospital Clinic Ethics and Research Board (Comité Ético de Investigación Clínica: CEIm) from the Hospital Clinic Barcelona, project number HCB/2017/0432. Protocol version 1, 10th May 2017. This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice.

Consent for publication. All participants will be asked to provide written informed consent prior to their inclusion in the study.

References

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5(r))* (5th ed.). Arlington, VA. United States: American Psychiatric Association Publishing.
- Bonnin, C. M., Torrent, C., Arango, C., Amann, B. L., Solé, B., González-Pinto, A., ... Martínez-Arán, A. (2016). Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *British Journal of Psychiatry*, *208*(1), 87–93. doi:10.1192/bjp.bp.114.162123.
- Bonnin, C. M., Torrent, C., Vieta, E., & Martínez-Arán, A. (2014). Restoring functioning in bipolar disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, *22*(6), 326–330. doi:10.1097/hrp.0000000000000062.
- Bonnin, C. M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., ... Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: A long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, *121*(1–2), 156–160. doi:10.1016/j.jad.2009.05.014.
- Bonnin, C. M., Reinares, M., Martínez-Arán, A., Jiménez, E., Sánchez-Moreno, J., Solé, B., ... Vieta, E. (2019). Improving functioning, quality of life, and well-being in patients with bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *8*, 467–477. doi:10.1093/ijnp/pyz018.
- Bonnin, C. M., Yatham, L. N., Michalak, E. E., Martínez-Arán, A., Dhanoa, T., Torres, I., ... Reinares, M. (2017). Psychometric properties of the well-being index (WHO-5) Spanish version in a sample of euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *228*, 153–159. doi:10.1016/j.jad.2017.12.006.
- Carvalho, A. F., Firth, J., & Vieta, E. (2020). Bipolar disorder. *New England Journal of Medicine*, *383*(1), 58–66. doi:10.1056/nejmra1906193.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., García-García, M., Reinares, M., Torrent, C., ... Salameiro, M. (2002). Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Medicina Clínica*, *119*(10), 366–371. doi:10.1016/s0025-7753(02)73419-2.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., ... Corominas, J. (2003). A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of General Psychiatry*, *60*(4), 402. doi:10.1001/archpsyc.60.4.402.
- Colom, F., Vieta, E., Sánchez-Moreno, J., Palomino-Otiniano, R., Reinares, M., Goikolea, J. M., ... Martínez-Arán, A. (2009). Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *British Journal of Psychiatry*, *194*(3), 260–265. doi:10.1192/bjp.bp.107.040485.
- Cordero Villafáfila, A., & Ramos-Brieva, J. A. (1986). Factor structure of the Castilian version of the Hamilton rating scale for depression. *Actas Luso-Espanolas de Neurologia, Psiquiatria y Ciencias Afines*, *14*(4), 339–342.
- Deckersbach, T., Nierenberg, A. A., McInnis, M. G., Salcedo, S., Bernstein, E. E., Kemp, D. E., ... Kamali, M. (2016). Baseline disability and poor functioning in bipolar disorder predict worse outcomes. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *77*(01), 100–108. doi:10.4088/jcp.14m09210.
- Fiorillo, A., Del Vecchio, V., Luciano, M., Sampogna, G., De Rosa, C., Malangone, C., ... Maj, M. (2015). Efficacy of psychoeducational family intervention for bipolar I disorder: A controlled, multicentric, real-world study. *Journal of Affective Disorders*, *172*, 291–299. doi:10.1016/j.jad.2014.10.021.
- Frank, E., Soreca, I., Swartz, H. A., Fagioli, A. M., Mallinger, A. G., Thase, M. E., ... Kupfer, D. J. (2008). The role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with bipolar I disorder. *American Journal of Psychiatry*, *165*(12), 1559–1565. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07121953.
- Geschwind, N., Nicolson, N. A., Peeters, F., van Os, J., Barge-Schaapveld, D., & Wichers, M. (2010). Early improvement in positive rather than negative emotion predicts remission from depression after pharmacotherapy. *European Neuropsychopharmacology*, *21*(3), 241–247. doi:10.1016/j.euroneuro.2010.11.004.
- Geschwind, N., Peeters, F., Drukker, M., van Os, J., & Wichers, M. (2011). Mindfulness training increases momentary positive emotions and reward experience in adults vulnerable to depression: A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *79*(5), 618–628. doi:10.1037/a0024595.
- Haffner, P., Quinlivan, E., Fiebig, J., Sondergeld, L.-M., Strasser, E. S., Adli, M., ... Stamm, T. J. (2017). Improving functional outcome in bipolar disorder: A pilot study on metacognitive training. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, *25*(1), 50–58. doi:10.1002/cpp.2124.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, *23*(1), 56–62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56.
- Inder, M. L., Crowe, M. T., Moor, S., Carter, J. D., Luty, S. E., Frampton, C. M., & Joyce, P. R. (2017). Three-year follow-up after psychotherapy for young people with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *20*(5), 441–447. doi:10.1111/bdi.12582.
- Ives-Deliperi, V. L., Howells, F., Stein, D. J., Meintjes, E. M., & Horn, N. (2013). The effects of mindfulness-based cognitive therapy in patients with bipolar disorder: A controlled functional MRI investigation. *Journal of Affective Disorders*, *150*(3), 1152–1157. doi:10.1016/j.jad.2013.05.074.
- Lam, D. H., Watkins, E. R., Hayward, P., Bright, J., Wright, K., Kerr, N., ... Sham, P. (2003). A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry*, *60*(2), 145. doi:10.1001/archpsyc.60.2.145.
- Lejuez, C. W., Hopko, D. R., Acierno, R., Daughters, S. B., & Pagoto, S. L. (2011). Ten year revision of the brief behavioral activation treatment for depression: Revised treatment manual. *Behavior Modification*, *35*(2), 111–161. doi:10.1177/0145445510390929.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Salameiro, M., ... Ayuso-Mateos, J. L. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: The role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders*, *9*(1–2), 103–113. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x.
- Martínez-Arán, A. (2011). Functional remediation for bipolar disorder. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, *7*(1), 112–116. doi:10.2174/1745017901107010112.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Reinares, M., Goikolea, J. M., ... Sánchez-Moreno, J. (2005). Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychotherapy and Psychosomatics*, *74*(5), 295–302. doi:10.1159/000086320.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., ... Salameiro, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, *161*(2), 262–270. doi:10.1176/appi.ajp.161.2.262.
- Michalak, E. E., & Murray, G. (2010). Development of the QoLBD: A disorder-specific scale to assess quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *12*(7), 727–740. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00865.x.

- Miklowitz, D. J., George, E. L., Richards, J. A., Simoneau, T. L., & Suddath, R. I. (2003). A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(9), 904. doi:10.1001/archpsyc.60.9.904.
- Miklowitz, D. J., Simoneau, T. L., George, E. L., Richards, J. A., Kalbag, A., Sachs-Ericsson, N., & Suddath, R. (2000). Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biological Psychiatry*, 48(6), 582–592. doi:10.1016/s0006-3223(00)00931-8.
- Miskowiak, K. W., Petersen, J. Z., Ott, C. V., Knorr, U., Kessing, L. V., Gallagher, P., & Robinson, L. (2016). Predictors of the discrepancy between objective and subjective cognition in bipolar disorder: A novel methodology. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 134(6), 511–521. doi:10.1111/acps.12649.
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gotsche, P. C., Devereaux, P. J., ... Altman, D. G. (2010). CONSORT 2010 Explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340(mar23 1), c869. doi:10.1136/bmj.c869.
- Morgado, C., Tapia, T., Ivanovic-Zivic, F., & Antivilo, A. (2015). Evaluación de la calidad de vida de pacientes bipolares chilenos: Propiedades psicométricas y utilidad diagnóstica de la versión chilena del cuestionario quality of life bipolar disorder (QoL.BD-CL). *Revista Médica de Chile*, 143(2), 213–222. doi:10.4067/s0034-98872015000200009.
- Parsons, E. M., Dreyer-Oren, S. E., Magee, J. C., & Clerkin, E. M. (2019). Evaluating the indirect effects of trait mindfulness facets on state tripartite components through state rumination and state experiential avoidance. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 207(6), 440–450. doi:10.1097/nmd.0000000000000993.
- Perich, T., Manicavasagar, V., Mitchell, P. B., & Ball, J. R. (2013). The association between meditation practice and treatment outcome in mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 51(7), 338–343. doi:10.1016/j.brat.2013.03.006.
- Petersen, J. Z., Porter, R. J., & Miskowiak, K. W. (2018). Clinical characteristics associated with the discrepancy between subjective and objective cognitive impairment in depression. *Journal of Affective Disorders*, 246, 763–774. doi:10.1016/j.jad.2018.12.105.
- Reinares, M., Bonnín, C. M., Hidalgo-Mazzei, D., Sánchez-Moreno, J., Colom, F., & Vieta, E. (2016). The role of family interventions in bipolar disorder: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 43, 47–57. doi:10.1016/j.cpr.2015.11.010.
- Reinares, M., Colom, F., Rosa, A. R., Bonnín, C. M., Franco, C., Solé, B., ... Vieta, E. (2010). The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *Journal of Affective Disorders*, 123(1–3), 81–86. doi:10.1016/j.jad.2009.09.009.
- Reinares, M., Colom, F., Sánchez-Moreno, J., Torrent, C., Martínez-Arán, A., Comes, M., ... Vieta, E. (2008). Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: A randomized controlled trial. *Bipolar Disorders*, 10(4), 511–519. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00588.x.
- Reinares, M., Martínez-Arán, A., & Vieta, E. (2019). *Psychotherapy for bipolar disorders: An integrative approach*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press.
- Reinares, M., Pacchiarotti, I., Solé, B., García-Estela, A., Rosa, A. R., Bonnín, C. M., ... Colom, F. (2020). A prospective longitudinal study searching for predictors of response to group psychoeducation in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 274, 1113–1121. doi:10.1016/j.jad.2020.02.047.
- Reinares, M., Sánchez-Moreno, J., & Fountoulakis, K. N. (2014). Psychosocial interventions in bipolar disorder: What, for whom, and when. *Journal of Affective Disorders*, 156, 46–55. doi:10.1016/j.jad.2013.12.017.
- Reinares, M., Vieta, E., Colom, F., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Comes, M., ... Sánchez-Moreno, J. (2004). Impact of a psychoeducational family intervention on caregivers of stabilized bipolar patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 73(5), 312–319. doi:10.1159/000078848.
- Rosa, A. R., Mercadé, C., Sánchez-Moreno, J., Solé, B., Mar Bonnín, C. D., Torrent, C., ... Martínez-Arán, A. (2013). Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). *Journal of Affective Disorders*, 150(1), 29–36. doi:10.1016/j.jad.2013.02.022.
- Rosa, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., ... Vieta, E. (2007). Validity and reliability of the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3(1), 5. doi:10.1186/1745-0179-3-5.
- Saghaei, M. D. (2004). Randomization. <https://mahmoodsaghaei.tripod.com/Softwares/randalloc.html#Version>.
- Salagre, E., Arango, C., Artigas, F., Ayuso-Mateos, J. L., Bernardo, M., Castro-Fornieles, J., ... Vieta, E. (2019). Diez años de investigación traslacional colaborativa en enfermedades mentales: El CIBERSAM. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 12(1), 1–8. doi:10.1016/j.rpsm.2018.10.001.
- Scott, J., Paykel, E., Morriss, R., Bentall, R., Kinderman, P., Johnson, T., ... Hayhurst, H. (2006). Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders. *British Journal of Psychiatry*, 188(4), 313–320. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.188.4.313>.
- Segal, Z., Williams, M. J. G., & Teasdale, J. D. (2001). *Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse* (1st ed.). Guilford, New York, United States: Guilford Pr.
- Solé, B., & Vieta, E. (2020). What else is needed for a full functional recovery in bipolar disorder? *Bipolar Disorders*, 22(4), 411–412. doi:10.1111/bdi.12866.
- Stefana, A., Youngstrom, E. A., Chen, J., Hinshaw, S., Maxwell, V., Michalak, E., & Vieta, E. (2020). The COVID-19 pandemic is a crisis and opportunity for bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 22(6), 641–643. doi:10.1111/bdi.12949.
- Swartz, H. A., Rucci, P., Thase, M. E., Wallace, M., Carretta, E., Celedonia, K. L., & Frank, E. (2017). Psychotherapy alone and combined with medication as treatments for bipolar II depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79(2), 7–15. doi:10.4088/jcp.16m11027.
- Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., ... Vieta, E. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 109(3), 286–299. doi:10.1016/j.jad.2007.12.234.
- Torrent, C., Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Valle, J., Amann, B. L., González-Pinto, A., ... Vieta, E. (2013). Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: A multicenter randomized controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 852–859. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12070971.
- Tsapekos, D., Seccomandi, B., Mantingh, T., Cella, M., Wykes, T., & Young, A. H. (2020). Cognitive enhancement interventions for people with bipolar disorder: A systematic review of methodological quality, treatment approaches, and outcomes. *Bipolar Disorders*, 22(3), 216–230. doi:10.1111/bdi.12848.
- Valls, È., Sánchez-Moreno, J., Bonnín, C. M., Solé, B., Prime-Tous, M., & Torres, L., ... Reinares, M. (2020). Effects of an integrative approach to bipolar disorders combining psychoeducation, mindfulness-based cognitive therapy and functional remediation: Study protocol for a randomized controlled trial. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 13(3), 165–173. doi:10.1016/j.rpsm.2020.05.005.
- Vieta, E., Berk, M., Schulze, T. G., Carvalho, A. F., Suppes, T., Calabrese, J. R., ... Grande, I. (2018). Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 18008. doi:10.1038/nrdp.2018.8.
- Vieta, E., Langosch, J. M., Figueira, M. L., Souery, D., Blasco-Colmenares, E., Medina, E., ... Bellivier, F. (2013). Clinical management and burden of bipolar disorder: Results from a multinational longitudinal study (WAVE-BD). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(8), 1719–1732. doi:10.1017/s1461145713000278.
- Vieta, E., Pérez, V., & Arango, C. (2020). Psychiatry in the aftermath of COVID-19. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 13(2), 105–110. doi:10.1016/j.rpsm.2020.04.004.
- Vieta, E., Popovic, D., Rosa, A. R., Solé, B., Grande, I., Frey, B. N., ... Kapczinski, F. (2012). The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *European Psychiatry*, 28(1), 21–29. doi:10.1016/j.eurpsy.2011.11.007.
- Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., ... Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the global burden of disease study 2010. *The Lancet*, 382(9904), 1575–1586. doi:10.1016/s0140-6736(13)61611-6.
- Williams, J. M. G., Alatiq, Y., Crane, C., Barnhofer, T., Fennell, M. J. V., Duggan, D. S., ... Goodwin, G. M. (2008). Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) in bipolar disorder: Preliminary evaluation of immediate

- effects on between-episode functioning. *Journal of Affective Disorders*, 107 (1–3), 275–279. doi:10.1016/j.jad.2007.08.022.
- World Health Organization. (2004). *Promoting mental health: Concepts, emerging evidence, practice*. WHO.
- Xuan, R., Li, X., Qiao, Y., Guo, Q., Liu, X., Deng, W., ... Zhang, L. (2020). Mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 290, 113116. doi:10.1016/j.psychres.2020.113116.
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., ... Berk, M. (2018). Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and international society for bipolar disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97–170. doi:10.1111/bdi.12609.
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133(5), 429–435. doi:10.1192/bjp.133.5.429.

6. DISCUSSIÓ

6. DISCUSSIÓ

Les conseqüències del TB encara representen una enorme càrrega tant per l'individu com pels seus familiars, que persisteixen molt més enllà dels períodes de malaltia aguda, i fan necessari un esforç terapèutic múltiple que vagi més enllà de la farmacoteràpia. Es requereix desenvolupar noves intervencions psicològiques complementàries per poder abastir una recuperació clínica i funcional completa de la malaltia, millorant la qualitat de vida, ja que el tractament farmacològic tot i ser essencial (Yatham et al., 2018), per si sol no ho aconsegueix assolir (Vieta et al., 2013a, 2013b; Reinares et al., 2014; Demissie, M et al., 2018; Novick & Swartz, 2019; Solé & Vieta, 2020; Miklowitz et al., 2021).

D'aquesta necessitat, s'ha anat confeccionant aquesta tesi doctoral, abordant principalment l'impacte de diferents intervencions psicoterapèutiques dirigides a pacients que presenten TB per tal de millorar el seu funcionament psicosocial. En el primer estudi vam tenir en compte la inclusió de biomarcadors com és el cas del BDNF, abans i després d'una intervenció psicoterapèutica, ja que podria ajudar als clínics a decidir la millor opció de tractament. L'objectiu principal del primer estudi va ser avaluar l'impacte de la rehabilitació funcional (FR) en els nivells en sèrum del factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF) en pacients adults eutímics amb TB comparant amb un grup de pacients que rebien psicoeducació, i un altre amb tractament habitual (TAU). Les anàlisis longitudinals de mesures repetides dirigides a l'efecte del tractament en els nivells de BDNF no van mostrar diferències significatives entre els tres grups, cosa que suggereix que no hi ha interacció entre l'assignació al grup, el temps del tractament i canvis en els nivells de BDNF. No obstant, sí que es va observar una millora del funcionament psicosocial comparant els grups d'intervenció amb el grup de tractament habitual, essent un aspecte remarcable de les troballes en aquest estudi. Tant en el grup de FR com en el de psicoeducació, es va objectivar millora en el funcionament psicosocial en comparació amb el grup TAU.

Partint dels anteriors resultats, i atès que les teràpies desenvolupades fins ara aborden per separat les diferents necessitats de la malaltia, vam considerar de rellevant importància el desenvolupament d'un abordatge psicològic integral que inclogui diversos objectius i àrees a tractar, contribuint a prevenir recaigudes i a disminuir la càrrega del TB, però també amb l'objectiu d'aportar evidència sobre un tema de vigent actualitat com és la millora del funcionament psicosocial en el TB.

En el segon article varem presentar el protocol del disseny d'un assaig controlat aleatori centrat en el desenvolupament d'una intervenció psicològica integral grupal, duent-lo a terme i presentant els resultats preliminars en el tercer estudi. Aquest últim estudi va pretendre avaluar l'impacte d'un programa que combina els principals components de diferents enfocaments (incloent la psicoeducació, els hàbits de vida saludables, l'atenció plena i la rehabilitació funcional) dissenyat per a pacients amb TB. El disseny del programa va incloure 12 sessions de 90 minuts de duració amb freqüència setmanal conduït per dos terapeutes. Actualment, i a causa de la situació de pandèmia per la Covid, només tenim resultats preliminars que suggereixen que la intervenció és eficaç per millorar el funcionament psicosocial global, mesurat mitjançant l'escala FAST, i també sembla que milloraria dues àrees particulars d'aquesta escala: el domini cognitiu i el domini de l'oci. Les anàlisis de mesures repetides als 3 mesos de seguiment han revelat una interacció significativa grup x temps a favor dels pacients que van rebre la teràpia integral en comparació amb el grup TAU. Pel que fa a les variables secundàries i terciàries, s'ha objectivat una millora significativa en una variable secundària, que va ser una reducció dels símptomes depressius (HDRS), trobant una interacció significativa de grup x temps indicant que els pacients del grup integral van millorar els seus símptomes depressius de manera significativa. El present treball de tesi s'enfoca en demostrar l'evidència de l'impacte de diferents intervencions psicosocials dirigides al TB. A continuació es discutirà amb més detall aquests resultats. Per finalitzar s'analitzaran possibles implicacions i futures línies d'investigació.

Intervencions psicosocials i BDNF

L'estudi I es va centrar en investigar els efectes d'una intervenció en rehabilitació funcional en els nivells de BDNF perifèric, comparada amb la psicoeducació i el TAU.

Contràriament a la nostra hipòtesi principal, no varem trobar diferències significatives en els nivells de BDNF entre els pacients dels tres grups (Rehabilitació Funcional, Psicoeducació i tractament habitual).

Pel que fa a la relació entre els nivells de neurotrofines i psicoteràpia en el TB, en l'actualitat només hi ha un estudi publicat, que tracta d'un assaig controlat aleatori que avalua els nivells sèrics de BDNF, GDNF i NGF després d'una breu intervenció psicològica vs. tractament habitual TAU (Wiener et al., 2017). Els autors no van trobar cap canvi significatiu en els nivells de BDNF ni de NGF. Només els nivells sèrics de GDNF van augmentar significativament en els pacients assignats en el grup de psicoeducació. Pel

que fa a la depressió unipolar, un altre estudi tampoc va obtenir correlacions significatives en avaluar els canvis en els nivells de BDNF i GDNF i la gravetat dels símptomes de la depressió, en pacients que duïen a terme teràpia cognitiu-conductual (da Silva et al., 2018). Pel que fa a l'esquizofrènia, escassos estudis han avaluat l'efecte d'una teràpia de rehabilitació cognitiva en els nivells de BDNF en sèrum. Dos van trobar resultats positius (Vinogradov et al., 2009; Fisher et al., 2016), mentre que un altre no va poder replicar les troballes (Penadés et al., 2017). No obstant això, aquest últim estudi, va suggerir que les variants genètiques del BDNF podrien tenir un paper en diferents patrons de resposta dels nivells de BDNF. Van trobar que els portadors de Val/Val van incrementar els nivells de BDNF durant la remediació cognitiva, però no els portadors de Met.

El present estudi, basat en una intervenció de FR de 21 setmanes de durada, tampoc va aconseguir canviar els nivells de BDNF tot i haver trobat una significativa millora en el funcionament psicosocial. És probable que la FR per si sola no sigui suficient per estimular els canvis neurotròfics (en particular, el BDNF) com a mínim mesurats en els nivells sèrics.

La manca d'associació observada en el nostre estudi, entre la cronicitat (major durada de la malaltia) i el resultat funcional amb els nivells sèrics de BDNF, està en línia amb un estudi anterior (Barbosa et al., 2013), encara que estudis recents han suggerit que la neuroplasticitat es pot veure negativament afectada a causa dels canvis neuroprogressius que tenen lloc durant el curs del TB (Berk et al., 2011; Wollenhaupt-Aguiar et al., 2021; Cyrino et al., 2021). D'acord amb això, un estudi (Kauer-Sant'Anna et al., 2009) va trobar un increment en els nivells de BDNF en les primeres etapes de la malaltia, mentre que un altre va reportar una disminució relacionada amb la progressió de la malaltia (Fernandes et al., 2011), per la qual cosa no es pot descartar un efecte positiu de les intervencions psicològiques en els nivells de sèrum de BDNF, si s'apliquen en etapes més primerenques de la malaltia (Vieta et al., 2018b). D'altra banda, cal esmentar que els objectius de FR i de psicoeducació no són els mateixos. Mentre que la FR es centra en la millora cognitiva i del funcionament (Sanchez-Moreno, et al., 2017b), la psicoeducació està més enfocada en la prevenció de recaigudes (Colom et al., 2003; 2009; Joas et al., 2020). Tot i que en cap dels dos grups es van trobar diferències significatives en els nivells de BDNF, podria ser que si fossin detectables en un tractament combinat, implementat en etapes més primerenques de la malaltia.

No obstant, tot i no haver millorat els nivells de BDNF, el present treball corrobora els resultats positius trobats en l'assaig controlat aleatori en el qual es va provar l'eficàcia de la

FR (Torrent et al., 2013), obtenint una millora similar en la puntuació global en l'escala FAST.

Finalment, no es van trobar canvis significatius en l'estat d'ànim en els grups de tractament seguint la mateixa línia d'alguns estudis anteriors (Torrent et al., 2013; Bonnin et al., 2016; Sanchez-Moreno et al., 2017a), confirmant que no hi havia efecte de la FR o la Psicoeducació en els símptomes de l'estat d'ànim en pacients eutímics, i que els pacients amb símptomes subsindròmics milloren el seu resultat funcional quan s'exposen a una FR, independentment de la persistència de la simptomatologia de l'estat d'ànim (Sanchez-Moreno et al., 2017a). Relacionat amb aquesta troballa, un informe anterior (Fernandes et al., 2011), va indicar que la manca de diferències significatives en els pacients eutímics amb TB pot donar suport encara més a la hipòtesi de que el BDNF podria proposar-se com un marcador d'estat, en lloc d'un marcador de tret pel TB. En contrast d'aquests resultats, un estudi ha aportat millora de símptomes subdepressius després de participar en FR, específicament en una submostra de pacients que presentaven TBII (Solé et al., 2015), fet que destacaria el benefici de tenir en compte la identificació de predictors clínics de bona resposta als tractaments (Reinares et al., 2020). Pel que fa al rendiment en l'exploració neuropsicològica, no hem trobat cap canvi significatiu en el grup assignat a FR en comparació amb el TAU després de 6 mesos de seguiment, fet que segueix la mateixa línia que l'assaig original (Torrent et al., 2013). Fins ara, un estudi, amb un seguiment més llarg (12 mesos des de l'inici del tractament), va trobar una millora significativa en la memòria verbal, suggerint que els canvis en la neurocognició poden donar-se més a mig-llarg termini o com a resultat d'un efecte acumulatiu (Bonnin et al., 2016). Això podria explicar perquè ni el nostre estudi longitudinal ni d'altres estudis transversals (Chou et al., 2012; Dias et al., 2009), van trobar cap associació entre la neurocognició i els nivells sèrics de BDNF.

Abordatge Integral

Partint dels resultats obtinguts en el primer estudi, i tenint en compte que tot i no haver millorat els nivells de BDNF, la funcionalitat sí va millorar significativament en els pacients del grup de FR i psicoeducació; aquest va ser un motiu pel qual vàrem optar en el estudi II i III per dissenyar un assaig controlat aleatori centrat en el desenvolupament d'una intervenció psicològica integral de diferents components des d'una orientació terapèutica holística en l'estudi II, i dur-la a terme i presentar els resultats preliminars en l'estudi III.

Fins on sabem, aquest és el primer estudi que avalua un tractament psicològic complementari que integra diferents enfocaments basats en l'evidència en un únic i breu programa integral. Alguns tractaments s'han dissenyat per abordar objectius específics, és a dir, la cognició (Lewandowski et al., 2017) i el funcionament psicosocial, (Torrent et al., 2013; Bonnin et al., 2016), però hi ha una manca de tractaments per tal d'integrar diferents enfocaments terapèutics per cobrir diversos objectius. Cal esmentar que alguns estudis de components múltiples han demostrat una reducció dels símptomes maníacs (Simon et al., 2006; Bauer et al., 2006), dels símptomes depressius (van der Voort et al., 2015; Camardese et al., 2018), millora del curs de la malaltia (Parikh et al., 2015), i una millora de la funció social i la qualitat de vida (Bauer et al., 2006; van der Voort et al., 2015; Haffner et al., 2018). També s'ha observat una millora dels símptomes i del funcionament psicosocial amb psicoeducació juntament amb teràpia cognitiva conductual (Gonzalez et al., 2014). No obstant, aquests treballs difereixen del nostre en la durada de la intervenció, i en el contingut.

Els resultats preliminars del present assaig clínic controlat (CRT) suggereixen que la participació en el programa va ser eficaç per millorar el funcionament psicosocial global, i també per millorar dues àrees particulars de funcionament, els dominis cognitius i d'oci de l'escala FAST. Pel que fa als resultats secundaris, es va trobar una reducció significativa dels nivells de símptomes depressius subsindròmics en els pacients que van rebre abordatge integral comparats amb els pacients en el grup TAU.

Aquest és un dels pocs estudis que proven l'eficàcia d'una intervenció psicològica utilitzant el funcionament psicosocial com a variable principal d'eficàcia. Alguns CRT precedents l'han demostrat en rehabilitació funcional (Torrent et al., 2013; Bonnin et al., 2016), en intervenció familiar psicoeducativa (Fiorillo et al., 2015; Reinares et al., 2016) i en entrenament metacognitiu (MCT) (Haffner et al., 2018). No obstant, tot i el creixent interès en estudiar la recuperació funcional sorgit en la última dècada, encara falten estudis que provin aquesta àrea en particular (Sanchez-Moreno et al., 2017a; Solé & Vieta, 2020).

Pel que fa als canvis detectats en el domini cognitiu de la FAST, cal esmentar que juntament amb aquest resultat, no es van trobar canvis significatius en la COBRA, que és una escala que mesura les queixes cognitives subjectives, i tampoc es van trobar canvis significatius en cap dels dominis cognitius avaluats amb mesures objectives (bateria neuropsicològica). Hi pot haver diferents explicacions per a aquests resultats: una podria ser que els canvis en el domini cognitiu de la FAST reflecteixen la dificultat que tenen els clínics per distingir alguns signes i símptomes de la malaltia com el deteriorament cognitiu

i els símptomes depressius; per exemple, el clínic pot interpretar que tenir dificultats per mantenir la concentració és un símptoma depressiu o un deteriorament cognitiu. Una altra possible explicació és que l'estudi no va tenir la potència suficient per detectar els canvis subtils que poden haver-se produït en la neurocognició, o que el temps del tractament (només 3 mesos) és encara massa curt per detectar diferències significatives. Referent a això, un estudi (Bonnín et al., 2016), va suggerir que els canvis cognitius podrien trigar més temps en consolidar-se (fins a 12 mesos des de la línia de base) i 6 mesos després d'una intervenció. També cal esmentar que el mòdul de la millora cognitiva/funcional podria ser massa curt per produir canvis cognitius significatius, ja que només inclou 4 sessions; és possible que es necessiti una pràctica més intensiva. Així mateix, tal i com suggereixen estudis precedents, l'entrenament en atenció plena podria ajudar a produir canvis cognitius (Bojic & Becerra, 2017; Lovas & Schuman-Olivier, 2018; Bulzacka et al., 2018; Greenberg et al., 2019), encara que possiblement també més a mig-llarg termini. Finalment, el fet de que les queixes subjectives, mesurades mitjançant la COBRA, no hagin canviat pot no ser sorprenent, ja que està ben establerta la discrepància existent entre les queixes objectives i subjectives tant en el TB (Martínez-Arán et al., 2005; Miskowiak et al., 2016), com en la depressió unipolar (Petersen et al., 2019).

Pel que fa a la millora detectada en funcionament en l'àmbit de l'oci, podria explicar-se en part pels exercicis d'atenció plena, atès que aquest entrenament contribueix a disminuir la rumia i promou l'exposició a les experiències inhibint els comportaments d'evitació experiencial (Parsons et al., 2019). La pràctica d'atenció plena (mindfulness), està relacionada amb un increment en la revaluació positiva de l'afrontament a conjuntures diverses. És a dir, modificar l'estil en què s'enfronten les activitats prestant atenció a les experiències a propòsit, centrant-se en el present i sense jutjar, augmenta la consciència del que està succeint moment a moment, i modifica la manera com aquestes activitats s'experimenten. En aquesta línia, estudis anteriors han trobat una associació entre la MBCT i l'experiència d'emocions positives momentànies i una major apreciació i resposta a les activitats agradables de la vida quotidiana (Geschwind et al., 2011b). Els autors de l'article reportat, consideren que és poc probable que aquests canvis es deguin únicament a una disminució dels símptomes depressius, donat el paper de les emocions positives en la resistència contra la depressió, i de l'efecte protector vers la recaiguda (Geschwind et al., 2011a, 2011b). Podria ser possible que es produís un procés similar en els pacients d'aquesta mostra, ja que la millora de l'oci es va mantenir fins i tot després de controlar els símptomes depressius. Una altra possible explicació, inclou el fet que l'aplicació de la

teràpia es va realitzar en un format grupal tancat, el que podria haver afavorit les interaccions interpersonals i la motivació per realitzar activitats socials. Finalment, també hi ha una sessió específica de promoció d'estils de vida i hàbits saludables, que s'implementa a l'inici de la intervenció. Si la majoria dels pacients seguissin les recomanacions proporcionades, es podrien explicar també els canvis positius observats en aquest àmbit, afavorint la participació en certes cures diàries i activitats plaents com les relacionades amb l'exercici físic, la vida social i les aficions.

Pel que fa a la reducció de les puntuacions de HDRS, es podria explicar com a resultat de la sinèrgia entre els diferents components del programa. De fet, la teràpia cognitiva basada en l'atenció plena s'ha associat amb una reducció dels símptomes depressius en una revisió recent (Xuan et al., 2020). Habilitats com la regulació emocional, juntament amb altres relacionades amb la psicoeducació, posen l'accent en les capacitats d'afrontament per tractar els símptomes corregint les falses creences i, en cas de signes depressius, promovent l'activació conductual (augmentant les activitats plaents diàries i les relacions socials mitjançant la millora d'habilitats socials), l'autocura (hàbits saludables, exercici físic, regularitat en els patrons de son), i el fet d'assistir setmanalment a una intervenció grupal, podrien haver augmentat l'exposició al reforç positiu contingent de resposta, i com a conseqüència, la reducció d'aquests símptomes depressius residuals. Per tant, trencar aquest cicle d'evitació i depressió fent èmfasi en l'acció, podria promoure l'activació conductual en els pacients amb TB, que sembla ser especialment adequada pel tractament de la depressió bipolar (Weinstock, et al., 2016). Així mateix, és possible que tots els components abordin, indirectament, el compromís i la implicació en comportaments significatius que maximitzin l'exposició als reforços naturals, i com a conseqüència, la reducció dels símptomes depressius residuals (Lejuez et al., 2011). El coneixement i l'acceptació del TB, així com l'optimització de les estratègies per gestionar millor la malaltia i les situacions estressants poden exercir un paper crucial.

Finalment, no es van trobar diferències significatives en la resta de variables secundàries, entre elles el nombre i el tipus de recaigudes, els canvis en la qualitat de vida i el benestar. Aquests resultats negatius podrien explicar-se, en part, a causa de la brevetat de la intervenció i del reduït nombre de sessions específiques de psicoeducació, i pel fet de que podria ser necessari un període de seguiment més llarg per detectar l'eficàcia de l'abordatge integral en la prevenció de les recaigudes, així com per detectar canvis significatius en les mesures subjectives relacionades amb el benestar dels pacients.

6.1. LIMITACIONS

Es poden enumerar una sèrie de limitacions en aquest treball.

1. En els tres estudis la mostra ha estat reclutada en un centre de salut mental especialitzat en TB (Vieta, 2011b), de manera que es desconeix si els presents resultats són aplicables a pacients d'altres centres que presenten cursos menys severos de la malaltia, podent limitar la generalització dels resultats.
2. En els dos estudis originals la mida de la grandària de la mostra pot limitar la detecció dels canvis estadístics. En l'estudi I, pot limitar la detecció de diferències en els resultats del BDNF, i no es pot descartar completament un error de tipus II (fals negatiu). Respecte a l'estudi III, s'han produït més abandonaments del previst, principalment a causa de l'actual crisi pandèmica de la Covid-19 (SARS-CoV-2) que ens va obligar, com a molts altres grups de recerca arreu del món (Vieta et al., 2020; Stefana et al., 2020), a aturar tant l'assaig per complet com l'últim grup d'intervenció al març de 2020. Com a conseqüència, la mida de la mostra es va reduir dràsticament, el que va limitar la capacitat de detectar canvis significatius. Tot i així, s'han detectat canvis estadísticament i clínicament significatius en la principal variable de resultat. Una altra limitació compartida en els 2 estudis, és la dificultat de vigilar els canvis farmacològics durant les intervencions. En l'estudi I és conseqüència del disseny naturalista del projecte en el qual els participants van mantenir o van canviar el seu tractament habitual d'acord amb les directrius del TB, i en l'estudi III, cal esmentar que al principi de l'estudi els dos grups eren comparables en el tractament farmacològic prescrit.
3. Una limitació específica de l'estudi I, es que no va ser un assaig controlat aleatori, i els pacients no es van distribuir per igual en algunes variables de confusió que no es van controlar.
4. Referent també a l'estudi I, una altra limitació relacionada amb la no significació dels resultats, podria ser degut al mètode utilitzat per detectar canvis en els nivells de BDNF. Hem obtingut mesures dels nivells sèrics de BDNF però no d'altres nivells del sistema nerviós central. Per un altre costat, no es va dur a terme l'avaluació genètica del polimorfisme BDNF Val66Met, sabent actualment que té un paper significatiu en els nivells plasmàtics de BDNF.
5. Pel que fa als estudis II, i III, una de les limitacions és la manca d'un tercer braç com a tractament de control actiu, que no ens permet controlar els efectes similars als del placebo. Ens trobem amb dificultats en el reclutament de pacients, ja que molts d'ells van ser exclosos de l'estudi per no complir els criteris d'inclusió/exclusió establerts en el protocol

d'estudi. Per tant, cal que els futurs estudis incloguin un grup de control actiu per a la comparació per tal de verificar els presents resultats.

6. Tant en l'estudi II com en el III, com l'abordatge integral és un programa breu de múltiples components, és difícil saber quins components són efectius i responsables de les millores detectades, així com també podria ser necessari més sessions per produir canvis significatius en d'altres variables secundàries com podria ser la disminució de simptomatologia ansiosa, i la millora del rendiment cognitiu i en atenció plena; per altra banda, aquest tipus de programes podrien ser més atractius pels pacients podent augmentar l'adherència ja que inclouen una varietat de mòduls i aborden diferents àrees que promouen l'autocura i el benestar.

7. També respecte als estudis II i III, només hem mesurat els símptomes depressius en l'avaluació basal, i un cop finalitzada la intervenció.

8. Finalment pel que fa a l'estudi III, l'anàlisi basal mostra diferències en ambdós grups pel que fa als símptomes maníac-depressius i la cronicitat. Vam realitzar anàlisis addicionals per controlar les variables de confusió per als resultats primaris, però no per als resultats secundaris, com els símptomes depressius o les recaigudes.

6.2. LÍNIES FUTURES

A continuació es comenten alguns interrogants que aquests estudis deixen oberts i que suggereixen possibles línies d'investigació de cara al futur.

Predictors de resposta al tractament

De cara a futurs estudis, identificar predictors de resposta al tractament seria una contribució important a la investigació i a la pràctica clínica (Reinares et al., 2020). Permetria adaptar la teràpia a les necessitats específiques del subgrup en el context de tractament personalitzat (Reinares et al., 2014), definit com l'elecció del "tractament adequat per a la persona adequada en el moment adequat" (Salagre et al., 2019).

Tenint en compte que el curs del TB no és uniforme i hi ha una elevada heterogeneïtat entre els individus, s'ha plantejat que la variabilitat en la resposta al tractament està probablement motivada pel tipus d'intervenció utilitzada, els grups de comparació i també per les característiques dels subjectes inclosos en cada estudi (Reinares et al., 2020).

Valorar la integració de biomarcadors neurotròfics, com el BDNF, i possibles interaccions donades per polimorfismes, podria contribuir a personalitzar el tractament dels pacients amb TB. Partint de la consideració que la investigació dels correlats biològics en el TB és

encara immadura i mereix més atenció, no es pot obviar que el BDNF com a correlat biològic pot ésser de gran utilitat en el pronòstic de la malaltia, i jugar un paper notable en el complex procés de la plasticitat neural.

En aquest sentit de cara a futurs estudis, es podria per un costat, determinar els nivells perifèrics de BDNF com a biomarcador en l'abordatge integral (els components de psicoeducació, maneig de l'estrès en atenció plena i rehabilitació cognitiva podrien regular la producció de BDNF), i per l'altre, incloure un anàlisi genètic del polimorfisme BDNF Val66Met per comprovar la possibilitat de poder identificar subgrups de pacients que més es beneficiïn de la intervenció.

D'altra banda, la identificació de patrons de predictors sociodemogràfics, clínics i cognitius de bona resposta a l'abordatge integral, permetrien potenciar el benefici que es pot obtenir d'aquest tipus de teràpia, al mateix temps que optimitzar recursos sanitaris. Estudis precedents han demostrat que variables relacionades amb un pitjor curs de la malaltia, s'han associat amb menor resposta a les intervencions psicològiques (Scott et al., 2006; Colom et al., 2010; Reinares et al., 2010; Morriss et al., 2016), ressaltant la importància de la prevenció i de fer ús de teràpies en les fases inicials de la malaltia per millorar el curs clínic i el pronòstic funcional, obtenint una millor resposta (Salagre et al., 2019).

En línies generals, sembla ser que els pacients que es troben en les fases inicials de la malaltia poden mostrar una millor resposta a règims de tractament més senzills, mentre que aquells que es troben en etapes cròniques poden necessitar tractaments més complexos (Salagre et al., 2019). En aquest sentit, tenint en compte els resultats preliminars positius en l'estudi III, es podria considerar l'opció d'ajustar els programes existents cap a un enfocament més personalitzat, adaptant els tractaments en funció de les variables dels pacients, afegint components addicionals, sessions de reforç o grups de manteniment per tal d'optimitzar els beneficis de la psicoteràpia, així com complementar l'abordatge Integral amb un tractament individual de psicoteràpia addicional, com a mínim en els casos més greus, per tal d'ampliar els criteris d'inclusió i que aquests pacients més crítics puguin també beneficiar-se d'aquesta intervenció.

Disseny de models d'intervenció integral incloent teràpies de tercera generació

Es requereix ampliar el nombre d'estudis d'intervencions d'orientacions holístiques d'implementació eficaç, atès que les troballes actuals suggereixen que poden tenir una promesa terapèutica considerable pel TB, així com incloure i estudiar més a fons els

components de teràpies de tercera generació. Les teràpies de tercera generació fan ús d'estratègies de canvi experiencial i contextual, cercant la construcció de repertoris més amplis, flexibles i efectius, enlloc de buscar la eliminació de problemes definits de manera específica. Pretenen superar els problemes de generalització i manteniment a llarg termini en molts problemes clínics de caràcter crònic com els que poden presentar persones amb TB, des d'un enfocament radicalment conductual.

En aquest sentit incloure components com podrien ser les sessions d'atenció plena (Mindfulness) entre d'altres, podria permetre modificar patrons específics de pensament i conducta disfuncionals a un nivell més ampli i profund, modificant el tipus de relació que el pacient amb TB estableix amb els problemes, fent el repertori de resposta més flexible i efectiu, que va més enllà d'un enfocament limitat a un patró de problema específic, i per tant, promoure la salut a un nivell psicològic integral.

Estudis de neuroimatge i incorporació de TICs

En futurs estudis, pot ser d'utilitat incorporar tècniques de neuroimatge funcional per tal d'identificar possibles canvis en l'activació cerebral després d'haver rebut la intervenció (Garrett et al., 2015; Ott et al., 2018; Miklowitz et al., 2019; Hafeman et al., 2020), establint possibles correlats neuroanatòmics (Alonso-Lana et al., 2016; 2019) que permetrien aportar evidència encara més consistent dels resultats obtinguts, i orientar futures investigacions relacionades amb nous tractaments.

Per un altre costat, seria d'interès complementar els registres de les tasques així com el seguiment de la simptomatologia clínica, amb altres mètodes de detecció, per exemple mitjançant aplicacions mòbils amb registres en temps real (Hidalgo-Mazzei et al., 2015; 2018; 2020), permetent reduir el biaix inherent als autoinformes retrospectius. A més, per tal d'aconseguir una major integració de les habilitats treballades i contribuir en la millora cognitiva, seria favorable incloure exercicis de rehabilitació cognitiva informatitzats per donar suport a les sessions de rehabilitació funcional que es duen a terme en el grup.

Finalment, l'impacte de la pandèmia de Covid-19 en els pacients amb TB, està interrompent els serveis de salut mental tant públics com privats, i la majoria dels pacients no han pogut accedir a l'atenció ambulatoria durant el 2020 i gran part del 2021, degut a diferents restriccions i dificultats. Per tant, la pandèmia obliga a replantejar-se la millor manera de millorar l'accés i la implementació dels serveis d'intervenció psicològica i psiquiàtrica específics per al TB (Stefana et al., 2020). Si els grups presencials no són

possibles, futures línies d'investigació podrien anar encaminades a evidenciar si intervencions com la d'Abordatge Integral podrien demostrar la seva eficàcia tenint en compte les teràpies mixtes, que combinen sessions presencials amb sessions telemàtiques, virtuals, o alternatives en línia.

Enfocaments intervencions cost-efectives

Els estudis futurs haurien de confirmar els resultats actuals amb mostres més grans, involucrant no només a centres altament especialitzats i considerant també els efectes trobats a llarg termini, amb seguiments als 6 i 12 mesos.

Seguint la línia d'aquest treball, caldria promoure en la instauració de noves intervencions psicoterapèutiques, el disseny i l'avaluació de tractaments potencialment eficaços que haurien de ser suficientment breus i factibles com per ser implementats en centres amb menys recursos. Els enfocaments cost-efectius poden contribuir a assumir a una gran quantitat de persones que d'altra manera no tindrien accés a intervencions basades en l'evidència, maximitzant així els efectes de l'atenció mèdica i psicosocial.

6.3. CONCLUSIONS

Les principals conclusions deriven de l'estudi I (1-2) i de l'estudi III (3-5).

1. Les intervencions en FR i Psicoeducació no van aconseguir incrementar els nivells de sèrum de BDNF en pacients eutímics amb TB.
2. Les intervencions en FR i Psicoeducació van evidenciar ser efectives en millorar el funcionament psicosocial en pacients eutímics amb TB.
3. La intervenció en abordatge Integral sembla ser eficaç per millorar el funcionament psicosocial general i dos dominis específics (funcionament cognitiu i temps d'oci) en pacients eutímics o amb simptomatologia subsindròmica amb TB.
4. L'abordatge Integral sembla ser eficaç per reduir els símptomes residuals depressius en pacients eutímics o amb simptomatologia subsindròmica amb TB.
5. L'abordatge Integral representa una intervenció psicològica dirigida al TB rendible, breu i factible, que podria implementar-se en centres de salut mental i en hospitals així com a l'àmbit de la investigació.

Consideracions finals

Els tractaments psicològics pel TB han evolucionat més enllà dels primers programes d'intervenció, els objectius principals dels quals es centraven en augmentar l'adherència farmacològica i la prevenció de recaigudes. En aquest sentit, l'abordatge Integral representa un esforç per abordar diferents àrees en què els pacients també presenten necessitats urgents, però sense renunciar a l'experiència, preferències i compromís actiu per part del pacient en la seva salut, que permet personalitzar el tractament, augmentar la satisfacció i adherència, així com millorar l'eficàcia i la gestió de la malaltia, fet que és determinant per a la millor evolució del TB, i optimització dels mitjans.

Degut a que la intervenció que proposem sembla ser efectiva, representa un abordatge integral útil, breu i factible, que es podria generalitzar més enllà dels centres especialitzats i implementar-se en serveis amb menys recursos. Al mateix temps, pot oferir-se a un considerable nombre de pacients, responent a una demanda clínica, social i ecològica, optimitzant així els recursos socio-sanitaris amb una clara aplicabilitat clínica i una millora significativa per a les persones que viuen amb TB i els seus cuidadors.

7. REFERÈNCIES

- Aguado J**, Luciano JV, Cebolla A, Serrano-Blanco A, Soler J, García-Campayo J. Bifactor analysis and construct validity of the five facet mindfulness questionnaire (FFMQ) in non-clinical Spanish samples. *Front Psychol* [Internet]. 2015; 6.
- Aldinger F**, Schulze TG. Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder: Clinical course of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017; 71(1):6–17.
- Almeida HS**, Mitjans M, Arias B, Vieta E, Ríos J, Benabarre A. Genetic differences between bipolar disorder subtypes: A systematic review focused in bipolar disorder type II. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Nov; 118:623-630.
- Alonso-Lana S**, Goikolea JM, Bonnin CM, Sarró S, Segura B, Amann BL, et al. Structural and functional brain correlates of cognitive impairment in euthymic patients with bipolar disorder. *PLoS One*. 2016; 11(7):e0158867.
- Alonso-Lana S**, Moro N, McKenna PJ, Sarró S, Romaguera A, Monté GC, et al. Longitudinal brain functional changes between mania and euthymia in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2019; 21(5):449–57.
- Altamura AC**, Buoli M, Caldiroli A. Misdiagnosis, duration of untreated illness (DUI) and outcome in bipolar patients with psychotic symptoms: a naturalistic study “. *J Affect Disord*. 2015; 182:70–75.
- American Psychiatry Association**. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington, VA. United States: American Psychiatric Association Publishing 2013.
- Anand A**, Koller DL, Lawson WB, Gershon ES, Nurnberger JI. Genetic and childhood trauma interaction effect on age of onset in bipolar disorder: An exploratory analysis. *J Affect Disord*. 2015; 179:1–5.
- Anaya C**, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Bonnin C del M, Ayuso-Mateos JL, et al. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand*. 2016; 133(5):386–98.
- Arnone D**, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009; 195(3):194–201.
- Ashok AH**, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry*. 2017; 22(5):666–79.
- Ball JR**, Mitchell PB, Corry JC, Skillecorn A, Smith M, Malhi GS. A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. *J Clin Psychiatry*. 2006 Feb; 67(2):277-86.
- Barbosa IG**, Rocha NP, Miranda AS de, Huguet RB, Bauer ME, Reis HJ, et al. Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013; 35:67–69.
- Barbuti M**, Carvalho AF, Köhler CA, Murru A, Verdolini N, Guiso G, et al. Thyroid autoimmunity in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2017; 221:97–106.

- Barnett JH**, Smoller JW. The genetics of bipolar disorders". *Neuroscience*. 2009; 164(1):331–343.
- Baron-Cohen S**, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. Another advanced test of theory of mind: Evidence from very high functioning adults with autism or Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997; 38(7):813–22.
- Baruch E**, Pistrang N, Barker C. Psychological interventions for caregivers of people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018 Aug 15; 236:187-198.
- Bauer IE**, Gálvez JF, Hamilton JE, Balanzá-Martínez V, Zunta-Soares GB, Soares JC, et al.. Lifestyle interventions targeting dietary habits and exercise in bipolar disorder: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2016 Mar; 74:1-7.
- Bauer MS** & McBride L, 2003, *Structured Group Psychotherapy for Bipolar Disorder: The Life Goals Program*, 2nd ed. New York: Springer.
- Bauer MS**, McBride L, Williford WO, Glick H, Kinosian B, Altshuler L, et al. Collaborative care for bipolar disorder: Part II. Impact on clinical outcome, function, and costs. *Psychiatr Serv*. 2006; 57(7):937–45.
- Baykara B**, Koc D, Resmi H, Akan P, Tunca Z, Ozerdem A, et al. Brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: Associations with age at onset and illness duration. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Jun 8; 108:110075.
- Bechara A**, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994; 50(1–3):7–15.
- Benton AL**, Hamsher K. *Multilingual aphasia examination manual*. Iowa City: University of Iowa; 1976.
- Berk M**, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan; 35(3):804-17.
- Blackledge JT**. Disrupting verbal processes: Cognitive defusion in acceptance and commitment therapy and other mindfulness-based psychotherapies. *Psychol Rec*. 2007; 57(4):555–76.
- Blausen.com staff**. "Medical gallery of Blausen Medical 2014". *WikiJournal of Medicine* 1 (2). 2014.
- Bojic S**, Becerra R. Mindfulness-Based Treatment for Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Eur J Psychol*. 2017 Aug 31;13(3):573-598.
- Bonnín CDM**, Reinares M, Martínez-Arán A, Jiménez E, Sánchez-Moreno J, Solé B, et al. Improving functioning, quality of life, and well-being in patients with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019; 22(8):467–77.
- Bonnín CM**, Martínez-Arán A, Reinares M, Valentí M, Solé B, Jiménez E, et al. Thresholds for severity, remission and recovery using the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2018a Nov; 240:57-62.
- Bonnín CM**, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord*. 2010; 121(1–2):156–60.
- Bonnin CM**, Torrent C, Arango C, Amann BL, Solé B, González-Pinto A, et al. Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *Br J Psychiatry*. 2016; 208(1):87–93.

- Bonnin CM**, Torrent C, Vieta E, Martínez-Arán A. Restoring functioning in bipolar disorder: Functional remediation. *Harv Rev Psychiatry*. 2014; 22(6):326–30.
- Bonnín CM**, Yatham LN, Michalak EE, Martínez-Arán A, Dhanoa T, Torres I, et al. Psychometric properties of the well-being index (WHO-5) spanish version in a sample of euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2018b; 228:153–9.
- Bora E**, Bartholomeusz C, Pantelis C. Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychol Med*. 2016; 46(2):253–64.
- Bora E**, Can G, Ildiz A, Ulas G, Ongun CH, Inal NE, et al. Neurocognitive heterogeneity in young offspring of patients with bipolar disorder: The effect of putative clinical stages. *J Affect Disord*. 2019; 257:130–5.
- Bora E**, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;67(11):1097–105.
- Bortolato B**, Miskowiak KW, Köhler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11:3111–3125.
- Boule F**, van den Hove DLA, Jakob SB, Rutten BP, Hamon M, van Os J, et al. Epigenetic regulation of the BDNF gene: implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2012; 17(6):584–96.
- Bourne C**, Aydemir O, Balanza-Martinez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: An individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2013; 128:149–162.
- Bulzacka E**, Lavault S, Pelissolo A, Bagnis Isnard C. Mindful neuropsychology: repenser la réhabilitation neuropsychologique à travers la pleine conscience. *Encephale*. 2018;44(1):75–82.
- Burdick KE**, Russo M, Frangou S, Mahon K, Braga RJ, Shanahan M, et al. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol Med*. 2014 Oct; 44(14):3083-96.
- Camardese G**, Vasale M, D'Alessandris L, Mazza M, Serrani R, Travagliati F, et al. A mixed program of psychoeducational and psychological rehabilitation for patients with bipolar disorder in a day hospital setting. *J Nerv Ment Dis*. 2018; 206(4):290–5.
- Camelo E**, Mograbi DC, de Assis da Silva R, Santana CMT, Ferreira do Nascimento RL, de Oliveira e Silva AC, et al. Clinical and cognitive correlates of insight in bipolar disorder. *Psychiatr Q*. 2019; 90(2):385–94.
- Campayo JG**. La práctica del «estar atento» (mindfulness) en medicina. Impacto en pacientes y profesionales”. *Revista Atención primaria (SemFYC)*. 2008;40(7):363–6.
- Castle D**, White C, Chamberlain J, Berk M, Berk L, Lauder S, et al. Group-based psychosocial intervention for bipolar disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2010 May; 196(5):383-8.
- Catala-Lopez F**, Genova-Maleras R, Vieta E, Tabares-Seisdedos R. The increasing burden of mental and neurological disorders”. *European Neuropsychopharmacology*; 2013.
- Cebolla A**, Campayo JG, DeMarzo MP.: *Mindfulness y Ciencia. De la tradición a la modernidad*. Barcelona: Alianza; 2014.

- Cevher Binici N**, Inal Emiroğlu FN, Resmi H, Ellidokuz H. Serum brain-derived neurotrophic factor levels among euthymic adolescents with bipolar disorder type I. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2016; 53(3):267–71.
- Chadwick P**, Kaur H, Swelam M, Ross S, Ellett L. Experience of mindfulness in people with bipolar disorder: a qualitative study. *Psychother Res.* 2011; 21(3):277–85.
- Chan SHW**, Tse S, Chung KF, Yu CH, Chung RCK, Lo HHM. The effect of a brief mindfulness-based intervention on personal recovery in people with bipolar disorder: a randomized controlled trial (study protocol). *BMC Psychiatry.* 2019; 19(1):255.
- Chatterton ML**, Stockings E, Berk M, Barendregt JJ, Carter R, Mihalopoulos C. Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: network meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2017 May; 210(5):333-341.
- Chen CH**, Suckling J, Lennox BR, Ooi C, Bullmore ET. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2011 Feb;13(1):1-15.
- Chen L**, Wang Y, Niu C, Zhong S, Hu H, Chen P, et al. Common and distinct abnormal frontal-limbic system structural and functional patterns in patients with major depression and bipolar disorder. *NeuroImage Clin.* 2018a; 20:42–50.
- Chen M-H**, Hsu J-W, Huang K-L, Su T-P, Li C-T, Lin W-C, et al. Risk and coaggregation of major psychiatric disorders among first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a nationwide population-based study. *Psychol Med.* 2019; 49(14):2397–404.
- Chen R**, Xi Y, Wang X, Li Y, He Y, Luo J. Perception of inpatients following remission of a manic episode in bipolar I disorder on a group-based Psychoeducation program: a qualitative study. *BMC Psychiatry.* 2018b Jan 30; 18(1):26.
- Chen SL**, Lee SY, Chang YH, Chen PS, Lee IH, Wang TY, et al. Therapeutic effects of add-on low-dose dextromethorphan plus valproic acid in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 Nov; 24(11):1753-9.
- Chiang K-J**, Tsai J-C, Liu D, Lin C-H, Chiu H-L, Chou K-R. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017; 12(5):e0176849.
- Chiesa A**, Calati R, Serretti A. Does mindfulness training improve cognitive abilities? A systematic review of neuropsychological findings”. *Clin Psychol Rev.* 2011; 31(3).
- Chou Y-H**, Wang S-J, Lirng J-F, Lin C-L, Yang K-C, Chen C-K, et al. Impaired cognition in bipolar I disorder: the roles of the serotonin transporter and brain-derived neurotrophic factor. *J Affect Disord.* 2012; 143(1–3):131–7.
- Chu C-S**, Stubbs B, Chen T-Y, Tang C-H, Li D-J, Yang W-C, et al. The effectiveness of adjunct mindfulness-based intervention in treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2018; 225:234–45.
- Colom F**, Reinares M, Pacchiarotti I, Popovic D, Mazzarini L, Martinez AA, et al. Has number of previous episodes any effect on responses to group psychoeducation in bipolar patients? *Acta Neuropsychiatrica.* 2010; 22:50–53.

- Colom F**, Vieta E, Martínez-Arán A, García-García M, Reinares M, Torrent C, et al. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119(10):366–71.
- Colom F**, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(4):402–7.
- Colom F**, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea JM, et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*. 2009; 194(3):260–5.
- Colom F**, Vieta E. *Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder*. Cambridge University Press; 2006.
- Combs DR**, Penn DL, Wicher M, Waldheter E. The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2007; 12(2):128–43.
- Comes M**, Rosa A, Reinares M, Torrent C, Vieta E. Functional impairment in older adults with bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2017; 205(6):443–7.
- Conners C**. Conner's Continuous Performances Test for Windows (CPT-II). 2000.
- Cordero Villafáfila A**, Ramos-Brieva JA. Factor structure of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1986; 14(4):339–42.
- Crump C**, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study". *JAMA Psychiatry*. 2013; 70(9):931–939.
- Cullen B**, Ward J, Graham NA, Deary IJ, Pell JP, Smith DJ, et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2016; 205:165–81.
- Cyrino LAR**, Delwing-de Lima D, Ullmann OM, Maia TP. Concepts of neuroinflammation and their relationship with impaired mitochondrial functions in bipolar disorder. *Front Behav Neurosci*. 2021; 15:609487.
- Da Silva SK**, Wiener C, Ghisleni G, Osés JP, Jansen K, Molina ML, et al. Effects of cognitive-behavioral therapy on neurotrophic factors in patients with major depressive disorder. *Braz J Psychiatry*. 2018 Oct-Dec; 40(4):361-366.
- Daumit GL**, Dickerson FB, Wang NY, Dalcin A, Jerome GJ, Anderson CA, et al. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med*. 2013 Apr 25; 368(17):1594-602.
- De Barros Pellegrinelli K**, de O Costa LF, Silval KI, Dias VV, Roso MC, Bandeira M, et al. Efficacy of psychoeducation on symptomatic and functional recovery in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Feb; 127(2):153-8.
- De Dios C**, Ezquiaga E, Agud JL, Vieta E, Soler B, García-López A. Subthreshold symptoms and time to relapse/recurrence in a community cohort of bipolar disorder outpatients. *J Affect Disord*. 2012; 143(1–3):160–5.
- De Rosa C**, Sampogna G, Luciano M, Del Vecchio V, Poci B, Borriello G, et al. Improving physical health of patients with severe mental disorders: a critical review of lifestyle psychosocial interventions. *Expert Rev Neurother*. 2017 Jul; 17(7):667-681.

- De Siqueira Rotenberg L**, Beraldi GH, Okawa Belizario G, Lafer B. Impaired social cognition in bipolar disorder: A meta-analysis of Theory of Mind in euthymic patients. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020; 54(8):783–96.
- De Sousa RT**, van de Bilt MT, Diniz BS, Ladeira RB, Portela LV, Souza DO, et al. Lithium increases plasma brain-derived neurotrophic factor in acute bipolar mania: a preliminary 4-week study. *Neurosci Lett*. 2011 Apr 20; 494(1):54-6.
- Delis D**, Kramer J, Kaplan E, Ober B. California Verbal Learning Test (CVLT) Manual. The Psychological Corporation; 1987.
- Demant KM**, Vinberg M, Kessing LV, Miskowiak KW. Effects of Short-Term Cognitive Remediation on Cognitive Dysfunction in Partially or Fully Remitted Individuals with Bipolar Disorder: Results of a Randomised Controlled Trial. *PLoS One*. 2015 Jun 12; 10(6):e0127955.
- Demarzo MM**, Montero-Marin J, Cuijpers P, Zabaleta-del-Olmo E, Mahtani KR, Vellinga A, et al. The efficacy of Mindfulness-Based Interventions in Primary Care: A Meta-Analytic Review”. *Ann Fam Med*. 2015; 13:573–82.
- Demissie M**, Hanlon C, Birhane R, Ng L, Medhin G, Fekadu A. Psychological interventions for bipolar disorder in low- and middle-income countries: systematic review. *BJPsych Open*. 2018; 4(5):375–84.
- Dias VV**, Brissos S, Frey BN, Andreatza AC, Cardoso C, Kapczinski F. Cognitive function and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009 Sep; 11(6):663-71.
- Dulawa SC**, Janowsky DS. Cholinergic regulation of mood: from basic and clinical studies to emerging therapeutics. *Mol Psychiatry*. 2019; 24(5):694–709.
- Egan MH**, Kojima M, Callicott JH, Goldberg IE, Kolachana BS, Al BA. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003; 112:257–269.
- Ehrminger M**, Brunet-Gouet E, Cannavo A-S, Aouizerate B, Cussac I, Azorin J-M, et al. Longitudinal relationships between cognition and functioning over 2 years in euthymic patients with bipolar disorder: a cross-lagged panel model approach with the FACE-BD cohort. *Br J Psychiatry*. 2021; 218(2):80–7.
- Fagiolini A**, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan; 160(1):112-7.
- Fernandes BS**, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res*. 2011 Aug; 45(8):995-1004.
- Fiorillo A**, Del Vecchio V, Luciano M, Sampogna G, De Rosa C, Malangone C, et al. Efficacy of psychoeducational family intervention for bipolar I disorder: A controlled, multicentric, real-world study. *J Affect Disord*. 2015 Feb 1;172:291-9.
- Fisher M**, Mellon SH, Wolkowitz O, Vinogradov S. Neuroscience-informed auditory training in schizophrenia: A final report of the effects on cognition and serum brain-derived neurotrophic factor. *Schizophr Res Cogn*. 2016; 3:1–7.

- Forcada I**, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25(2):214–22.
- Frank E**, Soreca I, Swartz HA, Fagiolini AM, Mallinger AG, Thase ME, et al. The role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. 2008 Dec; 165(12):1559–65.
- Gabbard GO**. A neurobiologically informed perspective on psychotherapy. *Br J Psychiatry*. 2000; 177:117–122.
- Garrett AS**, Miklowitz DJ, Howe ME, Singh MK, Acquaye TK, Hawkey CG, et al. Changes in brain activation following psychotherapy for youth with mood dysregulation at familial risk for bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2015; 56:215–20.
- Geschwind N**, Nicolson NA, Peeters F, van Os J, Barge-Schaapveld D, Wichers M. Early improvement in positive rather than negative emotion predicts remission from depression after pharmacotherapy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011a Mar; 21(3):241–7.
- Geschwind N**, Peeters F, Drukker M, van Os J, Wichers M. Mindfulness training increases momentary positive emotions and reward experience in adults vulnerable to depression: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 2011b Oct; 79(5):618–28.
- Giglio LMF**, Magalhães PV da S, Andreazza AC, Walz JC, Jakobson L, Rucci P, et al. Development and use of a biological rhythm interview. *J Affect Disord*. 2009; 118(1–3):161–5.
- Gignac A**, McGirr A, Lam RW, Yatham LN. Recovery and recurrence following a first episode of mania: A systematic review and meta-analysis of prospectively characterized cohorts”. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2015; Sep; 76(9):1241–8.
- Gil D**, Fernández-Modamio M, Bengochea R, Arrieta M. Adaptación al español de la prueba de teoría de la mente Hinting Task. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2012; 5(2):79–88.
- Gillhoff K**, Gaab J, Emini L. Effects of a multimodal lifestyle intervention on body mass index in patients with bipolar disorder: a randomized controlled trial”. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010; 12(5).
- Gilman SE**, Ni MY, Dunn EC. Contributions of the social environment to first-onset and recurrent mania”. *Mol Psychiatry*. 2014; 20(3):329–336.
- Goldberg SB**, Tucker RP, Greene PA, Davidson RJ, Wampold BE, Kearney DJ, et al. Mindfulness-based interventions for psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2018; 59:52–60.
- Golden CJ**. Stroop color and word test: a manual for clinical and experimental uses. Chicago: Wood Dale Illinois: Stoelting Company; 1978.
- Gomutbutra P**, Yingchankul N, Chattipakorn N, Chattipakorn S, Srisurapanont M. The effect of mindfulness-based intervention on brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Front Psychol [Internet]*. 2020; 11.
- González Isasi A**, Echeburúa E, Limiñana JM, González-Pinto A. Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy for patients with refractory bipolar disorder: a 5-year controlled clinical trial. *Eur Psychiatry*. 2014 Mar; 29(3):134–41.

- Goodwin GM**, Haddad PM, Ferrier IN. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology". *J Psychopharmacol*. 2016; 30(6):495–553.
- Gorski JA**, Zeiler SR, Tamowski S, Jones KR. Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites. *J Neurosci*. 2003; 23(17):6856–65.
- Gotink RA**, Meijboom R, Vernooij MW, Smits M, Hunink MGM. 8-week Mindfulness Based Stress Reduction induces brain changes similar to traditional long-term meditation practice – A systematic review. *Brain Cogn*. 2016; 108:32–41.
- Grande I**, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016 Apr 9; 387(10027):1561-72
- Grande I**, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig*. 2010; 7(4):243–50.
- Green EK**, Raybould R, Macgregor S, Hyde S, Young AH, O'Donovan MC, et al. Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder: case-control study of over 3000 individuals from the UK. *Br J Psychiatry*. 2006; 188:21–5.
- Green MJ**, Cahill CM, Malhi GS. The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007; 103(1–3):29–42.
- Greenberg J**, Romero VL, Elkin-Frankston S, Bezdek MA, Schumacher EH, Lazar SW. Reduced interference in working memory following mindfulness training is associated with increases in hippocampal volume. *Brain Imaging Behav*. 2019; 13(2):366–76.
- Grunebaum MF**, Galfalvy HC, Choo T-H, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: A midazolam-controlled randomized clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2018; 175(4):327–35.
- Grunze H**, Born C. The impact of subsyndromal bipolar symptoms on patient's functionality and quality of life. *Front Psychiatry*. 2020; 11:510.
- Habtemariam S**. The brain-derived neurotrophic factor in neuronal plasticity and neuroregeneration: new pharmacological concepts for old and new drugs. *Neural Regen Res*. 2018; 13(6):983.
- Hafeman DM**, Ostroff AN, Feldman J, Hickey MB, Phillips ML, Creswell D, et al. Mindfulness-based intervention to decrease mood lability in at-risk youth: Preliminary evidence for changes in resting state functional connectivity. *J Affect Disord*. 2020; 276:23–9.
- Haffner P**, Quinlivan E, Fiebig J, Sondergeld L-M, Strasser ES, Adli M, et al. Improving functional outcome in bipolar disorder: A pilot study on metacognitive training. *Clin Psychol Psychother*. 2018; 25(1):50–8.
- Hamilton M**. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23(1):56–62.
- Hanssen I**, Huijbers MJ, Lochmann-van Bennekom MWH, Regeer EJ, Stevens AWMM, Evers SMAA, et al. Study protocol of a multicenter randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy and treatment as usual in bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2019; 19(1):130.
- Hayes JF**, Miles J, Walters K, King M, Osborn DPJ. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2015; 131(6):417–25.
- He H**, Hu C, Ren Z, Bai L, Gao F, Lyu J. Trends in the incidence and DALYs of bipolar disorder at global, regional, and national levels: Results from the global burden of Disease Study 2017. *J Psychiatr Res*. 2020; 125:96–105.

- He Y**, Wang Y, Chang T-T, Jia Y, Wang J, Zhong S, et al. Abnormal intrinsic cerebro-cerebellar functional connectivity in un-medicated patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018; 235(11):3187–200.
- Heaton RK**, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test manual revised and expanded. Lutz: Psychological Assessment Resources, Inc.; 1993.
- Heaton, R.K.** Wisconsin Card Sorting Test Manual. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL. 1981.
- Henter ID**, de Sousa RT, Zarate CA. Glutamatergic modulators in depression. *Harv Rev Psychiatry*. 2018; 26(6):307–19.
- Hibar DP**, for the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2018; 23(4):932–42.
- Hibar DP**, the Costa Rica/Colombia Consortium for Genetic Investigation of Bipolar Endophenotypes, Westlye LT, van Erp TGM, Rasmussen J, Leonardo CD, et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2016; 21(12):1710–6.
- Hidalgo-Mazzei D**, Llach C, Vieta E. mHealth in affective disorders: Hype or hope? A focused narrative review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2020; 35(2):61–8.
- Hidalgo-Mazzei D**, Mateu A, Reinares M, Undurraga J, Bonnín C del M, Sánchez-Moreno J, et al. Self-monitoring and psychoeducation in bipolar patients with a smart-phone application (SIMPLe) project: design, development and studies protocols. *BMC Psychiatry [Internet]*. 2015; 15(1).
- Hidalgo-Mazzei D**, Reinares M, Mateu A, Nikolova VL, Bonnín C del M, Samalin L, et al. OpenSIMPLe: A real-world implementation feasibility study of a smartphone-based psychoeducation programme for bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2018; 241:436–45.
- Hilton L**, Hempel S, Ewing BA, Apaydin E, Xenakis L, Newberry S, et al. Mindfulness meditation for chronic pain: Systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2017; 51(2):199–213.
- Hölzel BK**, Carmody J, Vangel M, Congleton C, Yerramsetti SM, Gard T, et al. Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density”. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2011; 191(1):36–43.
- Hosang GM**, Uher R, Keers R, Cohen-Woods S, Craig I, Korszun A, et al. Stressful life events and the brain-derived neurotrophic factor gene in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010; 125(1–3):345–9.
- Houenou J**, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, Wessa M. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord*. 2011 Aug;132(3):344-55.
- Inder ML**, Crowe MT, Luty SE, Carter JD, Moor S, Frampton CM, et al. Randomized, controlled trial of Interpersonal and Social Rhythm Therapy for young people with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015 Mar; 17(2):128-38.
- Inder ML**, Crowe MT, Moor S, Carter JD, Luty SE, Frampton CM, et al. Three-year follow-up after psychotherapy for young people with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018; 20(5):441–7.
- Ives-Deliperi VL**, Howells F, Stein DJ, Meintjes EM, Horn N. The effects of mindfulness-based cognitive therapy in patients with bipolar disorder: a controlled functional MRI investigation. *J Affect Disord*. 2013 Sep 25; 150(3):1152-7.

- Jensen CG**, Vangkilde S, Frokjaer V, Hasselbalch SG. Mindfulness training affects attention-orientation and attentional effort?'. *Journal of experimental psychology General*. 2011; 141(1):106–123.
- Jiménez E**, Bonnín C del M, Solé B, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Torrent C, et al. Spanish validation of the Barcelona TEMPS-A questionnaire in patients with bipolar disorder and general population. *J Affect Disord*. 2019; 249:199–207.
- Joas E**, Bäckman K, Karanti A, Sparding T, Colom F, Pålsson E, et al. Psychoeducation for bipolar disorder and risk of recurrence and hospitalization – a within-individual analysis using registry data. *Psychol Med*. 2020; 50(6):1043–9.
- Jones SH**, Smith G, Mulligan LD, Lobban F, Law H, Dunn G, et al. Recovery-focused cognitive-behavioural therapy for recent-onset bipolar disorder: randomised controlled pilot trial. *Br J Psychiatry*. 2015 Jan; 206(1):58–66.
- Kabat-Zinn J**. *Algunas Reflexiones sobre el origen de MBSR, los Medios Hábiles y el Problema con los Mapas*’. *Contemporary Buddhism*. 2011; 12:1.
- Kabat-Zinn J**. *Full Catastrophe Living*. New York, NY: Delacorte Press; 1990.
- Kabat-Zinn J**. *Wherever You Go, There You Are: Mindfulness Meditation in Everyday Life*. New York: Hyperion Books; 1994.
- Kanady JC**, Soehner AM, Klein AB, Harvey AG. The association between insomnia-related sleep disruptions and cognitive dysfunction during the inter-episode phase of bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2017; 88:80–8.
- Kapczinski F**, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008; 32(4):675–92.
- Kauer-Sant’Anna M**, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Li Y. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early vs. Late-stage bipolar disorders *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2009; 12:447–458.
- Khoury B**, Lecomte T, Fortin G, Masse M, Therien P, Bouchard V, et al. Mindfulness-based therapy: A comprehensive meta-analysis?’. *Clinical Psychology Review*. 2013; 33:763–771.
- Kiesepä T**, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lönnqvist J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(10):1814–21.
- Kim J**, Cho H, Kim J, Kim A, Kang Y, Kang W, et al. Changes in cortical thickness and volume of cerebellar subregions in patients with bipolar disorders. *J Affect Disord*. 2020; 271:74–80.
- Kohler S**, Marlinge E. Cognitive aging of bipolar patients. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. English doi. 2019; 10:1684.
- Kral TRA**, Schuyler BS, Mumford JA, Rosenkranz MA, Lutz A, Davidson RJ. Impact of short- and long-term mindfulness meditation training on amygdala reactivity to emotional stimuli. *Neuroimage*. 2018; 181:301–13.
- Kupferschmidt DA**, Zakzanis KK. Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder: quantitative evidence from the neuroimaging literature. *Psychiatry Res*. 2011 Aug 30;193(2):71–9.
- Kurita M**, Nishino S, Numata Y, Okubo Y, Sato T. The noradrenaline metabolite MHPG is a candidate biomarker from the manic to the remission state in bipolar disorder I: A clinical naturalistic study. *PLoS One*. 2014; 9(6):e100634.

- Kurita M.** Noradrenaline plays a critical role in the switch to a manic episode and treatment of a depressive episode. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:2373–80.
- Lahera G,** Bayón C, Fe Bravo-Ortiz M, Rodríguez-Vega B, Barbeito S, Sáenz M, et al. Mindfulness-based cognitive therapy versus psychoeducational intervention in bipolar outpatients with sub-threshold depressive symptoms: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry.* 2014 Aug 15;14:215.
- Lai JS,** Hiles S, Bisquera A. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(1).
- Lam DH,** Hayward P, Watkins ER, Wright K, Sham P. Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years. *Am J Psychiatry.* 2005 Feb; 162(2):324-9.
- Lam DH,** Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N, et al. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Feb; 60(2):145-52.
- Lee RS,** Redoblado-Hodge MA, Naismith SL, Hermens DF, Porter MA, Hickie IB. Cognitive remediation improves memory and psychosocial functioning in first-episode psychiatric out-patients. *Psychological medicine.* 2013; 43(6).
- Lejuez CW,** Hopko DR, Acierno R, Daughters SB, Pagoto SL. Ten year revision of the brief behavioral activation treatment for depression: Revised treatment manual. *Behav Modif.* 2011; 35(2):111–61.
- Levin JB,** Krivenko A, Howland M, Schlachet R, Sajatovic M. Medication adherence in patients with bipolar disorder: A comprehensive review. *CNS Drugs.* 2016; 30(9):819–35.
- Lewandowski KE,** Sperry SH, Cohen BM, Norris LA, Fitzmaurice GM, Ongur D. Treatment to enhance cognition in bipolar disorder (TREC-BD): efficacy of a randomized controlled trial of cognitive remediation versus active control. *J Clin Psychiatry.* 1242; 2017; 78.
- Lex C,** Bänzner E, Meyer TD. Does stress play a significant role in bipolar disorder? A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017; 208:298–308.
- Lima F,** Rabelo-da-Ponte FD, Bücker J, Czepielewski L, Hasse-Sousa M, Telesca R, et al. Identifying cognitive subgroups in bipolar disorder: A cluster analysis. *J Affect Disord.* 2019;246:252–61.
- Lin X,** Lu D, Zhu Y, Luo X, Huang Z, Chen W. The effects of cognitive reserve on predicting and moderating the cognitive and psychosocial functioning of patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2020; 260:222–31.
- Liu RT.** Early life stressors and genetic influences on the development of bipolar disorder: The roles of childhood abuse and brain-derived neurotrophic factor. *Child Abuse Negl.* 2010; 34(7):516–22.
- Lobo A,** Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badia X, Baró E; Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad [Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]. *Med Clin (Barc).* 2002 Apr 13; 118(13):493-9.
- López-Jaramillo, C.,** Lopera-Vásquez, J., Gallo, A., Ospina-Duque, J., Bell, V., Torrent, C., et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord.* 2010; 12(5):557-67.

- Lovas DA**, Schuman-Olivier Z. Mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2018; 240:247–61.
- Luders E**, Cherbuin N, Kurth F. Forever Young(er): potential age-defying effects of long-term meditation on gray matter atrophy”. *Front Psychol.* 2015; 5(1551).
- MacDonald L**, Chapman S, Syrett M, Bowskill R, Horne R. Improving medication adherence in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of 30 years of intervention trials”. *J Affect Disord.* 2016; 194:202–221.
- Madigan K**, Egan P, Brennan D, Hill S, Maguire B, Horgan F, et al. A randomised controlled trial of carer-focussed multi-family group psychoeducation in bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 2012 May; 27(4):281-4.
- Magalhães PV**, Dodd S, Nierenberg AA, Berk M. Cumulative morbidity and prognostic staging of illness in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Aust N Z J Psychiatry.* 2012 Nov; 46(11):1058-67.
- Mañas I**. Mindfulness (atención plena): la meditación en psicología clínica”. *Gaceta de Psicología.* 2009; (50):13–29.
- Marske C**, Shah S, Chavira A, Hedberg C, Fullmer R, Clark CJ, et al. Mindfulness-based stress reduction in the management of chronic pain and its comorbid depression. *Journal of Osteopathic Medicine.* 2020; 120(9):575–81.
- Martínez-Arán A**, Vieta E, Colom F, Torrent C, Reinares M, Goikolea JM, et al. Do cognitive complaints in euthymic bipolar patients reflect objective cognitive impairment? *Psychother Psychosom.* 2005; 74(5):295–302.
- Martínez-Arán A**, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(2):262–70.
- Martínez-Arán A**, Vieta E, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 2007 Feb-Mar; 9(1-2):103-13.
- Martínez-Arán A**. Functional remediation for bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2011; 7(1):112–6.
- McIntyre RS**, Calabrese JR. Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Curr Med Res Opin.* 2019; 35(11):1993–2005.
- Meinhard N**, Kessing LV, Vinberg M. The role of estrogen in bipolar disorder, a review. *Nord J Psychiatry.* 2014; 68(2):81–7.
- Mellerup E**, Moller GL, Koefoed. Genetics of complex diseases: variations on a theme”. *Med Hypotheses.* 2012; 78(6):732–734.
- Melo MC**, Daher Ede F, Albuquerque SG, de Bruin VM. Exercise in bipolar patients: A systematic review. *J Affect Disord.* 2016 Jul 1; 198:32-8.
- Merikangas KR**, Jin R, He JP. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental Health survey initiative”. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68(3).
- Messer T**, Lammers G, Muller-Siechender F, Schmidt RF, Latifi S. Substance abuse in patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis”. *Psychiatry Res.* 2017; 253:338–350.

- Meyer TD**, Hautzinger M. Cognitive behaviour therapy and supportive therapy for bipolar disorders: relapse rates for treatment period and 2-year follow-up. *Psychol Med.* 2012 Jul; 42(7):1429-39.
- Meyer TJ**, Miller ML, Metzger RL, Borkovec TD. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther.* 1990; 28(6):487-95.
- Michalak EE**, Murray G, CREST.BD. Development of the QoL.BD: a disorder-specific scale to assess quality of life in bipolar disorder: Development of the QoL.BD. *Bipolar Disord.* 2010; 12(7):727-40.
- Miklowitz DJ** & Goldstein MJ, 2007, *Bipolar Disorder: A family-Focused Treatment Approach*: New York: Guilford Press.
- Miklowitz DJ**, Efthimiou O, Furukawa TA, Scott J, McLaren R, Geddes JR, et al. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: A systematic review and component network meta-analysis: A systematic review and component network meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021; 78(2):141-50.
- Miklowitz DJ**, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder". 2003.
- Miklowitz DJ**, Schneck CD, Walshaw PD, Garrett AS, Singh MK, Sugar CA, et al. Early intervention for youth at high risk for bipolar disorder: A multisite randomized trial of family-focused treatment. *Early Interv Psychiatry.* 2019; 13(2):208-16.
- Miklowitz DJ**, Simoneau TL, George EL. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. 2000.
- Miller IW**, Keitner GI, Ryan CE, Uebelacker LA, Johnson SL, Solomon DA. Family treatment for bipolar disorder: family impairment by treatment interactions. *J Clin Psychiatry.* 2008 May; 69(5):732-40.
- Miller IW**, Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI. Does adjunctive family therapy enhance recovery from bipolar I mood episodes? *J Affect Disord.* 2004 Nov 1; 82(3):431-6.
- Miller S**, Hallmayer J, Wang PW, Hill SJ, Johnson SL, Ketter TA. Brain-derived neurotrophic factor val66met genotype and early life stress effects upon bipolar course. *J Psychiatr Res.* 2013; 47(2):252-8.
- Misiak B**, Stramecki F, Gawęda Ł, Prochwicz K, Sąsiadek MM, Moustafa AA, et al. Interactions between variation in candidate genes and environmental factors in the etiology of schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Mol Neurobiol.* 2018; 55(6):5075-100.
- Miskowiak KW**, Burdick KE, Martinez-Aran A, Bonnin CM, Bowie CR, Carvalho AF, et al. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disord.* 2018 May; 20(3):184-194.
- Miskowiak KW**, Petersen JZ, Ott CV, Knorr U, Kessing LV, Gallagher P, et al. Predictors of the discrepancy between objective and subjective cognition in bipolar disorder: a novel methodology. *Acta Psychiatr Scand.* 2016; 134(6):511-21.
- Moher D**, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010; 340(mar23 1):c869.
- Mora E**, Portella MJ, Forcada I, Vieta E, Mur M. A preliminary longitudinal study on the cognitive and functional outcome of bipolar excellent lithium responders. *Compr Psychiatry.* 2016; 71:25-32.

- Mora E**, Portella MJ, Piñol-Ripoll G, López R, Cuadras D, Forcada I, et al. High BDNF serum levels are associated to good cognitive functioning in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2019 Aug; 60:97-107.
- Morgado C**, Tapia T, Ivanovic-Zuvic F, Antivilo A. Assessment of a version adapted and translated into Spanish of the Quality of Life Bipolar Disorder Questionnaire. *Rev Med Chil*. 2015; 143(2):213–22.
- Morriss R**, Lobban F, Riste L, Davies L, Holland F, Long R, et al. Clinical effectiveness and acceptability of structured group psychoeducation versus optimised unstructured peer support for patients with remitted bipolar disorder (PARADES): a pragmatic, multicentre, observer-blind, randomised controlled superiority trial. *Lancet Psychiatry*. 2016 Nov; 3(11):1029-1038.
- Morton E**, Murray G, Michalak EE, Lam RW, Beaulieu S, Sharma V, et al. Quality of life in bipolar disorder: towards a dynamic understanding. *Psychol Med*. 2018; 48(7):1111–8.
- Müller DJ**, Luca V, Sicard T, King N, Strauss J, Kennedy JL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and rapid-cycling bipolar disorder: family-based association study. *The British Journal of Psychiatry*. 2006; 189:317–323.
- Murray G**, Leitan ND, Thomas N, Michalak EE, Johnson SL, Jones S, et al. Towards recovery-oriented psychosocial interventions for bipolar disorder: Quality of life outcomes, stage-sensitive treatments, and mindfulness mechanisms. *Clin Psychol Rev*. 2017; 52:148–63.
- Naranjo JR**, Schmidt S. Is it me or not me? Modulation of perceptual-motor awareness and visuomotor performance by mindfulness meditation”. *BMC Neuroscience*. 2012; 13(1):88.
- Nikolaus S**, Müller H-W, Hautzel H. Different patterns of dopaminergic and serotonergic dysfunction in manic, depressive and euthymic phases of bipolar disorder. *Nuklearmedizin*. 2017; 56(5):191–200.
- Niu M**, Wang Y, Jia Y, Wang J, Zhong S, Lin J, et al. Common and specific abnormalities in cortical thickness in patients with major depressive and bipolar disorders. *BioMedicine*. 2017; 16:162–71.
- Novick DM**, Swartz HA. Evidence-based psychotherapies for bipolar disorder. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2019; 17(3):238–48.
- Organización Mundial de la Salud**. *Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-II)*, 11.a Ed. 2018 <https://icd.who.int/browsell/1-m/en>
- Ott CV**, Vinberg M, Bowie CR, Christensen EM, Knudsen GM, Kessing LV, et al. Effect of action-based cognitive remediation on cognition and neural activity in bipolar disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018; 19(1):487.
- Parikh SV**, Hawke LD, Velyvis V, Zaretsky A, Beaulieu S, Patelis-Siotis I, et al. Combined treatment: impact of optimal psychotherapy and medication in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015; 17(1):86–96.
- Parsons EM**, Dreyer-Oren SE, Magee JC, Clerkin EM. Evaluating the indirect effects of trait mindfulness facets on state tripartite components through state rumination and state experiential avoidance. *J Nerv Ment Dis*. 2019; 207(6):440–50.
- Patton JH**, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995; 51(6):768–74.
- Penadés R**, Gastó C. El tratamiento de rehabilitación neurocognitiva en la esquizofrenia”. Barcelona: Herder Editorial; 2010.

- Penadés R**, López-Vílchez I, Catalán R, Arias B, González-Rodríguez A, García-Rizo C, et al. BDNF as a marker of response to cognitive remediation in patients with schizophrenia: A randomized and controlled trial. *Schizophr Res*. 2018; 197:458–64.
- Perich T**, Manicavasagar V, Mitchell PB, Ball JR. The association between meditation practice and treatment outcome in Mindfulness-based Cognitive Therapy for bipolar disorder. *Behav Res Ther*. 2013; 51(7):338–43.
- Perlick DA**, Jackson C, Grier S, Huntington B, Aronson A, Luo X, Miklowitz DJ. Randomized trial comparing caregiver-only family-focused treatment to standard health education on the 6-month outcome of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018 Nov; 20(7):622-633.
- Perlick DA**, Miklowitz DJ, Lopez N, Chou J, Calvin C, Adzhiashvili V, et al. Family-focused treatment for caregivers of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010 Sep; 12(6):627-37.
- Perry A**, Tarrier N, Morris R, McCarthy E, Limb K. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment". *BMJ*. 1999; 318(7177):149–153.
- Petersen JZ**, Porter RJ, Miskowiak KW. Clinical characteristics associated with the discrepancy between subjective and objective cognitive impairment in depression. *J Affect Disord*. 2019; 246:763–74.
- Piet J**, Hougaard E. The effect of mindfulness-based cognitive therapy for prevention of relapse in recurrent major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis". *Clinical psychology review*. 2011; 31(6):1032–1040.
- Pomarol-Clotet E**, Alonso-Lana S, Moro N, Sarró S, Bonnin MC, Goikolea JM, et al. Brain functional changes across the different phases of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2015 Feb;206(2):136-44.
- Post RM**, Leverich GS. The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: the need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention. *Dev Psychopathol*. 2006 Autumn; 18(4):1181–211.
- Rea MM**, Tompson MC, Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Hwang S, Mintz J. Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*. 2003 Jun; 71(3):482-92.
- Reinares M**, Bonnín CM, Hidalgo-Mazzei D, Sánchez-Moreno J, Colom F, Vieta E. The role of family interventions in bipolar disorder: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2016; 43:47–57.
- Reinares M**, Colom F, Rosa AR, Bonnín CM, Franco C, Solé B, et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *J Affect Disord*. 2010; 123(1–3):81–6.
- Reinares M**, Colom F, Sánchez-Moreno J, Torrent C, Martínez-Arán A, Comes M, et al. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord*. 2008; 10(4):511–9.
- Reinares M**, González-Pinto A, M. CJ. Manual de psicoeducación para el trabajo con familiares de pacientes con trastorno bipolar. Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2015.
- Reinares M**, Martínez-Arán A, Vieta E. *Psicoterapia en el Trastorno Bipolar: Un abordaje integral*. Editorial Medica Panamericana; 2021.
- Reinares M**, Martínez-Arán A, Vieta E. *Psychotherapy for bipolar disorders: An integrative approach*. Cambridge University Press; 2019.

- Reinares M**, Pacchiarotti I, Solé B, García-Estela A, Rosa AR, Bonnín CM, et al. A prospective longitudinal study searching for predictors of response to group psychoeducation in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2020; 274:1113–21.
- Reinares M**, Papachristou E, Harvey P, Mar Bonnín C, Sánchez-Moreno J, Torrent C, et al. Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disord.* 2013 Jan 10; 144(1-2):65-71.
- Reinares M**, Sánchez-Moreno J, Fountoulakis KN. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when. *J Affect Disord.* 2014; 156:46–55.
- Reinares M**, Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Torrent C, Comes M, et al. Impact of a psychoeducational family intervention on caregivers of stabilized bipolar patients. *Psychother Psychosom.* 2004; 73(5):312–9.
- Reitan R**. Validity of the trailmaking test as a indication of organic brain damage. *Percept Motor Skills.* 1958; 8:271–276.
- Reitan RM**. Trail making test: manual for administration and scoring. Tuscon AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory; 1992.
- Revell ER**, Neill JC, Harte M, Khan Z, Drake RJ. A systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015; 168(1–2):213–22.
- Rey A**. Test de copia de una figura compleja. Manual adaptación española. Ediciones T, editor. Madrid; 1997.
- Romeo B**, Choucha W, Fossati P, Rotge J-Y. Meta-analysis of central and peripheral γ -aminobutyric acid levels in patients with unipolar and bipolar depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2018; 43(1):58–66.
- Rosa AR**, Mercadé C, Sánchez-Moreno J, Solé B, Mar Bonnín CD, Torrent C, et al. Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). *Journal of Affective Disorders.* 2013; 150(1):29–36.
- Rosa AR**, Reinares M, Amann B, Popovic D, Franco C, Comes M. Sixmonth functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program”. *Bipolar Disorders.* 2011; 13:679–686.
- Rosa AR**, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2007; 3(1):5.
- Rosa, A. R.**, González-Ortega, I., González-Pinto, A., Echeburúa, E., Comes, M., Martínez-Àran, A., et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder”. *Acta Psychiatr Scand.* 2012; 125(4).
- Roux P**, Raust A, Cannavo A-S, Aubin V, Aouizerate B, Azorin J-M, et al. Associations between residual depressive symptoms, cognition, and functioning in patients with euthymic bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *Br J Psychiatry.* 2017; 211(6):381–7.
- Rusch HL**, Rosario M, Levison LM, Olivera A, Livingston WS, Wu T, et al. The effect of mindfulness meditation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann N Y Acad Sci.* 2019; 1445(1):5–16.

- Rybakowski JK**, Permoda-Osip A, Skibinska M, Adamski R, Bartkowska-Sniatkowska A. Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressants: are neurotrophins involved?: ketamine infusion and bipolar depression. *Hum Psychopharmacol*. 2013; 28(1):87–90.
- Rybakowski JK**. Factors associated with lithium efficacy in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2014; 22:353–357.
- Saghaei, M. D**. Randomization 2004.
<https://mahmoodsaghaei.tripod.com/Softwares/randalloc.html#Version>.
- Salagre E**, Arango C, Artigas F, Ayuso-Mateos JL, Bernardo M, Castro-Fornieles J, et al. CIBERSAM: Ten years of collaborative translational research in mental disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2019 Jan-Mar; 12(1):1-8.
- Samalin L**, Boyer L, Murru A, Pacchiarotti I, Reinares M, Bonnín CM, et al. Residual depressive symptoms, sleep disturbance and perceived cognitive impairment as determinants of functioning in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2017; 210:280–6.
- Sanchez-Garcia M**, Extremera N, Fernandez-Berrocal P. The factor structure and psychometric properties of the Spanish version of the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test. *Psychol Assess*. 2016; 28(11):1404–15.
- Sanchez-Moreno J**, Bonnín C, González-Pinto A, Amann BL, Solé B, Balanzá-Martínez V, et al. Do patients with bipolar disorder and subsyndromal symptoms benefit from functional remediation? A 12-month follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017a; 27(4):350–9.
- Sanchez-Moreno J**, Bonnín CM, González-Pinto A, Amann BL, Solé B, Balanzá-Martínez V, et al. Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Aug; 138(2):145-154.
- Sanchez-Moreno J**, Martínez-Aran A, Vieta E. Treatment of functional impairment in patients with bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2017b; 19(1):3.
- Sarmento SM de S**, Bittencourt L, de Mendonça Filho EJ, Abreu N, Tavares de Lacerda AL, Miranda-Scippa Â. Neurocognitive impairment in bipolar disorder and associated factors: Using population-based norms and a strict criterion for impairment definition. *Cogn Behav Neurol*. 2020; 33(2):103–12.
- Schutte NS**, Malouff JM. A meta-analytic review of the effects of mindfulness meditation on telomerase activity. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 42:45–8.
- Scott J**, Colom F, Popova E. Longterm mental Health resource utilization and cost of care following group psychoeducation or unstructured group support for bipolar disorders: a cost-benefit analysis. 2009.
- Scott J**, Paykel E, Morriss R, Bentall R, Kinderman P, Johnson T, et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2006; 188(4):313–20.
- Segal ZV**, Williams JMG, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: A new approach to preventing relapse. New York, NY: Guilford Publications; 2001.
- Serra G**, Koukopoulos A, De Chiara L, Koukopoulos AE, Sani G, Tondo L, et al. Early clinical predictors and correlates of long-term morbidity in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2017; 43:35–43.
- Simon GE**, Ludman EJ, Bauer MS, Unützer J, Operskalski B. Long-term effectiveness and cost of a systematic care program for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(5):500–8.
- Simón V**. Mindfulness y psicología: presente y futuro”. *Información psicológica*. 2010; (100):162–170.

- Solé B**, Bonnin CM, Jiménez E, Torrent C, Torres I, Varo C, et al. Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. *Acta Psychiatr Scand*. 2018; 137(6):516–27.
- Solé B**, Bonnin CM, Mayoral M, Amann BL, Torres I, González-Pinto A, et al. Functional remediation for patients with bipolar II disorder: improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25(2):257–64.
- Solé B**, Bonnín CM, Radua J, Montejo L, Hogg B, Jimenez E, et al. Long-term outcome predictors after functional remediation in patients with bipolar disorder. *Psychol Med*. 2020; 1–9.
- Solé B**, Jiménez E, Torrent C, Del Mar Bonnin C, Torres I, Reinares M, et al. Cognitive variability in bipolar II disorder: who is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disord*. 2016 May; 18(3):288–99.
- Solé B**, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Bonnin C del M, Torres I, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: Treatment and prevention strategies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017; 20(8):670–80.
- Solé B**, Vieta E. What else is needed for a full functional recovery in bipolar disorder? *Bipolar Disord*. 2020; 22(4):411–2.
- Soler J**, Tejedor R, Feliu-Soler A, Pascual JC, Cebolla A, Soriano J, et al. Psychometric proprieties of Spanish version of Mindful Attention Awareness Scale (MAAS). *Actas Esp Psiquiatr*. 2012; 40(1):19–26.
- Song J**, Bergen SE, Kuja-Halkola R, Larsson H, Landén M, Lichtenstein P. Bipolar disorder and its relation to major psychiatric disorders: a family-based study in the Swedish population. *Bipolar Disord*. 2015; 17(2):184–93.
- Sparding T**, Silander K, Pålsson E, Östlind J, Ekman CJ, Sellgren CM, et al. Classification of cognitive performance in bipolar disorder. *Cogn Neuropsychiatry*. 2017; 22(5):407–21.
- Spoorthy MS**, Chakrabarti S, Grover S. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: An overview of trends in research. *World J Psychiatry*. 2019; 9(1):7–29.
- Stefana A**, Youngstrom EA, Chen J, Hinshaw S, Maxwell V, Michalak E, et al. The COVID-19 pandemic is a crisis and opportunity for bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2020; 22(6):641–643.
- Stern Y**. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009; 47(10):2015–28.
- Strakowski SM**, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model: Functional neuroanatomy of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012; 14(4):313–25.
- Strauss C**, Cavanagh K, Oliver A, Pettman D. Mindfulness-based interventions for people diagnosed with a current episode of an anxiety or depressive disorder: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2014; 9(4):e96110.
- Strauss J**, Barr CL, George CJ, Devlin B, Vetró A, Kiss E, et al. Brain-derived neurotrophic factor variants are associated with childhood-onset mood disorder: confirmation in a Hungarian sample. *Mol Psychiatry*. 2005; 10(9):861–7.
- Swartz HA**, Rucci P, Thase ME, Wallace M, Carretta E, Celedonia KL, et al. Psychotherapy alone and combined with medication as treatments for bipolar II depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2017;79(2):7–15.

- Sylvia LG**, Friedman ES, Kocsis JH. Association of exercise with quality of life and mood symptoms in a comparative effectiveness study of bipolar disorder". *J Affect Disord.* 2013; 151(2):722–727.
- Tabarés-Seisdedos R**, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord.* 2008 Aug; 109(3):286-99.
- Torrent C**, Bonnin C del M, Martínez-Arán A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry.* 2013;170(8):852–9.
- Torrent C**, Martínez-Arán A, Bonnin C del M, Reinares M, Daban C, Solé B, et al. Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73(07):e899–905.
- Torrent C**, Martínez-Arán A, Daban C, Amann B, Balanzá-Martínez V, del Mar Bonnín C, et al. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry.* 2011; 52(6):613–22.
- Tsapekos D**, Seccomandi B, Mantingh T, Cella M, Wykes T, Young AH. Cognitive enhancement interventions for people with bipolar disorder: A systematic review of methodological quality, treatment approaches, and outcomes. *Bipolar Disorders.* 2020; 22(3):216–230.
- Vallejo MA**. Mindfulness". *Papeles del Psicólogo.* 2006; 27(2):92–99.
- Van der Voort TYG**, van Meijel B, Goossens PJJ, Hoogendoorn AW, Draisma S, Beekman A, et al. Collaborative care for patients with bipolar disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2015; 206(5):393–400.
- Vancamfort D**, Firth J, Schuch FB. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis". *World Psychiatry.* 2017; 16(3):308–315.
- Varo C**, Jiménez E, Solé B, Bonnín CM, Torrent C, Lahera G, et al.. Social cognition in bipolar disorder: the role of sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables in emotional intelligence. *Acta Psychiatr Scand.* 2019 Apr; 139(4):369-380.
- Varo C**, Jimenez E, Solé B, Bonnín CM, Torrent C, Valls E, et al. Social cognition in bipolar disorder: Focus on emotional intelligence. *J Affect Disord.* 2017; 217:210–7.
- Vieta E**, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers.* 2018a; 4(1):18008.
- Vieta E**, Langosch JM, Figueira ML, Souery D, Blasco-Colmenares E, Medina E, et al. Clinical management and burden of bipolar disorder: Results from a multinational longitudinal study (WAVE-BD). *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2013a; 16(8):1719–1732.
- Vieta E**, Pérez V, Arango C. Psychiatry in the aftermath of COVID-19. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental.* 2020; 13(2):105–110.
- Vieta E**, Popovic D, Rosa AR, Solé B, Grande I, Frey BN, et al. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 2013b; 28:21–29.
- Vieta E**, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M, et al. Early intervention in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2018b; 175:411–426.

- Vieta E**, Torrent C, Martinez-Aran A. Functional remediation for bipolar disorder [Internet]. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/cbo9781107415867>.
- Vieta E**. Bipolar units and programmes: are they really needed? *World Psychiatry*. 2011a; 10(2):152.
- Vieta E**. Terciarismo en psiquiatría: el Programa de Trastornos Bipolares del Clínic de Barcelona. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2011b; 4(1):1–4.
- Vinogradov S**, Fisher M, Holland C, Shelly W, Wolkowitz O, Mellon SH. Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia? *Biol. Psychiatry*. 2009; 66:549–553.
- Volkert J**, Kopf J, Kazmaier J, Glaser F, Zierhut KC, Schiele MA, et al. Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25(2):192–202.
- Vos T**, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380(9859):2163–96.
- Wang Y-Y**, Li X-H, Zheng W, Xu Z-Y, Ng CH, Ungvari GS, et al. Mindfulness-based interventions for major depressive disorder: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2018; 229:429–36.
- Wang Y-Y**, Wang F, Zheng W, Zhang L, Ng CH, Ungvari GS, et al. Mindfulness-based interventions for insomnia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Behav Sleep Med*. 2020; 18(1):1–9.
- Weber B**, Sala L, Gex-Fabry M, Docteur A, Gorwood P, Cordera P, et al. Self-reported long-term benefits of mindfulness-based cognitive therapy in patients with bipolar disorder. *J Altern Complement Med*. 2017; 23(7):534–40.
- Wechsler D**. Wechsler adult intelligence scale-third edition administration and scoring manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.
- Weinstock LM**, Melvin C, Munroe MK, Miller IW. Adjunctive behavioral activation for the treatment of bipolar depression: A proof of concept trial. *J Psychiatr Pract*. 2016; 22(2):149–58.
- Wesseloo R**, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJ, Kushner SA, Bergink V. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016 Feb 1; 173(2):117-27.
- Wiener CD**, Molina ML, Moreira FP, Passos MB, Jansen K, Silva RA, et al. Brief psychoeducation for bipolar disorder: evaluation of trophic factors serum levels in young adults. *Psychiatry Res*. 2017; 257:367–371.
- Williams JM**, Alatiq Y, Crane C, Barnhofer T, Fennell MJ, Duggan DS, et al. Mindfulness-based Cognitive Therapy (MBCT) in bipolar disorder: preliminary evaluation of immediate effects on between-episode functioning. *J Affect Disord*. 2008 Apr; 107(1-3):275-9.
- Wise T**, Radua J, Via E, Cardoner N, Abe O, Adams TM, et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2017; 22(10):1455–63.
- Wollenhaupt-Aguiar B**, Kapczinski F, Pfaffenseller B. Biological pathways associated with neuroprogression in bipolar disorder. *Brain Sci*. 2021; 11(2):228.

- World Health Organization.** Promoting mental health: Concepts, emerging evidence, practice. WHO. 2004
- Wykes T,** Reeder C, Landau S, Everitt B, Knapp M, Patel A, et al. Cognitive remediation therapy in schizophrenia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2007 May; 190:421-7.
- Wykes T,** Spaulding WD. Thinking about the future cognitive remediation therapy--what works and could we do better? *Schizophr Bull.* 2011 Sep; 37 Suppl 2(Suppl 2):S80-90.
- Xuan R,** Li X, Qiao Y, Guo Q, Liu X, Deng W, et al. Mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research.* 2020; 290:113116.
- Yatham LN,** Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018; 20(2):97–170.
- Young RC,** Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry.* 1978; 133(5):429–435.
- Zaretsky A,** Lancee W, Miller C, Harris A, Parikh SV. Is cognitive-behavioural therapy more effective than psychoeducation in bipolar disorder? *Can J Psychiatry.* 2008 Jul; 53(7):441-8.
- Zou L,** Yeung A, Quan X, Boyden S, Wang H. A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based (baduanjin) exercise for alleviating musculoskeletal pain and improving sleep quality in people with chronic diseases. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15(2):206.