



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL INTERNACIONAL

Predictores de funcionamiento clínico en pacientes bipolares eutímicos

“Predictors of Clinical Functioning in Euthymic Patients with Bipolar Disorder”

Facultad de Medicina y Odontología (Departamento de Medicina)

Programa de doctorado 3139 Medicina

Línea Investigación: Psiquiatría

Doctorando: Yolanda Cañada Pérez

Directoras de tesis: Pilar Sierra San Miguel y Ana García Blanco

Valencia, mayo 2025

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: SIERRA SAN MIGUEL, PILAR N.I.F. 17733517B, Departamento/Instituto: Departamento de Medicina Centro: Facultad de Medicina y Odontología (Universitat de València)

2.- Apellidos y nombre: GARCÍA BLANCO ANA N.I.F. 47082656T, Departamento/Instituto: Departamento de Psiquiatría y Psicología Clínica, Centro: Hospital Universitario y Politécnico la Fe (Valencia).

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre: SIERRA SAN MIGUEL, PILAR.N.I.F. 17733517B, Departamento/Instituto: Departamento de Medicina Centro: Facultad de Medicina y Odontología (Universitat de València)

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: **“Predictores de funcionamiento clínico en pacientes bipolares eutímicos”**

de D/Dña. YOLANDA CAÑADA PÉREZ,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe FAVORABLE para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 21 de mayo de 2025

SIERRA SAN MIGUEL
MIGUEL
MARIA PILAR
- 17733517B
Firmado digitalmente por SIERRA SAN MIGUEL MARIA PILAR - 17733517B
Fecha: 2025.05.23 19:26:09 +02'00'

Fdo.: PILAR SIERRA SAN MIGUEL

Director/a

ANA CRISTINA
GARCIA
BLANCO
Firmado digitalmente por ANA CRISTINA GARCIA|BLANCO
Fecha: 2025.05.26 09:51:04 +02'00'

Fdo.: ANA GARCÍA BLANCO

Director/a

SIERRA SAN MIGUEL
MIGUEL
MARIA
PILAR -
17733517B
Firmado digitalmente por SIERRA SAN MIGUEL MARIA PILAR - 17733517B
Fecha: 2025.05.23 19:26:24 +02'00'

Fdo.: PILAR SIERRA SAN MIGUEL

Tutor/a

ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Agradecimientos

A mis directoras de tesis,

Gracias a Pilar Sierra por su dedicación, su generosidad, sus enseñanzas y su apoyo incondicional a lo largo de todos estos años. Gracias por inculcarme el amor y profesionalidad con la que tratas a tus pacientes y la ilusión con la que te embarcas en cada proyecto. Sin ti, esta tesis doctoral y todos los proyectos que tenemos en marcha no hubieran sido posibles.

Gracias a Ana García Blanco por iniciarme en el mundo de la investigación clínica, por enseñarme el valor de la constancia y servir como guía a lo largo de todo el proceso.

A todos mis compañeros del Servicio de Psiquiatría y Psicología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, gracias por la ayuda, el aprendizaje y lo compartido a lo largo de estos años.

Gracias especiales a Lorenzo Livianos, la primera persona que me introdujo en la psiquiatría con los brazos abiertos. Gracias por acogerme como alumna interna, por tu dirección del TFG y por convencerme de que me quedara en Valencia a hacer la residencia.

Gracias Alberto Domínguez por creer en mí, por tu apoyo desde el primer día y por demostrarme que la vocación a la profesión puede durar muchos años.

Gracias al equipo de la Unidad de Trastornos Bipolares y Afectivos Refractarios por el trabajo en equipo, las enseñanzas y la pasión por la psiquiatría. Pilar, Ana y Josep, gracias por el día a día.

A todos los pacientes que participaron en los estudios, sin ellos la investigación no tendría sentido.

A mis amigos,

Gracias a los puntuales por quererme como soy, por acompañarme en mis momentos más impertinentes y por estar ahí siempre en las buenas y en las malas. Esta tesis también tiene mucho de vosotros.

A mi familia,

Gracias Mamá por inculcarme con amor desde pequeña la importancia de la curiosidad y de la superación y el esfuerzo para conseguir mis metas.

Gracias Papá por enseñarme con ejemplo el valor del trabajo bien hecho y por apoyarme con cariño siempre y sin excepción en todos los proyectos de mi vida.

Todo lo que soy es gracias a vosotros.

Gracias Anabel por ser mi mejor amiga, mi cómplice y mi más fiel escudera. Te admiro por tu valentía, tu inteligencia y tu capacidad para convertir los momentos buenos en especiales y los malos en regulares.

Gracias abuela por ser mi modelo a seguir y enseñarme lo realmente importante de la vida.

A Pablo, mi compañero de vida. Gracias por caminar delante y mostrarme el camino, pero siempre tenderme la mano. Gracias por estar a mi lado siempre y cuidar con esmero lo que tenemos. Te quiero.

Índice de contenidos

Abstract	14
Resumen	39
Introducción	47
1 Sobre el Trastorno Bipolar: breve introducción	48
1.1 Definición y epidemiología.....	48
1.2 Etiopatogenia	49
1.3 Diagnóstico: tipos de episodios afectivos	50
1.4 Tipos de trastorno bipolar	52
1.4.1 <i>Otras formas de TB: el espectro bipolar</i>	53
1.5 Tratamiento del trastorno bipolar.....	54
1.5.1 <i>Tratamiento farmacológico y neuromodulación</i>	54
1.5.2 <i>Tratamiento psicoterapéutico y social</i>	56
1.6 Pronóstico del trastorno bipolar: estadiaje, importancia del funcionamiento	57
2 Funcionamiento psicosocial en el trastorno bipolar	59
2.1 Concepto de funcionamiento psicosocial y generalidades en el TB.....	59
2.2 Evaluación del funcionamiento psicosocial en pacientes con TB	60
2.3 Funcionamiento psicosocial: importancia de la eutimia	66
2.4 Determinantes del funcionamiento psicosocial en pacientes con eutimia.....	67
2.4.1 <i>Determinantes sociodemográficos</i>	68
2.4.2 <i>Determinantes clínicos</i>	69
2.4.3 <i>Tratamiento farmacológico y funcionamiento</i>	71
2.4.4 <i>Factores dependientes del entorno: soporte familiar, pareja y tratamiento</i>	72
2.5 Funcionamiento sexual y TB	75
2.5.1 <i>Definición y características del funcionamiento sexual en el TB</i>	75
2.5.2 <i>Funcionamiento sexual y tratamientos farmacológicos</i>	76
2.5.3 <i>Determinantes del funcionamiento sexual en TB</i>	76
2.6 Temperamentos afectivos y funcionamiento psicosocial en el TB.....	77
2.6.1 <i>Definición y características principales</i>	77
2.6.2 <i>Impacto en el funcionamiento</i>	79
2.7 Funcionamiento cognitivo y TB	82
2.7.1 <i>Introducción</i>	82
2.7.2 <i>Funcionamiento cognitivo y fármacos: benzodiazepinas e impacto sobre la cognición</i>	83
2.7.3 <i>Funcionamiento ejecutivo y nuevas formas de medir el funcionamiento diario en el TB</i>	85
Justificación y objetivos	88
Metodología y Resultados	92
1 Revisión sistemática: “Sexual dysfunction in Bipolar Disorder”	93
1.1 Metodología	93
1.1.1 <i>Revisión de la literatura</i>	93
1.1.2 <i>Proceso de selección de estudios</i>	94
1.1.3 <i>Criterios de inclusión/exclusión</i>	94
1.1.4 <i>Extracción de datos</i>	96
1.1.5 <i>Riesgo de sesgo</i>	96
1.1.6 <i>Diagrama de flujo en la selección de estudios</i>	98
1.2 Resultados	99
1.2.1 <i>Diseño de los estudios</i>	99
1.2.2 <i>Prevalencia de disfunción sexual y dominios afectados</i>	99
1.2.3 <i>Instrumentos de medida utilizados</i>	100

1.2.4	<i>Comparación con controles sanos y otros diagnósticos</i>	101
1.2.5	<i>Influencia del sexo en el funcionamiento sexual</i>	101
1.2.6	<i>Influencia del estado afectivo</i>	102
1.2.7	<i>Influencia del tratamiento farmacológico</i>	102
1.2.8	<i>Impacto sobre el funcionamiento, insatisfacción y pareja</i>	104
1.2.9	<i>Evaluación de los sesgos</i>	114
2	Artículo 1: “Affective temperaments and sexual functioning in euthymic patients with bipolar disorder”	118
2.1	Metodología	118
2.1.1	<i>Diseño del estudio y participantes</i>	118
2.1.2	<i>Evaluación del funcionamiento sexual y el temperamento</i>	119
2.1.3	<i>Calidad de vida</i>	120
2.1.4	<i>Variables clínicas</i>	120
2.1.5	<i>Procedimiento</i>	120
2.1.6	<i>Análisis estadístico</i>	122
2.2	Resultados	124
2.2.1	<i>Descripción de la muestra</i>	124
2.2.2	<i>Determinantes del funcionamiento sexual</i>	126
2.2.3	<i>Análisis de efectos marginales en relación con el sexo</i>	128
2.2.4	<i>Funcionamiento sexual y calidad de vida</i>	130
3	Póster: “Biological determinants of functioning in euthymic patients with Bipolar Disorder: A multicentric 3-year cohort study”	131
3.1	Metodología	131
3.1.1	<i>Diseño del estudio y participantes</i>	131
3.1.2	<i>Variables e instrumentos de medida</i>	131
3.1.3	<i>Tamaño muestral y esquema evaluación</i>	133
3.1.4	<i>Análisis estadístico</i>	133
3.2	Resultados	135
3.2.1	<i>Estadísticos descriptivos y determinantes biológicos de cambio</i>	135
3.2.2	<i>Análisis de clústeres en funcionamiento a los T3</i>	138
3.2.3	<i>Influencia de las variables basales en el funcionamiento a los 3 años</i>	139
3.2.4	<i>Influencia del cambio de las variables en el cambio de funcionamiento</i>	140
4	Artículo 2: “The effect of concomitant benzodiazepine use on neurocognition in stable, long-term patients with bipolar disorder”	141
4.1	Metodología	141
4.1.1	<i>Diseño</i>	141
4.1.2	<i>Participantes</i>	141
4.1.3	<i>Materiales</i>	144
4.1.4	<i>Procedimiento</i>	144
4.1.5	<i>Análisis estadístico de los datos</i>	145
4.2	Resultados	146
4.2.1	<i>Resultados generales</i>	148
4.2.2	<i>Comparaciones entre grupos</i>	149
4.2.3	<i>Asociación entre dosis equivalentes de diazepam y rendimiento neurocognitivo</i>	151
5	Artículo 3: “Characterization and assessment of executive functions through a virtual cooking task in euthymic patients with bipolar disorder”	152
5.1	Metodología	152
5.1.1	<i>Diseño</i>	152
5.1.2	<i>Participantes</i>	152
5.1.3	<i>Medidas</i>	154
5.1.4	<i>Funcionamiento psicosocial</i>	157
5.1.5	<i>Procedimiento</i>	158
5.1.6	<i>Análisis estadístico</i>	159
5.2	Resultados	160
5.2.1	<i>Descripción de la muestra</i>	160

5.2.2	<i>Validez concurrente</i>	161
5.2.3	<i>Validez ecológica</i>	162
5.2.4	<i>Diferencias entre grupos en CST y VCT</i>	162
5.2.5	<i>Influencia de CST y VCT en el funcionamiento psicosocial en BD</i>	163
5.2.6	<i>Información adicional</i>	164
Publicaciones		165
Informe Publicaciones derivadas de la Tesis Doctoral		166
Discusión		215
1	Sobre la influencia del funcionamiento sexual en el TB durante la eutimia	217
1.1	Disfunción sexual y trastorno bipolar: hallazgos de la revisión sistemática	217
1.1.1	<i>Fortalezas</i>	217
1.1.2	<i>Limitaciones</i>	219
1.2	Temperamento afectivo y funcionamiento sexual	220
1.2.1	<i>Fortalezas</i>	222
1.2.2	<i>Limitaciones</i>	222
1.3	Funcionamiento sexual y otros determinantes biológicos a largo plazo.....	223
1.3.1	<i>Fortalezas</i>	225
1.3.2	<i>Limitaciones</i>	225
1.4	Funcionamiento sexual y trastorno bipolar: implicaciones futuras	226
2	Sobre la influencia del funcionamiento cognitivo en el TB durante la eutimia	227
2.1	Benzodiazepinas y funcionamiento cognitivo	227
2.1.1	<i>Fortalezas</i>	228
2.1.2	<i>Limitaciones</i>	229
2.2	Funcionamiento ejecutivo y nuevas formas de evaluación: realidad virtual	229
2.2.1	<i>Fortalezas</i>	230
2.2.2	<i>Limitaciones</i>	231
2.3	Funcionamiento cognitivo y trastorno bipolar: implicaciones futuras	231
Conclusions		233
Conclusiones		236
Anexos		239
Bibliografía		247

Lista de símbolos, abreviaturas y siglas

Abreviaturas

- **AD:** Antidepresivos.
- **ANOVA:** Análisis de Varianza (por sus siglas en inglés Analysis of Variance).
- **APS:** Antipsicóticos.
- **ASEX:** Escala de Experiencia Sexual de Arizona (por sus siglas en inglés Arizona Sexual Experience Scale).
- **BD:** Trastorno bipolar (por sus siglas en inglés Bipolar Disorder).
- **BMI:** Índice de Masa Corporal (por sus siglas en inglés Body Mass Index).
- **BR:** Porcentaje medio de ingredientes quemados (por sus siglas en inglés Buring Ratio).
- **BZD:** Benzodiazepinas.
- **CGI-BP:** Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar (por sus siglas en inglés Clinical Global Impression for Bipolar Disorder).
- **CIE-11:** Clasificación Internacional de Enfermedades, 11^a edición.
- **COE:** Eficiencia en el orden de cocinado (por sus siglas en inglés Cooking Order Efficiency).
- **CR:** Porcentaje promedio de ingredientes enfriados (por sus siglas en inglés Cooling Ratio).
- **CSFQ-14:** Cuestionario de Funcionamiento Sexual de 14 ítems (por sus siglas en inglés Changes in Sexual Functioning Questionnaire – 14 items).
- **CST:** Tareas estándar computarizadas (por sus siglas en inglés Computerized Standard Tasks).
- **DA:** Precisión en los condimentos (por sus siglas en inglés Dressing Accuracy).
- **DL:** Latencia de respuesta ante los condimentos (por sus siglas en inglés Dressing Latency).
- **DOT:** Tarea de Detección de Punto (por sus siglas en inglés Dot Probe Task).
- **DS:** Disfunción sexual.
- **DSM-5-TR:** Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Quinta Edición, Texto Revisado (por sus siglas en inglés Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision).
- **DSM-IV-TR:** Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta Edición, Texto Revisado (por sus siglas en inglés Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision).
- **ED:** Disfunción eréctil (por sus siglas en inglés Erectile Dysfunction).
- **EMT:** Estimulación magnética transcraneal.
- **F:** Mujer (por sus siglas en inglés Female).
- **FAB:** Batería de Evaluación Frontal (por sus siglas en inglés Frontal Assessment Battery).
- **FAST:** Escala de Evaluación de la Discapacidad Funcional en el Trastorno Bipolar (por sus siglas en inglés Functioning Assessment Short Test).

- **FSFI**: Índice de Función Sexual Femenina (por sus siglas en inglés Female Sexual Function Index).
- **GRISS**: Inventario de Golombok Rust de Satisfacción Sexual (por sus siglas en inglés Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction).
- **GWAS**: Estudios de Asociación del Genoma Completo (por sus siglas en inglés Genome-Wide Association Studies).
- **HDRS**: Escala de Calificación de Hamilton para la Depresión (por sus siglas en inglés Hamilton Depression Rating Scale).
- **HR**: Razón de riesgo (por sus siglas en inglés Hazard Ratio).
- **IC**: Intervalo de confianza.
- **IIEF-15**: Índice Internacional de Función Eréctil (por sus siglas en inglés International Index of Erectile Function – 15 items).
- **IMC**: Índice de masa corporal.
- **ISRS**: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
- **ITC-SOPI**: Inventario de presencia (por sus siglas en inglés ITC Sense of Presence Inventory).
- **MC**: Componente mental del cuestionario SF-36 (por sus siglas en inglés Mental Component).
- **MDD**: Depresión mayor (por sus siglas en inglés Major Depressive Disorder).
- **MANCOVA**: Análisis Multivariado de Covarianza (por sus siglas en inglés Multivariate Analysis of Covariance).
- **Mg**: miligramos.
- **MMSE**: Mini-Examen del Estado Mental (por sus siglas en inglés Mini-Mental State Examination).
- **NIH**: Institutos Nacionales de Salud en Estados Unidos, principal organismo de investigación (por sus siglas en inglés National Institutes of Health).
- **OMS**: Organización Mundial de la Salud.
- **OR**: Razón de Odds (por sus siglas en inglés Odds Ratio).
- **OSQ**: Cuestionario de Síntomas del Insomnio (por sus siglas en inglés Oviedo Sleep Questionnaire).
- **PC**: Componente físico del cuestionario SF-36 (por sus siglas en inglés Physical Component).
- **PRISMA**: Elementos Preferidos de Reporte para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (por sus siglas en inglés Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).
- **RCFT**: Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (por sus siglas en inglés Rey-Osterrieth Complex Figure Test).
- **RV**: Realidad Virtual.
- **SCID**: Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del DSM (por sus siglas en inglés Structured Clinical Interview for DSM).
- **SCIP**: Batería Breve de Evaluación Cognitiva en Psiquiatría (por sus siglas en inglés Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry).
- **SCL-90-R**: Lista de Síntomas Revisada 90 (por sus siglas en inglés Symptom Checklist-90-Revised).
- **SD**: Disfunción sexual (por sus siglas en inglés Sexual Dysfunction).
- **SE**: Efectos secundarios sexuales (por sus siglas en inglés Sexual Adverse Effects).

- **SF-36:** Encuesta de Salud SF-36 (por sus siglas en inglés Short Form-36 Health Survey).
- **SPSS:** Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (por sus siglas en inglés Statistical Package for the Social Sciences).
- **SSRIs:** Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (por sus siglas en inglés Selective Serotonin Reuptake Inhibitors).
- **SZ:** Esquizofrenia.
- **SZA:** Trastorno esquizoafectivo.
- **T0:** Tiempo basal de evaluación.
- **T3:** Tiempo de evaluación a los 3 años de seguimiento.
- **TB:** Trastorno bipolar.
- **TCT:** Tiempo de cocinado de la tarea (por sus siglas en inglés Task Cooking Time).
- **TDAA:** Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.
- **TEC:** Terapia electroconvulsiva.
- **TEMPS-A:** Cuestionario de Evaluación del Temperamento Afectivo (por sus siglas en inglés Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego – Autoquestionnaire).
- **TMT-A:** Prueba de Trazado Parte A (por sus siglas en inglés Trail Making Test – Part A).
- **TMT-B:** Prueba de Trazado Parte B (por sus siglas en inglés Trail Making Test – Part B).
- **TOH-4:** Torre de Hanoi, versión de 4 discos (por sus siglas en inglés Tower of Hanoi – 4 Disks).
- **TOL:** Torre de Londres (por sus siglas en inglés Tower of London).
- **TSE:** Eficiencia en la disposición de la mesa (por sus siglas en inglés Table Setting Efficiency).
- **TT:** Tiempo total de cocinado (por sus siglas en inglés Total Time).
- **VCT:** Tarea de cocina virtual (por sus siglas en inglés Virtual Cooking Task).
- **WAIS-III:** Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos, Tercera Edición (por sus siglas en inglés Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition).
- **WMS-III-R:** Escala de Memoria de Wechsler, Tercera Edición, Revisada (por sus siglas en inglés Wechsler Memory Scale – Third Edition, Revised).
- **WCST:** Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (por sus siglas en inglés Wisconsin Card Sorting Test).
- **YMRS:** Escala de Calificación de Young para la Manía (por sus siglas en inglés Young Mania Rating Scale).

Símbolos

- **%**: Por ciento
- *****: Resultado estadísticamente significativo
- **df**: grados de libertad.
- **η^2** : coeficiente de eta cuadrado.
- **F**: Coeficiente de Fisher.
- **M**: Media muestral.
- **mg**: miligramos
- **ms**: milisegundos
- **n**: número de individuos
- **p**: valor de probabilidad
- **r**: coeficiente de correlación de Pearson.
- **s**: segundos.
- **SD (en tablas)**: Desviación estándar (por sus siglas en inglés Standard Deviation).

Lista de tablas y figuras

Tablas

- Tabla 1: Tipos de trastorno bipolar en el espectro bipolar.
- Tabla 2: Modelos de estadiaje en trastorno bipolar.
- Tabla 3: Escalas y entrevistas para medir el funcionamiento psicosocial en el TB.
- Tabla 4: Determinantes del funcionamiento en pacientes bipolares eutímicos: resumen.
- Tabla 5: Características de los temperamentos afectivos.
- Tabla 6: Estudios incluidos en la revisión sistemática.
- Tabla 7: Riesgo de sesgo intraestudios según las puntuaciones de herramienta de factores de confusión y de NIH y total.
- Tabla 8: Descripción de la muestra del artículo 1 desglosada por sexo.
- Tabla 9: Estadísticos descriptivos de la muestra del estudio longitudinal.
- Tabla 10: Análisis de clústeres de las puntuaciones de FAST T3 con variables clínicas, demográficas y determinantes biológicos.
- Tabla 11: Modelo de regresión lineal mixta de las puntuaciones de FAST con respecto al tiempo.
- Tabla 12: Regresión lineal de las diferencias de puntuaciones de funcionamiento FAST diff entre T0 y T3.
- Tabla 13: Dominios neurocognitivos evaluados y pruebas utilizadas con sus referencias.
- Tabla 14: Datos demográficos y clínicos de los grupos en el artículo 2.
- Tabla 15: Benzodiazepinas prescritas en el grupo BZD, motivo de prescripción, dosis media y dosis convertida a equivalentes de diazepam.
- Tabla 16: Tareas computarizadas estándar con sus unidades de medida y las funciones evaluadas.
- Tabla 17: Variables de la VCT, definición y abreviaturas.
- Tabla 18: Descripción de la muestra del artículo 3 desglosada por sexo.

Figuras

- Figura 1: Diagrama de flujo de la selección de estudios en la revisión sistemática.
- Figura 2: Selección de pacientes del artículo 1.
- Figura 3: Gráficos de coeficientes del modelo de regresión ordinal bayesiana para: a) Puntuación total del CSFQ-14, b) Puntuación de la subescala de deseo del CSFQ-14, c) Puntuación de la subescala de excitación del CSFQ-14 y d) Puntuación de la subescala de orgasmo del CSFQ-14.
- Figura 4: Representación de los efectos marginales desglosada por sexo para la puntuación de temperamento hipertímico en TEMPS-A y: a) Puntuación total del CSFQ-14, b) Puntuación de la subescala de deseo del CSFQ-14, c) Puntuación de la subescala de excitación del CSFQ-14 y d) Puntuación de la subescala de orgasmo del CSFQ-14.
- Figura 5: Diseño del estudio longitudinal y procedimiento de evaluación.
- Figura 6: Diagrama de flujo de selección de la muestra del artículo 2.
- Figura 7: Rendimiento en las subpruebas de la WMS-III con diferencias entre los grupos.
- Figura 8: Rendimiento neurocognitivo con diferencias entre grupos en (a) Stroop Color, (b) Respuestas de Nivel Conceptual, (c) Batería de Evaluación Frontal y (d) TMT-A.
- Figura 9: Descripción de las tareas de la VCT y funciones cognitivas evaluadas en cada tarea.

Abstract

Introduction

About Bipolar Disorder

Bipolar disorder (BD) is a severe, chronic, and recurrent mental illness characterized by alternating episodes of mania, hypomania, and depression. These mood disturbances are episodic and cyclical, affecting emotional regulation and behavior throughout the lifespan. BD not only disrupts affective stability but significantly impairs psychosocial functioning across interpersonal, occupational, cognitive, and emotional domains. These impairments persist even during periods of clinical remission, known as euthymia, underscoring the need for a comprehensive understanding of the illness that goes beyond symptomatic control.

The global prevalence of BD is estimated at approximately 0.5%, with variations depending on socioeconomic factors and diagnostic criteria. In Spain, recent data estimate a prevalence of 0.8%. The disorder typically begins in adolescence or early adulthood, with peak onset occurring between the second and third decades of life. Despite this early onset, diagnostic delays of five to ten years are common, often due to misdiagnosis during initial depressive episodes, unrecognized hypomanic symptoms, comorbid anxiety, or late presentation to psychiatric care due to stigma or limited access to services.

Etiologically, BD is considered a multifactorial disorder involving biological, psychological, and social components. Genetically, BD exhibits an estimated heritability of 80%, with higher familial risk observed when both parents are affected. Genomic studies have identified polygenic contributions and candidate loci associated with neurodevelopmental regulation.

Neurobiologically, abnormalities have been identified in monoamine transmission, stress hormone regulation, immune-inflammatory pathways, and metabolic systems. Functional and structural alterations in brain networks, particularly those involving limbic-prefrontal connectivity, contribute to emotional dysregulation and impaired executive function.

From a psychological standpoint, BD is associated with elevated neuroticism, emotional dysregulation, and deficits in social cognition, such as difficulties in emotional recognition and processing. Affective temperaments; particularly cyclothymic and hyperthymic traits; are more prevalent in individuals with BD and may influence both symptom presentation and long-term functional trajectories. Socially, adverse childhood experiences, trauma, and neglect have been linked to the onset and course of BD, further complicating the illness through their impact on identity development, emotional coping, and vulnerability to stress.

Diagnosis of BD

The diagnosis of BD is based on clinical observation and longitudinal assessment, requiring the identification of manic or hypomanic episodes in addition to depressive symptomatology. The core diagnostic criteria stipulate that mood episodes must cause significant impairment in daily functioning. These affective episodes are interspersed with euthymic periods, which are crucial for evaluating long-term functional capacity.

Two principal diagnostic categories of BD are recognized: BD type I, characterized by the presence of full manic episodes, and BD type II, defined by depressive episodes alternating with hypomanic episodes. BD type I is typically associated with greater clinical severity, psychotic features, and hospitalization, whereas BD type II, although often underdiagnosed,

may exhibit higher chronicity, greater functional impairment, and a more persistent depressive course.

Beyond these classifications, a dimensional model has been proposed, conceptualizing BD as a spectrum disorder. This broader perspective includes subthreshold mood disturbances, temperament-based vulnerability, and mood dysregulation triggered by pharmacological or environmental factors. Although not universally adopted in clinical practice, the bipolar spectrum model highlights the heterogeneity of the disorder and supports the development of tailored treatment approaches.

Treatment

The treatment of BD follows a biopsychosocial model and encompasses pharmacological, psychotherapeutic, and psychosocial interventions. Pharmacologically, treatment is divided into acute-phase management of manic and depressive episodes and long-term mood stabilization. Mood stabilizers such as lithium, valproate, and lamotrigine, as well as second-generation antipsychotics, form the cornerstone of therapy. Guidelines recommend simplified maintenance regimens to enhance adherence and minimize cognitive side effects. Benzodiazepines are commonly prescribed for comorbid anxiety or insomnia but are discouraged for long-term use due to their potential for dependence and cognitive impairment.

Psychotherapeutic interventions, including psychoeducation, cognitive-behavioral therapy, interpersonal and social rhythm therapy, and family-focused therapy, have demonstrated efficacy in relapse prevention and functional recovery. Psychoeducation, particularly when initiated early in the course of illness, fosters insight, improves adherence, and reduces

hospitalization rates. Rehabilitation and occupational therapies also play essential roles in restoring autonomy and facilitating reintegration into work and social environments.

Prognosis

Despite scientific advances in the treatment and management of the disease, BD remains a leading cause of disability worldwide. Individuals with BD experience fivefold higher mortality rates compared to the general population, primarily due to medical comorbidities and suicide. Even in the absence of acute episodes, a substantial proportion of patients continue to experience residual symptoms, cognitive dysfunction, and diminished psychosocial functioning. Longitudinal research has identified distinct trajectories of illness progression, which form the basis of clinical staging models. These models categorize BD into stages defined by episode frequency, symptom severity, and functional impairment, ranging from prodromal vulnerability to treatment-resistant chronicity.

Central to these staging models is the concept of neuroprogression, which posits a deterioration of neural and cognitive integrity over time due to repeated mood episodes, oxidative stress, and neuroinflammation. Importantly, functional decline may not solely reflect disease pathology but may also result from suboptimal treatment, poor psychosocial support, stigma, and social isolation. Conversely, some individuals with frequent mood episodes maintain relatively preserved cognitive and functional capacity, suggesting that neuroprogression is not universally linear and may be modulated by protective factors such as early intervention, social support, and resilience.

Definition of psychosocial functioning in BD

Psychosocial functioning in BD encompasses a wide array of domains, including occupational performance, interpersonal relationships, independent living, and cognitive abilities necessary for daily life. Impairment during euthymia in these areas is highly prevalent and strongly predicts long-term prognosis, quality of life, and treatment outcomes. Studies indicate that 30% to 50% of patients experience moderate to severe psychosocial dysfunction in remission. Occupationally, individuals with BD face higher rates of unemployment, underemployment, and reduced workplace productivity. Socially, they report difficulties in maintaining stable relationships and social roles. Cognitively, deficits in attention, memory, and executive function compromise autonomy and contribute to perceived disability and daily life.

The assessment of psychosocial functioning requires an extended clinical evaluation with both clinician-administered and self-report measures. Extended information from the family of the patients is also highly valuable in this assessment. Instruments such as the Functioning Assessment Short Test (FAST), the Global Assessment of Functioning (GAF), and the WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) are commonly used in clinical and research settings. These tools enable the quantification of deficits across functional domains and support individualized treatment planning.

Importance of euthymia

Recent studies have highlighted that psychosocial functioning in BD is not solely determined by the presence or absence of acute mood symptoms, but rather by a combination of clinical,

neurocognitive, biological, and psychological variables that persist even during periods of euthymia.

Residual affective symptoms: especially subsyndromal depression, are closely associated with functional impairment and increased risk of relapse. However, the cause-effect direction of residual symptoms and its impact in functioning is bilateral, as the presence of deficits in functioning can also trigger subsyndromal symptoms and relapses.

For this reason, it remains unclear to what extent functional deterioration reflects the intrinsic pathophysiology of the illness versus the cumulative burden of modifiable factors such as suboptimal treatment, poor social support, stigma, substance abuse, and medical comorbidities. Furthermore, some patients with a long history of episodes preserve cognitive and psychosocial functioning, suggesting that neuroprogression alone cannot account for individual variability.

Hence, identifying the clinical and contextual determinants of functioning during euthymia is essential for understanding BD's complexity and for developing personalized interventions aimed at preventing both illness-related and secondary functional decline.

Determinants of psychosocial functioning

Among demographic and clinical determinants in BD, older age, female sex, poor premorbid adjustment, early age at onset, rapid cycling, number of prior episodes, history of psychotic symptoms, non-adherence to treatment and psychiatric hospitalizations reflect illness severity and often predict long-term disability. Other biological factors as sleep or metabolic

comorbidities, often overlooked in routine clinical care, may play a cumulative role in undermining autonomy and social participation.

Importantly, environmental factors such as family and couple's support as well as specialized care treatment resources for BD have shown to minimize functional impairment associated to the disease.

To deepen the understanding of these multifactorial influences, this work examines specific domains that have received limited attention in the literature, despite their potential impact on long-term psychosocial outcomes. It explores how sexual functioning, neurocognitive performance, pharmacological treatment, and affective temperament contribute, both individually and interactively, to the functional trajectories of individuals with bipolar disorder during clinical remission.

- *Sexual functioning*

Sexual functioning in BD can be significantly altered during affective episodes. Manic episodes are often associated with increased sexual drive and impulsivity, potentially leading to risky sexual behavior, while depressive episodes tend to result in decreased desire and anhedonia.

Sexual dysfunction (SD), defined as impairment in any phase of the sexual response cycle that causes distress or dissatisfaction, is also common during euthymia. In this context, SD not only contributes to reduced quality of life and relational difficulties but also plays a critical role in treatment discontinuation and poor clinical stability. Despite its functional relevance, sexual health remains under-assessed in routine BD care. Pharmacological

treatment, particularly serotonergic agents and antipsychotics; has been widely implicated in SD, though the impact of mood stabilizers such as lithium, valproate, and lamotrigine remains inconclusive. Moreover, sexual functioning is shaped by multiple clinical, demographic, and temperamental factors, including age, sex, relationship status, residual symptoms, and comorbidities. Identifying these determinants is essential to prevent SD and mitigate its impact on long-term psychosocial functioning. The role of sexual health in functional prognosis is therefore a central focus of this research, addressed through a systematic review, an empirical study on temperament (article 1), and a longitudinal analysis (poster).

- *Affective temperaments*

Affective temperaments are biologically based and heritable personality traits that influence emotional reactivity, energy regulation, and coping mechanisms. Considered subclinical forms within the bipolar spectrum, these temperaments (dysthymic, hyperthymic, cyclothymic, irritable, and anxious) are more pronounced in individuals with BD and their relatives. As stable traits, they persist during euthymia and can shape both clinical presentation and functional outcomes. Cyclothymic, dysthymic, and anxious temperaments have been associated with greater psychosocial impairment, increased recurrence of depressive episodes, and lower quality of life. In contrast, hyperthymic traits often correlate with resilience, better social adaptation, and more favorable prognostic markers. Beyond psychosocial outcomes, affective temperaments may also influence cognitive performance and sexual behavior, with hyperthymic traits linked to impulsivity and sexual activity, and anxious traits associated with avoidance and reduced satisfaction. Given their relative stability, affective temperaments may offer valuable insights for predicting functional

trajectories and tailoring interventions in BD. Their specific impact on sexual and psychosocial functioning in euthymic patients is addressed in detail in Article 1.

- *Cognitive functioning*

Cognitive impairment is a common and enduring feature of bipolar disorder, even during euthymia. Deficits in executive functioning, sustained attention, verbal memory, and cognitive flexibility are frequently observed and strongly linked to long-term functional outcomes. While these impairments may be influenced by clinical variables such as illness chronicity, comorbidities, and residual symptoms, pharmacological treatment also plays a role. Benzodiazepines (BZDs), often prescribed to manage comorbid anxiety and insomnia, are widely used in clinical practice despite concerns about their cognitive side effects. Although their short-term sedative and anxiolytic effects may offer symptomatic relief, growing evidence from both general and psychiatric populations suggests that chronic use may impair domains such as working memory, attentional control, executive functioning, and motor speed. Despite these findings, the impact of long-term BZD use on neurocognition in euthymic BD remains understudied and is often overlooked in treatment decisions. Article 2 of this dissertation addressed this gap by systematically evaluating the cognitive profile of BZD-treated patients.

Neuropsychological assessment in BD can be conducted through various methodological approaches, each offering distinct advantages and considerations depending on the clinical or research context. Traditional paper-and-pencil neuropsychological assessments often lack ecological validity and may fail to predict real-world functional capacity. As an alternative, immersive virtual reality (VR) tools offer a promising avenue for evaluating executive

functioning in ecologically relevant settings. These tools have shown potential in various psychiatric populations, but their application in euthymic BD remains scarce. Article 3 of this thesis presents the development and validation of a VR-based task designed to assess planning and organizational skills in daily life scenarios, highlighting its sensitivity and clinical utility.

Objectives

The primary aim of this doctoral thesis is to contribute to a more comprehensive understanding of the clinical, biological, and temperamental determinants of psychosocial functioning in individuals with BD during euthymia by adopting a multidimensional and methodologically diverse approach.

The specific objectives of this doctoral research are:

1. **To systematically review the scientific literature** on sexual dysfunction (SD) in individuals with BD during euthymia, with a focus on its prevalence, affected domains (desire, arousal, orgasm and sexual satisfaction), consequences for quality of life and treatment adherence, and the methodological approaches used for its clinical assessment.
2. **To investigate the role of affective temperament** in shaping sexual functioning among euthymic BD patients, and to develop a predictive model that incorporates sociodemographic, clinical, and temperament-related variables. This study aims to clarify whether certain temperamental traits act as risk or protective factors in the sexual health of patients with BD.

3. **To examine the longitudinal contribution of biological determinants**—specifically sexual functioning, insomnia severity, and body mass index (BMI)—to psychosocial functioning over a three-year period in a cohort of euthymic BD patients. The study also aims to explore whether changes in these biological factors over time predict changes in functional outcomes.
4. **To evaluate the neurocognitive impact of chronic benzodiazepine use** in euthymic BD patients. This study focuses on identifying specific cognitive domains that may be impaired in long-term BZD users compared to non-users and healthy controls, and to determine whether dosage-dependent effects are present.
5. **To validate a novel immersive virtual reality tool—the Virtual Cooking Task (VCT)**—for assessing executive functions in BD, and to compare its sensitivity and ecological validity with that of traditional computerized neuropsychological tasks. This study also includes exploring the relationship between executive functioning (as measured by both traditional and VR-based tasks) and real-world psychosocial functioning.

Methods

This doctoral thesis comprises five interrelated studies: three published articles and two unpublished works presented in international conferences, each addressing specific clinical and biological determinants of psychosocial functioning in individuals with BD during euthymia. The research employs both qualitative and quantitative approaches, including a systematic literature review, cross-sectional designs, a longitudinal cohort study, and the implementation of a novel virtual reality-based cognitive assessment.

Systematic review on sexual dysfunction in euthymic bipolar disorder

The first study is a systematic review conducted in accordance with PRISMA guidelines and registered in PROSPERO. The primary objective of this review was to synthesize existing knowledge on SD in euthymic individuals with BD.

- Eligibility Criteria

Included studies were observational (cross-sectional, case-control, or cohort) and involved adult participants diagnosed with BD according to standardized diagnostic criteria. Only studies that assessed sexual functioning using structured interviews or validated instruments were retained. Studies focusing solely on hypersexuality, sexual risk-taking behaviors, or involving pediatric populations were excluded.

- Information Sources and Search Strategy

Databases searched included PubMed, PsycINFO, EMBASE, and the Cochrane Library, with additional searches conducted in grey literature sources such as doctoral theses and conference proceedings. Search terms combined medical subject headings (MeSH), and free-text terms related to “bipolar disorder,” “sexual dysfunction,” and “sexual functioning.”

- Data Extraction and Risk of Bias Assessment

Data were independently extracted by two reviewers. Information collected included study design, sample characteristics, diagnostic criteria, tools for assessing sexual functioning, and main findings that were summarized in a table. Risk of bias was evaluated using the NIH

Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies and a confounder control checklist specifically developed for this review.

Affective temperament and sexual functioning in euthymic bipolar disorder (Article 1)

The second study is a multicenter cross-sectional investigation examining the influence of affective temperament on sexual functioning in a sample of euthymic BD patients.

- *Participants*

A total of 100 patients diagnosed with BD type I or II, in a euthymic state (Hamilton Depression Rating Scale ≤ 8 and Young Mania Rating Scale ≤ 7), were recruited from four psychiatric centers in Spain. Exclusion criteria included current mood episodes, comorbid psychotic disorders, neurological diseases, or active substance use.

- *Measures*

- Sexual functioning was assessed using the Changes in Sexual Functioning Questionnaire-Short Form (CSFQ-14), a validated instrument evaluating desire, arousal, and orgasmic capacity.
- Affective temperament was measured using the Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Auto-questionnaire (TEMPS-A).
- Quality of life was assessed via the SF-36 Health Survey.
- Sociodemographic and clinical data, including pharmacological treatment and illness characteristics, were collected through structured interviews and clinical records.

- *Statistical Analysis*

Bayesian ordinal regression models were constructed to analyze the impact of temperament dimensions on CSFQ-14 scores, controlling for relevant covariates such as age, sex, diagnosis subtype, and medication. Marginal effects were calculated to visualize the influence of temperament traits across sexes. Correlations between sexual functioning and SF-36 domains were explored using Pearson's r , and group differences were examined using t-tests.

Biological determinants of functioning in a 3-year longitudinal cohort (poster)

The third study employed a prospective, multicenter cohort design to evaluate the longitudinal effects of biological and clinical variables on psychosocial functioning over a three-year period in euthymic BD patients.

- *Participants*

A total of 67 euthymic individuals with BD, were enrolled and followed over a three-year period with baseline (T0) and follow-up (T3) evaluations. Inclusion required sustained euthymia at both time points.

- *Measures*

- Psychosocial functioning was assessed using the Functioning Assessment Short Test (FAST) at T0 and T3.
- Biological predictors included sexual functioning (CSFQ-14), insomnia severity (Oviedo Sleep Questionnaire), and physical health status (Body Mass Index).

- Clinical and demographic variables such as age, sex, diagnosis type, comorbidities, number of past episodes, and duration of euthymia were also recorded.

- *Statistical Analysis*

K-means cluster analysis was performed on T3 FAST scores to identify profiles of functioning. Longitudinal associations between baseline variables and functioning at follow-up were examined using ordinal mixed-effects regression models. Linear regression analyses were also applied to assess how changes in biological factors influenced changes in functional outcomes over time.

Cognitive effects of benzodiazepine use in euthymic bipolar disorder (Article 2)

The fourth study used a cross-sectional case-control design to evaluate the cognitive performance of euthymic BD patients treated with chronic benzodiazepines (BZDs), comparing them to both non-BZD users and healthy controls.

- *Participants*

The sample consisted of 73 euthymic BD patients (34 BZD users and 39 non-users) and 40 matched healthy controls. All participants were free from mood symptoms, neurological conditions, and substance use at the time of testing.

- *Measures*

Neurocognitive functioning was assessed using a battery of standardized tests targeting multiple domains, including attention, processing speed, executive functioning, verbal

memory, and working memory. Benzodiazepine use was recorded in diazepam-equivalent dosages.

- *Statistical Analysis*

Multivariate analysis of covariance (MANCOVA) was employed to compare cognitive performance across the three groups, adjusting for potential confounders. Pearson correlations were used to evaluate the dose-response relationship between BZD use and cognitive deficits.

Virtual reality-based executive function assessment (Article 3)

The fifth study aimed to validate a novel immersive virtual reality (VR) task, the Virtual Cooking Task (VCT), for assessing executive function in BD, and to explore its ecological validity and predictive value for psychosocial functioning.

- *Participants*

A total of 42 euthymic BD patients and 42 age and sex-matched healthy controls participated. All subjects met inclusion criteria for cognitive testing and were screened for comorbid psychiatric or neurological conditions.

- *Measures*

- Standard neuropsychological assessment included the DOT probe task, Stroop Test, Trail Making Test, Go/No-Go, and Tower of London.
- Virtual reality assessment utilized the VCT, which simulates multitasking in a realistic kitchen environment to evaluate planning, organization, attention, and cognitive flexibility.

- Functional outcomes were measured using the FAST scale.
- Sense of immersion was assessed using the ITC Sense of Presence Inventory.

- *Statistical Analysis*

Spearman correlations examined convergent validity between VCT and standard tasks. MANCOVA assessed group differences in performance. Generalized linear models were used to determine the extent to which VCT metrics predicted FAST scores.

Results

Systematic review on sexual dysfunction in euthymic bipolar disorder

The systematic review identified 26 studies encompassing a total of 7,928 patients with BD, most of whom were in euthymic or stable clinical states. The prevalence of SD varied widely, ranging from 30% to 81.7%, reflecting differences in assessment methods, sample characteristics, and definitions of dysfunction.

The most commonly affected domain was reduced sexual desire (reported in 40–90% of patients), followed by impairments in arousal and orgasmic functioning (35–75%). Compared to healthy controls, individuals with BD reported lower levels of sexual activity, satisfaction, and overall sexual well-being.

Pharmacological treatment was a significant contributor to SD. Higher rates were associated with polypharmacy, the use of prolactin-elevating antipsychotics, and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). In contrast, mood stabilizers such as lithium and lamotrigine appeared to exert a milder impact. Interestingly, some studies suggested that lithium was associated with fewer sexual side effects than other commonly prescribed treatments.

Gender-specific trends were observed: males more frequently reported erectile dysfunction and loss of libido, while females were more likely to experience difficulties with arousal and orgasm. SD was consistently associated with poorer quality of life, lower treatment adherence, increased interpersonal conflict, and heightened risk of suicidal ideation.

The majority of studies employed validated instruments such as the Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), the Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ), and gender-specific tools like the Female Sexual Function Index (FSFI) or the International Index of Erectile Function (IIEF). Despite these advances, clinical assessment of sexual functioning remains underutilized in routine psychiatric care.

Regarding the risk of bias within studies, six studies were classified as poor quality with high risk of bias, primarily due to inadequate control for confounders. Thirteen studies were rated as fair quality, reflecting moderate risk of bias, and seven studies were considered high quality, with appropriate methodological rigor and low risk of bias.

Between-study bias was minimized by including diverse naturalistic studies with broad demographic representation and validated instruments. However, limitations include the predominance of cross-sectional designs, underrepresentation of bipolar II disorder, and scarce data on partner impact. Overall, relevant studies remain limited.

Affective temperament and sexual functioning in euthymic bipolar disorder (Article 1)

In the cross-sectional study of 100 euthymic patients with BD, sexual dysfunction was identified in 48% of the sample. The analysis revealed that affective temperament played a significant role in modulating sexual functioning. Specifically, a hyperthymic temperament was associated with better performance across CSFQ-14 domains, including desire, arousal, and satisfaction.

Conversely, older age and female sex were associated with poorer sexual functioning. BD type II patients and those treated with valproate exhibited more favorable sexual outcomes compared to individuals with BD type I or those on lithium or polypharmacy regimens.

Pearson correlations indicated a strong positive relationship between sexual functioning and quality of life, especially among female patients. In women, all dimensions of the CSFQ-14 showed significant associations with SF-36 quality of life scores, highlighting the gender-specific relevance of sexual health for overall well-being.

Bayesian ordinal regression models confirmed the independent contribution of temperament dimensions, specifically hyperthymic traits, to better sexual functioning, even after adjusting for clinical and demographic covariates.

Biological determinants of functioning in a 3-year longitudinal cohort (poster)

In the prospective cohort of 67 euthymic BD patients followed over three years, cluster analysis based on FAST scores at follow-up identified two distinct groups:

- **Cluster 1** (n = 24): Characterized by worse psychosocial functioning (mean FAST = 29.83), older age, higher BMI, a greater number of lifetime affective episodes, and more severe baseline sexual dysfunction.
- **Cluster 2** (n = 43): Demonstrated better functional outcomes (mean FAST = 17.28) and more favorable clinical and biological profiles.

No significant differences were observed between clusters in terms of sex or insomnia severity. However, regression analyses revealed that baseline BMI, insomnia scores, and sexual dysfunction were all significant predictors of poor functioning at three years. Specifically:

- Higher BMI predicted lower functional scores (OR = 0.69)
- Increased insomnia severity (OR = 0.45)
- Lower CSFQ-14 scores (OR = -0.28)

Functional decline over time (change in FAST from T0 to T3) was most strongly predicted by the occurrence of manic episodes during the follow-up period (OR = 9.88), highlighting the critical impact of subsyndromal or recurrent manic symptoms on long-term functional outcomes.

Cognitive effects of benzodiazepine use in euthymic bipolar disorder (Article 2)

In the case-control study comparing 73 euthymic BD patients (34 with chronic BZD use) and 40 healthy controls, significant cognitive impairments were identified in BD group respect to controls, with more severe deficits observed in the BZD-treated subgroup.

Multivariate analyses revealed that BZD users performed significantly worse in several cognitive domains, including:

- Working memory (Digit Span Backward)
- Executive functions (Stroop Interference, WCST Planning)
- Visual memory (Rey Complex Figure Test)
- Processing speed (TMT-A, TMT-B)

These deficits were not fully explained by clinical severity or other medications. Moreover, higher BZD doses (expressed in diazepam equivalents) correlated with poorer performance in auditory memory tasks, including immediate and delayed recall.

These findings suggest a dose-dependent adverse effect of chronic benzodiazepine use on neurocognitive functioning in BD, even during euthymic periods. The results underscore the need for cautious prescription and regular cognitive monitoring in long-term BZD users.

Virtual reality-based executive function assessment (Article 3)

In the validation study of the Virtual Cooking Task (VCT), 42 euthymic BD patients and 42 healthy controls completed both standard computerized tasks and the immersive VR-based assessment.

BD patients demonstrated significant deficits in planning, attention, and multitasking in both test formats. However, the VCT was notably more sensitive in detecting real-world executive dysfunction, particularly in the domains of organization and execution efficiency.

Spearman correlations supported strong convergent validity between VCT and traditional tests. Notably, VCT performance metrics—especially planning accuracy and execution time—explained up to 23% of the variance in FAST scores, surpassing the predictive value of conventional cognitive tasks.

No adverse effects (e.g., cybersickness or discomfort) were reported, and participants rated the VR experience as realistic and engaging, suggesting its feasibility and acceptability for future clinical use.

These findings advocate for the integration of ecologically valid tools such as VR in the assessment of executive functioning in BD, particularly when predicting functional capacity in daily life.

Conclusion

This doctoral thesis set out to explore the clinical, biological, and temperamental determinants of psychosocial functioning in individuals with bipolar disorder (BD) during euthymia. Through an integrative approach combining systematic review, cross-sectional and longitudinal analyses, and the implementation of innovative assessment tools, this work offers new insights into the persistent challenges faced by patients with BD even in periods of clinical stability.

The findings of this research underscore that **psychosocial functioning remains significantly impaired** in a substantial proportion of euthymic individuals with BD. These impairments are not secondary to mood symptoms alone but are also shaped by complex interactions between sexual health, cognitive functioning, physical health, affective

temperament, and pharmacological treatment. Each of these domains contributes uniquely to functional outcomes and presents opportunities for targeted interventions.

The systematic review revealed that **sexual dysfunction (SD) is highly prevalent** in BD, with the most commonly affected domains being desire, arousal, and orgasm. SD was consistently associated with poorer quality of life, reduced adherence to treatment, and greater emotional distress, yet it remains underrecognized and inadequately addressed in clinical practice.

The cross-sectional study highlighted the influence of **affective temperament on sexual functioning**, identifying hyperthymic traits as protective and anxious or cyclothymic traits as possible risk factors for dysfunction. This relationship was particularly pronounced among women, in whom sexual functioning showed strong associations with quality of life. These findings emphasize the importance of integrating temperament evaluation into routine assessment and treatment planning.

In the longitudinal study, **biological factors such as BMI, insomnia, and SD at baseline emerged as independent predictors** of poorer psychosocial functioning after three years. Moreover, the occurrence of manic episodes during the follow-up period was the strongest predictor of functional decline, reinforcing the importance of relapse prevention as a core therapeutic objective. These results provide evidence that even in the absence of acute symptoms, residual biological and clinical vulnerabilities can shape long-term functional trajectories.

Regarding neurocognition, the cross-sectional cognitive study demonstrated that **chronic benzodiazepine use is associated with specific cognitive impairments**, particularly in

memory, executive functions, and processing speed. These deficits were dose-dependent and not fully explained by clinical severity or concomitant medication, suggesting that long-term BZD treatment may carry cognitive risks in euthymic BD patients. These findings call for a re-evaluation of the long-term use of benzodiazepines in this population and highlight the need for alternative strategies in managing comorbid anxiety and insomnia.

The final study validated a novel **immersive virtual reality tool**, the Virtual Cooking Task (VCT), as a sensitive and ecologically valid measure of executive functioning. The VCT outperformed traditional neuropsychological tasks in predicting real-life functional outcomes, explaining a substantial portion of the variance in psychosocial functioning. The successful implementation of this tool supports the integration of innovative technologies in psychiatric assessment and offers promising avenues for personalized cognitive rehabilitation.

Taken together, **these findings argue for a paradigm shift in the clinical management of BD, moving beyond symptomatic stabilization toward the active promotion of functional recovery**. Interventions that address not only mood symptoms but also cognitive health, sexual well-being, sleep quality, and interpersonal functioning are essential to improving long-term outcomes. Additionally, the identification of modifiable risk factors during euthymia presents a unique opportunity for early intervention and preventative care.

The results of this thesis have both theoretical and practical implications. Theoretically, they contribute to the conceptualization of BD as a multidimensional disorder with persistent functional consequences beyond mood episodes. Clinically, they support the adoption of comprehensive assessment protocols that include sexual health screening, cognitive

monitoring, temperament profiling, and the use of functionally relevant outcome measures such as the FAST or virtual reality-based tools.

This thesis also highlights several important directions for future research. Longitudinal studies with larger samples are needed to confirm and extend the predictive models proposed here. Further validation of immersive technologies in real-world clinical settings is essential to ensure their accessibility and cost-effectiveness. Moreover, interventional studies targeting the identified determinants, such as psychoeducation focused on sexual health, cognitive remediation, or sleep optimization; are necessary to translate these findings into actionable improvements in patient care.

In conclusion, this doctoral work affirms that psychosocial functioning is a core outcome in bipolar disorder, one that requires dedicated assessment and intervention even during periods of apparent stability. By elucidating the clinical and biological underpinnings of functional impairment, this thesis contributes to a more comprehensive understanding of BD and lays the groundwork for a recovery-oriented approach to treatment that embraces complexity, prioritizes functionality, and ultimately seeks to restore quality of life and autonomy for individuals living with BD.

Resumen

Introducción

El funcionamiento psicosocial en el trastorno bipolar (TB) se ve afectado significativamente, incluso en periodos de eutimia, lo que repercute en ámbitos como el laboral, las relaciones sociales y la cognición, entre otros. El deterioro psicosocial se asocia con una peor evolución del TB, mayor riesgo de suicidio, menor calidad de vida y mayor dependencia. La presente tesis doctoral pretende ampliar el conocimiento sobre los determinantes clínicos del funcionamiento durante la eutimia, con especial énfasis en el funcionamiento sexual y la neurocognición, incorporando pruebas psicométricas tradicionales y herramientas tecnológicamente avanzadas como la realidad virtual. Asimismo, se analiza la influencia en ellos de otros factores relevantes, como el tratamiento farmacológico y el temperamento afectivo, explorando su impacto tanto transversal como longitudinalmente.

Objetivos

Los objetivos específicos de la tesis doctoral fueron los siguientes: (1) Revisar y analizar la literatura existente sobre la disfunción sexual (DS) en el TB durante la eutimia, incluyendo su prevalencia, dominios afectados, consecuencias y métodos de evaluación. (2) Investigar la influencia del temperamento afectivo en el funcionamiento sexual en personas con TB en fase de eutimia y desarrollar un modelo predictivo integrando variables sociodemográficas, clínicas y temperamentales. (3) Evaluar cómo los determinantes biológicos (funcionamiento sexual, calidad del sueño y salud física) junto con factores clínicos y demográficos contribuyen al funcionamiento psicosocial durante la eutimia en un seguimiento de tres años.

(4) Explorar el impacto del uso crónico de benzodiazepinas en la neurocognición de pacientes eutímicos con TB, identificando los dominios cognitivos más afectados en comparación con controles sanos. (5) Examinar las funciones ejecutivas en personas con TB eutímicas utilizando una nueva herramienta de realidad virtual inmersiva en comparación con tareas estándar, y analizar su relación con el funcionamiento psicosocial.

Métodos

Se presentan tres artículos publicados en revistas de alto impacto y dos trabajos no publicados, expuestos en congresos internacionales de la especialidad: una revisión sistemática y un estudio longitudinal. Los trabajos no publicados se desarrollaron en el contexto de la tesis doctoral y se incluyen en la misma por su relevancia científica y relación con los artículos principales.

Revisión sistemática: Disfunción Sexual en Trastorno Bipolar

La revisión sistemática sobre la disfunción sexual fue realizada siguiendo los criterios PRISMA, explorando bases de datos como PubMed, PsycINFO, EMBASE y la Biblioteca Cochrane, así como en la literatura negra (tesis doctorales, resúmenes de congresos...). Se incluyeron estudios naturalísticos de cohortes o transversales que exploraran el funcionamiento sexual en pacientes adultos con TB a través de entrevistas estructuradas o herramientas validadas. El análisis de los sesgos de los trabajos incluidos se realizó a través del control de factores de confusión y la herramienta validada del NIH.

Temperamentos Afectivos y Funcionamiento Sexual en Pacientes Eutímicos con Trastorno Bipolar (Artículo 1)

El artículo 1 y el póster incluyen una muestra multicéntrica de pacientes adultos con TB eutímicos en seguimiento en cuatro centros españoles.

El artículo 1 presenta un diseño transversal con una muestra de 100 pacientes con TB eutímicos. El efecto del temperamento afectivo medido con TEMPS-A sobre el funcionamiento sexual, medido con CFSQ-14 en el TB se evaluó mediante modelos de regresión ordinal bayesiana, considerando factores demográficos y clínicos. Se compararon grupos según el estabilizador del estado de ánimo utilizado, tomando el litio como referencia. Se analizaron los efectos marginales de las puntuaciones TEMPS-A sobre el CSFQ-14, diferenciando por sexo. Además, se exploró la relación entre el CSFQ-14 y la calidad de vida (SF-36) mediante correlaciones de Pearson y prueba t de Student. Los análisis estadísticos fueron realizados en R (versión 3.5.3).

Determinantes Biológicos del Funcionamiento en Pacientes Eutímicos con Trastorno Bipolar: Estudio Multicéntrico de Cohorte a 3 Años (Póster)

El póster presenta un diseño longitudinal con seguimiento de una muestra de 67 pacientes con TB eutímicos a 3 años. El funcionamiento psicosocial se evaluó con la escala FAST en T0 y T3, considerando factores biológicos como el funcionamiento sexual (CSFQ-14), el insomnio (OSQ) y la obesidad (IMC), además de variables clínicas y demográficas. Se realizó un análisis de clústeres y modelos de regresión para examinar la influencia de estos determinantes en la evolución del funcionamiento psicosocial a lo largo de tres años. Se emplearon modelos de regresión ordinal mixta y lineal para evaluar tanto el impacto basal de

los determinantes biológicos a los tres años como el cambio de estos a lo largo del tiempo. El análisis se realizó con el programa R (version3.5.3)

Efecto del Uso de Benzodiacepinas en la Neurocognición de Pacientes con Trastorno Bipolar eutímicos (Artículo 2)

El artículo 2 es un estudio de diseño transversal caso-control que incluyó 73 pacientes con TB eutímicos y 40 controles sanos. Los participantes fueron clasificados según el uso crónico de benzodiacepinas (BZD) en dos grupos: BZD (n = 34) y no-BZD (n = 39). La evaluación neuropsicológica abarcó múltiples dominios cognitivos mediante pruebas validadas. Se utilizó un análisis MANCOVA para comparar el rendimiento neurocognitivo entre grupos ajustado por factores de confusión. Además, se analizaron correlaciones de Pearson entre la dosis de BZD y el rendimiento cognitivo. Los datos fueron procesados con SPSS 26.0.

Evaluación de las Funciones Ejecutivas con una Tarea de Cocina Virtual en Pacientes con Trastorno Bipolar (Artículo 3)

El artículo 3 es de diseño transversal caso-control e incluyó 42 pacientes eutímicos con TB y 42 controles sanos. Se evaluaron las funciones ejecutivas mediante tareas computarizadas estándar (CST) y la Virtual Cooking Task (VCT), en un entorno inmersivo de realidad virtual. Se analizaron correlaciones de Spearman entre las medidas de CST y VCT, y se utilizó un MANCOVA para comparar el rendimiento neurocognitivo entre grupos, controlando por variables demográficas. Asimismo, se evaluó el impacto del tratamiento farmacológico en la cognición y su relación con el funcionamiento psicosocial mediante modelos lineales generalizados. Los análisis se realizaron con SPSS 25.

Resultados

Revisión sistemática: Disfunción Sexual en Trastorno Bipolar

Esta revisión sistemática incluyó 26 estudios con 7,928 pacientes con TB. La prevalencia de DS osciló entre el 30% y el 81.7%, con reducción del deseo sexual como la alteración más común (40-90%), seguida de dificultades en excitación y orgasmo (35-75%).

Los pacientes con TB mostraron menor satisfacción y actividad sexual que los controles sanos. El tratamiento farmacológico influyó en la DS, siendo más frecuente en pacientes con polifarmacia, antipsicóticos que elevan la prolactina e ISRS. El litio mostró menor impacto en comparación con otros estabilizadores del ánimo.

La DS afectó a la adherencia al tratamiento, la calidad de vida y las relaciones interpersonales, con mayor riesgo de ideación suicida y conflictos en la pareja. La mayoría de los estudios utilizaron escalas validadas como ASEX y CSFQ-14. Se destaca la necesidad de más investigaciones sobre el impacto de la DS en el TB y su abordaje clínico.

Temperamentos Afectivos y Funcionamiento Sexual en Pacientes Eutímicos con Trastorno Bipolar (Artículo 1)

La DS estuvo presente en el 48% de los pacientes de la muestra. Un temperamento hipertímico se asoció con mejor desempeño sexual, mientras que mayor edad y sexo femenino predijeron un peor funcionamiento. Pacientes con TB tipo II y aquellos en tratamiento con ácido valproico mostraron mejores resultados sexuales.

El funcionamiento sexual correlacionó significativamente con la calidad de vida, especialmente en mujeres, donde todas las dimensiones de la CSFQ-14 se relacionaron con bienestar general.

Determinantes Biológicos del Funcionamiento en Pacientes Eutímicos con Trastorno Bipolar: Estudio Multicéntrico de Cohorte a 3 Años (Póster)

El análisis de clústeres del funcionamiento a los tres años identificó dos grupos de pacientes: uno con peor funcionamiento psicosocial, caracterizado por mayor edad, IMC elevado, más episodios previos y mayor DS.

El insomnio, el IMC y la disfunción sexual al inicio del estudio predijeron un peor funcionamiento psicosocial a los tres años. Haber experimentado episodios maníacos fue el factor con mayor impacto negativo en la evolución funcional.

Efecto del Uso de Benzodiazepinas en la Neurocognición de Pacientes con Trastorno Bipolar eutímicos (Artículo 2)

Se encontraron déficits en memoria de trabajo, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento en pacientes tratados con BZD en comparación con no tratados y controles sanos.

Los pacientes en tratamiento con BZD presentaron peor desempeño en pruebas de memoria visual inmediata, secuenciación de letras y números, interferencia en Stroop y planificación en el WCST. Además, dosis más altas de BZD se asociaron con un mayor deterioro en memoria auditiva inmediata y diferida. Estos hallazgos sugieren que el uso crónico de BZD puede agravar la disfunción cognitiva en TB.

Evaluación de las Funciones Ejecutivas con una Tarea de Cocina Virtual en Pacientes con Trastorno Bipolar (Artículo 3)

Los resultados mostraron un rendimiento inferior en los pacientes con TB en tareas de atención, planificación y organización en comparación con los controles. La VCT mostró

una mayor sensibilidad para detectar déficits en la planificación y organización. Mientras que la CST reflejó únicamente déficits en inhibición y control cognitivo, la VCT captó dificultades en la ejecución de tareas complejas y la integración de múltiples pasos en la resolución de problemas.

El análisis de regresión indicó que la eficiencia en la planificación y ejecución de la VCT predijo hasta un 23% de la variabilidad en el funcionamiento psicosocial de los pacientes. En contraste, las pruebas tradicionales mostraron menor capacidad predictiva del desempeño funcional. Estos hallazgos respaldan la utilidad de pruebas ecológicamente válidas en la evaluación cognitiva de TB.

Conclusión

El TB, incluso en fase de eutimia, impacta significativamente en la función sexual, cognitiva y psicosocial, influyendo en la calidad de vida, y las relaciones interpersonales. La disfunción sexual es frecuente y está modulada por factores como temperamentos afectivos, tratamiento farmacológico y características clínicas. A largo plazo, el IMC elevado, el insomnio y la disfunción sexual predicen un peor funcionamiento psicosocial, mientras que el uso de benzodiazepinas se asocia con deterioro cognitivo en memoria, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento. El uso de evaluaciones ecológicamente válidas, como las de realidad virtual, mejora la detección de déficits funcionales, destacando la necesidad de incorporar estrategias de evaluación innovadoras en la práctica clínica.

Identificar los determinantes que contribuyen al deterioro del funcionamiento durante la eutimia, puede facilitar la intervención temprana y un tratamiento más adecuado, lo que

podría mejorar el curso del TB. Es fundamental, por tanto, investigar y desarrollar intervenciones específicas dirigidas al estudio de dichos determinantes, con el objetivo de mejorar la funcionalidad global y la calidad de vida de los pacientes con TB.

Introducción

1 Sobre el Trastorno Bipolar: breve introducción.

1.1 Definición y epidemiología

El Trastorno Bipolar (TB) es una enfermedad mental grave, crónica, episódica y recurrente que afecta principalmente al estado de ánimo. Se caracteriza por la alternancia cíclica e intermitente de episodios de manía, hipomanía y/o depresión, que ocurren a lo largo de la vida del individuo y generan un impacto significativo en su funcionalidad familiar, social y laboral (American Psychiatric Association, 2022; World Health Organization (WHO), 2022, 2024).

La prevalencia global del TB según datos de la OMS es aproximadamente de un 0,53%. En España se estima en un 0,8% según datos de 2021 del estudio de Carga Mundial de Enfermedad o Global Burden Disease (GBD). La prevalencia global es superior en grupos de nivel socioeconómico más elevado (0.5-1.4%) o si se tienen en cuenta formas más leves de la enfermedad que se clasifican en contexto del espectro bipolar (Sadock & Sadock, 2015). La prevalencia de TB por sexos es similar en mujeres y hombres (1:1) y se ha mantenido estable a lo largo de los últimos 30 años (Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2024; World Health Organization (WHO), 2024).

Su inicio suele producirse en la adolescencia o adultez temprana con un pico medio entre segunda y la tercera década de la vida. Sin embargo, puede existir un retraso diagnóstico de entre 5 y 10 años debido al diagnóstico erróneo por la presencia de episodios depresivos previos, la falta de identificación de clínica hipomaniaca, la comorbilidad en los episodios de clínica ansiosa o la búsqueda tardía de ayuda psiquiátrica por el estigma o inaccesibilidad de tratamiento psiquiátrico (Fritz et al., 2017; Keramatian et al., 2022).

1.2 Etiopatogenia

Se trata de una enfermedad cuya etiología es desconocida y multifactorial. Factores biológicos, psicológicos y sociales contribuyen tanto al desarrollo del trastorno como a la precipitación de episodios afectivos.

A nivel biológico se han descrito alteraciones genéticas en la producción y liberación de monoaminas cerebrales, alteración de la regulación hormonal del estrés y del eje tiroideo, trastornos inmunitarios y metabólicos; y alteraciones neurofisiológicas y neuroanatómicas que condicionan una conectividad anormal en las redes cerebrales que conectan el sistema límbico con el lóbulo frontal y prefrontal (ej: red neuronal por defecto y red de saliencia) y que son responsables del procesamiento, la regulación y la respuesta a estímulos emocionales (García-Blanco et al., 2014; J. G. Lee et al., 2022; Shamabadi et al., 2023). Es una enfermedad con una heredabilidad del 80% de tipo poligénico. Los hijos de los pacientes con TB tienen hasta 9 veces un mayor riesgo de padecer TB y hasta 2.5 veces más riesgo de presentar otros trastornos afectivos con respecto a la población general. El riesgo de herencia en la descendencia se incrementa si los dos progenitores están diagnosticados con la enfermedad, si los progenitores tienen una enfermedad grave o diagnosticada a una edad temprana. Se han descrito regiones de ligamiento genético con el TB en los cromosomas 18q y 22q que contienen, entre otros, genes relacionados con el neurodesarrollo; y en estudios de GWAS se han identificado hasta 30 locus asociados con la enfermedad (Gordovez & McMahon, 2020; Zhang et al., 2023).

A nivel psicológico, se han identificado rasgos de personalidad y temperamentales que contribuyen a un mayor neuroticismo (rumiación, evitación de daño), alteraciones en el procesamiento emocional y en la cognición social (sesgos atencionales relacionados con la

naturaleza de los estímulos, dificultad en el reconocimiento emocional) y una mayor prevalencia de temperamentos afectivos (hipertímico y ciclotímico), con respecto a la población sana, que pueden influir en la presentación clínica y curso del TB (McKinnon et al., 2013; Rihmer et al., 2010).

A nivel social se han señalado experiencias traumáticas o de negligencia en la infancia en mayor grado que en población general que influyen en el neurodesarrollo, en la configuración de la identidad del individuo, su personalidad y en la respuesta y manejo de estresores adversos. Estas experiencias tempranas traumáticas y factores estresantes significativos pueden predisponer para el desarrollo de un TB o precipitar nuevos episodios afectivos (Chauhan et al., 2023).

1.3 Diagnóstico: tipos de episodios afectivos

El diagnóstico del TB es clínico y se basa en la identificación de la psicopatología asociada a los episodios depresivos y maníacos a través de la observación clínica longitudinal. Para diagnosticar un TB es necesario identificar clínica hipomaniaca o maniaca en la historia clínica del paciente. Además, se debe tener en cuenta que la presencia de un episodio afectivo conlleva de forma indispensable la afectación en la funcionalidad del paciente. A continuación, se resumen las características clínicas de los episodios tomando como referencia los manuales de clasificación DSM-5-TR y CIE 11.

Los episodios maníacos se definen por un ánimo persistentemente elevado, eufórico, expansivo o irritable y un aumento anormal del nivel de energía o actividad motora que condiciona un cambio notable en el comportamiento habitual del individuo. Se manifiesta clínicamente con taquipsiquia y verborrea, disminución de la necesidad de sueño, un aumento

en la autoestima y la impulsividad, distraibilidad e inatención y una mayor participación en actividades que pueden implicar riesgo o consecuencias negativas para la vida del paciente: hipersexualidad, gastos significativos, hiperimplicación en actividades sociales o laborales. Los episodios maníacos pueden acompañarse de síntomas psicóticos como delirios o alucinaciones cuyo contenido puede ser congruente (ej: delirios megalomaniacos, mesiánicos o erotomaniacos) o no con el estado de ánimo (ej: delirios persecutorios). La duración mínima para considerar el diagnóstico de un episodio maniaco es de una semana, aunque es frecuente que se extienda semanas o meses. La hospitalización psiquiátrica puede ser necesaria para su tratamiento en función de la afectación sintomática, la gravedad de las alteraciones conductuales o la ausencia de conciencia de enfermedad. Los episodios hipomaniacos tienen una duración mínima de cuatro días y se caracterizan por presentar sintomatología más leve, no presentar en ningún caso sintomatología psicótica y requerir un manejo ambulatorio.

Los episodios depresivos consisten en un ánimo persistentemente bajo la mayor parte del día y/o disminución importante del interés o el placer en todas las actividades realizadas por el individuo. El ánimo bajo suele acompañarse de un nivel bajo de energía y alteraciones en el descanso nocturno (insomnio o hipersomnias), así como cambios en el patrón alimentario o peso por disminución o aumento del apetito. Frecuentemente aparecen sentimientos de inutilidad o culpabilidad excesiva, dificultad de concentración o para tomar decisiones y/o retraso o inquietud psicomotriz. Pueden existir pensamientos de muerte recurrentes que pueden concretarse en ideas suicidas. Estos síntomas deben durar al menos 14 días y deben producir un impacto significativo en malestar o deterioro del funcionamiento.

En ocasiones, puede observarse coincidencia temporal de síntomas maníacos y síntomas depresivos prominentes o que se alternan muy rápidamente. Este tipo de episodios se conoce como episodios mixtos (World Health Organization (WHO), 2022)

Los episodios afectivos no deben explicarse mejor por otro tipo de trastornos o no pueden ser atribuidos a los efectos fisiológicos de otra condición médica o sustancia.

Los episodios maníacos y depresivos se acompañan de periodos intercríticos de estabilidad clínica denominados periodos de eutimia.

1.4 Tipos de trastorno bipolar

Las clasificaciones internacionales principales reconocen dos tipos de TB:

- El TB tipo I: se caracteriza por la presencia de episodios maníacos o mixtos que se alternan o no con episodios de tipo depresivo. Suele estar asociado a una mayor gravedad clínica, sintomatología psicótica y mayor número de ingresos en contexto de episodios maníacos (Sadock & Sadock, 2015; Vallejo-Ruiloba & Leal-Cercós, 2012).
- El TB tipo II: se caracteriza por el predominio de los episodios depresivos que se alternan con otros episodios de tipo hipomaniaco. A pesar de que la clínica de la polaridad maníaca es más leve, tiende a ser más crónico, recurrente tener patrón estacional y puede llegar a ser más incapacitante y afectar más a la funcionalidad que el TB tipo I (Sadock & Sadock, 2015; Vallejo-Ruiloba & Leal-Cercós, 2012).

Los criterios diagnósticos de los dos tipos de TB pueden consultarse en el DSM-5-TR y la CIE 11 (American Psychiatric Association, 2022; World Health Organization (WHO), 2022).

1.4.1 Otras formas de TB: el espectro bipolar

La variabilidad en la presentación clínica el curso y la identificación de formas más leves de la enfermedad bipolar que no forman parte de las categorizaciones habituales promovió el desarrollo del concepto del espectro bipolar (Favaretto et al., 2024), aunque todavía no es una conceptualización universalmente aceptada. El espectro bipolar se define como un continuum dimensional en los trastornos afectivos que incluye desde los temperamentos afectivos pasando por la depresión mayor hasta el TB tipo esquizoafectivo.. Engloba formas de la enfermedad paucisintomáticas, trastornos depresivos con clínica hipomaniaca recortada tras el tratamiento con antidepresivos o enmascarada en el contexto de comorbilidad de abuso de sustancias o temperamentos afectivos prominentes (H. S. Akiskal & Pinto, 1999; Ghaemi & Dalley, 2014). Su principal defensor, Akiskal, ha llegado a identificar hasta 10 tipos de TB (Tabla 1).

Subtipo de trastorno bipolar	Características
TIPO ½	Esquizobipolar
TIPO I	Manía con/sin depresión
TIPO I ½	Hipomanía prolongada con depresión
TIPO II	Depresión con hipomanía
TIPO II ½	Depresión con ciclotimia
TIPO III	Depresión con hipomanía asociada con antidepresivos
TIPO III ½	Depresión con hipomanía asociada con el uso de sustancias
TIPO IV	Depresión asociada con temperamento hipertímico
TIPO V	Depresiones recurrentes mezcladas con hipomanía disfórica
TIPO VI	Depresión de inicio tardío con características mixtas del estado de ánimo, que progresa a un síndrome similar a la demencia

Tabla 1: Tipos de trastorno bipolar en el espectro bipolar. (Favaretto et al., 2024)

1.5 Tratamiento del trastorno bipolar

El objetivo principal de todas las intervenciones terapéuticas en el TB es mantener al paciente en eutimia el mayor tiempo posible, promoviendo la estabilización del ánimo y logrando el restablecimiento funcional.

El tratamiento del TB debe realizarse desde un enfoque biopsicosocial. Suele englobar tratamiento farmacológico, psicoterapia y rehabilitación psicosocial.

1.5.1 Tratamiento farmacológico y neuromodulación

El tratamiento farmacológico en el TB se agrupa en: tratamiento de los episodios maníacos, tratamiento de los episodios depresivos y tratamiento estabilizador del ánimo. Las recomendaciones recogidas a continuación están basadas en última actualización de guía canadiense (CANMAT) para los trastornos afectivos de la Sociedad Internacional de TB (ISBD) (Keramatian et al., 2023; Yatham et al., 2018).

- Tratamiento de los episodios maníacos:

En el caso de que el paciente esté tomando antidepresivos, se recomienda en primer lugar retirar los antidepresivos ya que pueden prolongar el episodio maniaco.

En primera línea tanto la monoterapia como la combinación de estabilizador de estado de ánimo y antipsicótico son apropiados para el tratamiento de un episodio maniaco. Se recomienda litio, quetiapina, ácido valproico, asenapina, aripiprazol, cariprazina, paliperidona o risperidona. En segunda línea estarían recomendados otros antipsicóticos o la terapia electroconvulsiva (TEC) y entre los agentes de tercera línea, aparecería la clozapina y la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT). Con respecto a las dosis se recomienda

usar la mínima dosis eficaz de antipsicótico para evitar efectos secundarios y favorecer la cumplimentación.

- Tratamiento de los episodios depresivos:

Aunque las recomendaciones son ligeramente distintas para el TB I y el TB II, por lo general se desaconseja el tratamiento farmacológico en monoterapia con antidepresivos ya que pueden precipitar un viraje maniaco.

En primera línea en el TB I se recomienda quetiapina, lurasidona + litio o ácido valproico, litio, lamotrigina o cariprazina. En segunda línea estaría el ácido valproico, la combinación de ISRS o bupropión con estabilizador, TEC, olanzapina y fluoxetina y lumateperona. En tercera línea se incluye la EMT, la ketamina o esketamina y otros antipsicóticos o antidepresivos en combinación con estabilizadores. Como diferencia, en el TB II aparecen en monoterapia en segunda línea, la sertralina o la venlafaxina para depresiones melancólicas.

- Estabilización del estado de ánimo

Los principales agentes recomendados como estabilizadores del estado de ánimo son el litio, el ácido valproico, la lamotrigina, la asenapina, la quetiapina y el aripirazol en monoterapia o en combinación con litio o valproico. En segunda línea también aparece recomendada la carbamazepina. En el TB II, el ácido valproico se limita a la ciclación rápida dada su menor eficacia en los episodios depresivos. Es importante destacar que el tratamiento de mantenimiento con litio y ácido valproico presenta además un efecto anti suicida en el TB (J. Lee et al., 2025).

Además del tratamiento durante los episodios y el tratamiento de mantenimiento, resulta indispensable tratar la sintomatología interepisódica en los pacientes con TB, ya que la

presencia de clínica de ansiedad o alteraciones en el descanso nocturno puede precipitar nuevos episodios afectivos. Para la clínica ansiosa y el insomnio pueden utilizarse dosis bajas y limitadas en el tiempo de benzodiazepinas, teniendo en cuenta su potencial tolerancia, dependencia y su posible impacto sobre la cognición a corto y a largo plazo (Keramatian et al., 2023; Spoorthy et al., 2019).

1.5.2 Tratamiento psicoterapéutico y social

El tratamiento psicoeducativo individual o grupal es de primera línea en el TB, ya que junto con el tratamiento farmacológico ayuda en el reconocimiento de los síntomas y promueve la conciencia de enfermedad, la adherencia terapéutica, evitando recaídas y disminuyendo la necesidad de hospitalización. Otras terapias que han demostrado eficacia son la terapia cognitivo conductual en el control sintomático, la terapia interpersonal y de ritmo social en mejorar la rutina y las relaciones sociales; y la terapia familiar en mejorar las relaciones familiares, la comprensión de la enfermedad y la adherencia terapéutica (Novick & Swartz, 2019; Rabelo et al., 2021; Salcedo et al., 2016) . Es importante, además, que se realice en fases incipientes de la enfermedad para lograr una mayor eficacia (Tremain, Fletcher, Scott, et al., 2020).

En el tratamiento psicosocial es fundamental la rehabilitación tras los episodios para el restablecimiento funcional, la terapia ocupacional y los programas de remediación cognitiva en caso de deterioro cognitivo (Ott et al., 2021; Salcedo et al., 2016).

1.6 Pronóstico del trastorno bipolar: estadiaje, importancia del funcionamiento

El TB es un trastorno altamente incapacitante, que condiciona elevadas tasas de morbilidad, dependencia, pérdida de calidad de vida, deterioro en el funcionamiento psicosocial y tasas de mortalidad cinco veces superiores a población sana por enfermedades somáticas y otras causas, siendo la causa externa de muerte más frecuente en esta población el suicidio (Kessing et al., 2021; Paljärvi et al., 2023; Sierra et al., 2005).

El pronóstico de la enfermedad se relaciona con el diagnóstico y tratamiento tempranos, el curso clínico, el tratamiento de las comorbilidades y sobre todo con la realización de un abordaje integral del paciente, que permita preservar el funcionamiento psicosocial (Uher et al., 2019; Vedanarayanan et al., 2019).

El seguimiento de cohortes de pacientes con TB y el estudio de sus familiares, ha permitido identificar diversas trayectorias en el TB que marcan el pronóstico de la enfermedad y que se resumen en los diferentes modelos de estadiaje clínico (Berk et al., 2007; de la Fuente-Tomas et al., 2019; Kapczinski et al., 2009). Los estadios propuestos se definen por el número de episodios afectivos sufridos a lo largo de la enfermedad, su gravedad y el impacto en el funcionamiento psicosocial. Los estadios más tempranos comprenden fases de la enfermedad prodrómicas con riesgo acumulado para presentar episodios afectivos (carga familiar, consumo de sustancias...), episodios paucisintomáticos con un funcionamiento diario normalizado, o episodios afectivos recortados en el tiempo con recuperación funcional completa. En cuanto a los estadios más tardíos y graves conllevan un mantenimiento de clínica interepisódica, resistencia a los tratamientos o presencia de ciclos rápidos, así como una elevada dependencia asociada a la pérdida de funcionalidad o deterioro cognitivo (Berk

et al., 2017; Cosci & Fava, 2013; Kupka et al., 2021; Post, 2010). La estadificación del TB es congruente con un modelo de neuroprogresión que enfatiza la importancia del tratamiento precoz en fases tempranas para prevenir el deterioro psico-funcional y cognitivo (Tremain, Fletcher, Scott, et al., 2020). Ello permite detectar mejor las necesidades de los pacientes según la etapa y personalizar el tratamiento farmacológico y social para preservar un mejor funcionamiento, calidad de vida e independencia de los pacientes (Fernandes & Berk, 2017).

La **Tabla 2** resume los principales modelos de estadiaje en el TB.

Estadio	Berk et al.	Kapczinski et al.	Post	Cosci y Fava
0	Riesgo aumentado de trastorno afectivo.	En riesgo, antecedentes familiares, síntomas de ánimo o ansiedad	Vulnerabilidad	Síntomas leves o inespecíficos / fase prodrómica
1a	Síntomas leves o inespecíficos	Períodos bien definidos de eutimia sin síntomas	Vulnerabilidad	Síntomas leves o inespecíficos / fase prodrómica
1b	Características prodrómicas (riesgo ultra alto)	Síntomas interepisódicos relacionados con comorbilidades	Intervalo libre	Ciclotimia
2	Primer episodio significativo	Síntomas interepisódicos relacionados con comorbilidades	Inicio de la enfermedad	Manifestaciones agudas de depresión mayor, manía o hipomanía
3a	Recurrencia de síntomas subumbrales del estado de ánimo	Deterioro marcado en la cognición o funcionalidad	Pródromo	Síntomas residuales con deterioro cognitivo y funcional a pesar del tratamiento
3b	Primera recaída significativa	-	-	Episodios agudos a pesar del tratamiento
3c	Múltiples recaídas	-	-	-
4	Enfermedad persistente e incesante	Incapaz de vivir de forma autónoma debido al deterioro	-	-
5	-	-	Recurrencia de episodios	-

6	-	-	Progresión de la enfermedad	-
7	-	-	Refractariedad al tratamiento	-
8	-	-	Etapa final	-

Tabla 2: Modelos de estadiaje en trastorno bipolar. Traducido, adaptado y extraído de Kapczinski et al., 2014. (Kapczinski et al., 2014)

2 Funcionamiento psicosocial en el trastorno bipolar

2.1 Concepto de funcionamiento psicosocial y generalidades en el TB

El concepto de funcionamiento psicosocial engloba diferentes dominios que incluyen la capacidad para trabajar o estudiar, el desarrollo de relaciones sociales y románticas satisfactorias, la capacidad para gestionar el ocio y el tiempo libre y las facultades cognitivas que permiten desarrollar una vida diaria independiente (Ro & Clark, 2009). En el día a día, un adecuado funcionamiento psicosocial permite afrontar los requerimientos sociales comunes a nivel social, familiar y laboral; y a largo plazo, permite cumplir con las expectativas vitales personales que se relacionan con el desarrollo personal y una buena calidad de vida (Knight & Baune, 2017).

El deterioro del funcionamiento psicosocial afecta a un 30-50% de las personas con TB, incluso durante los periodos de eutimia (López-Villarreal et al., 2020; Morselli et al., 2004). Entre los problemas de funcionamiento social, el diagnóstico de TB se ha asociado a mayores dificultades para preservar unas relaciones familiares de calidad, así como para establecer vínculos de amistad fuera de la familia (Elgie & Morselli, 2007). Asimismo, las relaciones de pareja pueden deteriorarse por la carga de cuidados asociada a la enfermedad (J. M. Azorin et al., 2021). Es importante resaltar que, desde la perspectiva del paciente con TB, la

disfunción sociofamiliar es una de las que más se relaciona con un impacto negativo en la calidad de vida (Michalak et al., 2006).

Con respecto al funcionamiento ocupacional existen mayores tasas de desempleo y mayor dificultad para mantener empleos de larga duración en pacientes con TB, que en sujetos sanos o con diagnóstico de depresión unipolar (Elgie & Morselli, 2007). Se calcula que en torno a un 40-50% de pacientes con TB en edad laboral, cobran una pensión de incapacidad (Arvilommi et al., 2022) . Además de la alta discapacidad laboral, la falta de continuidad en la vida laboral de los pacientes con TB hace que muchos pacientes que sí pueden trabajar requieran de adaptación laboral o acaben trabajando en empleos de menor cualificación (Sanchez-Moreno et al., 2009). Estas dificultades laborales se ven agravadas a mayor edad, tiempo desde el diagnóstico y peor funcionamiento cognitivo (Duarte et al., 2016; Mallu et al., 2023).

Un peor funcionamiento psicosocial global en los pacientes con TB se relaciona con una peor evolución de la enfermedad, mayor suicidabilidad, peor calidad de vida, y mayor grado de dependencia (Berk et al., 2017; Dempsey et al., 2024) .

2.2 Evaluación del funcionamiento psicosocial en pacientes con TB

La evaluación clínica del funcionamiento del paciente con TB de forma longitudinal, tanto durante los episodios afectivos como en los periodos de estabilidad clínica, permite comparar en el mismo individuo la afectación funcional directa según el tipo de episodio y tras su recuperación y de este modo, diseñar planes de tratamiento individualizados con el objetivo de preservar la funcionalidad premórbida y mejorar la calidad de vida (de la Fuente-Tomás et al., 2020; López-Villarreal et al., 2020; Mignogna & Goes, 2024).

El funcionamiento psicosocial puede medirse de forma cuantitativa a través de entrevistas clínicas con el paciente explorando directamente la repercusión en la actividad laboral y social de los episodios maníacos, depresivos o mixtos. Son indicadores objetivos del funcionamiento: la necesidad de incapacidad temporal durante los periodos de descompensación y su duración, la variabilidad de los gastos, observaciones sobre el aislamiento social o hiperimplicación en actividades, monitorización de uso de smartphone y redes sociales o la presencia de conflictos interpersonales o legales (Beiwinkel et al., 2016; Morselli et al., 2004; Ryan et al., 2020) . Es útil contar con la información complementaria de la familia o el entorno social del paciente para trabajar aspectos más deficitarios, tras la recuperación de los episodios y elaborar planes de contingencia en caso de recaída (Elgie & Morselli, 2007) .

El funcionamiento psicosocial también puede medirse de forma cuantitativa o semicuantitativa, a través de escalas o entrevistas semiestructuradas. Las más comúnmente utilizadas en los estudios clínicos en pacientes con TB con versiones validadas en español, se exponen a continuación. Pueden consultarse de forma resumida en la **Tabla 3**.

- **Functional Assessment Short Test (FAST)** (Rosa et al., 2007)

La FAST es una entrevista breve heteroaplicada muy utilizada en la evaluación clínica del TB que mide el funcionamiento global del sujeto durante los 15 días previos. Está validada en TB y en otras enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia y depresión. La escala consta de 24 ítems con formato de respuesta tipo Likert con 4 opciones de respuesta

(«ninguna dificultad», «media dificultad», «dificultad moderada» y «muchísima dificultad») puntuadas de 0 («ninguna dificultad») a 3 («muchísima dificultad»). La puntuación total es entre 0 y 72, mayores puntuaciones indican mayor dificultad de funcionamiento. Los 24 ítems se agrupan en 6 dimensiones: 1) autonomía: referida a la capacidad de realizar tareas de forma autónoma y tomar decisiones propias; 2) funcionamiento ocupacional: referido a la capacidad de mantener un trabajo remunerado, eficiencia al desarrollar las tareas laborales, tipo de empleo acorde a la formación, y recibir un sueldo acorde al trabajo; 3) funcionamiento cognitivo: referido a la habilidad de concentración, cálculo o aprendizaje diarios; 4) finanzas: capacidad de administrar las finanzas y gastos de forma adecuada; 5) relaciones interpersonales: engloba las relaciones con amigos y familia, la participación en actividades sociales, relaciones sexuales y la habilidad para defender ideas y opiniones; y 6) tiempo libre: referido a la capacidad para realizar actividad física y otras actividades de ocio. La escala puede consultarse en el anexo 1.

- **Global Assessment of Functioning (GAF)** (M. B. First et al., 1997)

Valora de forma heteroaplicada el funcionamiento global psicológico social y ocupacional del paciente teniendo en cuenta la gravedad sintomática, así como su interferencia en la funcionalidad. Se puntúa mediante una escala que va de 0 a 100, siendo 100 una funcionalidad global completa con desempeño satisfactorio en una amplia gama de actividades con el paciente totalmente asintomático y 0 presencia de información incompleta o inadecuada. El punto de corte 50 hace referencia a síntomas graves o cualquier alteración grave de la actividad social, laboral o escolar.

- **WHO Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0)** (World Health Organization (WHO), 2010)

Está basada en la Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF) de la OMS y realiza una evaluación integral de la discapacidad en distintas áreas de la vida. Evalúa las dificultades en seis aspectos de la funcionalidad: la cognición, la movilidad, el autocuidado, las relaciones interpersonales, las actividades cotidianas y la participación en la comunidad. El WHODAS 2.0 está disponible en dos versiones: una de 36 ítems para evaluaciones detalladas y otra de 12 ítems para evaluaciones rápidas. Ambas versiones pueden administrarse de forma autoaplicada o a través de terceros. Sus puntuaciones oscilan entre 0 y 100 donde 0 indica ausencia de discapacidad y 100 representa el máximo nivel de discapacidad.

- **Range of Impaired Functioning Tool (LIFE-RIFT)** (Leon et al., 2000)

Es una entrevista estructurada heteroaplicada similar a la FAST que evalúa el grado de disfunción en 4 áreas del funcionamiento diario: trabajo, relaciones interpersonales, ocio y satisfacción general. Presenta un rango de 4 a 20 puntos, siendo 20 el mayor grado de disfuncionalidad. Aunque es menos utilizada que las anteriores, también tiene validez en trastorno bipolar y pacientes con depresión.

- **Bipolar Functioning Short Questionnaire (BFSQ)** (Goldberg et al., 2010)

Es un cuestionario breve autoaplicado diseñado específicamente para evaluar el funcionamiento global en personas con TB. Consta de 12 ítems divididos en 6 áreas de funcionamiento: trabajo y educación, relaciones sociales, relaciones familiares, ocio, vida autónoma y bienestar psicológico. Las puntuaciones oscilan entre 0 y 36 siendo 36 el mayor grado de disfuncionalidad.

Otra forma de evaluar de forma indirecta el funcionamiento del paciente con TB, es a través de escalas para medir la **calidad de vida**. La medición de la calidad de vida supone centrar el foco de evaluación en la experiencia del sujeto del grado de afectación funcional englobando, por tanto, el bienestar global. Las dos escalas más comúnmente utilizadas son:

- **SF-36 (Short Form-36)** (Ware & Sherbourne, 1992)

El SF-36 es uno de los cuestionarios autoaplicados de calidad de vida más utilizados en investigación para medir de forma global el impacto de la enfermedad mental y física en la calidad de vida del sujeto. Aunque no es específico del TB es ampliamente utilizado en investigación con esta población. Consta de 36 ítems que miden 8 dominios: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional, salud mental. Cada subescala ofrece puntuaciones informativas por separado y existen índices globales ponderados de calidad de vida física y mental. Cada dominio se puntúa entre 0 y 100, siendo 100 la máxima calidad de vida.

- **Quality of Life in Bipolar Disorder (QoL.BD)** (Michalak & Murray, 2010)

Es un cuestionario autoaplicado específicamente diseñado para medir la calidad de vida en personas con TB considerando las áreas de vida más afectadas por esta condición. Tiene 56 ítems en versión completa, pero existe una versión con 12 ítems. Mide los siguientes dominios: bienestar físico, bienestar emocional, relaciones interpersonales, autoestima, vida laboral, aspectos financieros, ocio, espiritualidad, hogar, comunidad, actividad cognitiva y salud mental. Las puntuaciones más elevadas indican mejor calidad de vida.

Escala	Descripción	Aplicación	Puntuación	Dimensiones evaluadas
FAST	Funcionamiento global en los últimos 15 días.	Heteroaplicada	0-72 (mayor puntuación = peor)	Autonomía, ocupación, cognición, finanzas, relaciones, ocio
GAF	Funcionamiento global y gravedad sintomática.	Heteroaplicada	0-100 (≤ 50 = grave)	Funcionamiento global
WHODAS 2.0	Discapacidad en áreas clave de la vida.	Auto/Heteroaplicada	0-100 (100 = máxima discapacidad)	Cognición, movilidad, autocuidado, relaciones, actividades, comunidad
LIFE-RIFT	Disfunción en áreas de vida diaria.	Heteroaplicada	4-20 (20 = peor)	Trabajo, relaciones, ocio, satisfacción general
BFSQ	Funcionamiento global en personas con TB.	Autoaplicada	0-36 (36 = peor)	Trabajo, relaciones, ocio, autonomía, bienestar psicológico
SF-36	Impacto en calidad de vida física y mental.	Autoaplicada	0-100 (100 = mejor calidad)	Función física, rol físico, dolor, salud, vitalidad, relaciones, emociones
QoL.BD	Calidad de vida en personas con TB.	Autoaplicada	Puntaje alto = mejor calidad	Bienestar físico, emocional, autoestima, trabajo, ocio, salud mental

Tabla 3 Escalas y entrevistas para medir el funcionamiento psicosocial en el TB

2.3 Funcionamiento psicosocial: importancia de la eutimia

El TB es una enfermedad mental grave en la que, a pesar de los tratamientos disponibles, una proporción significativa de pacientes mantiene síntomas afectivos de baja intensidad o residuales de forma persistente (Samalin et al., 2016a). Además, la elevada recurrencia de los episodios hace que la mayoría de los individuos con TB pasen más de la mitad de sus vidas sintomáticos. Esto conlleva que, incluso aquellos pacientes que alcanzan la remisión clínica a menudo presenten dificultades para lograr una remisión funcional completa y para recuperar su nivel de funcionamiento premórbido (Sanchez-Moreno et al., 2009).

El funcionamiento psicosocial se relaciona estrechamente con el mantenimiento de la eutimia, la prevención de nuevos episodios afectivos, así como con la rápida resolución de aquellos episodios que acontezcan para recuperar la estabilidad clínica de nuevo (Berk et al., 2017; Tremain, Fletcher, & Murray, 2020). La suma de los factores de riesgo o eventos estresantes tanto durante los episodios afectivos como en periodos interepisódicos de enfermedad derivaría en un aumento de la carga alostática que se traduciría en nuevos episodios afectivos y sintomatología residual persistente (Kapczinski et al., 2008).

Sin embargo, la direccionalidad causa-efecto de los síntomas afectivos residuales y el impacto en el funcionamiento no está clara, ya que un funcionamiento psicosocial deficiente durante la eutimia también puede provocar la aparición de síntomas depresivos e incluso predecir un menor tiempo de recaída (Michalak et al., 2006).

Además, se debe tener en cuenta que el concepto de neuroprogresión que sostienen los modelos de estadiaje no explica de forma completa el pronóstico y deterioro funcional del TB, ya que no está claro hasta qué punto este es un reflejo del proceso primario asociado a la enfermedad o se asocia de forma secundaria a la carga de enfermedad. Es decir, los

tratamientos inadecuados o subóptimos, el pobre apoyo social, el estigma de la enfermedad, el abuso de sustancias o la aparición comorbilidades médicas, condicionan un deterioro secundario también asociado a la enfermedad (Kupka et al., 2021). De la misma manera, el modelo de neuroprogresión tampoco explica que determinados subgrupos de pacientes con múltiples episodios a lo largo de enfermedad mantengan un funcionamiento psicosocial y cognitivo preservado tras la recuperación de los episodios (Tremain, Fletcher, & Murray, 2020).

Por tanto, para comprender la naturaleza del TB y realizar intervenciones clínicas individualizadas encaminadas a prevenir el deterioro asociado al diagnóstico, así como el relacionado con la carga de enfermedad, resulta imprescindible identificar y estudiar los determinantes del funcionamiento psicosocial en pacientes bipolares. Dado que el objetivo clínico principal durante los episodios maníacos o depresivos es el control y manejo sintomáticos para alcanzar la remisión clínica y funcional, el foco de intervención y estudio del funcionamiento psicosocial debe realizarse durante los periodos de estabilidad clínica o eutimia.

2.4 Determinantes del funcionamiento psicosocial en pacientes con eutimia

El funcionamiento psicosocial en el TB es un concepto complejo en el que influyen múltiples determinantes. Entre ellos encontramos determinantes sociodemográficos, determinantes clínicos y del tratamiento, factores neurocognitivos y factores ambientales. Dichos determinantes interaccionan entre sí influyendo de forma diferente en momentos distintos de la enfermedad, modulando la evolución y el pronóstico funcional del TB.

A continuación, se repasan los determinantes del funcionamiento más replicados en la literatura científica.

2.4.1 Determinantes sociodemográficos

Entre los determinantes sociodemográficos una edad más avanzada, el sexo femenino y un peor ajuste funcional premórbido, se relacionan con un peor funcionamiento psicosocial en el TB.

Con respecto a la edad avanzada, esta se relaciona a su vez con un tiempo de enfermedad bipolar más larga y por tanto mayor acumulación de episodios afectivos, comorbilidades médicas y afectación cognitiva (Vahapoğlu et al., 2024). Los sujetos ancianos con TB tienden a tener además ingresos hospitalarios más prolongados y requieren de mayor uso de servicios sanitarios (Sajatovic et al., 2004). Se suman, además, las dificultades asociadas a la edad en ausencia de enfermedad bipolar como la empleabilidad en mayores de 50 años y el soporte sociofamiliar relacionado con la dependencia (Depp et al., 2006; Mallu et al., 2023).

En relación con el sexo femenino, las pacientes con TB reportan una peor calidad de vida que los hombres (de la Cruz et al., 2013), mayor frecuencia de síntomas depresivos, ciclación rápida y síntomas de ansiedad (Erol et al., 2015). Además, se relaciona con mayor carga de cuidado vinculada al rol sociofamiliar de la mujer (Shokrgozar et al., 2024). Sin embargo, los hombres con TB presentan mayor tasa de comorbilidad con abuso de sustancias y mayor frecuencia de episodios maníacos, lo que puede conllevar una mayor gravedad de enfermedad (Sanchez-Moreno et al., 2009, 2018).

Un peor ajuste premórbido a nivel educativo, laboral, social o económico predice una mayor afectación funcional y peor calidad de vida tras el debut del TB (Ratheesh et al., 2017). Además, valores de inteligencia premórbida inferiores se han relacionado con mayor

afectación cognitiva y funcional en el desarrollo de la enfermedad (Chan et al., 2019; Martino et al., 2017).

2.4.2 Determinantes clínicos

De la misma manera, son determinantes del funcionamiento las características clínicas propias de la enfermedad. Los más importantes son los siguientes:

- Número de episodios, ciclación rápida y sintomatología afectiva residual: son los determinantes clínicos del funcionamiento más replicados en la literatura científica. Los pacientes cicladores rápidos (>4 episodios afectivos al año), además, son más proclives a tener síntomas subsindrómicos y cambios de tratamiento más frecuentes, por lo que suelen tener un peor pronóstico funcional (J.-M. Azorin et al., 2008).

La importancia de la eutimia, el número de episodios y los síntomas afectivos residuales se explica de forma detallada en el apartado 2.3.

- Edad de inicio: una edad de inicio más temprana supone una mayor carga genética o acumulada de enfermedad y se asocia con una mayor gravedad, peor pronóstico funcional y mayor probabilidad de ciclación rápida (Kupka, 2017; Nietola et al., 2022).

- Polaridad predominante y tipo de TB: La polaridad predominante se define como la tendencia individual a presentar un mayor número de episodios maniacos frente a los depresivos (polaridad maniaca) o viceversa (polaridad depresiva).

La polaridad depresiva es más común en los pacientes con TB tipo II y la maniaca, en el TB tipo I. La polaridad depresiva es ligeramente más común en el TB en global (Carvalho et al., 2014).

La polaridad maniaca se asocia a mayor número de hospitalizaciones, consumo de sustancias y síntomas psicóticos, esto conlleva un mayor impacto funcional a corto plazo. Sin embargo, algunos estudios destacan que a largo plazo los pacientes con polaridad maniaca en eutimia se perciben con una mejor calidad de vida (Bhardwaj et al., 2023; Sentissi et al., 2019).

La polaridad depresiva se asocia a un mayor número de síntomas subsindrómicos, mayor número de tentativas suicidas, deterioro cognitivo y peor calidad de vida (Bhardwaj et al., 2023; Sentissi et al., 2019).

- Número de hospitalizaciones: un mayor número de hospitalizaciones y tiempo de estancia hospitalaria, indica una mayor gravedad de enfermedad y afectación funcional (Shi et al., 2023).
- Síntomas psicóticos: aparecen en más de la mitad de los sujetos con TB tipo I, siendo más comunes los síntomas delirantes que las alucinaciones. También pueden aparecer en el contexto de depresiones con síntomas psicóticos en el TB tipo II. Los síntomas psicóticos se relacionan a su vez con mayor frecuencia de hospitalización, tratamientos más intensivos y deterioro cognitivo asociado, por lo que se asocian a un peor pronóstico funcional (Shalev et al., 2020; van Bergen et al., 2019).
- Comorbilidad psiquiátrica o médica: el abuso de sustancias, la sintomatología de ansiedad y los trastornos de personalidad comórbidos, conllevan un peor funcionamiento psicosocial y peor respuesta al tratamiento (Boylan et al., 2004; Sengupta & Jena, 2022).

Entre las comorbilidades médicas asociadas con el TB, las más comunes son las que se encuentran asociadas a factores cardiovasculares: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes y enfermedades tiroideas (Krishnan, 2005; Sayuri Yamagata et al., 2017).

- Temperamentos afectivos: su estudio y su influencia en la funcionalidad es uno de los objetivos de esta tesis doctoral y se detalla más adelante en el apartado 2.5.

2.4.3 Tratamiento farmacológico y funcionamiento

Debido al elevado riesgo de recaídas a lo largo de la vida, el tratamiento farmacológico de mantenimiento es fundamental para los pacientes con TB. Los objetivos principales del tratamiento a largo plazo son prevenir los episodios afectivos, reducir los síntomas subumbrales y mejorar el funcionamiento social y laboral. En este sentido, cobra importancia el tratamiento de mantenimiento con eutimizantes en concreto con litio. Varios metaanálisis demuestran la eficacia del litio para prevenir episodios de ánimo tanto maniacos como depresivos, existiendo un subgrupo de pacientes buenos respondedores a este tratamiento con mejor pronóstico clínico, cognitivo y funcional (Gitlin & Bauer, 2024; Severus et al., 2018).

Las guías clínicas recomiendan un régimen de tratamiento farmacológico de mantenimiento individualizado durante la eutimia lo más simple posible evitando la politerapia para minimizar efectos secundarios, disminuir potenciales efectos sobre la cognición y fomentar la adherencia al tratamiento (Park et al., 2024).

La adherencia al tratamiento en TB es fundamental, siendo uno de los factores más importantes en la funcionalidad, así como en el curso clínico del trastorno. De hecho, una peor adherencia se asocia a una empleabilidad más baja y a un peor funcionamiento global medido con la FAST, así como con una peor calidad de vida (Çoban et al., 2024; Montes et al., 2013). El principal factor asociado a la baja adherencia al tratamiento son los efectos secundarios, siendo el aumento de peso y la disfunción sexual los factores que con mayor frecuencia contribuyen al abandono de la medicación (Montejo et al., 2018a).

La influencia del tratamiento farmacológico sobre la cognición y también sobre el funcionamiento sexual, serán tratados en los apartados 2.5 y 2.7 como objeto de estudio de esta tesis doctoral.

2.4.4 Factores dependientes del entorno: soporte familiar, pareja y tratamiento

Apoyo social, familiar y de pareja

La percepción de un mejor soporte social, familiar y de amistades es un factor predictor importante de buen funcionamiento y de menor autoestigmatización en el TB. Influye de forma positiva en la recuperación tras los episodios y en el mantenimiento de la eutimia (Dunne et al., 2019).

El funcionamiento adecuado de la familia, asimismo, como principal sistema cuidador del paciente con TB, también se relaciona con un mejor pronóstico funcional en los pacientes. Entre las características familiares asociadas, la elevada cohesión familiar, la expresividad emocional adecuada y una menor frecuencia de conflictos, se relacionan con una mejor funcionalidad en los pacientes (Reinares et al., 2016).

Con respecto a la pareja, tener una relación estable o estar casado puede actuar como factor protector frente al deterioro funcional en el TB (Sanchez-Moreno et al., 2009). No obstante, el curso del TB también puede afectar la propia relación de pareja ya que los episodios maniacos pueden dar lugar a comportamientos impulsivos o desinhibidos, mientras que los episodios depresivos pueden generar pasividad o falta de iniciativa en la relación. Además, la pareja de los pacientes con TB con frecuencia asume el rol de cuidador principal durante los episodios afectivos, lo que puede alterar la dinámica relacional y generar una carga emocional significativa. En este contexto, en momentos de crisis, los conflictos de pareja

también pueden aumentar el riesgo de descompensaciones afectivas e incluso facilitar la ciclación rápida. (J. M. Azorin et al., 2021).

Por otro lado, los problemas en el funcionamiento sexual deben ser abordados en consulta, ya que constituyen un aspecto clave para la estabilidad de la pareja y el bienestar de los pacientes y sus parejas (Kopeykina et al., 2016). El impacto del funcionamiento sexual en el funcionamiento psicosocial es uno de los objetos de estudio de esta tesis, que será tratado más extensamente en el apartado 2.6.

En definitiva, la psicoeducación de la pareja y la alianza terapéutica con ella proporciona un mejor conocimiento y manejo de la enfermedad y se relaciona, por tanto, con un mejor funcionamiento y pronóstico de los enfermos con TB (Tranvåg & Kristoffersen, 2008) .

Recursos de tratamiento y seguimiento

Un tratamiento psiquiátrico que incluya tanto abordaje farmacológico como intervención psicosocial es crucial para la mejoría de la calidad de vida y el funcionamiento en los pacientes con TB (Del Mar Bonnin et al., 2019). Las familias con un miembro afecto de TB requieren hasta 3 veces más recursos de salud comparado con familias sin enfermedad mental grave, por tanto, para garantizar el adecuado cuidado de los pacientes, las coberturas en países donde los sistemas sanitarios no son universales deben ser eficaces y extensas (Williams et al., 2011).

Por otro lado, los programas psiquiátricos específicos de atención en TB que ofrecen un tratamiento integral y especializado han demostrado minimizar y frenar el deterioro funcional asociado a la enfermedad (Kilbourne et al., 2008).

En la **Tabla 4** se resumen los determinantes más importantes anteriormente tratados.

Determinantes	Impacto en el funcionamiento psicosocial
Sociodemográficos	
Edad avanzada	Mayor acumulación de episodios, comorbilidades y deterioro cognitivo. Peor pronóstico funcional.
Sexo femenino	Más síntomas depresivos y ansiedad. Mayor carga de cuidado. Peor calidad de vida.
Ajuste premórbido	Peor ajuste previo predice mayor afectación funcional y cognitiva tras el debut del trastorno.
Clínicos	
Número de episodios	Más episodios afectivos al año se asocia con peor funcionamiento y mayor afectación residual.
Ciclación rápida	Más de 4 episodios por año, empeora la estabilidad, con síntomas persistentes y cambios frecuentes en el tratamiento.
Edad de inicio temprana	Mayor gravedad, ciclación rápida y peor pronóstico funcional.
Polaridad predominante	Polaridad maníaca: más hospitalizaciones y consumo de sustancias. Polaridad depresiva: más síntomas residuales y suicidio.
Hospitalizaciones frecuentes	Aumento de la gravedad de la enfermedad y mayor afectación funcional.
Síntomas psicóticos	Peor pronóstico funcional, mayor hospitalización y deterioro cognitivo.
Comorbilidades	Abuso de sustancias, ansiedad, trastornos de personalidad: empeoran la funcionalidad.
Tratamiento farmacológico	Tratamiento adecuado (litio) mejora la estabilidad y la calidad de vida. Baja adherencia empeora el funcionamiento.
Factores cognitivos	La afectación cognitiva en funciones ejecutivas, memoria y atención está asociada con mayor dependencia y peor funcionamiento social y laboral.
Funcionamiento sexual	Alteraciones sexuales (disfunción, disminución de libido) afectan la calidad de vida y las relaciones de pareja.
Temperamento afectivo	Temperamentos ciclotímicos y ansiosos influyen en la estabilidad afectiva y en las relaciones sociales, empeorando la funcionalidad. Los temperamentos hipertímicos presentan mejor pronóstico funcional.
Entorno y soporte social	
Soporte social, familiar y de pareja	Buen apoyo familiar y de pareja mejora el pronóstico funcional. Conflictos familiares o de pareja empeoran el funcionamiento.
Recursos de tratamiento y seguimiento	Tratamientos especializados en TB, junto con un adecuado seguimiento, mejoran la calidad de vida y reducen el deterioro funcional.

Tabla 4: Determinantes del funcionamiento en pacientes bipolares eutímicos: resumen

2.5 Funcionamiento sexual y TB

2.5.1 Definición y características del funcionamiento sexual en el TB

El TB puede conllevar alteraciones en el funcionamiento sexual durante los episodios afectivos (American Psychiatric Association, 2022). Los episodios maníacos se caracterizan por un aumento de la energía, la activación y la impulsividad, que conllevan un incremento de la actividad sexual, que puede estar acompañada de conductas sexuales de riesgo. La hipersexualidad durante los episodios maníacos puede tener consecuencias para la salud física y las relaciones de los pacientes (Kopeykina et al., 2016). Por el contrario, los episodios depresivos, en los que la anhedonia y una visión negativa y distorsionada del self son síntomas definitorios, tienden a estar relacionados con disfunciones sexuales (Bonierbale et al., 2003).

Una disfunción sexual (DS) se define como una alteración en cualquier fase del ciclo sexual (deseo, excitación, orgasmo) que causa malestar o se relaciona con dolor o insatisfacción durante la actividad sexual (Sørensen et al., 2017a). Las DS en el TB también son frecuentes durante la eutimia, de hecho, como hemos señalado anteriormente son uno de los principales motivos relacionados con el abandono del tratamiento farmacológico (Elkhiat et al., 2018). Además de comprometer la adherencia al tratamiento, y, por tanto, la estabilidad clínica, afectan a la calidad de vida y a las relaciones de los pacientes pudiendo incluso asociarse con un aumento de la ideación suicida (Dell’Osso et al., 2009; Ghormode et al., 2019). A pesar de ello, el funcionamiento sexual en el TB durante la eutimia sigue siendo un aspecto poco estudiado y desatendido clínicamente (Samalin et al., 2016a).

2.5.2 Funcionamiento sexual y tratamientos farmacológicos

En la literatura científica, la DS se ha atribuido principalmente a los efectos de los tratamientos psicofarmacológicos; por ejemplo, la hiperprolactinemia y la estimulación serotoninérgica pueden causar alteraciones en pacientes que toman ciertos antipsicóticos o antidepresivos (Montejo et al., 2018b; Pacchiarotti et al., 2015). Sin embargo, aunque la monoterapia de mantenimiento con estabilizadores del estado de ánimo es preferida en el TB para minimizar los efectos secundarios, los estudios sobre sus efectos en el funcionamiento sexual han arrojado resultados inconclusos (Yatham et al., 2018).

El litio se ha asociado con una disminución de la libido y de la excitación en algunos estudios (Elnazer et al., 2015; Grover et al., 2014), mientras que en otros no parece influir en la sexualidad o solo la empeora cuando se combina con benzodiazepinas (Ghadirian, Annable, & Bélanger, 1992). Los estudios con antiepilépticos como el valproato y la lamotrigina se han realizado principalmente en pacientes con epilepsia y han mostrado también resultados heterogéneos sobre la función sexual (García-Blanco et al., 2020; Gil-Nagel et al., 2006; Grover et al., 2021; La Torre et al., 2014).

2.5.3 Determinantes del funcionamiento sexual en TB

El estudio del funcionamiento sexual durante la eutimia es complejo, ya que también depende de otros determinantes clínicos, como las comorbilidades físicas y metabólicas (McCabe et al., 2016b), el abuso de sustancias (Hariri et al., 2011) y los síntomas afectivos residuales (Solé et al., 2018). No obstante, factores sociodemográficos como la edad, el sexo (McCabe et al., 2016a, 2016b), el estado de pareja (Kopeykina et al., 2016) y dimensiones específicas de la personalidad como el temperamento que influyen en la población general (Allen &

Walter, 2018; McCabe et al., 2016b) , también pueden modular el funcionamiento sexual en el TB, pero aún no han sido estudiados.

Identificar y comprender los determinantes del funcionamiento sexual en pacientes estables con TB, puede ser de vital importancia para la prevención y el tratamiento de la disfunción sexual (Namlı et al., 2018; Perlman et al., 2007). Además, el funcionamiento sexual podría también influir en el funcionamiento psicosocial a largo plazo, por lo que abordar las posibles disfunciones sexuales en consulta prevendría la afectación funcional de los pacientes (Samalin et al., 2016a).

El estudio de las disfunciones sexuales en los pacientes con TB así como el diseño de un modelo completo que incluya factores demográficos, clínicos, de personalidad y de tratamiento para estudiar la influencia del funcionamiento sexual en pacientes con TB eutímicos y su influencia a largo plazo en el funcionamiento psicosocial; son objeto de estudio de esta tesis doctoral y se abordan en el cuerpo de los trabajos presentados: la revisión sistemática, el artículo 1 y el póster.

2.6 Temperamentos afectivos y funcionamiento psicosocial en el TB

2.6.1 Definición y características principales

Los temperamentos afectivos se definen como rasgos de personalidad estables con base biológica y hereditaria que modulan la respuesta individual en la variabilidad de la expresión de las emociones primarias, la reactividad emocional, el nivel de energía y la autorregulación (H. S. Akiskal, Mendlowicz, et al., 2005).

El modelo de vulnerabilidad referente a los temperamentos afectivos fue introducido por Kraepelin a principios del siglo XX, quien hipotetizó que los “estados fundamentales” eran el germen de las psicosis afectivas, pero fueron Akiskal y sus colaboradores los que con sus investigaciones aportaron evidencia científica de su heredabilidad definiendo el espectro bipolar (H. Akiskal & Vázquez, 2006; Kraepelin, 1921) .

Los temperamentos afectivos, por tanto, se consideran formas menores de trastornos afectivos dentro de un continuum de sintomatología afectiva dimensional que compone el espectro bipolar (H. S. Akiskal, 2004; Fountoulakis et al., 2016). De hecho, los sujetos con TB y sus familiares presentan temperamentos afectivos más marcados que los controles sanos, lo que sugiere que una variación cuantitativa de los rasgos temperamentales, podría ser un fenotipo primario genéticamente transmisible que predispone al TB (Faedda et al., 2019; Vázquez et al., 2008).

Akiskal definió cinco tipos de temperamentos afectivos: distímico o depresivo, hipertímico, ciclotímico, irritable y ansioso. La evaluación y cuantificación de los rasgos que predisponen a los temperamentos se recoge en la escala TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Auto-questionnaire) (H. S. Akiskal, Akiskal, et al., 2005; Vázquez et al., 2007).

El TEMPS-A un cuestionario autoadministrado de 110 ítems, presentados como preguntas de verdadero/falso, diseñado para medir los rasgos de temperamento a lo largo de la vida del individuo. Los ítems están representados en cinco escalas dimensionales que corresponden a los 5 temperamentos. Puntuaciones más altas en cada subescala indican la predominancia de determinados rasgos de temperamento. Se considera un temperamento predominante cuando

la puntuación obtenida son dos desviaciones estándar por encima del promedio esperado para la población española.

Este instrumento puede consultarse en el Anexo II. Las características y los principales rasgos de cada temperamento se definen en la **Tabla 5**.

Temperamento	Características
Depresivo o Distímico	<ul style="list-style-type: none"> - Melancólico - Sensible a las críticas - Introverso - Tendencia a culparse a sí mismo - Pasivo y aburrido - Aumento de la necesidad de dormir
Hipertímico	<ul style="list-style-type: none"> - Expansivo, optimista y exuberante - Participación excesiva en actividades - Extroverso - Alta energía e impredecible - Alta confianza en sí mismo - Menor necesidad de dormir
Ciclotímico	<ul style="list-style-type: none"> - Cambios frecuentes en el estado de ánimo, energía, actitudes y autoestima - Alternancia entre introversión y búsqueda social - Labilidad emocional
Irritable	<ul style="list-style-type: none"> - Crítico - Pesimista - Quejumbroso - Insatisfecho - Melancólico con explosiones de ira
Ansioso	<ul style="list-style-type: none"> - Se preocupa con facilidad - Miedoso - Evita situaciones de riesgo - Anticipa eventos negativos

Tabla 5: Características de los temperamentos afectivos, adaptado de Akiskal 2005

2.6.2 Impacto en el funcionamiento

Es relevante señalar que los temperamentos afectivos son rasgos estables y permanentes que modulan la reactividad al entorno y la capacidad de adaptación, y por tanto se mantienen invariables tanto durante los episodios afectivos como en los periodos de eutimia (K. K.

Akiskal & Akiskal, 2005). Esto conlleva importantes implicaciones, ya que los rasgos temperamentales pueden modificar la presentación clínica de los episodios afectivos, y a su vez, influir en el pronóstico clínico y funcional del TB (Rihmer et al., 2010; Sierra et al., 2018; Walsh et al., 2012).

Los estudios en población sana concluyen que los temperamentos ciclotímicos e irritables están asociados con peor funcionamiento global (Walsh et al., 2012). En el TB, el temperamento ciclotímico y el distímico se han relacionado también con un mayor impacto funcional y mayores dificultades para el manejo del hogar, la vida privada, social y de ocio. Además, ambos temperamentos se relacionan con un mayor número de recurrencias depresivas, más intentos de suicidio y un mayor número de episodios en global (J.-M. Azorin et al., 2009; Kochman et al., 2005; Nilsson et al., 2012; Pompili et al., 2012).

El temperamento ansioso predispone a la clínica depresiva, los episodios mixtos, trastornos fóbicos y abuso de sustancias. Asimismo, también se relaciona con una peor calidad de vida tanto física como mental (Costa et al., 2018; Qiu et al., 2017).

El temperamento hipertímico, en cambio, se asocia con una mayor adaptabilidad, ya que provee con mecanismos de afrontamiento y habilidades sociales que contribuyen a lidiar mejor con los estresores externos e internos y, por tanto, predice un mejor funcionamiento psicosocial en la mayoría de los estudios científicos. De hecho, se ha determinado como un factor protector frente al suicidio y se asocia con una mejor respuesta al tratamiento (Degeorge et al., 2014; Pompili et al., 2013; Vázquez et al., 2010).

Aunque los resultados son heterogéneos, los temperamentos afectivos también podrían modular el rendimiento neurocognitivo. Un estudio reciente determinó que los pacientes bipolares con rasgos hipertímicos tenían mayor deterioro en tareas de fluencia verbal y mejor

memoria verbal, mientras que los pacientes con rasgos ciclotímicos e irritables presentaban una mejor velocidad de procesamiento (Romero et al., 2016). Otro estudio, sin embargo, señaló que los pacientes con TB con un temperamento hipertímico presentaron peor rendimiento en memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva. Como explicación posible, los autores sugieren que la impulsividad y la dependencia de recompensa de los sujetos propia de los rasgos hipertímicos, pueden suponer una afectación de las funciones ejecutivas (Xu et al., 2014). La asociación de determinados rasgos temperamentales con un peor rendimiento cognitivo en el TB puede estar mediada por factores de confusión, como el tratamiento farmacológico o la gravedad clínica de la enfermedad bipolar.

Los temperamentos afectivos influyen también en la interacción psicosocial y en el establecimiento de relaciones de los pacientes con TB durante la eutimia. De esta forma, los rasgos temperamentales podrían modular los comportamientos sexuales evolutivos través de respuestas emocionales específicas (Akiskal & Akiskal, 2005) Así, los individuos con rasgos hipertímicos que se caracterizan por ser optimistas, impulsivos y confiados, tienen una mayor tendencia hacia la promiscuidad (Akiskal & Akiskal, 2005). Un mejor autoconcepto y niveles más bajos de neuroticismo se han relacionado con un mejor funcionamiento sexual en la población general (Allen & Walter, 2018). En contraste, las personas con rasgos ansiosos presentan con mayor frecuencia conductas de evitación del daño y niveles más altos de neuroticismo, por ello tienden a ser más dependientes y conformistas y evitan situaciones de búsqueda de novedades relacionadas con la sexualidad. Los temperamentos distímico, irritable y ciclotímico también comparten niveles más altos de afecto negativo, lo cual se sabe que perjudica el funcionamiento sexual en la población general (Allen & Walter, 2018).

En pacientes con TB estable, el impacto de los temperamentos afectivos en el funcionamiento y salud sexual no se ha abordado previamente y es objeto de estudio de esta tesis doctoral y se aborda en el artículo 1.

2.7 Funcionamiento cognitivo y TB

2.7.1 Introducción

La disfunción neurocognitiva es común en el TB, incluso en pacientes asintomáticos. Entre las características de esta afectación se incluyen déficits en el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva, la memoria verbal y la atención sostenida que se producen tanto durante los episodios afectivos como en la fase de eutimia (Bora et al., 2009; Bourne et al., 2013) . Específicamente, la afectación de las funciones ejecutivas y la memoria declarativa en los periodos de eutimia son especialmente frecuentes e incapacitantes (Cardenas et al., 2016; Cullen et al., 2016).

Los estudios longitudinales de pacientes con TB han demostrado que estos déficits neurocognitivos son un importante predictor de los resultados funcionales a largo plazo (Baune & Malhi, 2015; Tabarés-Seisdedos et al., 2008). Por lo tanto, un objetivo de la investigación debe ser identificar los posibles factores de riesgo que contribuyen al deterioro neurocognitivo, para mejorar la recuperación funcional entre episodios afectivos.

2.7.2 Funcionamiento cognitivo y fármacos: benzodiazepinas e impacto sobre la cognición

Entre los factores de riesgo que influyen en la neurocognición en el TB, están bien documentados la vulnerabilidad genética, los síntomas depresivos residuales, los antecedentes de síntomas psicóticos, la cronicidad de la enfermedad y las comorbilidades (TDAH, consumo de sustancias) (Balanzá-Martínez et al., 2015; Berk et al., 2017).

Algunas investigaciones han sugerido que la polifarmacia y los efectos secundarios de algunos fármacos psicotrópicos utilizados para tratar el TB, pueden agravar aún más estos déficits (Balanzá-Martínez et al., 2010). Para minimizarlos, el tratamiento de mantenimiento durante la eutimia, según las guías específicas para TB, debe simplificarse al máximo, evitando las combinaciones complejas y garantizando la presencia de un adecuado cumplimiento del tratamiento estabilizador del ánimo (Keramatian et al., 2023).

Varios metaanálisis han examinado los efectos de la combinación de litio, anticonvulsivantes, antipsicóticos y antidepresivos en la neurocognición (Bora et al., 2009; Bourne et al., 2013).

El litio, en concreto se ha considerado mayormente un agente neuroprotector y neurotrófico incluso con potenciales efectos protectores frente a la demencia (Forlenza et al., 2019; Rybakowski, 2024; Singh et al., 2023), así, algunos estudios preclínicos han demostrado que el litio tiene efectos neuroprotectores al promover la supervivencia celular, mejorar la plasticidad sináptica y modular los factores neurotróficos. Sin embargo, otros trabajos lo relacionan con una disminución reversible de la fluidez verbal, deterioro en la memoria y aprendizaje verbal, así como una disminución en el rendimiento motor (Vasile et al., 2011).

En comparación con controles sanos, los pacientes eutímicos con litio presentan un mejor rendimiento neurocognitivo que los pacientes con tratamiento anticonvulsivante o combinaciones de estabilizadores (Sabater et al., 2016).

Por otro lado, los efectos adversos cognitivos de los anticonvulsivantes (valproato, lamotrigina) suelen estar relacionados con la dosis y son más probables en combinación con otros medicamentos (Cavanna et al., 2010). Sus efectos incluyen inhibición cognitiva, enlentecimiento psicomotor y déficits en la atención y la memoria (Dias et al., 2012).

Asimismo, es conocido el efecto perjudicial de algunos antipsicóticos sobre la velocidad de procesamiento, la atención y algunas funciones ejecutivas, aunque no está claro si el deterioro está asociado con el antecedente de síntomas psicóticos o con los fármacos en sí mismos (Fountoulakis, 2020). El tratamiento con antidepresivos, especialmente con efectos anticolinérgicos, también se relaciona con alteraciones en el aprendizaje verbal y en la memoria (Balanzá-Martínez et al., 2010).

Las benzodiazepinas (BZD) suelen prescribirse de forma concomitante para el tratamiento del insomnio y la ansiedad comórbidas durante la fase de eutimia en el TB (Meyer et al., 2020; Pavlova et al., 2017). Sin embargo, sus efectos cognitivos siguen estando relativamente inexplorados. En un estudio el uso BZD en pacientes con TB, se relacionó con déficits en la atención, la velocidad psicomotora y el funcionamiento ejecutivo (Martino et al., 2008). En otro estudio, el uso de BZD tuvo un efecto perjudicial en la velocidad motora manual, cuya disfunción se considera un endofenotipo neurocognitivo del TB (Correa-Ghisays et al., 2017)

Los efectos secundarios neurocognitivos perjudiciales de las BZD en otras poblaciones están bien establecidos. En individuos jóvenes y sanos, el uso a corto plazo de BZD se asocia con

amnesia anterógrada, disminución de la atención y enlentecimiento psicomotor (Woods et al., 1992). De manera similar, el tratamiento a largo plazo se ha relacionado con deficiencias en el funcionamiento ejecutivo, la memoria de trabajo, el recuerdo diferido y los dominios visuoespaciales (Boeuf-Cazou et al., 2011; Crowe & Stranks, 2018; Stewart, 2005). En personas mayores, el uso prolongado de BZD se ha asociado con un mayor riesgo de demencia, aunque sigue siendo incierto si esto refleja efectos farmacológicos directos o si estos déficits están relacionados con patologías premórbidas como el insomnio o la ansiedad (Pariente et al., 2016).

A pesar de la evidencia de los efectos secundarios cognitivos de las BZD en diferentes poblaciones clínicas, su uso concomitante y crónico es común en el TB, y su impacto a largo plazo en la cognición sigue siendo desconocido. Ello es objeto de estudio de esta tesis doctoral y se aborda en el artículo 2.

2.7.3 Funcionamiento ejecutivo y nuevas formas de medir el funcionamiento diario en el TB

Las funciones ejecutivas se definen como procesos cognitivos necesarios para el control del comportamiento o las operaciones mentales en situaciones de la vida diaria y, por lo tanto, están estrechamente relacionadas con el funcionamiento psicosocial (Diamond, 2013). La evidencia meta-analítica sugiere que el deterioro de las funciones ejecutivas en pacientes eutímicos con TB es muy frecuente. Se han encontrado déficits en inhibición de respuesta, planificación, memoria de trabajo y en fluidez verbal que perduran más allá de los episodios afectivos (Cardenas et al., 2016; Cullen et al., 2016). Estos déficits podrían reflejar una disfunción subyacente de las redes cerebrales que involucran la corteza prefrontal, y por

tanto podrían manifestarse antes del inicio de la enfermedad (King et al., 2019; Porta-Casteràs et al., 2023).

Los enfoques tradicionales para evaluar las funciones ejecutivas en el TB se basan en la administración de pruebas en papel y lápiz u ordenador, realizadas en condiciones de laboratorio (por ejemplo, Test de Stroop, Trail Making Test parte B, Wisconsin Card Sorting Test). Aunque estas pruebas han sido validadas en el TB y algunos estudios han encontrado una relación entre el rendimiento cognitivo en el momento del diagnóstico y el funcionamiento psicosocial, otros no han podido replicar esta asociación, ni en la evaluación inicial ni en el seguimiento a largo plazo (Szmulewicz et al., 2020; Torres et al., 2011). Por lo tanto, las herramientas tradicionales pueden no ser capaces de predecir de manera confiable el funcionamiento ejecutivo en entornos reales (Borgnis et al., 2022).

Para abordar esta limitación, las nuevas evaluaciones incorporan la realidad virtual inmersiva (RV), proporcionando herramientas con mayor validez ecológica en comparación con las evaluaciones neurocognitivas tradicionales (Borgnis et al., 2022; Chicchi Giglioli, de Juan Ripoll, et al., 2019; Parsons, 2015). Varias aplicaciones virtuales para evaluar funciones ejecutivas se han probado recientemente en poblaciones psiquiátricas con trastornos del estado de ánimo, trastornos por uso de sustancias, trastornos neurocognitivos y trastornos psicóticos (Chicchi Giglioli et al., 2021; Jahn et al., 2021; Miskowiak et al., 2022; Mohammadi et al., 2018). Aunque muchas de estas herramientas han permitido discriminar la presencia o ausencia de déficits cognitivos, su capacidad para explicar los déficits funcionales sigue siendo poco explorada.

En el caso específico del TB, los estudios que utilizan RV son escasos y, a menudo, incluyen pacientes con síntomas activos o se realizan junto con pacientes con otros diagnósticos (Hørlyck et al., 2021; Miskowiak et al., 2022). Por lo tanto, hasta la fecha, no existe una herramienta virtual validada para evaluar el funcionamiento ejecutivo diario durante la eutimia en el TB.

La evaluación y validación de una aplicación de RV es objeto de estudio de esta tesis doctoral y se aborda en el artículo 3.

Justificación y objetivos

El TB es una condición psiquiátrica crónica caracterizada por la recurrencia de episodios afectivos y por una disfunción psicosocial significativa incluso durante las fases de estabilidad clínica o eutimia. Lejos de constituir un estado de recuperación plena, la eutimia suele acompañarse de dificultades persistentes en diversas áreas del funcionamiento, incluyendo el desempeño social, laboral, cognitivo y sexual. Estos déficits, muchas veces subestimados en la práctica clínica, tienen un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes y en su pronóstico a largo plazo. Esta tesis doctoral pretende ampliar el conocimiento sobre el funcionamiento psicosocial en el trastorno bipolar (TB) durante la fase de eutimia.

El estudio de determinantes del funcionamiento tales como el funcionamiento sexual, el funcionamiento cognitivo y el temperamento afectivo, así como sus interacciones tiene una relevancia crucial para la comprensión integral de la enfermedad y optimización de su manejo clínico. Estos factores, no solo modulan la intensidad y el curso de los episodios depresivos o maníacos, sino que tienen un impacto significativo en la vida diaria de los pacientes.

Identificar y abordar las alteraciones en el funcionamiento de los pacientes con TB es clave para personalizar el tratamiento, y para poder desarrollar estrategias terapéuticas integrales. Estas no solo deben centrarse en la reducción de los síntomas afectivos, sino también en la mejora de la calidad de vida global de los pacientes.

A través de este enfoque integral, se podrá ofrecer a los pacientes una mejor oportunidad para gestionar la enfermedad de manera más efectiva, promoviendo una vida más plena, funcional y satisfactoria. Todo ello favorecerá, a su vez, una mejor adaptación en los ámbitos social, personal y laboral.

En el contenido de esta tesis doctoral se estructura en torno a cinco trabajos científicos, tres artículos publicados en revistas científicas; y una revisión sistemática y un póster que han sido presentados en congresos internacionales. Los trabajos no publicados se desarrollaron en el contexto de la tesis doctoral y se incluyen en la misma por su relevancia científica y relación con los artículos principales.

Los objetivos concretos de los trabajos incluidos en esta tesis doctoral se detallan a continuación:

Revisión sistemática “Sexual dysfunction in Bipolar Disorder”:

- Evaluar y revisar la literatura existente con respecto a las disfunciones sexuales (DS) del TB durante la eutimia.
- Valorar la prevalencia de DS en pacientes con TB.
- Estudiar los dominios de la sexualidad afectados.
- Explorar posibles consecuencias de la DS en pacientes con TB.
- Explorar metodologías de evaluación del funcionamiento sexual.

Artículo 1: “Affective temperaments and sexual functioning in euthymic patients with bipolar disorder”

- Estudiar el impacto de los rasgos de temperamento en el funcionamiento sexual en una muestra multicéntrica de pacientes eutímicos con TB.
- Elaborar un modelo predictivo del funcionamiento sexual que integre determinantes sociodemográficos, clínicos y que incluya los diferentes temperamentos afectivos.

Póster: “Biological determinants of functioning in euthymic patients with bipolar disorder: A multicentric 3-year cohort study”

- Estudiar la contribución de los determinantes biológicos: funcionamiento sexual, calidad del sueño y salud física (obesidad) junto con los determinantes clínicos y demográficos en el funcionamiento psicosocial en una cohorte multicéntrica de pacientes eutímicos con TB durante 3 años.

Artículo 2: “The effect of concomitant benzodiazepine use on neurocognition in stable, long-term patients with bipolar disorder”:

- Examinar el efecto del uso crónico concomitante de benzodiazepinas (BZD) en la neurocognición de pacientes eutímicos con TB.
- Explorar los dominios cognitivos más afectados en TB con respecto a controles sanos y los atribuibles al uso de BZD.

Artículo 3: “Characterization and assessment of executive functions through a virtual cooking task in euthymic patients with bipolar disorder”:

- Evaluar el funcionamiento ejecutivo en pacientes eutímicos con TB en comparación con controles, a través de una nueva aplicación de realidad virtual inmersiva: la Virtual Cooking Task (VCT).
- Validación de la VCT en la medición de funciones ejecutivas en el TB, en comparación con la evaluación a través de un grupo de tareas estándar computarizadas previamente validadas.
- Examinar la influencia de las funciones ejecutivas en el funcionamiento psicosocial con los dos tipos de evaluaciones cognitivas: VCT y tareas estándar.

Metodología y Resultados

A continuación, se detallan la **metodología** y los **resultados** de los trabajos presentados en esta tesis doctoral de forma individual.

1 Revisión sistemática: “Sexual dysfunction in Bipolar Disorder”

1.1 Metodología

1.1.1 Revisión de la literatura

Esta revisión sistemática sigue las recomendaciones PRISMA (Moher et al., 2015) . El protocolo fue registrado en la base de datos para revisiones sistemáticas PROSPERO en abril de 2019 [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019130095].

En primer lugar, se realizó una búsqueda preliminar en PubMed para identificar los posibles temas de la revisión final relacionados con el funcionamiento y/o disfunción sexual en el TB seleccionando las palabras clave y términos MeSH/Major Topics menos restrictivos.

Posteriormente, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura en estudios publicados hasta febrero de 2019 en las bases de datos y repositorios PubMed, PsycINFO, EMBASE y la Biblioteca Cochrane, con el fin de realizar una revisión sistemática de la literatura disponible sobre disfunción sexual en el TB. La búsqueda fue reproducida por dos coautores (C.Y y N.P) utilizando las siguientes palabras clave combinadas y términos MeSH adaptados a cada base de datos: (bipolar disorder OR, bipolar OR “bipolar disorder”) AND (sexual OR sexual functioning OR sexual dysfunction OR sexual health OR sexuality OR sexual desire OR sexual arousal OR erectile dysfunction OR orgasm* OR dyspareunia).

La búsqueda se restringió a estudios en humanos y se limitó a artículos escritos en inglés, francés o español.

También se revisaron resúmenes de congresos, pósteres y disertaciones, y se contactó a los autores para solicitar el texto completo en caso de haber sido enviados, pero no publicados.

Se verificaron estudios clínicos, finalizados o en curso, en ClinicalTrials.gov.

1.1.2 Proceso de selección de estudios

Los títulos y resúmenes de los estudios obtenidos mediante la estrategia de búsqueda fueron revisados por dos coautores independientes (C.Y. y N.P), para identificar aquellos que potencialmente cumplieran con los criterios de inclusión descritos a continuación.

Los artículos en texto completo y los resúmenes de pósteres o conferencias que fueron elegibles se discutieron para su inclusión. Además, se analizaron estudios adicionales a partir de las citas de aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión.

La confiabilidad interevaluador, calculada con ReCal 0.1 Alpha para 2 codificadores (k=0,843), mostró una buena correlación entre los revisores. En caso de desacuerdo en la selección de artículos, se resolvió mediante la mediación de un tercer revisor (D.S).

La **Figura 1** expone un diagrama de flujo con el proceso de selección de estudios y los criterios de exclusión.

1.1.3 Criterios de inclusión/exclusión

Dado que la disfunción sexual resulta de una interacción compleja de múltiples factores no presentes en los ensayos clínicos, y con el fin de proporcionar evidencia más representativa de la práctica clínica diaria, solo se incluyeron estudios observacionales (transversales, de casos y controles, de cohortes). Se excluyeron los informes de casos aislados que evaluaban un efecto secundario sexual de un psicofármaco en particular, ya que no era el objetivo de esta revisión reportar la disfunción sexual como un evento adverso del tratamiento.

A continuación, se exponen los criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

1. Estudios publicados en revistas científicas revisadas por pares que incluyeran pacientes ambulatorios u hospitalizados mayores de 18 años con un diagnóstico de TB, según criterios diagnósticos internacionales (CIE-9, CIE-10, DSM-III, DSM-IV o DSM-5). En aquellos artículos donde los pacientes con TB formaran parte de una cohorte con diagnósticos heterogéneos, los resultados deben estar reportados por separado.
2. Evaluación de la disfunción/funcionamiento sexual como uno de los principales resultados del estudio, utilizando un instrumento (cuestionario o entrevista semiestructurada) o un diagnóstico validado (ej. dispareunia, disfunción eréctil) que midiera alguno de los siguientes dominios sexuales: deseo sexual, excitación sexual, orgasmo, satisfacción o placer.

Criterios de exclusión:

1. Estudios realizados en adolescentes o niños.
2. Estudios relacionados con abuso sexual o trauma en TB.
3. Estudios sobre agresores sexuales con TB.
4. Estudios sobre desarrollo sexual u orientación sexual en TB.
5. Estudios sobre adicción comportamental al sexo en TB.
6. Estudios que evaluaran la relación marital sin explorar el funcionamiento sexual en pacientes con TB.

7. Estudios donde la disfunción sexual fuera un efecto directo del consumo de sustancias.
8. Estudios que evaluaran hipersexualidad, conductas sexuales de riesgo o enfermedades de transmisión sexual relacionadas con la hipersexualidad.

1.1.4 Extracción de datos

La información extraída de los estudios seleccionados incluyó:

- Contexto del estudio
- Población del estudio y características demográficas
- Fase del TB
- Tratamiento
- Medidas de disfunción sexual utilizadas en el estudio
- Evaluaciones adicionales y hallazgos

Los datos se sintetizan en la **Tabla 6**.

1.1.5 Riesgo de sesgo

Riesgo de sesgo dentro de los estudios (intraestudio)

Cada estudio incluido fue evaluado de forma independiente por dos miembros del equipo de revisión (C.Y, Z.R) para determinar el riesgo de sesgo. La puntuación total de riesgo de sesgo de cada estudio resultó de la combinación de dos puntuaciones:

- Puntuación de una versión adaptada de la herramienta de Evaluación de Calidad para Estudios de Cohortes y Transversales del NIH (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>).
- Puntuación de una herramienta de evaluación de factores de confusión, diseñada por los autores para evaluar el riesgo de sesgo adicional derivado del tratamiento de factores potenciales de confusión que podrían afectar la disfunción sexual y que no se encontraban controlados en el estudio (edad, género, estado civil, fase del trastorno bipolar, tratamiento psicofarmacológico, comorbilidades físicas, trastornos por uso de sustancias e instrumento de evaluación de disfunción sexual).

Los estudios incluidos fueron clasificados en tres categorías según esta puntuación:

- Bueno/bajo riesgo de sesgo,
- Regular/riesgo medio de sesgo,
- Pobre/alto riesgo de sesgo.

El informe del riesgo de sesgo dentro de los estudios se sintetiza en la **Tabla 7**.

Riesgo de sesgo interestudios

Se realizó una evaluación narrativa de la calidad de los estudios y la representatividad de la revisión sistemática en función de diferentes aspectos: diseño, factores demográficos, variabilidad de resultados.

1.1.6 Diagrama de flujo en la selección de estudios

A continuación, se muestra el diagrama de flujo en la selección de estudios. De 3173 referencias encontradas inicialmente, se incluyeron 26 artículos para la revisión cualitativa.

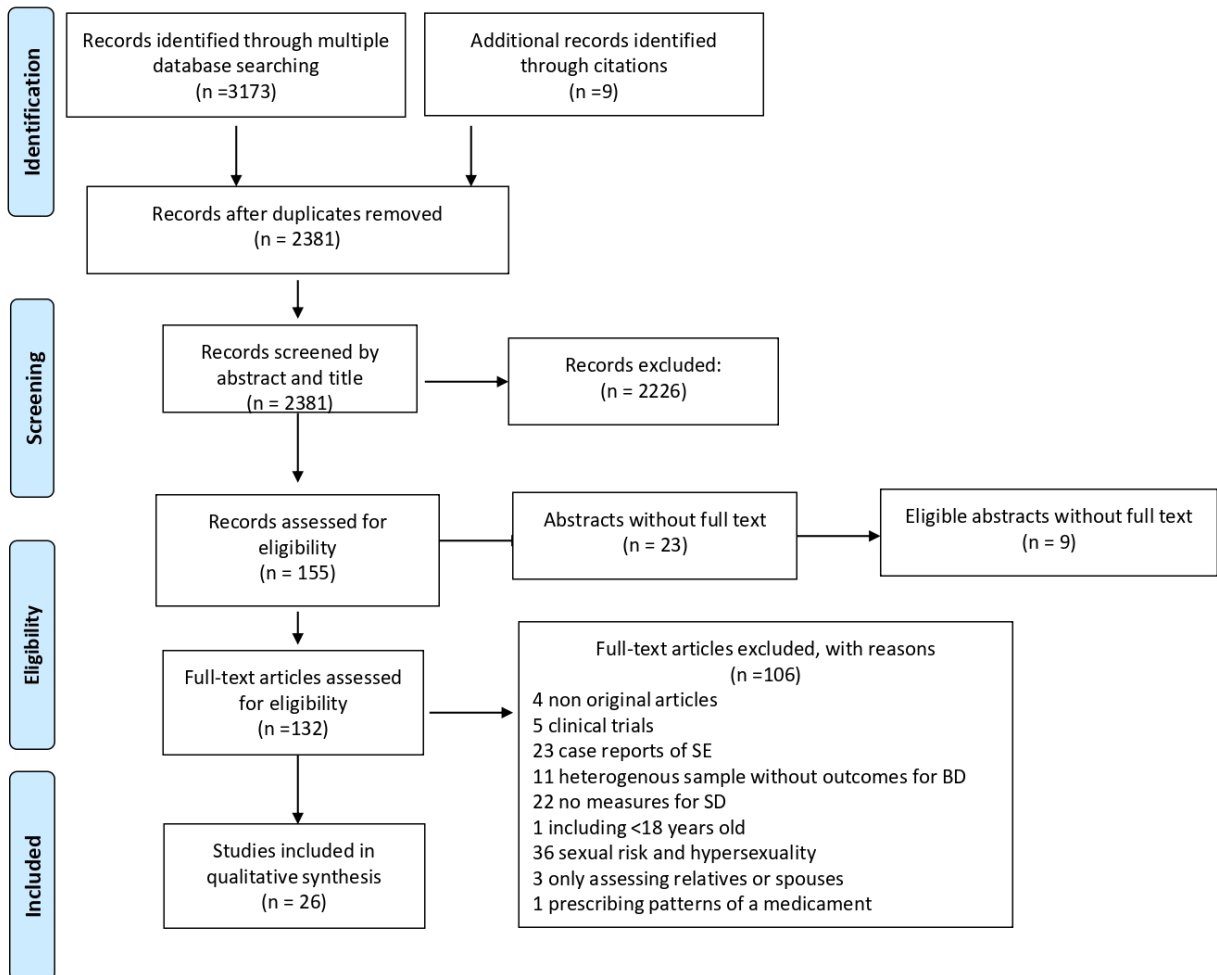


Figura 1: Diagrama de flujo de la selección de estudios en la revisión sistemática. Nota: BD (bipolar disorder), SD (sexual dysfunction), SE (sexual side effects).

1.2 Resultados

La revisión sistemática incluyó finalmente 26 artículos. La población estudiada fue de un total de 7928 pacientes. Los estudios revisados proporcionan información sobre diversos aspectos de la disfunción sexual (DS) en el TB, incluyendo prevalencia, disfunciones específicas y el impacto de los tratamientos farmacológicos. Los resultados detallados pueden consultarse en la **Tabla 6**. A continuación, se resumen los principales hallazgos de los estudios.

1.2.1 Diseño de los estudios

Los estudios incluidos presentaron los siguientes diseños:

- 9 estudios transversales que incluyeron únicamente población con TB.
- 14 estudios casos-contróles que incluyeron población con TB y otros grupos de comparación (6 controles sanos, 8 diferentes diagnósticos : esquizofrenia).
- 2 estudios casos-contróles que incluyeron parejas sanas con un miembro de la pareja diagnosticado de TB.
- 1 estudio de cohortes de hombres con TB e incidencia de disfunción eréctil.

1.2.2 Prevalencia de disfunción sexual y dominios afectados.

La prevalencia de disfunción sexual (DS) en pacientes con TB en los estudios fue muy heterogénea (30-81,7%), presentando también niveles de gravedad variable. Menos de la mitad de los pacientes se encontraban satisfechos globalmente con su sexualidad y menos de un 30% de los pacientes con DS, habían comentado este hecho en consulta con su psiquiatra

(Fekih-Romdhane et al., 2015). La prevalencia de DS fue más elevada en pacientes con peor funcionamiento global (Samalin et al., 2016a; Tiğli Filizer et al., 2016) .

La mayoría de los pacientes en la revisión tenían más de un dominio sexual alterado y aproximadamente el 30% presentaba DS graves (Fekih-Romdhane et al., 2015).

La disminución del deseo sexual fue la DS más comúnmente reportada en la revisión entre los hombres y las mujeres con TB, presentando prevalencias de afectación en torno al 40-90%. En la fase de excitación o arousal, incluyendo los problemas de lubricación en mujeres y mantenimiento de la erección en hombres, las prevalencias variaron en torno al 40-70%. En cuanto al orgasmo, el 35-75% de la muestra total reportó problemas para alcanzar el clímax durante las relaciones sexuales.

1.2.3 Instrumentos de medida utilizados

Diversos instrumentos validados y diseñados por los autores fueron utilizados para medir la DS. Los instrumentos validados fueron los siguientes:

- Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX): uno de los cuestionarios más usados que evalúa deseo, excitación, lubricación, orgasmo y satisfacción global (Kesebir et al., 2014; Samalin et al., 2016a).
- Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS): evalúa la satisfacción sexual y los problemas en distintas áreas como frecuencia de actividad sexual, excitación, comunicación y problemas específicos en la función sexual (Çalışkan et al., 2018; Hariri, Karadag, Gurol, Aksoy, Tezcan, et al., 2009).
- Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short-Form (CSFQ-14): mide cambios en el deseo, excitación, orgasmo y satisfacción sexual (Garcia-Portilla et al., 2011).

- Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-15) utilizado específicamente en hombres para evaluar disfunción eréctil en distintas dimensiones (Elkhiat et al., 2018).
- Índice de Función Sexual Femenina (FSFI): evalúa deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor en mujeres. Utilizado en estudios como los de Sørensen et al. (2017) y Dell’Osso et al. (2009).

1.2.4 Comparación con controles sanos y otros diagnósticos

Los grupos de comparación en el funcionamiento sexual variaron entre los estudios:

Muchos estudios incluyeron controles sanos, donde los pacientes con TB reportaron menores niveles de satisfacción y actividad sexual que los controles sanos (Ahmadzadeh & Shahin, 2015; Elkhiat et al., 2018; Frank et al., 1981; Hou, Mao, Chang, Huang, Wang, Huang, et al., 2018; Namlı et al., 2018; Tiğli Filizer et al., 2016; Zuncheddu & Carpiniello, 2006).

Las comparaciones entre TB I y TB II sugirieron que los pacientes con TB I reportaron mayor frecuencia de actividad sexual, pero tasas de DS similares a las de TB II (Mazza et al., 2011a; Samalin et al., 2016a).

Con respecto a otros trastornos psiquiátricos, los pacientes con TB tenían tasas más altas de actividad sexual en comparación con la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo, pero menores niveles de satisfacción y menor DS (Garcia-Portilla et al., 2011; İncedere & Küçük, 2017; Raja & Azzoni, 2003).

1.2.5 Influencia del sexo en el funcionamiento sexual

Las disfunciones sexuales se reportaron tanto en mujeres como en hombres con TB, siendo la influencia del sexo un factor poco influyente en la prevalencia de DS.

En múltiples estudios, las mujeres con TB mostraron más problemas de excitación y satisfacción (Ben Mahmoud et al., 2013; Kesebir et al., 2014; Samalin et al., 2016a), mientras que los hombres con TB reportaron tasas más altas de disfunción eréctil y deseo sexual reducido (Elkhiat et al., 2018; Nagaraj et al., 2004).

1.2.6 Influencia del estado afectivo

La mayoría de los pacientes evaluados en la revisión se encontraban en estado de eutimia. Algunos estudios evaluaron pacientes en diferentes fases del TB, aunque no todos especificaron los criterios de evaluación de la fase afectiva.

Los pacientes en fase eutímica experimentaron altas tasas de DS, con informes del 30% al 81.7% incluso durante una estabilidad prolongada (Ghadirian, Annable, & Bélanger, 1992; Nagaraj et al., 2004; Samalin et al., 2016a).

Los episodios depresivos se asociaron con una reducción de la libido y dificultades para alcanzar el orgasmo, según múltiples estudios (Dell’Osso et al., 2009; Sørensen et al., 2017a).

Las fases maníacas se vincularon con un aumento de la actividad sexual, aunque no necesariamente con una mayor satisfacción y frecuentemente acompañadas de conductas sexuales de riesgo (Dell’Osso et al., 2009; Raja & Azzoni, 2003)

1.2.7 Influencia del tratamiento farmacológico

La mayoría de los estudios detallaron el régimen de tratamiento de los pacientes y compararon su efecto sobre la función sexual. En general, la polifarmacia incrementa el riesgo de DS, siendo más prevalente en pacientes tratados con una combinación de estabilizadores del ánimo, antipsicóticos y antidepresivos. Los efectos negativos en la

función sexual parecen ser acumulativos y pueden afectar tanto el deseo como la excitación y el orgasmo (Dell’Osso et al., 2009; Kesebir et al., 2014).

A continuación, se exponen los hallazgos de la revisión para los diferentes grupos de tratamientos.

- Estabilizadores del ánimo:

El litio mostró un menor riesgo de DS en comparación con la polifarmacia con estabilizadores de ánimo y otros tratamientos, aunque también se asoció con disminución del deseo sexual y la satisfacción (Grover et al., 2014; Samalin et al., 2014a)

El ácido valproico y carbamazepina se han asociado con alteraciones hormonales que pueden afectar la función sexual, particularmente en mujeres (Ben Mahmoud et al., 2013).

La lamotrigina presenta menor incidencia de DS en comparación con otros estabilizadores y, en algunos casos, puede mejorar la función sexual en pacientes con TB (Dell’Osso et al., 2009).

- Antipsicóticos (APS): Especialmente aquellos que elevan los niveles de prolactina, se vincularon con una reducción del deseo sexual y disfunción eréctil en múltiples estudios (Ghadirian, Annable, & Bélanger, 1992; Kesebir et al., 2014; Nagaraj et al., 2004).

Los antipsicóticos típicos, como el haloperidol, se asocian con tasas más altas de DS en comparación con los atípicos (Nagaraj et al., 2004). Los antipsicóticos atípicos, como la quetiapina y el aripiprazol, parecen tener un menor impacto en la función sexual (Samalin et al., 2016a).

- Benzodiacepinas (BZD): Se han relacionado con peores resultados en el funcionamiento sexual, particularmente cuando se combinan con litio o APS. Se han reportado efectos

negativos sobre la libido y respuesta sexual en ambos sexos (Fekih-Romdhane et al., 2015; Ghadirian, Annable, & Bélanger, 1992).

- Antidepresivos (AD): En particular los ISRS, se identificaron como agravantes de la DS en múltiples áreas, incluyendo deseo, excitación y orgasmo (Ahmadzadeh & Shahin, 2015; Kesebir et al., 2014).

1.2.8 Impacto sobre el funcionamiento, insatisfacción y pareja

La DS en pacientes con TB no solo afecta su bienestar individual, sino que también impacta sobre la adherencia al tratamiento, su calidad de vida y la relación de pareja.

La presencia de DS en TB se asocia con un peor funcionamiento global, especialmente en el área de relaciones interpersonales y bienestar emocional (Samalin et al., 2016a). En un estudio de la revisión, más del 30% de los pacientes con TB informaron que su vida sexual empeoró tras el diagnóstico e inicio del tratamiento (Vanwesenbeeck et al., 2014). Las DS también se han vinculado con una mayor probabilidad de abandono del tratamiento, lo que incrementa el riesgo de recaídas y hospitalizaciones en pacientes con TB (García-Portilla et al., 2011).

La satisfacción sexual está estrechamente relacionada con la DS. Los pacientes con TB reportaron niveles significativamente menores de satisfacción sexual en comparación con controles sanos, con tasas de insatisfacción entre el 27.5% y más del 50% según la metodología del estudio (Dell'Osso et al., 2009; Zuncheddu & Carpiniello, 2006). Sørensen et al. (2017) indicaron que el 54.1% de las mujeres con TB con DS presentaban altos niveles

de angustia en relación con la sexualidad, lo que impactaba negativamente en su calidad de vida y satisfacción con sus relaciones.

De forma importante, en la revisión se expone la asociación significativa entre DS y mayores niveles de ideación suicida en pacientes con TB. Dell’Osso et al. (2009) reportaron que los pacientes con DS tenían un riesgo 2 a 3 veces mayor de intentos de suicidio en comparación con aquellos sin DS.

Con respecto al impacto sobre la pareja, se encontró una asociación entre TB y menor satisfacción en la relación de pareja, con mayores tasas de conflictos y con parejas de pacientes con TB experimentando DS secundaria al estrés en la relación (Çalışkan et al., 2018; Yüksel et al., 2019). Asimismo, parejas de pacientes con TB reportaron sentirse desatendidas debido a cambios en la actividad sexual, con menor frecuencia de relaciones sexuales y aumento de conductas evitativas (Raja & Azzoni, 2003).

Study	Country	Sample description		Treatment	Sexual dysfunction assessment	Other assessment	Findings
		Type of sample	Phase of BD				
(Frank et al., 1981) <i>American Journal of Psychiatry</i>	USA	n= 16 BD outpatients and their couples n= 16 healthy couples	Euthymic. No measure.	Non specified.	Self- report questionnaire to assess marital adjustment and satisfaction (<i>KDS-15</i>)		BD couples did not differ in levels of sexual satisfaction respect to control couples ($\chi^2=3.93$, $df=3$, n.s)
(Ghadirian, Annable, & Belanger, 1992) <i>American Journal of Psychiatry</i>	Canada	n=104 BD outpatients (45M, 59F)	92% euthymic 6% mild depression 2% moderate depression CGI, HDRS and IMPS and BPRS.	36 lithium 68 lithium + other medication -51 BZD -18 tricyclics -18 neuroleptics -10 tryptophan -1 carbamazepine -1 estrogen ++ methyltestosterone	Self-rating Likert scale for M and F designed by authors. - M: 10 items: desire, arousal, orgasm, ejaculation, global perception on SF. - F 9 items: desire, orgasm, pain, perception on SF.	Prolactin levels, levels of lithium. Menstruation changes in F.	<u>Global findings sex</u> - M: 41% worse global SF. Impaired domains: 43% desire, 40% arousal, 36% orgasm, 32% ejaculation diminished. - F: 25% worse global SF. Impaired domains: 40% desire 50% orgasm No significant differences between M and F. <u>Treatment</u> -14% of the patients taking lithium had SD. Lithium alone was not significantly associated with SD. -60% of the patients taking concomitant BZD had SD. BZD + Lithium was related with global SD in M ($p=0,11$) in F ($p=0,001$) in the following domains: - M: Difficulty getting an erection $p=0,01$, Difficulty in orgasm $p=0,03$, Improved orgasm $p=0,03$ - F: Absence of changing in menstrual blood $p=0,05$
(Raja & Azzoni, 2003) <i>European Psychiatry</i>	Italy	n=117 inpatients (SZ, SZA, BD) 39 BD (14 M, 25 F)	Non specified for diagnoses. Admitted for psychotic episode, interviewed when discharged. BPRS, SAPS, SANS.	Non specified by diagnose.	Self-rating questionnaire "Sexual interest and sexual performance questionnaire" -Value of sexuality and implicit sexual interest -Explicit sexual interest, desire, fantasies, sexual intercourse, sexual display, sexual satisfaction, masturbation, erection, orgasm, dyspareunia	Contraceptive methods Sexual orientation Sexual partners	<u>Combined inpatients' results:</u> - 64.1% poor sexual satisfaction - 72.6% poor sexual intercourse - 68.4% poor masturbation - 52.1% and 63.2% poor sexual fantasies and poor sexual dreams - 65.8% no sexual intercourse in 3 months. BD patients had more frequent sexual intercourse than SZA or SZ patients ($p=0,005$). 38% of BD patients had stable sexual relation, a higher number compared to SZ or SZA. - M higher explicit sexual interest than F ($p=0,044$) - M higher masturbation than F ($p<0,001$)

Study	Country	Sample description		Treatment	Sexual dysfunction assessment	Other assessment	Findings
		Type of sample	Phase of BD				
(Nagaraj et al., 2004) <i>Indian journal of psychiatry</i>	India	n= 108 BD type I M patients	Euthymic SIGH-D \leq 7 YMRS \leq 4. Non active symptoms in BPRS.	- <u>Group 1: 53 typical APS:</u> 26 chlorpromazine, 23, haloperidol, 2 trifluoperazine, 1 thioridazine, 1 thioridazine + depot fluphenazine. - <u>Group 2: 55 atypical APS:</u> 48 olanzapine, 5 risperidone, 2 clozapine. - 50 trihexyphenidyl (38 with typical APS). - 60 lithium - 21 valproate - 23 carbamazepine - 1 lamotrigine - 3 no mood stabilizer - 16 combination of 2 mood stabilizer	<i>Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU)</i> . Side effect rating scale evaluating desire, erection, ejaculation and orgasm	Other types of secondary effects.	<ul style="list-style-type: none"> - 65,7% of the patients had SD. - Erectile dysfunction reported in 41.7% of the patients. - Reduced desire in 39% of the patients. - Ejaculatory dysfunction in 17.6% of the patients. - Orgasmic difficulties in 14.8% of the patients. - Erectile dysfunction was higher in patients taking typical APS than in the group of atypical: 52.8% vs 30.9% (p=0,025).
(Zuncheddu & Carpiniello, 2006) <i>La Clinica terapeutica</i>	Italy	n= 51 BD outpatients (24 M, 27 F). n= 176 control (96 M, 80 F)	Stable. No measures.	Monotherapy with lithium.	Sexual questionnaire designed by authors, measuring, pleasure, satisfaction, desire, fantasy and frequency of sexual activity.		<ul style="list-style-type: none"> - 84.3% of BD patients and 82.4% of the controls had an active sexual life. (p=0,90) - 27.5% of BD patients report a lack of pleasure in sexual rapports vs 9,1% in controls (p=0,002) - 43.% of BD patients report dissatisfaction in sexual relationship vs 16.9% in controls (p<0,0001). - BD had less frequent sexual activity (p=0,000), fantasies (p=0,016) and desire (p<0,0001) than controls. <ul style="list-style-type: none"> o 37.3% of the patients report nil or rarely sexual desire vs 9.5% of the control. - 18% of BD report a decline in sexual life after diagnosis, and 30% after treatment.
(Dell'Osso et al., 2009) <i>The Journal of Sexual Medicine</i>	Italy	n=142 in+outpatients 60 BD (29 M, 31 F) 82 MDD 101 CONTROL	Phase of BD non specified, controlled in the analysis by BPRS and MOODS-SR score	Non specified.	Self-rating sexual items of the MOODS-SR assessing desire, excitement, difficulty in orgasm, interest in sex and change of sexual partner	Suicide related items in MOODS-SR	<ul style="list-style-type: none"> - Impairment in desire, arousal and ability to achieve orgasm more common in UD and BD than in controls (p<0,05) - Increased interest in sex and frequent change of sexual partners more common in BD than UD or controls (p<0,05) - In BD global SD was significantly associated with suicide attempts (p<0,01) - In BD impairment in arousal and orgasm was associated with <i>feelings that life is not worth living</i> and suicide plans. (p<0,01) - In BD periods of frequent changing sexual partner was associated with <i>feelings that life is not worth living</i>. (p<0,05)

Study	Country	Sample description		Treatment	Sexual dysfunction assessment	Other assessment	Findings
		Type of sample	Phase of BD				
(Hariri, Karadag, Gurol, Aksoy, & Tezcan, 2009) <i>Comprehensive Psychiatry</i>	Turkey	n= 174 outpatients (SZ, BD) + 88 inpatients with heroin addiction 90 BD (61 F, 29 M) 84 SZ n=98 controls	Euthymic (no measures)	Non specified by diagnose.	Semistructured form about sex + The <i>Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS)</i>		<ul style="list-style-type: none"> - All the groups of patients had worse SF compared to controls. - 38.2% of BD admitted problems in sexual life, 42.7% satisfied with their sexual life 25.3% believed sexual problem was related to illness and 13.8% to medicine, 24.7% believed their psychiatry had interest in SD, 25.8% had asked their treating clinician about SD. - F: SZ and BD had more vaginismus (p<0,001). - M: BD worse sexual function than other groups: premature ejaculation (p=0,013), dissatisfaction (p=0,04), avoidance in sex (p<0,001), frequency of sex (p=0,017), non-sexual behavior (p=0,045)
(Mazza et al., 2011a) <i>Journal of Affective Disorders</i>	Italy	n=60 outpatients BD F (30 BD I, 30 BD II) n= 60 F control	Non specified Only mean YMRS scores.	No separated analyses.	<i>Sexual Interest and Sexual Performance Questionnaire</i>	Hormonal profile	<ul style="list-style-type: none"> - BD I more actual value (p=0,05) implicit sexual interest (p=0,03), desire frequency of sexual intercourse (p=0,05) and repeated intercourse (p=0,02) than BDII. - BD I more interested in sex (p=0,003) and more desired sexual intercourse (p=0,005) than controls - No differences in BD II and controls. - No differences in satisfaction, sexual orgasm or dyspareunia. - Scores could be influenced by affective state.
(Garcia-Portilla et al., 2011) <i>The Journal of Sexual Medicine</i>	Spain	n=171 outpatients 89 SZ, 82 BD	Non specified	Non specified	<i>Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short-Form (CSFQ-14)</i> Visual Analogue Scale for Sexual Functioning Satisfaction (VAS-SFS), the Clinical Global Impression—Severity scale for Sexual Dysfunction (CGI-SSD)	Physical comorbidities	<ul style="list-style-type: none"> - SZ and BD F had a global worse sexual function (p<0,001), worse desire (p<0,001) and worse arousal (p=0,048) than M. - SZ and BD F were more satisfied than M, despite a lower sexual functioning. - BD patients M (p=0,014) and F (p=0,012) had better desire function than SZ.

Study	Country	Sample description		Treatment	Sexual dysfunction assessment	Other assessment	Findings
		Type of sample	Phase of BD				
(Ben Mahmoud et al., 2013) <i>Sexologies</i>	Tunisia	n=61 outpatients 30 SZ, 31 BD	Stable No measures.	100% SZ were taking APS 87.1% BD were taking APS + antiepileptic	<i>Sexual Behaviour Questionnaire</i>		<ul style="list-style-type: none"> - 54.8% BD patients had sexual dysfunction, 29% impaired desire, 16.1% absence of sexual intercourse, 33% excitation problems, 64.6% orgasm problem and 51.6% declared dissatisfaction. - F global worse sexual function than M (p=0,02) - SZ had more sexual desire disorders (p<0,001), absence of sexual intercourse (p<0,001), decreasing of sexual excitation (p=0,001) - BD had more orgasm disorders (p<0,01) and dissatisfaction (p<0,001) - 72.1% of the patients had no sexual dysfunction before taking treatment.
(Vanwesenbeeck et al., 2014) <i>British Journal of Psychiatry</i>	Netherlands	n=6218 part of the NEMESIS study (41 BD 12 month 36 BD lifetime)	Non specified.	Non specified	Questionnaire about sexual satisfaction	Somatic health Sexual trauma	<ul style="list-style-type: none"> - No differences between M and F - 20.6% of the BD patients report not being sexual satisfied at all in the non-adjusted model. - Acute BD in the last 12 months BD was more strongly associated with sexual dissatisfaction than other psychiatric disorders when controlling confounders. (p=0,004; p=0,008)) - Sexual satisfaction had no significant relation with lifetime prevalence of any mood disorders (remitted).
(Kesebir et al., 2014) <i>Noro Psikiyatri Arsivi</i>	Turkey	n=57 BD I (28 F, 29 M)	Stable for at least 4 weeks. No measures.	<ul style="list-style-type: none"> - Lithium (6 F, 12 M) - Quetiapine or Quetiapine + Lithium (12 F, 6 M) - Olanzapine or Olanzapine+ Lithium (10 F, 11 M) 	<i>Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX)</i> and the <i>Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS)</i>	Prolactine, FSH, LH, E2, T	<p><u>Global results by sex</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - M had more global SD with only with GRISS scale than F (p=0.001) - M with quetiapine/quetiapine + lithium had higher global SD with GRISS than F (p=0,046) <p><u>Results by group of treatment and sex</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - F better non-significant scores in ASEX in lithium group (p=0,056) - M no differences among the groups of treatment - No differences in hormones, normal range in F and M.

Study	Country	Sample description		Treatment	Sexual dysfunction assessment	Other assessment	Findings
		Type of sample	Phase of BD				
(Grover et al., 2014) <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i>	India	n=100 BD (85 M, 15 F)	Euthymic patients GAF > 70, HDRS ≤ 7 YMRS ≤ 7	- 85 Lithium monotherapy - 15 Lithium + another psychotropic	<i>Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX)</i>	Adherence to treatment, UKU secondary effects, BMI, comorbidities	<u>Global results (Lithium + combinations)</u> - 37 patients had global SD, 43% mild SD in one sexual domain, 37% arousal, 35% sexual drive, 31% erection/lubrication, 28% difficulty in orgasm, 25% dissatisfaction in orgasm. - 16% had severe reduced sexual drive. - No differences between M and F. - Nearly 50% of the patients with SD were distressed. - 21% attributed SD to lithium. <u>Lithium monotherapy</u> - 36.5% global SD. F more dysfunction in arousal than M. (p=0,045)
(Samalin et al., 2014b) <i>Journal of Affective Disorders</i>	France	n=525 BD (M 39.8%, F 60.2%) - 59% BD I - 41% BD II	Euthymic patients YMRS < 8, BDRS < 8	- 27.5% Lithium - 48.5% anticonvulsants - 7.2% Neuroleptics - 49.6% Atypical APS - 35.3% AD - 25.2% BZD	<i>Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX)</i>	GAF, VAS stigmatization, compliance treatment, emotional disturbance and, memory, concentration.	- SD greater in patients with worse functioning: GAF < 60 (p=0,014)
(Fekih-Romdhane et al., 2015) <i>Sexologies</i>	Tunisia	n=71 BD M outpatients	Euthymic patients (3 m) YMRS < 7, HDRS < 8	- 77,5% valproate - 12.7% lithium - 70.4% APS - 53.5% typical APS - 66.2% BZD - 39.4% anticholinergic.	<i>International Index of Erectile Function (IIFE-15)</i>		- 81.7% of the patients had SD and 36.6% had severe SD. - 95.8% impairment in desire, 78.9% dissatisfaction in relations, 90.2% global dissatisfaction. - SD was associated with treatment with typical APS (p=0,015), BZD (p=0,003), anticholinergic (p=0,05) and poly medication (p<0,001). - 25.4% of the patients have asked psychiatrist about SD
(Ahmadzadeh & Shahin, 2015) <i>Advanced Biomedical Research</i>	Iran	n=600 psychiatric inpatients (SD, SZ, BD, ANX, MDD). - 269 BD n=300 admitted control	Non specified. After 2 weeks of admission.	Non specified by diagnose.	<i>Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX)</i>	Comorbidities	- 38% SD in psychiatric inpatients vs 20.7% in controls. (p=0,00) o SD higher in F than in M with psychiatric diagnoses (p=0,00) - 31.6% SD in BD. Impaired domains: 63.5% in desire, 71.7% arousal, 73% orgasm, 56.4% dissatisfaction, 60,6% diminished lubrication, 86.9% trouble in sustaining erection. - SD significantly associated with antidepressant treatment (p=0,00) and methadone (p=0,04)
(Tig̃li Filizer et al., 2016) <i>Noro Psikiyatri Arsivi</i>	Turkey	n=80 BD outpatients (65F, 15M) n=80 controls	Remitted. No measures.	- 17.5% mood stabilizer - 42.5% mood stabilizer + APS. - 30% three or more drugs (APS, AD, mood stabilizer)	Bipolar Disorder Functioning Questionnaire (BDFQ): Sexual scale	Other areas of functioning in BDFQ	- BD had worse sexual functioning than controls (sexual desire, arousal and satisfaction) (p<0,01) - BD in monotherapy with mood stabilizer had better global functioning (p=0,02)

Study	Country	Sample description		Treatment	Sexual dysfunction assessment	Other assessment	Findings
		Type of sample	Phase of BD				
(Aldemir et al., 2016) <i>Dusunen Adam</i>	Turkey	N=193 BD outpatients (100 M, 93 F) - 173 BD I	Stable defined by CGI <5	- 25% lithium - 5.2% valproate - 1.0% carbamazepine - 10.2% lithium + valproate - 2.1% lithium and carbamazepine - 10.2% lithium + lamotrigine - 17.1% quetiapine - 13.1% olanzapine - 3.6% risperidone - 1.6% aripiprazole - 1.0% clozapine - 1.0% amisulpride - 0.5% ziprasidone	<i>Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX)</i> in F. <i>International Index of Erectile Function</i> in M (<i>IIFE</i>)	Reproduction characteristics (puberty, menstrual assessment in F, pregnancy, birth control method)	- F: 31.7% of the BD F had SD. Global SD (p=0,011) and impairment in desire (p=0,002), arousal (p=0,004) or vaginal lubrication (p= 0,021) were positively correlated with age. - M: 45.8% slight erectile dysfunction disorder, 6.6% medium-level erectile dysfunction disorder. There was no correlation with age. <u>Treatment</u> - No significant differences in SF in monotherapy vs combination of treatments in M or W.
(Samalin et al., 2016b) <i>Bipolar Disorders</i>	France	n=468 BD outpatients (192M, 276 F) - 268 BD I - 299 BD II	Euthymic patients YMRS<8, BDRS<8	- 28.7% lithium - 50.2 % anticonvulsant - 7.5% Neuroleptics - 46.2% atypical APS - 39.1% AD - 27.6% BZD	<i>Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX)</i>	VAS, FAST, Emotional disturbances, sleep quality	- SD was greater in patients with worse functioning FAST>11 (p=0,032) - SD was a significant predictor with residual depressive symptoms, and occupational stigma of poor managing of leisure time assessed with FAST (OR = 2.0, 95% CI: 1.0–4.1, p = 0.043)
(Sørensen et al., 2017a) <i>International Journal of Bipolar Disorders</i>	Denmark	n=61 BD (F) outpatients. N=122 age matched control (F)	- Manic/hypomanic (ASRM >5): 10 (16%) - Depressed (MDI) ≥26: 20 (33%) - In remission (ASRM<5 and MDI<26): 31 (51%)	- 13% AD - 57% APS - 39% BZD - 82% mood stabilizer - 7% no medication	<i>Female Sexual Function Index (FSFI) and Female Sexual Distress Scale (FSDS)</i> <i>Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short-Form (CSFQ-14)</i>	WHOQoL-B REF, Quality of Life measure	- 34.4% BD F had a global SD vs 36.9% in age-matched controls (p=0,74) - 54.1% BD F had sexual distress vs 37.7% in aged matched controls (p=0,04) - 24.6% BD F had a SD combined with sexual distress vs 20.5% in aged-matched controls (p=0,74) - 39.3% BD F were unsatisfied with sexual life vs 20.9% in controls (p=0,001) - Better sexual functioning correlated with higher scores in ASRM (p=0,04). - Sexual distress was correlated with higher scores in MDI (p=0,01) - Sexual satisfaction did not correlate with affective symptoms (p=0,10) - Better sexual function and less sexual distress associated with higher degree of satisfaction and quality of life (p=0,01)
(İncedere & Küçük, 2017) <i>Sexuality and Disability</i>	Turkey	n=200 (SZ, BD, MD, Anxiety) - 50 BD	Stable. No measures.	Non specified	<i>Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX)</i> and sexual questionnaire.	Sexual risk, pregnancies, sexual abuse.	- 74% of the patients had SD. F had worse SD than men (p=0,001) - BD mean score in ASSEX was 17.46 indicating SD. SZ had worse SD than other groups of patients (mean score 20.44, p=0,002).

Study	Country	Sample description		Treatment	Sexual dysfunction assessment	Other assessment	Findings
		Type of sample	Phase of BD				
(Namli et al., 2017) <i>NoroPsikiyatri Arsivi</i>	Turkey	n=50 BD (32 F, 18 M) - 90% BD I - 10% BD II n= 50 control (27 F, 23 M)	Euthymic YMRS \leq 5, HDRS \leq 7	- 38 AD, APS or anxiolytics - 49 mood stabilizer - 1 atypical APS as mood stabilizer.	Semistructured form about sexual function + The <i>Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS)</i>	Dyadic Adjustment scale.	<ul style="list-style-type: none"> - 30% of BD vs 8% in the control groups had thought about experiencing sexual problems (p=0,005). - 50% BD had some kind of SD vs 13% in the control group (p=0,013) - There were no differences in prevalence of SD in gender in BD (p=0,077) or control (p=0,191). - BD with history of psychotic symptoms had worse SF (p=0,023). - SD had an effect in Dyadic adjustment in the total sample with no differences between BD and controls. - M:BD M respect to controls had worse global GRISS score (p=0,021) and in GRISS domains: infrequency (p=0,010), impotence (p=0,000) and premature ejaculation (p=0,009). - F: BD F respect to controls had worse global GRISS score (p=0,036) and in GRISS domains: non-communication (p=0,015), dissatisfaction (p=0,011) and anorgasmia (p=0,005).
(Hou, Mao, Chang, Huang, Wang, & Huang, 2018) <i>The Journal of Sexual Medicine</i>	Taiwan	n=5150 incident case of BD (M) n=10300 controls (M)	Non specified.	Percentage of treatments non specified but controlled in analysis.	Incidence and risk of <i>Erectile Dysfunction</i> (ED)	Comorbidities (CKD, hypertension, stroke...)	<ul style="list-style-type: none"> - BD had more incidence of ED than controls (2.12% VS 0,95%) with a HR of 2.24 (95% CI= 1.71-2.94), particularly in the group 25-34 years old (HR=3.62, 95% ci =1.21-10.80). Incidence of ED increased with age. - After adjusting for comorbidities BD were more likely to develop ED than controls (HR=1.95, 95% CI=1.47-2.58). <p><u>Treatment by class:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mood stabilizers: BD with valproate (HR=5.73; 95% CI 2.11-15.58) and carbamazepine (HR=3.41; 95% CI 1.25-9.26) had higher rates of ED. - APS: BD with flupentixol had higher rates of ED (HR=8.99; 95% CI 2.85-28.36) - AD: BD with ISRS (HR=2.28; 95% CI 1.53-3.39) and NaSSA (HR=4.58; 95% CI 1.45-14.49) had higher rates of ED.

Study	Country	Sample description		Treatment	Sexual dysfunction assessment	Other assessment	Findings
		Type of sample	Phase of BD				
(Elkhiat et al., 2018) <i>The Journal of Sexual Medicine</i>	Egypt	n= 60 BD outpatients (30 M and 30 F) n= 60 controls	In remission at least 2 months. Evaluated with HDRS and YMRS.	Non specified.	<i>International Index of Erectile Function for men (IIEF, the abridged 5-item version) and Female Sexual Function index (FSFI).</i>	IIEF to the partners of BD F. Hormonal profile.	- M: SF measured was worse in BD than in control (p<0,001). YMRS higher score was correlated with better SF (p=0,023) - F: Worse global SF than controls (p<0,01) and in all the subscales (desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction (p<0,01) except for pain (p=0,036) Satisfaction was related to a better SF in the partners (p=0,042). HDRS higher score was correlated with worse SF (p<0,001)
(Çalışkan et al., 2018) <i>Anatolian Journal of Psychiatry</i>	Turkey	n= 60 BD outpatients (F) and their couples - 49 BD I - 11 BD II n=45 controls and their couples (F)	Euthymic YMRS<7, HDRS<7	- 23% mood stabilizer in monotherapy - 53% mood stabilizer + atypical APS. - 12% atypical APS. - 5% atypical APS + AD. - 3% mood stabilizer + AD - 3% mood stabilizer + AD + atypical APS.	<i>Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS)</i>	Marital Adjustment Scale (MAS)	- In BD F problems in sexual communication, satisfaction, and anorgasmia were significantly higher than in controls (p=0,018, p=0,019, p=0,001). - In BD spouses' problems in frequency, communication and global SD were higher than in control spouses (p=0,001; p=0,002; p=0,003). - Marital adjustment was worse than control in BD women and spouses (p<0,001). - In the F regression models SD was associated with age, depressive symptoms and marital adjustment, but not with BD. - In the M regression model, sexual problems were associated with marital adjustment but not with being a spouse of a patient
(Yüksel et al., 2019) <i>Klin. Psikiyat.</i>	Turkey	n= 52 BD outpatients (27 M, 25 F)	Euthymic YMRS≤5, HDRS≤7	- 10 mood stabilizers (7 valproic, 2 lamotrigine, 1 lithium) - 42 mood stabilizer + APS.	<i>Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS)</i>	Prolactine levels	- SF was not different between two different treatment group (mood stabilizer vs mood stabilizers + APS). - Patients taking APS had higher levels of prolactine (p<0,001). - Prolactine levels couldn't predict SD. No significant correlation was found among GRISS scores and prolactine levels. - F: A significant impairment was found in satisfaction, orgasm and sensuality scales. - M: There was an impairment in satisfaction, premature ejaculation and erectile dysfunction.

Tabla 6: Estudios incluidos en la revisión sistemática. BD= bipolar disorder, SZ= schizophrenia, SZA= schizoaffective, SF= sexual functioning, SF= sexual dysfunction M=male, F=female, APS= antipsychotics, AD= antidepressants, BZD= benzodiazepines

1.2.9 Evaluación de los sesgos

Sesgos dentro de los estudios:

Los sesgos se evaluaron según la puntuación en la herramienta de control de factores de confusión y la herramienta de los criterios de calidad de estudios de cohortes y transversales del NIH.

- 6 estudios resultaron de calidad pobre o riesgo de sesgo elevado: obteniendo peor puntuación en la herramienta de control de factores de confusión que en la herramienta del NIH.
- 13 estudios resultaron de calidad intermedia riesgo de sesgo medio: obteniendo puntuaciones similares en la herramienta de control de factores de confusión y en la herramienta del NIH.
- 7 estudios resultaron de alta calidad riesgo de sesgo bajo: mostrando mejores diseños y obteniendo puntuaciones buenas en control de factores de confusión y en la herramienta del NIH.

La clasificación de estudios referenciados y el riesgo de sesgos puede consultarse en la **Tabla**

7.

Study	Score confounders	Score NIH	TOTAL
(Frank et al., 1981)	POOR	POOR	POOR: HIGH RISK OF BIAS
(Ghadirian, Annable, & Belanger, 1992)	GOOD	GOOD	GOOD: LOW RISK OF BIAS
(Raja & Azzoni, 2003)	FAIR	FAIR	FAIR: MEDIUM RISK OF BIAS
(Nagaraj et al., 2004)	GOOD	GOOD	GOOD: LOW RISK OF BIAS
(Zuncheddu & Carpiniello, 2006)	POOR	FAIR	POOR: HIGH RISK OF BIAS
(Dell'Osso et al., 2009)	FAIR	FAIR	FAIR: MEDIUM RISK OF BIAS
(Hariri, Karadag, Gurol, Aksoy, & Tezcan, 2009)	GOOD	FAIR	FAIR: MEDIUM RISK OF BIAS
(Mazza et al., 2011a)	POOR	FAIR	POOR: HIGH RISK OF BIAS
(Garcia-Portilla et al., 2011)	POOR	FAIR	POOR: HIGH RISK OF BIAS
(Ben Mahmoud et al., 2013)	FAIR	FAIR	FAIR: MEDIUM RISK OF BIAS
(Vanwesenbeeck et al., 2014)	FAIR	FAIR	FAIR: MEDIUM RISK OF BIAS
(Kesebir et al., 2014)	GOOD	GOOD	GOOD: LOW RISK OF BIAS
(Grover et al., 2014)	FAIR	FAIR	FAIR: MEDIUM RISK OF BIAS
(Samalin et al., 2014b)	POOR	FAIR	POOR: HIGH RISK OF BIAS
(Fekih-Romdhane et al., 2015)	GOOD	GOOD	GOOD: LOW RISK OF BIAS
(Ahmadzadeh & Shahin, 2015)	GOOD	GOOD	GOOD: LOW RISK OF BIAS
(Tig̃li Filizer et al., 2016)	FAIR	FAIR	FAIR: MEDIUM RISK OF BIAS
(Aldemir et al., 2016)	GOOD	GOOD	GOOD: LOW RISK OF BIAS
(Samalin et al., 2016b)	FAIR	FAIR	FAIR: MEDIUM RISK OF BIAS
(Sørensen et al., 2017a)	GOOD	GOOD	GOOD: LOW RISK OF BIAS
(İncedere & Küçük, 2017)	POOR	FAIR	POOR: HIGH RISK OF BIAS
(Namli et al., 2017)	FAIR	FAIR	FAIR: MEDIUM RISK OF BIAS
(Hou, Mao, Chang, Huang, Wang, & Huang, 2018)	GOOD	GOOD	GOOD: LOW RISK OF BIAS
(Elkhiat et al., 2018)	FAIR	FAIR	FAIR: MEDIUM RISK OF BIAS
(Çalışkan et al., 2018)	GOOD	GOOD	GOOD: LOW RISK OF BIAS
(Yüksel et al., 2019)	FAIR	FAIR	FAIR: MEDIUM RISK OF BIAS

Tabla 7: Riesgo de sesgo intraestudios según las puntuaciones de herramienta de factores de confusión y de NIH y total.

Sesgos inter-estudios:

A continuación, se exponen los posibles sesgos inter-estudios relacionados con la representatividad de la muestra.

Se trata de una revisión sistemática que incluye únicamente diseños naturalísticos y no ensayos clínicos, por lo que la representatividad clínica de la población bipolar es más elevada y se acerca a la población atendida en consulta.

Los artículos revisados tuvieron tamaños muestrales variables, siendo 10 de ellos estudios transversales sin grupo de comparación, lo que puede sobreestimar la tasa de DS.

Con respecto a los factores demográficos, se evaluó un adecuado número de mujeres y hombres con edades variables comprendidas entre los 18 y los 70 años. Además, los estudios revisados proceden de una amplia variedad de regiones del mundo, por lo que esta revisión no presenta un sesgo de selección racial o cultural.

Los instrumentos para evaluar la DS fueron variados y en buena parte de los estudios tienen validación específica para evaluación de la DS población con enfermedad mental.

A pesar de la variabilidad de la prevalencia de DS, la afectación de los diferentes dominios sexuales y las tasas de satisfacción sexual o influencia en el funcionamiento en el TB son comunes en los estudios revisados.

La población con TB tipo II se encuentra infrarrepresentada en la muestra, ya que únicamente hay dos estudios que mencionan este tipo de TB y diferencian con respecto a TB tipo II.

Dada la escasa cantidad de estudios que incluyen a las parejas de pacientes con TB, Esta revisión no permite establecer conclusiones sobre la influencia de la DS en la relación en pareja.

En conclusión, la representatividad de la población con TB y funcionamiento sexual fue adecuada. Sin embargo, el bajo número de estudios incluidos teniendo en cuenta los amplios criterios de inclusión pone de manifiesto la escasez de estudios publicados relacionados con el funcionamiento sexual en el TB.

2 Artículo 1: “Affective temperaments and sexual functioning in euthymic patients with bipolar disorder”

2.1 Metodología

2.1.1 Diseño del estudio y participantes

Se trata de un estudio transversal parte de un proyecto multicéntrico para el estudio de pacientes ambulatorios eutímicos con TB.

Se llevó a cabo en las consultas externas de cuatro hospitales participantes en España: Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia), Hospital de Oviedo (Oviedo), Sant Joan de Déu Parc Sanitari (Barcelona) y Hospital Universitario Mutua de Terrassa (Barcelona). El reclutamiento de participantes tuvo lugar entre 2012 y 2017.

Los pacientes de entre 18 y 65 años que cumplían los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición revisada (DSM-IV-TR), para TB tipo I o II (American Psychiatric Association, 2000) y que tenían una vida sexual activa (masturbación o relaciones sexuales habituales), fueron invitados a participar por sus psiquiatras tratantes.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con TB en eutimia mantenida 6 meses previo al estudio y en el momento de la evaluación, comprobada a través de la revisión de historia clínica y las escalas Hamilton de Depresión (HDRS) ≤ 8 y Young de manía (YMRS) ≤ 7 . (Hamilton, 1960; Young et al., 1978)

- Pacientes con TB que estaban recibiendo tratamiento de mantenimiento exclusivamente con estabilizadores del estado de ánimo (litio, ácido valproico y/o lamotrigina) con/sin benzodiazepinas
- Pacientes con TB que no habían tenido cambios en su tratamiento farmacológico o en la dosis durante los tres meses previos.

Criterios de exclusión:

- Comorbilidades clínicamente significativas que pudieran afectar la función sexual, como antecedentes de diabetes, trastornos neurológicos y/o endocrinos, y enfermedades genitales.
- Otros diagnósticos psiquiátricos.
- Dependencia o abuso de sustancias en los tres meses previos al estudio.
- Tratamiento con antidepresivos y/o antipsicóticos.

2.1.2 *Evaluación del funcionamiento sexual y el temperamento*

- **Cuestionario de Cambios en el Funcionamiento Sexual - Versión abreviada (CSFQ-14)** (García-Portilla et al., 2011; Keller et al., 2006): es un cuestionario autoadministrado y específico para cada sexo, utilizado para evaluar el funcionamiento sexual. Consta de 14 ítems que se puntúan mediante escalas de frecuencia tipo Likert y permite evaluar las tres fases de la respuesta sexual mediante las siguientes subescalas:
 - **Deseo sexual** (libido)
 - **Excitación** (lubricación vaginal, función eréctil)
 - **Orgasmo**

La puntuación global del CSFQ-14 varía entre 14 y 70 puntos, con puntuaciones más altas que indican un mejor funcionamiento sexual. Una puntuación en el CSFQ-14 ≤ 41 en mujeres y ≤ 47 en hombres es indicativa de disfunción sexual.

Este instrumento puede consultarse en el Anexo III.

- **Evaluación del Temperamento de Memphis, Pisa, París y San Diego – Autocuestionario (TEMPS-A)** (H. S. Akiskal, Mendlowicz, et al., 2005; Vázquez et al., 2007). Se midieron los rasgos temperamentales y los temperamentos predominantes. Este instrumento puede consultarse en el Anexo II.

2.1.3 *Calidad de vida*

La calidad de vida se evaluó utilizando el **Cuestionario de Salud SF-36**, que proporciona puntuaciones en los componentes de salud mental (MC) y salud física (PC) (Alonso et al., 1995)

2.1.4 *Variables clínicas*

Se revisaron las historias clínicas para recopilar los siguientes datos: edad, sexo, estado civil, nivel educativo, tipo de TB, polaridad dominante, duración de la eutimia, tiempo de evolución de la enfermedad, edad en el momento del diagnóstico, número de hospitalizaciones, número de episodios y presencia de síndrome metabólico.

2.1.5 *Procedimiento*

Los diagnósticos de los participantes fueron confirmados por un investigador independiente capacitado en cada centro, utilizando la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM- IV

SCID Adaptación Española (M. B. First et al., 1997). Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito después de que se les explicara el estudio.

Los datos demográficos y clínicos de los participantes se recopilaron simultáneamente, y estos fueron evaluados con las escalas YMRS, HDRS, TEMPS-A, CSFQ-14 y SF-36.

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki.

El Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital de Oviedo aprobó el protocolo del estudio (Ref. 36/2012).

Se reclutó una muestra final de 100 pacientes ambulatorios.

La **Figura 2** muestra el proceso de selección de la muestra:

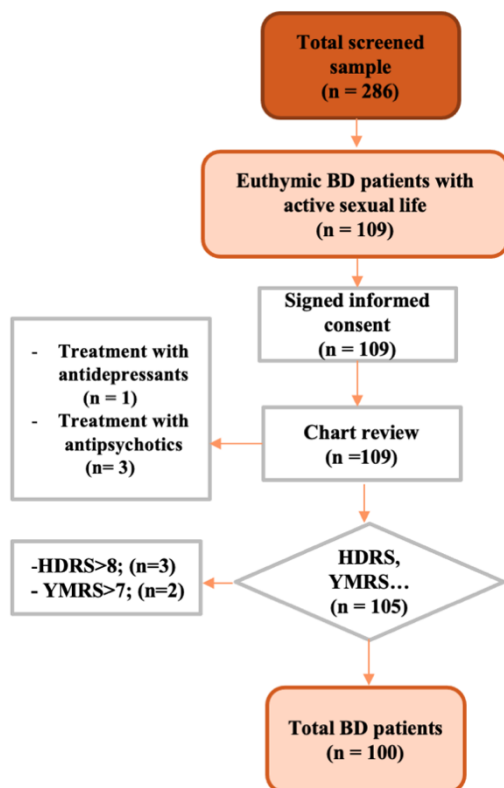


Figura 2: Selección de pacientes del artículo 1

2.1.6 Análisis estadístico.

Los datos fueron resumidos utilizando la media (\pm desviación estándar) y la mediana (1er y 3er cuartil) para las variables cuantitativas y ordinales, y frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas.

El efecto del temperamento sobre la puntuación total del CSFQ-14 y sus subescalas fue evaluado mediante modelos de regresión ordinal bayesiana. Dado que el funcionamiento sexual depende de múltiples factores, se consideraron todas las variables demográficas y clínicas que podrían contribuir a su efecto:

- Edad
- Sexo
- Tipo de TB
- Polaridad dominante
- Síndrome metabólico
- Síntomas residuales (HDRS, YMRS)
- Estado civil
- Tratamiento

Los participantes fueron clasificados en grupos según el estabilizador del estado de ánimo utilizado en su tratamiento:

- Litio
- Ácido valproico

- Litio + Anticonvulsivante
- Litio + Benzodiacepinas

El grupo de litio fue considerado el grupo de comparación, ya que este es el estabilizador de referencia para el TB.

Las puntuaciones de TEMPS-A, HDRS y YMRS se incluyeron como efectos monotónicos, permitiendo que las categorías del predictor no sean equidistantes con respecto a la variable de respuesta.

Para determinar si existía un efecto del temperamento sobre el funcionamiento sexual, se analizaron los efectos marginales de las puntuaciones TEMPS-A en las puntuaciones del CSFQ-14. Además, los resultados se dividieron por sexo para mostrar la probabilidad de predicción de los modelos.

Se calcularon correlaciones bivariadas de Pearson para evaluar la asociación entre las puntuaciones del CSFQ-14 y la calidad de vida medida con el SF-36, tanto en sus componentes de salud mental (MC) como física (PC), diferenciando entre hombres y mujeres. Finalmente, las puntuaciones medias del SF-36 en participantes con y sin disfunción sexual se compararon utilizando la prueba t de Student.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados en R (versión 3.5.3) utilizando los paquetes clickR (versión 0.4.32) y brms (versión 2.8.0).

2.2 Resultados

A continuación, se resumen los resultados más relevantes del artículo. En el apartado Publicaciones, se presenta el artículo completo.

2.2.1 Descripción de la muestra

Los resultados evidenciaron un deterioro en el funcionamiento sexual de nuestra muestra, ya que la puntuación media en el CSFQ-14 fue de 42.66. La prevalencia de disfunción sexual fue del 48% (33% en los hombres y 58.6% en las mujeres). La descripción de la muestra desglosada por sexo se muestra en la **Tabla 8**.

	Male (n=42)	Female (n=58)
	Mean (SD) / n(%)	Mean (SD) / n(%)
	Median (1st, 3rd Q.)	Median (1st, 3rd Q.)
Age [M (SD)]	42.81 (10.6)	47.97 (10.33)
	42.5 (36.25, 50.25)	50.5 (41.75, 55)
Marital Status [n(%)]		
Married or living with partner	20 (47.62%)	36 (62.07%)
Separated/Divorce	6 (14.29%)	7 (12.07%)
Never married	16 (38.1%)	15 (25.86%)
Work status [n(%)]		
Active	18 (42.9%)	20 (34.5%)
Unemployed	14 (33.3%)	11 (19%)
Housekeeper	0 (0%)	4 (6.9%)
Studying	1 (2.4%)	2 (3.4%)
Retired	1 (2.4%)	2 (3.4%)
Temporary disability BD	5 (11.9%)	7 (12.1%)
Permanent disability BD	3 (7.2 %)	11 (18.9%)
Permanent disability other causes	0 (0%)	1 (1.7%)
HDRS	2.67 (2.03)	2.76 (1.99)
	2 (1.75, 4)	2 (1.25, 4)
YMRS	1.35 (1.81)	0.88 (1.43)
	1 (0, 2)	0 (0, 2)
Type of BD [n(%)]		
Type I	33 (78.57%)	44 (75.86%)

Type II	9 (21.43%)	14 (24.14%)
Dominant polarity [n(%)]		
Depressive	12 (28.57%)	21 (36.21%)
Manic/Hypomanic	30 (71.43%)	37 (63.79%)
Age at illness diagnosis [M (SD)]	28.98 (10.87)	31.34 (9.99)
	27.5 (20, 34.75)	30 (23, 38)
Length of illness, years [M (SD)]	14.07 (11.36)	16.62 (11.65)
	12.5 (5.25, 18)	15 (7.25, 25)
Number of hospitalizations [M (SD)]	2.38 (2.46)	1.69 (1.84)
	2 (1, 3)	1 (0, 2)
Number of manic episodes [M (SD)]	2.62 (3)	1.76 (1.81)
	1 (1, 4)	1 (0, 2.75)
Number of hypomanic episodes [M (SD)]	1.86 (1.7)	1.41 (1.94)
	2 (0, 3)	1 (0, 2)
Number of depressive episodes [M (SD)]	2.4 (2.6)	3.17 (3.88)
	1 (0, 4)	2.5 (1, 4)
Number of mixed episodes [M (SD)]	0.29 (0.77)	0.71 (1.64)
	0 (0, 0)	0 (0, 1)
Treatment [n(%)]		
Valproic acid	5 (11.9%)	7 (12.07%)
Lithium	21 (50%)	26 (44.83%)
Lithium+Benzodiazepines	5 (11.9%)	16 (27.59%)
Lithium+Valproic acid or Lamotrigine	11 (26.19%)	9 (15.52%)
Metabolic syndrome [n(%)]	11 (26.19%)	14 (24.14%)
TEMPS-A [M (SD)]		
Dysthymic	8.73 (3.51)	9.53 (3.14)
	9 (6, 11)	9 (7, 11)
Cyclothymic	7.88 (6)	8.02 (5.34)
	7 (2, 12)	7 (4, 13)
Hyperthymic	7.2 (3.32)	8.51 (4.4)
	8 (5, 9)	8 (5, 12)
Irritable	4.56 (3.37)	4.16 (4.03)
	3 (2, 7)	3 (2, 6)
Anxious	7.63 (5.3)	9.89 (5.59)
	8.73 (3.51)	9.53 (3.14)
CSFQ-14 [M (SD)]		
Total- CSFQ-14	49.12 (9.58)	37.98 (9.6)
	50.5 (44, 55)	38.5 (32, 44.5)

Desire- CSFQ-14	16.48 (3.81)	12.5 (3.99)
	16 (14, 19)	12 (10, 15)
Arousal-CSFQ-14	11.62 (3.33)	8.67 (2.99)
	13 (9, 14)	9 (7, 10.75)
Orgasm-CSFQ-14	11.43 (2.69)	9 (3.3)
	12 (10, 13.75)	10 (6, 12)
Sexual dysfunction [n(%)]	14 (33%)	34 (58.6%)
SF-36 MC [M (SD)]	62.59 (21.76)	61.58 (19.31)
	69.3 (44.9, 80.4)	60.1 (44.4, 79.2)
SF-36 PC [M (SD)]	68.74 (18.71)	61.89 (22.37)
	75.5 (52, 84,1)	66.8 (44.9, 81.2)

Tabla 8: Descripción de la muestra del artículo 1 desglosada por sexo. Los datos presentados son medias y desviaciones estándar para las variables continuas, y "n" y porcentaje (%) para las variables categóricas. Abreviaturas: BD = trastorno bipolar; HDRS = Escala de Hamilton para la Depresión; YMRS = Escala de Young para la Manía; TEMPS-A = Cuestionario de Evaluación del Temperamento de Memphis, Pisa, París y San Diego; CSFQ-14 = Cuestionario de Cambios en el Funcionamiento Sexual; SF-36 MC = Componente Mental del Cuestionario de Salud SF-36; SF-36 PC = Componente Físico del Cuestionario de Salud SF-36..

2.2.2 Determinantes del funcionamiento sexual

Puntuación total del CSFQ-14

- Puntuaciones más altas de hipertimia en el TEMPS-A predijeron puntuaciones más altas en el CSFQ-14, lo que indicó un mejor funcionamiento sexual global.
- En cuanto a las variables sociodemográficas, una mayor edad y el sexo femenino predijeron un peor funcionamiento sexual.
- Con respecto a los factores clínicos, el trastorno bipolar tipo II y el tratamiento con ácido valproico predijeron un mejor funcionamiento sexual.

Puntuación en la subescala de deseo del CSFQ-14

- Una puntuación más alta en el temperamento hipertímico predijo un deseo sexual mejor conservado.

- Una mayor edad y el sexo femenino se asociaron con un peor deseo sexual.

Puntuación en la subescala de excitación del CSFQ-14

- Las puntuaciones de hipertimia en el TEMPS-A se asociaron con puntuaciones más altas de excitación.
- Una mayor edad y el sexo femenino se relacionaron con un deterioro en la excitación sexual, expresado por las puntuaciones del CSFQ-14.
- El TB tipo II y el tratamiento con ácido valproico se asociaron con puntuaciones más altas de excitación.

Puntuación en la subescala de orgasmo del CSFQ-14

- Las puntuaciones de hipertimia predijeron un mejor funcionamiento orgásmico.
- Una mayor edad y el sexo femenino se asociaron con mayores dificultades para alcanzar el orgasmo.

La representación gráfica de la influencia de los determinantes en el funcionamiento sexual por escalas puede consultarse en la **Figura 3** y el modelo completo en el material suplementario de la publicación.

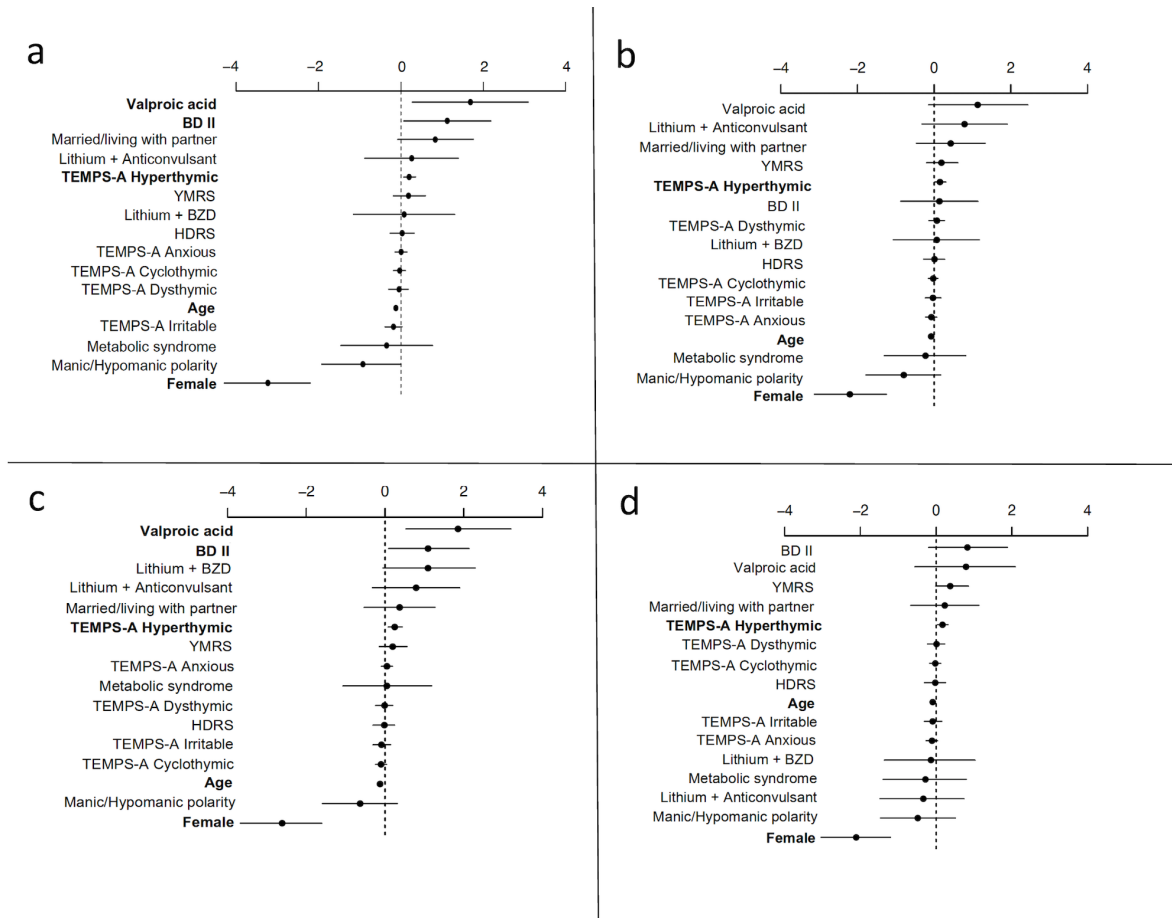


Figura 3: Gráficos de coeficientes del modelo de regresión ordinal bayesiana para: a) Puntuación total del CSFQ-14, b) Puntuación de la subescala de deseo del CSFQ-14, c) Puntuación de la subescala de excitación del CSFQ-14 y d) Puntuación de la subescala de orgasmo del CSFQ-14. La figura representa el tamaño del efecto de las variables incluidas en el modelo (puntos) con intervalos de confianza (líneas).

Nota: CSFQ-14: Cuestionario de Cambios en el Funcionamiento Sexual; BD = trastorno bipolar; BZD = benzodiazepinas; HDRS = Escala de Hamilton para la Depresión; YMRS = Escala de Young para la Manía; TEMPS-A = Cuestionario de Evaluación del Temperamento de Memphis, Pisa, París y San Diego. La evidencia significativa de un efecto se muestra en negrita (es decir, cuando el IC no cruza el valor 0)

2.2.3 Análisis de efectos marginales en relación con el sexo

El análisis de efectos marginales mostró que la probabilidad general de predecir el funcionamiento sexual era mayor en los participantes con puntuaciones más altas de hipertimia en el TEMPS-A. Sin embargo, las puntuaciones de los hombres mostraron menos dispersión que las de las mujeres, lo que podría aumentar la probabilidad de predicción del modelo. Una representación gráfica de los efectos marginales se muestra en la **Figura 4**.

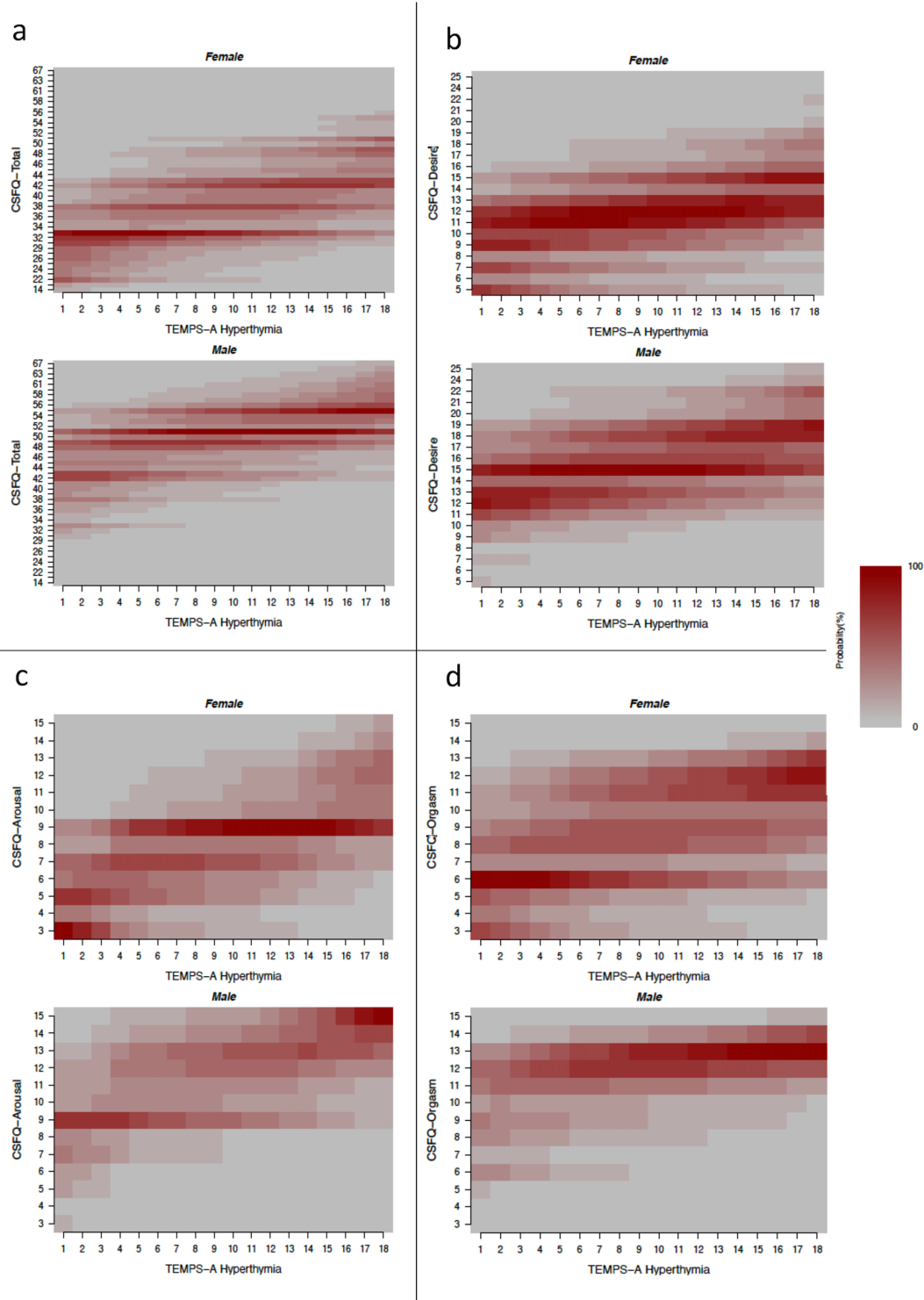


Figura 4: Representación de los efectos marginales desglosada por sexo para la puntuación de temperamento hipertímico en TEMPS-A y: a) Puntuación total del CSFQ-14, b) Puntuación de la subescala de deseo del CSFQ-14, c) Puntuación de la subescala de excitación del CSFQ-14 y d) Puntuación de la subescala de orgasmo del CSFQ-14.

Nota: CSFQ-14 = Cuestionario de Cambios en el Funcionamiento Sexual; TEMPS-A = Cuestionario de Evaluación del Temperamento de Memphis, Pisa, París y San Diego. Los gráficos representan la probabilidad de las puntuaciones del CSFQ-14 en sus subescalas (a, b, c, d) en función de los distintos valores posibles de hipertimia en TEMPS-A. Los valores de probabilidad más altos corresponden a colores más oscuros y los valores de probabilidad más bajos a colores más claros.

2.2.4 Funcionamiento sexual y calidad de vida

Una mejor puntuación en todos los dominios del CSFQ-14 se asoció significativamente con valores más altos de calidad de vida según el SF-36, en los componentes mental y físico.

Cuando la muestra se dividió por sexo, las mujeres mantuvieron correlaciones significativas en todos los dominios, excepto entre el deseo del CSFQ-14 y el componente físico del SF-36. En los hombres, solo el orgasmo en el CSFQ-14 se correlacionó significativamente con una puntuación más alta en el componente físico del SF-36.

Además, los participantes con disfunción sexual según los puntos de corte del CSFQ-14 para hombres y mujeres obtuvieron puntuaciones más bajas en la calidad de vida en el componente mental y físico en comparación con aquellos sin disfunción sexual.

3 Póster: “Biological determinants of functioning in euthymic patients with Bipolar Disorder: A multicentric 3-year cohort study”

3.1 Metodología

3.1.1 Diseño del estudio y participantes

Se trata de un estudio longitudinal de seguimiento a 3 años que forma parte del mismo proyecto multicéntrico del trabajo anterior.

Se incluyeron en el mismo los participantes que mantuvieron seguimiento psiquiátrico continuado durante el periodo de estudio, y que contaban con todos los datos necesarios en las evaluaciones del tiempo basal (T0) y el tiempo final (T3)

Los participantes debían encontrarse eutímicos ($HDRS \leq 8$ e $YMRS \leq 7$) en ambos momentos de evaluación (T0 y T3). El resto de los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos del punto 2.1.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado de nuevo en el momento T3. Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki. El Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital de Oviedo aprobó el protocolo del estudio (Ref. 36/2012).

3.1.2 Variables e instrumentos de medida

La variable principal, el **funcionamiento psicosocial** de los pacientes, se evaluó con la escala FAST en T0 y T3.

Se incluyeron los **determinantes biológicos** que pudieran influir en el funcionamiento, tanto en los momentos de evaluación como en el seguimiento:

- Funcionamiento sexual: medido con CSFQ-14.
- Gravedad del insomnio: medido con la escala de insomnio del Oviedo Sleep Questionnaire (OSQ) (Paz García-Portilla et al., 2009).

Es una entrevista semiestructurada diseñada para evaluar trastornos del sueño, especialmente insomnio e hipersomnía. Consta de 15 ítems que se agrupan en tres subescalas principales:

- Satisfacción Subjetiva del Sueño: Compuesta por un ítem (ítem 1) que se puntúa de 1 a 7, donde 1 indica "Muy insatisfecho" y 7 "Muy satisfecho".
 - Insomnio: Incluye 9 ítems (ítems 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 3, 4, 5, 6 y 7). Cada ítem se puntúa en una escala de 1 a 5, sumando una puntuación total que oscila entre 9 y 45 puntos. Puntuaciones más altas reflejan una mayor gravedad del insomnio.
 - Hipersomnía: Consta de 3 ítems (ítems 2.5, 8 y 9), cada uno con puntuaciones de 1 a 5, dando un rango total de 3 a 15 puntos. Puntuaciones elevadas indican una mayor presencia de hipersomnía.
- Obesidad: Se midió a través del Índice de Masa Corporal (IMC).

La escala OSQ puede consultarse en el Anexo IV.

Se recogieron las siguientes **variables clínicas y demográficas** tanto en T0 como en T3 para evaluar su influencia junto con los determinantes biológicos.

- Edad
- Sexo
- Nº episodios depresivos
- Nº episodios hipomaniacos y maniacos
- Diagnóstico de trastorno de personalidad límite comórbido.
- Meses de eutimia.

- Ingresos durante el periodo de seguimiento
- N° de episodios depresivos durante el periodo de seguimiento
- N° episodios hipomaniacos y maniacos durante el periodo de seguimiento

3.1.3 Tamaño muestral y esquema evaluación

El tamaño muestral obtenido fue de **67 participantes**. El esquema de evaluación y el diseño del estudio pueden verse gráficamente en la **Figura 3**.

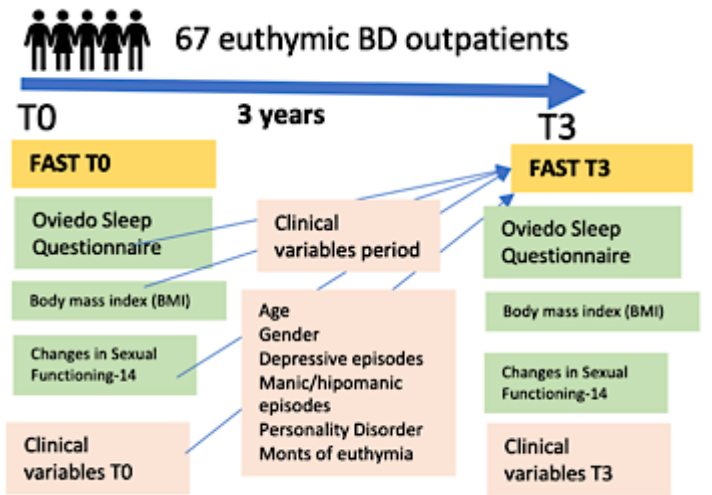


Figura 5: Diseño del estudio longitudinal y procedimiento de evaluación

3.1.4 Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis de clústeres con medias K para observar la distribución de las puntuaciones de FAST en T3 y los determinantes biológicos y clínicos basales: CSFQ, OSQ e IMC en T0 junto con las variables edad, género, n° episodios depresivos y maniacos, presencia de trastorno de personalidad.

En segundo lugar, para averiguar el efecto de los determinantes biológicos (función sexual, sueño e IMC) en el momento basal sobre el cambio del funcionamiento psicosocial a los tres años de seguimiento, se realizó un modelo de regresión ordinal mixta longitudinal de las puntuaciones FAST en T3 con efecto del tiempo, utilizando como variables independientes los valores de CSFQ, OSQ e IMC en T0 junto con las variables edad, género, nº episodios depresivos y maníacos, presencia de trastorno de personalidad y meses de eutimia.

En tercer lugar, para valorar el efecto de cambio en el funcionamiento del cambio en los determinantes biológicos entre los dos momentos de evaluación (T0 y T3), se realizó un modelo de regresión lineal con las diferencias medias de FAST en T3 – FAST T0 (FAST diferencia) donde se incluyeron los cambios en los valores de CSFQ, OSQ e IMC en T3 con respecto a T0 (CSFQ diferencia, OSQ diferencia e IMC diferencia), el nº episodios maníacos o y nº episodios depresivos acontecidos durante los 3 años de seguimiento, junto con las variables edad, género y presencia de trastorno de personalidad.

El análisis se realizó con el programa R (version3.5.3)

3.2 Resultados

3.2.1 Estadísticos descriptivos y determinantes biológicos de cambio.

La muestra total obtenida fue 67 pacientes con TB. Los estadísticos descriptivos y las variables en T0 y T3 se muestran en la **Tabla 9**.

n = 67		
Age M(SD)		45.35 (13.08)
Sex (n%)	Female	42 (62.7%)
	Male	25 (37.3%)
Age at diagnosis M (SD)		28.13 (9.06)
Type of BD (n %)	BDI	53 (79.1%)
	BDII	14 (20.9%)
Months of euthymia (T0) M (SD)		77.70 (63.19)
Personality disorder (n%)		7 (10.44%)
Number of admissions from T0 to T3 M (SD)		1.77 (1.99)
Number of admissions T0 M (SD)		.16 (.45)
Total number of depressive episodes T0 M (SD)		2.5 (3.56)
Number of depressive episodes from T0 to T3 M (SD)		0.35 (.95)
Subjects with depressive episodes from T0 to T3 (n %)		11 (16.4%)
Total number of hypomanic/manic episodes T0 M (SD)		3.26 (2.83)
Number of hypomanic/manic episodes from T0 to T3 M (SD)		0.91 (1.98)
Subjects with hypomanic/manic episodes from T0 to T3 (n %)		29 (43.3%)
HDRS T0 M (SD)		3.04 (2.42)
HDRS T3 M (SD)		3.63 (2.42)

YMRS T0 M (SD)		1.16 (1.80)
YMRS T0 M (SD)		1.29 (1.58)
FAST autonomy T0 M (SD)		2.35 (2.69)
FAST autonomy T3 M (SD)		2.72 (2.89)
FAST occupational T0 M (SD)		6.90 (5.76)
FAST occupational T3 M (SD)		7.79 (5.93)
FAST cognitive T0 M (SD)		5.21 (3.92)
FAST cognitive T3 M (SD)		4.87 (3.58)
FAST financial T0 M (SD)		.91 (1.55)
FAST financial T3 M (SD)		.94 (1.55)
FAST interpersonal T0 M (SD)		3.60 (3.70)
FAST interpersonal T3 M (SD)		4.19 (3.45)
FAST leisure time T0 M (SD)		3.03 (9.64)
FAST leisure time T3 M (SD)		1.76 (1.82)
FAST total score T0 M (SD)		20.88 (10.84)
FAST total score T3 M (SD)		22.28 (14.69)
CSFQ-14 total score T0 M (SD)		34.60 (11.37)
CSFQ-14 total score T3 M (SD)		36.51 (10.84)
OSQ insomnia severity T0 M (SD)		15.22 (6.72)
OSQ insomnia severity T3 M (SD)		16.81 (6.36)
BMI T0 M (SD)		27.94 (5.31)
BMI T3 M (SD)		24.05 (4.85)

Tabla 9: Estadísticos descriptivos de la muestra del estudio longitudinal . Se muestran números y porcentajes para variables categóricas y medias (M) y desviaciones estándar (SD) para variables continuas.

La muestra estuvo compuesta por un predominio de mujeres eutímicas de larga evolución con TB tipo I, con un mayor número de episodios maníacos o hipomaniacos en la evaluación basal.

Durante los 3 años de seguimiento, un 43% de la muestra presentó al menos un episodio hipomaniaco y un 16.4% un episodio depresivo. Los episodios no se tradujeron en un aumento significativo de los ingresos.

No existieron cambios significativos durante el seguimiento en el funcionamiento psicosocial global de los pacientes ($M = -1.40$, $SD = 13.07$), $t(67) = -0.881$, $p = .381$; ni en ninguna de sus subescalas: autonomía ($M = -0.37$, $SD = 2.61$), $t(67) = -1.160$, $p = .250$; funcionamiento laboral ($M = -0.90$, $DE = 5.42$), $t(67) = -1.365$, $p = .177$; cognición ($M = 0.34$, $SD = 3.90$), $t(67) = 0.715$, $p = .477$; funcionamiento económico ($M = -0.03$, $SD = 1.90$), $t(67) = -0.128$, $p = .899$; relaciones interpersonales ($M = -0.59$, $SD = 4.10$), $t(67) = -1.182$, $p = .241$; y ocio ($M = 1.27$, $SD = 9.86$), $t(67) = 1.058$, $p = .294$.

Con respecto a la evolución de los determinantes biológicos, el funcionamiento sexual y la gravedad del insomnio se mantuvieron similares en T3, sin diferencias estadísticamente significativas en la puntuación del CSFQ ($M = -1.91$, $SD = 9.70$), $t(67) = -1.625$, $p = .109$, ni en la puntuación de gravedad del insomnio ($M = -1.59$, $SD = 8.42$), $t(67) = -1.560$, $p = .123$. Se produjo, sin embargo, una disminución significativa en el IMC medio de los pacientes ($M = 3.89$, $SD = 3.40$), $t(67) = 9.433$, $p < .001$.

3.2.2 Análisis de clústeres en funcionamiento a los T3

	Cluster 1 (n=24)	Cluster 2 (n=43)
	Mean (SD) / n(%)	Mean (SD) / n(%)
FAST T3	29.83 (13.61)	17.28 (12.37)
Age	50.79 (12.12)	43.05 (11.39)
Female	15 (62,5%)	27 (62,7%)
Manic/hypomanic episodes T0	5.21 (4.27)	2.7 (1.64)
Depressive episodes T0	4.83 (4.89)	1.33 (1.67)
OSQ severity of insomnia T0	15.04 (7.83)	15.4 (6.03)
BMI T0	32.4 (5.43)	25.72 (3.72)
CSFQ-14 T0	18.12 (13.36)	37.28 (10.69)
Personality disorder T0	1 (4.17%)	6 (13.95%)

Tabla 10: Análisis de clústeres de las puntuaciones de FAST T3 con variables clínicas, demográficas y determinantes biológicos

El análisis de clústeres de las puntuaciones de FAST a los 3 años de seguimiento (T3) obtuvo dos categorías: una de 24 sujetos con una puntuación media de FAST de 29,83 (cluster 1: peor funcionamiento) y otro de 43 sujetos con una puntuación media de FAST de 17,28 (cluster 2: mejor funcionamiento).

Los clústeres obtenidos presentaron diferencias entre las variables clínicas y demográficas en T0.

El clúster 1 con peor funcionamiento psicosocial al seguimiento estaba compuesto por sujetos de una edad mayor, un mayor número de episodios tanto maniacos como depresivos en el T0, un índice de masa corporal más elevado (obesidad), una mayor disfunción sexual. Todas las diferencias fueron $p < 0,05$.

Sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a la gravedad del insomnio o el sexo en los clústeres.

El análisis sugiere que una mayor edad en el momento de evaluación, un mayor número de episodios, un peor funcionamiento sexual y un índice de masa corporal mayor se asocian con un peor funcionamiento psicosocial a largo plazo.

3.2.3 Influencia de las variables basales en el funcionamiento a los 3 años

El modelo de regresión lineal mixto de la puntuación de FAST determinó que no existió un efecto del tiempo en el funcionamiento a los tres años con respecto al basal.

Entre las variables basales la gravedad del insomnio (OR= 0.451; IC del 95% [0.043, 0.859] p=0.04), un IMC más alto (OR= 0.691; IC del 95% [0.048, 1.336] p=0.049) y un peor funcionamiento sexual (OR= -0.285; IC del 95% [-0.473, -0.104] p=0.005) en T0, predijeron un peor funcionamiento psicosocial a los tres años siguientes (T3).

	Estimate	Std..Error	Lower.95.	Upper.95.	P.value
(Intercept)	-4.007	13.461	-28.962	21.129	0.767
Time	4.932	3.258	-1.194	11.106	0.135
Age	0.074	0.136	-0.18	0.328	0.589
Female	-1.838	3.669	-8.653	4.966	0.618
Months of euthymia	0.034	0.02	-0.003	0.071	0.093
Hypomanic/manic episodes T0	-0.117	0.552	-1.143	0.906	0.832
OSQ T0	0.451	0.219	0.043	0.859	0.043
BMI T0	0.691	0.347	0.048	1.336	0.05
CSFQ-14 T0	-0.285	0.098	-0.473	-0.104	0.005
Depressive episodes T0	-0.021	0.29	-0.573	0.521	0.943

Personality Disorder	8.631	4.758	-0.202	17.458	0.074
AIC	784.79				
Sd ncaso(Intercept)	7.471				
Residual	11.457				

Tabla 11: Modelo de regresión lineal mixta de las puntuaciones de FAST con respecto al tiempo.

3.2.4 Influencia del cambio de las variables en el cambio de funcionamiento

El modelo de regresión lineal mixto de las diferencias de las puntuaciones de FAST mostró que, durante el período de seguimiento, solo haber tenido algún episodio maníaco (OR= 9.88; IC del 95% [1.18, 18.579] p=0.027) predijo un deterioro psicosocial desde T0 hasta T3.

	Estimate	Std..Error	Lower.95.	Upper.95.	P.value
(Intercept)	-14.996	8.986	-33.171	3.18	0.103
BMI diff	-1.144	0.732	-2.625	0.337	0.126
CSFQ-14 diff	-0.197	0.13	-0.46	0.065	0.137
OSQ diff	0.05	0.274	-0.504	0.604	0.856
Depressive episodes during following period	-8.085	4.871	-17.937	1.768	0.105
Hypomanic/manic episodes during following period	9.88	4.301	1.18	18.579	0.027
Age	0.192	0.171	-0.153	0.537	0.267
Female	1.745	3.937	-6.218	9.708	0.66
Personality Disorder	-3.284	5.427	-14.262	7.694	0.549
R Squared	0.2328				
Adj.R Squared	0.0754				

Tabla 12: Regresión lineal de las diferencias de puntuaciones de funcionamiento FAST diff entre T0 y T3

4 Artículo 2: “The effect of concomitant benzodiazepine use on neurocognition in stable, long-term patients with bipolar disorder”

4.1 Metodología

4.1.1 Diseño

Se trata de un estudio transversal caso-control.

4.1.2 Participantes

Criterios de inclusión pacientes

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de TB tipo I o II, según los criterios del DSM-IV-TR que cumplieran las siguientes premisas:

- Edad superior a 18 años.
- Estabilidad clínica de al menos dos años de duración (sin episodios maníacos o depresivos). La estabilidad se definió en cada visita médica de rutina mediante una puntuación de ≤ 1 en dos escalas autoadministradas: una versión modificada del Life-Chart (Livianos et al., 2003) y la versión en español del Chinese Polarity Inventory (Benavent et al., 2004); y en la Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar (CGI-BP) (Vieta et al., 2002); completada por el psiquiatra tratante.
- Tratamiento con el mismo estabilizador del estado de ánimo y con presencia o ausencia documentada de tratamiento con benzodiazepinas (BZD), de forma concomitante durante al menos dos años.

- Ausencia de un diagnóstico psiquiátrico comórbido en los ejes I o II. Los pacientes fueron excluidos si cumplían criterios para otros trastornos mentales, evaluados mediante la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del DSM (SCID-I); (M. First et al., 1997) y los Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN) (Ramos-Brieva & Cordero-Villafafila, 1988; Vázquez-Barquero, 1994).
- No haber recibido terapia electroconvulsiva en los últimos 2 años.

Criterios de inclusión controles

Los controles elegibles fueron incluidos si cumplían los siguientes criterios:

- Edad superior a 18 años.
- Ausencia de antecedentes de trastornos psiquiátricos.

Criterios de inclusión/exclusión todos los participantes

Además, todos los participantes debían cumplir con los siguientes criterios:

- Ausencia de antecedentes de trastornos neurológicos o enfermedades médicas graves.
- No estar recibiendo tratamientos farmacológicos que pudieran afectar la neurocognición (por ejemplo, corticosteroides, antihistamínicos, anticolinérgicos y espasmolíticos urinarios);
- Estar eutímicos en el momento de la evaluación. La eutimia se definió por puntuaciones en las versiones validadas en español de la Escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton (HDRS) < 8 (Ramos-Brieva & Cordero-Villafafila, 1988) y la Escala de Evaluación de Manía de Young (YMRS) < 6 (Colom et al., 2002).

Proceso de selección y muestra final

Un total de 386 participantes con TB y 47 controles fueron evaluados para obtener la muestra final del estudio (n = 73 y n = 40 controles). Los pacientes procedieron de la Unidad de Trastornos Bipolares del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia, España) y los controles fueron reclutados mediante publicidad en la comunidad.

Los participantes con TB fueron clasificados en dos grupos según el tratamiento crónico concomitante con benzodiacepinas: el grupo BZD (n = 34) y el grupo no-BZD (n = 39). Ver figura 4 para el proceso de selección de la muestra.

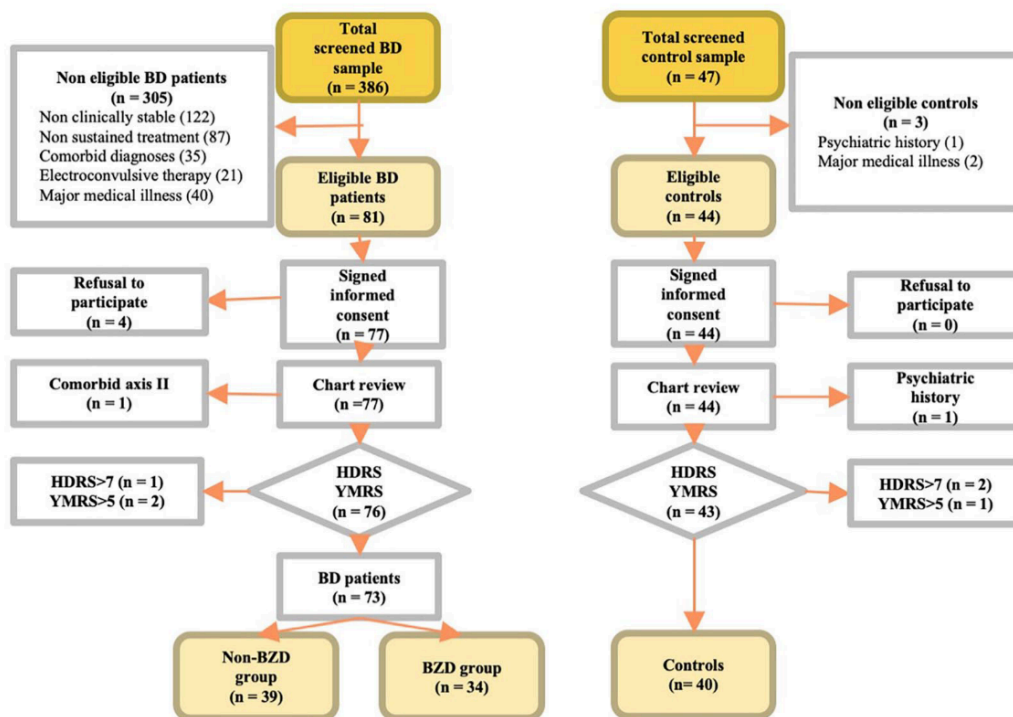


Figura 6: Diagrama de flujo de selección de la muestra del artículo 2. .

4.1.3 Materiales

La evaluación neuropsicológica se realizó con pruebas y baremos validados para población española. Los dominios y test utilizados se resumen a continuación en la **Tabla 13**.

Dominio Neurocognitivo	Pruebas Utilizadas	Referencia
Inteligencia global	Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler-III (WAIS-III)	(Wechsler, 2001)
Atención	Dígitos (WAIS-III)	(Wechsler, 2001)
	Trail Making Test Parte A (TMT-A)	(Fernandez et al., 2002)
Velocidad de procesamiento	Prueba de colores del Stroop Colour-Word Test	(Golden, 2001)
Memoria	WMS-III-R (Escala de Memoria de Wechsler Revisada)	(Wechsler, 1997)
Praxia	Copia del Test de la Figura Compleja de Rey (RCFT)	(Pena-Casanova et al., 2009)
Funciones ejecutivas	Interferencia del Stroop Colour-Word Test	(Golden, 2001)
	Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	(Grant & Berg, 2001)
	Torre de Hanoi (TOH-4)	(Humes et al., 1997)
	Trail Making Test Parte B (TMT-B)	(Fernandez et al., 2002)
	Frontal Assessment Battery (FAB)	(Hurtado-Pomares et al., 2018)

Tabla 13: Dominios neurocognitivos evaluados y pruebas utilizadas con sus referencias.

4.1.4 Procedimiento

El procedimiento de evaluación se completó en dos sesiones.

En la primera sesión después de firmar el consentimiento informado, todos los participantes completaron una entrevista demográfica y las escalas HDRS y YMRS, las cuales fueron administradas por un interno de posgrado en psicología clínica. Además, la sintomatología

actual fue evaluada con la versión validada en español del Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) (González de Rivera et al., 1989)

Asimismo, los participantes con TB completaron individualmente una entrevista semiestructurada para determinar variables clínicas de la enfermedad, las cuales fueron complementadas con la revisión de sus historias clínicas. Se recopilieron los siguientes datos clínicos: subtipo de TB, polaridad del episodio índice, antecedentes de síntomas psicóticos, edad de inicio, número de episodios (maníacos y depresivos), duración de la estabilidad clínica (definida como el tiempo transcurrido desde el último episodio afectivo) y tipo de medicación psicofarmacológica en su tratamiento (litio, anticonvulsivantes, antipsicóticos y antidepresivos).

En una segunda sesión, al día siguiente, un psicólogo clínico experimentado llevó a cabo la evaluación neurocognitiva.

El Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe aprobó este estudio (SM I 22/2011).

4.1.5 Análisis estadístico de los datos

Se realizó un análisis multivariado de covarianza (MANCOVA) con el grupo (control, no-BZD y BZD) como variable independiente y los dominios neurocognitivos como variables dependientes. Se incluyeron la edad, las puntuaciones en HDRS y YMRS, el uso de antipsicóticos y el número de episodios depresivos como covariables para controlar posibles factores de confusión. Cuando los efectos fueron significativos, se realizaron pruebas post-hoc para controlar los errores de tipo I. Esto es, para evaluar comparaciones entre grupos se utilizó la prueba de Bonferroni.

Finalmente, se llevaron a cabo correlaciones bivariadas de Pearson para examinar la asociación entre las dosis de BZD (es decir, la dosis media equivalente de diazepam) y el rendimiento en los dominios neurocognitivos en el grupo BZD.

Los datos fueron analizados utilizando SPSS 26.0 para Windows.

4.2 Resultados

En la publicación completa se muestran los resultados de la evaluación neuropsicológica en todos los grupos, así como los análisis MANCOVA del efecto del grupo. A continuación, se resumen los principales hallazgos.

Los detalles demográficos y clínicos se presentan en la **Tabla 14**. Los datos descriptivos sobre la prescripción de BZD, tipos y dosis se presentan en la **Tabla 15**.

	Control (n = 40)	Non-BZD (n = 39)	BZD (n = 34)	P value
Age	42.26 (13.87)	41.76 (11.42)	49.71 (9.22)	.008*
Female	19 (47.5%)	25 (64.1%)	19 (55.9%)	.33
Primary:secondary:tertiary education	6:12:22 (15:30:55%)	8:13:18 (20.5:33.3:46.2%)	9:12:13 (26.5:35.3:38.2%)	.65
HDRS	1.98 (2.86)	1.56 (2.21)	3.88 (3.89)	.003*
YMRS	0.38 (0.93)	0.46 (1.17)	1.24 (1.78)	.011*
SCL90 anxiety		39.24 (5.98)	42.18 (11.09)	.16
SCL90 somatization		39.54 (4.52)	40.44 (9.85)	.61
SCL90 obsessive-compulsive		42.97 (7.67)	45.56 (11.41)	.26
SCL90 interpersonal sensitivity		42.21 (7.69)	46.01 (10.55)	.07

SCL90 depression		39.26 (5.91)	42.59 (11.35)	.11
SCL90 hostility		41.92 (7.66)	42.56 (10.09)	.76
SCL90 phobic anxiety		39.49 (5.71)	42.44 (11.65)	.17
SCL90 paranoid ideation		42.13 (8.21)	43.24 (9.51)	.60
SCL90 psychoticism		39.49 (7.12)	43.12 (11.31)	.10
BD subtype I:II		33 (84.6%)	24 (70.6%)	.15
Age onset		24.38 (7.85)	28.24 (12.18)	.12
Clinical stability (months)		44.00 (36.96)	30.03 (26.72)	.07
Psychotic symptoms history		19 (48.7%)	15 (44.1%)	.62
#manic episodes		2.28 (1.78)	2.82 (3.30)	.38
#depressive episodes		2.15 (2.35)	5.53 (5.95)	.002*
Current treatment				
Lithium		32 (82.1%)	24 (70.6%)	.25
Anticonvulsant		22 (56.4%)	24 (70.6%)	.25
Antidepressants		8 (20.5%)	11 (32.4%)	.19
Antipsychotics		14 (35.9%)	20 (58.8%)	.050*

Tabla 14: Datos demográficos y clínicos de los grupos en el artículo 2.. BD: trastorno bipolar; BZD: grupo de benzodiazepinas; non-BZD: grupo sin benzodiazepinas; HDRS: Escala de Depresión de Hamilton; YMRS: Escala de Manía de Young; SCL90: Lista de Síntomas 90-Revisada. Los datos se presentan como medias y desviaciones estándar para las variables continuas, y como "n" y porcentaje (%) para las variables categóricas. Los valores de p se refieren a una prueba de chi-cuadrado para variables categóricas y a una prueba t para variables continuas, *p ≤ 0.05.

Type of benzodiazepine	Number of patients treated	Mean dose	Mean dose in diazepam equivalents*
Diazepam	9	10 mg/day	10 mg/day
Lorazepam	10	2.35 mg/day	11.75mg/day
Clonazepam	2	1.25 mg/day	12.5 mg/day
Alprazolam	3	0.58mg/day	5.8 mg/day
Lormetazepam	8	1.13mg/day	5.65mg/day
Loprazolam	1	1mg/day	5 mg/day
Flunitrazepam	4	1mg/day	5 mg/day
Flurazepam	2	30 mg/day	10 mg/day
Midazolam	2	7.5 mg/day	5mg/day
Purpose of treatment with BZD			
Anxiolytic	16		11.07 mg/day
Hypnotic	25		6.69 mg/day

Tabla 15: Benzodiazepinas prescritas en el grupo BZD, motivo de prescripción, dosis media y dosis convertida a equivalentes de diazepam. Nota: Los datos corresponden a 34 pacientes en el grupo BZD. Siete de ellos fueron tratados con dos tipos de benzodiazepinas.

4.2.1 Resultados generales

Después de controlar por posibles factores de confusión, los análisis revelaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las variables neuropsicológicas dependientes combinadas, $F(42, 172) = 1.87$, $p = 0.003$, Λ de Wilk = 0.626, $\eta^2 = 0.313$.

Específicamente, se encontraron diferencias significativas en el rendimiento neurocognitivo entre los grupos en las siguientes pruebas: **TMT-A**, varios subtests de la **WMS-III** (*Memoria*

Visual Inmediata , *Memoria de Trabajo*, *Secuencia de Letras y Números* , el **Índice de Color de Stroop** , **Respuestas de Nivel Conceptual del WCST** y **FAB**.

En contraste, **no se encontraron diferencias significativas** entre los grupos en las siguientes pruebas: WAIS-III, WAIS-III Dígitos, WMS-III Memoria Auditiva Inmediata, WMS-III Memoria Auditiva Diferida, WMS-III Memoria Visual Diferida, WMS-III Reconocimiento Auditivo Diferido, WMS-III Espacio Espacial, Interferencia Stroop, RCFT-Copy, WCST Respuestas Perseverativas, WCST Errores Perseverativos, WCST Errores No Perseverativos, TOH y TMT-B.

4.2.2 Comparaciones entre grupos

Se observaron cuatro patrones de diferencias en el rendimiento neurocognitivo:

1. Déficit neurocognitivo en todos los participantes con TB (no BZD y BZD) en comparación con el grupo de control.
2. Déficit neurocognitivo en participantes con TB que toman BZD en comparación con el grupo de control.
3. Déficit neurocognitivo más pronunciado en el grupo BZD en comparación con ambos grupos (control y no BZD).
4. Déficit neurocognitivo en participantes con TB del grupo no BZD en comparación con el grupo de control.

La prueba de Bonferroni mostró que **ambos grupos clínicos** (no BZD y BZD) tuvieron un peor desempeño que el grupo de control en: Memoria visual inmediata, Memoria de trabajo y Secuencia de Letras y Números de la WMS-III, así como en el Índice de Color de Stroop.

Por otro lado, la prueba de Bonferroni indicó que:

- El grupo BZD tuvo peor desempeño que el grupo de control en la prueba FAB.
- El grupo BZD tuvo un peor desempeño que el grupo no BZD y el grupo control en las Respuestas de Nivel Conceptual del WCST.
- El grupo no BZD tuvo un peor desempeño que el grupo de control en el TMT-A.

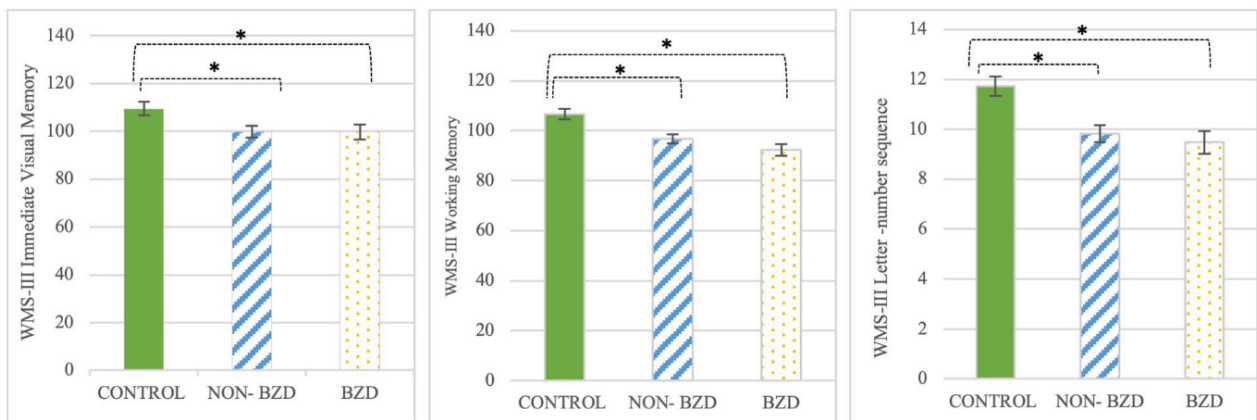


Figura 7: Rendimiento en las subpruebas de la WMS-III con diferencias entre los grupos.

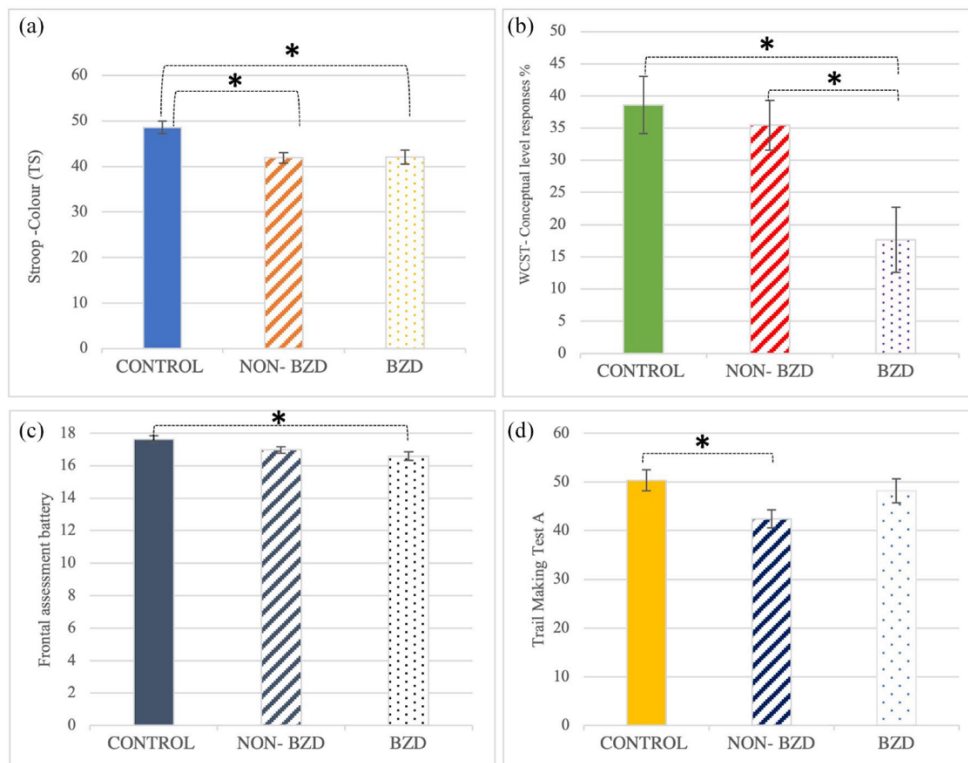


Figura 8: Rendimiento neurocognitivo con diferencias entre grupos en (a) Stroop Color, (b) Respuestas de Nivel Conceptual, (c) Batería de Evaluación Frontal y (d) TMT-A

4.2.3 Asociación entre dosis equivalentes de diazepam y rendimiento neurocognitivo

Se encontraron correlaciones significativas entre dosis más altas de BZD y peor desempeño en: Memoria Auditiva Inmediata y Memoria Auditiva Diferida de la WMS-III y en Interferencia Stroop.

5 Artículo 3: “Characterization and assessment of executive functions through a virtual cooking task in euthymic patients with bipolar disorder”

5.1 Metodología

5.1.1 Diseño

Este es un estudio transversal de casos y controles en el que se evaluaron 42 pacientes ambulatorios eufímicos con TB y 42 sujetos sanos, mediante un conjunto de pruebas para medir las funciones ejecutivas: un grupo de tareas computarizadas estándar (CST) y la Virtual Cooking Task (VCT).

5.1.2 Participantes

Criterios de inclusión pacientes

Se reclutaron pacientes ambulatorios que cumplían los criterios del DSM-5 para TB tipo I o II y con edades entre 18 y 70 años procedentes de la Unidad de Trastorno Bipolar del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia). Los criterios de inclusión fueron:

- Eutimia sostenida al menos tres meses antes de la evaluación, definida como una puntuación ≤ 7 en la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS) (Young et al., 1978) y una puntuación ≤ 8 en la Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS) (Hamilton, 1960).
- Tratamiento farmacológico estable en los tres meses previos.

Criterios de inclusión controles

El grupo control estuvo compuesto por sujetos sanos apareados por edad, sexo y nivel educativo, sin antecedentes de trastornos ni tratamientos psiquiátricos. Fueron reclutados en la Universidad Politécnica de Valencia y el Hospital Universitario y Politécnico La Fe mediante publicidad comunitaria.

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad entre 18 y 70 años.
- Ausencia de antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para la muestra clínica y los controles fueron:

- Diagnóstico comórbido de cualquier trastorno psiquiátrico, incluido el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de la personalidad o discapacidad intelectual.
- Tratamiento con terapia electroconvulsiva en los últimos seis meses.
- Consumo activo de drogas, excepto tabaco.
- Cualquier enfermedad neurológica que pudiera afectar la neurocognición (Parkinson, demencia, epilepsia, antecedentes de lesiones cerebrales), así como el tratamiento con medicamentos adyuvantes que pudieran deteriorar la cognición (corticosteroides, anticolinérgicos, antiespasmódicos o antihistamínicos).

- Discapacidad visual o física que interfiriera con la evaluación.
- Deterioro cognitivo definido por una puntuación <26 en el Mini-Mental State Examination (MMSE) en controles (Folstein et al., 1975) o una puntuación >3 en el Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP) en pacientes (Guilera et al., 2009; Purdon, 2005).
- Incapacidad o falta de experiencia en la cocina en la vida real.

Todos los participantes fueron reclutados entre marzo de 2021 y febrero de 2022.

5.1.3 Medidas

Funcionamiento ejecutivo: tareas computarizadas estándar (CST)

Las funciones ejecutivas se midieron a través de seis variables de las CST:

Prueba	Variable Evaluada	Función Cognitiva
Dot Probe Task (DOT)	Latencia del tiempo de reacción (ms)	Atención selectiva
Tarea Go/No-Go	Latencia media de los estímulos Go (ms)	Control inhibitorio
Prueba STROOP (color e interferencia)	Latencia media (ms)	Cambio de atención/interferencia
Trail Making Test, Parte A (TMT-A)	Tiempo total (seg)	Atención
Trail Making Test, Parte B (TMT-B)	Tiempo total (seg)	Memoria visuoespacial y de trabajo
Torre de Londres (TOL)	Puntuación total (DS)	Planificación y resolución de problemas

Tabla 16: Tareas computarizadas estándar con sus unidades de medida y las funciones evaluadas. Nota: ms: milisegundos; seg: segundos; DS: puntuación directa

Funcionamiento ejecutivo: Virtual Cooking Task (VCT)

La VCT es un entorno virtual inmersivo que recrea un escenario de cocina en el que los participantes realizan cuatro tareas de complejidad creciente. Fue desarrollado en la

Universidad Politécnica de Valencia utilizando el software Unity 5.5.1f1 y Visual Studio con el lenguaje C#.

Se emplearon gafas Vive Pro Eyeglasses para visualizar el entorno y dos controladores manuales para interactuar con los elementos virtuales (Chicchi Giglioli, Bermejo Vidal, et al., 2019). Esta herramienta ha sido validada previamente para detectar déficits ejecutivos, tanto en sujetos sanos como en pacientes con trastorno por consumo de alcohol (Chicchi Giglioli et al., 2021).

En la VCT, los participantes deben cocinar y servir cinco ingredientes (zanahorias, calabacines, huevos, carne y patatas) dentro de un tiempo determinado, evitando que se quemem o se enfríen.

En la primera tarea (T1) los participantes deben cocinar tres ingredientes consecutivamente usando una sartén; mientras que en la segunda, tercera y cuarta tarea (T 2,3,4) deben cocinar los cinco ingredientes utilizando dos sartenes simultáneamente.

La tercera tarea (T3) incluye una tarea dual en la que los participantes deben seleccionar el condimento adecuado para los ingredientes. La sal y la pimienta son los condimentos "Go", mientras que la canela, la vainilla y el azúcar son los condimentos "No-Go".

Asimismo, la cuarta tarea (T4) incluye otra tarea dual, en la que los participantes deben moverse a otra ubicación en el escenario para poner la mesa mientras cocinan.

Los participantes completaron las tareas en orden consecutivo. Antes de cada tarea, recibieron instrucciones sobre el tiempo asignado, el tiempo de cocción de los ingredientes y la importancia de evitar que los alimentos se quemaran o enfriaran. Durante las tareas, se mostraba retroalimentación visual mediante una barra de progreso y un contador.

La interfaz visual y los objetivos de cada tarea se resumen en la **Figura 9**:



Figura 9: Descripción de las tareas de la VCT y funciones cognitivas evaluadas en cada tarea.

Las principales variables obtenidas en la VCT fueron:

Variable	Descripción
Tiempo de cocinado de la tarea (TCT)	Tiempo necesario para completar cada tarea (T1, T2, T3, T4)
Tiempo total de cocinado (TT)	Suma de los cuatro TCTs
Índice de ingredientes quemados (BR)	Porcentaje promedio de ingredientes quemados
Índice de ingredientes enfriados (CR)	Porcentaje promedio de ingredientes enfriados
Eficiencia en el orden de cocinado (COE)	Basado en la distribución óptima de los ingredientes en las dos sartenes según su tiempo de cocinado.
Precisión en la selección de condimentos (DA)	Proporción de condimentos "Go" utilizados
Latencia en la selección de condimentos (DL)	Tiempo promedio de respuesta ante los condimentos "Go"
Eficiencia en la disposición de la mesa (TSE)	Si los participantes pusieron la mesa mientras cocinaban para ahorrar tiempo o lo hicieron antes/después, lo que implicaba más tiempo y menos habilidades para resolver problemas

Tabla 17: Variables de la VCT, definición y abreviaturas.

La experiencia inmersiva durante la VCT fue evaluada con el cuestionario validado **ITC Sense of Presence Inventory (ITC-SOPI)**, una escala de tipo Likert de 5 puntos (0 = totalmente en desacuerdo, 5 = totalmente de acuerdo). Evalúa la presencia en el entorno virtual en cuatro dominios: espacio físico, compromiso, validez ecológica y efectos negativos. Las puntuaciones más altas indican mayor compromiso e implicación en el entorno simulado (Lessiter et al., 2001).

5.1.4 Funcionamiento psicosocial.

El funcionamiento psicosocial fue medido con el FAST (Rosa et al., 2007).

5.1.5 Procedimiento

Una vez en la sala de experimentación, los participantes recibieron información sobre el estudio y firmaron el consentimiento informado. Posteriormente, se les realizó una entrevista demográfica y clínica. Para la muestra clínica, se verificó la eutimia mediante YMRS y HDRS, mientras que el funcionamiento psicosocial se evaluó con el FAST. Se descartó el deterioro cognitivo clínico mediante MMSE en los controles y SCIP en los pacientes con TB. Tras la entrevista, el procedimiento experimental siguió este orden:

1. Realización de las tareas CST en orden aleatorio en un ordenador de una sala silenciosa. Todas las tareas fueron precedidas de una explicación y tutorial para mostrar el objetivo de la tarea y las teclas o comandos del ratón necesarios para utilizarla.
2. Calibración de gafas y controladores de VCT individual.
3. Tutorial de VCT. Este tutorial mostraba las principales acciones que implican el uso de controladores (por ejemplo, coger los alimentos, colocarlos en la sartén) para familiarizar a los participantes con la interfaz y el objetivo de las tareas.
4. Realización de la VCT en orden consecutivo.
5. Administración del ITC-SOPI.

El experimentador monitorizó y supervisó la sesión a través de otro ordenador en la misma sala. La evaluación completa tuvo una duración de 60 minutos.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki) para experimentos con seres humanos. El Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe aprobó este estudio (2021-295-1).

5.1.6 Análisis estadístico

Los análisis se realizaron utilizando SPSS versión 25. Un análisis de potencia realizado con el software G-power (v.3.1.9.6) mostró que una muestra de $n = 82$ era adecuada para detectar un efecto moderado a grande de $f^2 = 0.30$ ($\eta^2 = 0.230$) con un 80% de potencia al nivel de $\alpha = 0.05$. Antes de los análisis principales, una prueba de normalidad multivariada de Shapiro-Wilkinson mostró una desviación de la normalidad ($W = 0.501$; $p = 0.01$).

De una muestra inicial de 88 participantes, se excluyeron los datos de cuatro participantes con TB después de una inspección de datos de casos extremos basada en rangos intercuartílicos y distancias de Cook.

En primer lugar, se realizaron análisis de correlación de Spearman de las variables CST y VCT con todos los participantes de la muestra, para comprobar la validez concurrente entre ambas formas de evaluación cognitiva.

En segundo lugar, se utilizó un análisis multivariado de covarianza (MANCOVA) para comparar el rendimiento neurocognitivo entre los grupos de TB y controles. Este análisis consideró 17 variables dependientes (CST = 6 y VCT = 11). El modelo fue controlado por variables demográficas que pueden afectar el funcionamiento ejecutivo, como sexo, edad y nivel educativo (Davison et al., 2018; Diamond, 2013). En análisis posteriores, se comparó el efecto de diferentes tipos de estabilizadores del estado de ánimo (litio, valproato, lamotrigina, combinación) en la neurocognición utilizando MANCOVA.

Adicionalmente, el efecto específico de diferentes tipos de medicamentos (benzodiazepinas, antidepresivos o antipsicóticos) se analizó con ANCOVAs individuales, comparando su presencia frente a su ausencia en el tratamiento. También se realizó un análisis de correlación de Pearson de dos colas entre todas las variables neurocognitivas y las dosis de

benzodiazepinas (equivalente en mg de diazepam) y antipsicóticos (equivalente en mg de clorpromazina).

En tercer lugar, se exploró la influencia de las variables de CST y VCT en el funcionamiento psicosocial de los participantes con TB, mediante dos modelos lineales generalizados. La puntuación total del FAST sirvió como la principal variable dependiente.

5.2 Resultados

5.2.1 Descripción de la muestra

La muestra final incluyó 84 participantes entre 23 y 64 años.

Los grupos BD y de control fueron comparables en edad, sexo y nivel educativo. La descripción detallada de la muestra está en la **Tabla 18**.

		Control (n = 42)	Bipolar (n = 42)
Age M(SD)		43.19 (10.90)	43.93 (10.32)
Sex (n)	Female	16 (38.1%)	16 (38.1%)
	Male	26 (61.9%)	26 (61.9%)
Education (n)	Elementary	29 (69.0%)	29 (69.0%)
	Higher	13 (31.0%)	13 (31.0%)
ITC SOPI-physical space M (SD)		3.27 (.60)	3.28 (.44)
ITC SOPI-engagement M (SD)		3.66 (.65)	3.72 (.56)
ITC SOPI-ecological validity m (SD)		3.35 (.84)	3.82 (.71)
ITC SOPI-negative effects M (SD)		2.34 (.70)	2.52 (.61)
Age at diagnosis M (SD)			28.36 (8.38)
Type of BD (n)	BDI		34 (81.0%)
	BDII		8 (19.0%)
Months of euthymia M (SD)			39.18 (38.10)

Mood stabilizer (n)	Lithium	25 (59.5%)
	Valproate	6 (14.3%)
	Lamotrigine	1 (2.4%)
	Combination	10 (23.8%)
Antipsychotic (n)		21 (50.0%)
Benzodiazepines (n)		18 (42.9%)
Antidepressant (n)		5 (11.9%)
Number of admissions M (SD)		2.67 (2.58)
Total number of episodes M (SD)		8.43 (4.16)
HDRS M (SD)		2.31 (1.98)
YMRS M (SD)		.48 (.99)
FAST autonomy M (SD)		1.14 (1.52)
FAST occupational M (SD)		8.93 (6.87)
FAST cognitive M (SD)		3.88 (2.61)
FAST financial M (SD)		.28 (.80)
FAST interpersonal M (SD)		2.80 (2.67)
FAST leisure time M (SD)		1.74 (1.74)
FAST total score M (SD)		17.71 (11.69)

Tabla 18: Descripción de la muestra del artículo 3 desglosada por sexo. Los datos presentados son medias y desviaciones estándar para las variables continuas, y "n" y porcentaje (%) para las variables categóricas. BD: bipolar disorder; ITC-SOPI: ITC Sense of Presence Inventory; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; FAST: Functional Assessment Short Test.

5.2.2 *Validez concurrente*

Se encontró un patrón significativo de correlaciones entre la mayoría de las variables de las CST y la VCT.

- Las evaluaciones atencionales de las CST se correlacionaron positivamente entre sí y con el VCT, especialmente con TT, los TCT y BR.
- Las CST se correlacionaron negativamente con COE y TSE, indicando que el orden de cocción y la eficiencia en la puesta de la mesa son variables confiables de planificación y organización.

- Tiempos más largos en tareas complejas (Tareas 3 y 4) se relacionaron con menores puntuaciones en planificación y resolución de problemas en las CST (TOL).

Para más detalles, ver Material Suplementario de la publicación.

5.2.3 *Validez ecológica*

El ITC-SOPI mostró niveles adecuados de **presencia, validez ecológica y sensación de inmersión** (todas las medias > 3) sin reporte de efectos secundarios en ninguno de los grupos.

Los valores pueden consultarse en la Tabla 16.

5.2.4 *Diferencias entre grupos en CST y VCT*

El análisis MANCOVA mostró un **efecto significativo del grupo** ($F(17, 63) = 6.7, p < .001$, Pillai's Trace = .64). El 64.2% de la varianza en la variable dependiente fue explicada por el factor grupo. Entre las covariables, solo la edad tuvo un impacto estadísticamente significativo ($F(17, 63) = 4.4, p < .001$).

Hallazgos principales

Los pacientes con TB mostraron peor rendimiento neurocognitivo en la mayoría de las tareas del CST y VCT.

- CST: diferencias en Stroop y TMT, pero no en Dot and Go ni TOL.
- VCT: diferencias en todos los tiempos de ejecución de tarea, con mayor efecto en Tarea 4 (TCT4), que incluyó eficiencia en la puesta de la mesa (TSE).
- El grupo con TB mostró mayores proporciones de quemado (BR), pero no hubo diferencias en proporciones de enfriamiento (CR), precisión en los condimentos (DA) y eficiencia en el orden de cocción (COE).

La edad se relacionó con un peor rendimiento cognitivo, afectando también variables de atención y velocidad de procesamiento en el VCT.

No se encontró impacto de antidepresivos, antipsicóticos o benzodiazepinas en el funcionamiento ejecutivo.

Las dosis equivalentes de diazepam no tuvo efectos significativos sobre la cognición, y solo DA se asoció significativamente con la dosis equivalente de clorpromazina.

5.2.5 Influencia de CST y VCT en el funcionamiento psicosocial en BD

Modelo CST

El modelo de tareas estándar fue estadísticamente significativo y presentó valores de ajuste adecuados.

Ninguna variable ejecutiva del CST se asoció con el funcionamiento psicosocial de los pacientes medido con FAST.

Un mayor número de episodios predijo un peor funcionamiento contribuyendo 19.3% al modelo.

Modelo VCT

El modelo de la VCT fue estadísticamente significativo y presentó valores de ajuste adecuados.

Varias variables del VCT se asociaron con peor funcionamiento psicosocial:

- Una menor precisión en la selección de los condimentos (DA), contribuyendo 17,4% del modelo.
- Un peor índice de eficiencia en el orden de cocción (COE), contribuyendo al 23% del modelo.

- Una menor eficiencia en la puesta de la mesa (TSE), contribuyendo al 13,8% del modelo.

5.2.6 Información adicional

Los modelos completos pueden consultarse en la publicación.

Los modelos sin exclusiones pueden consultarse en el material suplementario de la publicación, así como las regresiones multinomiales con los cuartiles de FAST.

Publicaciones

Informe Publicaciones derivadas de la Tesis Doctoral

Artículos publicados en revistas indexadas en el Journal Citation Reports (JCR)

1. Affective temperaments and sexual functioning in euthymic patients with bipolar disorder

Referencia: Cañada, Y., García-Blanco, A., García-Portilla, M. P., de la Fuente-Tomás, L., Navalón, P., Arranz, B., Sánchez-Autet, M., Hervás-Marín, D., Livianos, L., & Sierra, P. (2022). *Affective temperaments and sexual functioning in euthymic patients with bipolar disorder*. *Journal of Psychiatric Research*, 146(December 2021), 201–209. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.12.008>

Revista: *Journal of Psychiatric Research*

Fecha de Publicación: 15 de enero de 2022

Factor de Impacto en el año de publicación (2022): 4.59 **Factor de Impacto más reciente (2023):** 3.7

Clasificación: Q1 en Psiquiatría

Número de citas ResearchGate (actualizado en mayo de 2025): 1

Coautores:

- Yolanda Cañada
- Ana García-Blanco
- María Paz García-Portilla
- Lorena de la Fuente-Tomás
- Pablo Navalón
- Belén Arranz
- María Sánchez-Autet
- David Hervás-Marín
- Lorenzo Livianos
- Pilar Sierra

2. The effect of concomitant benzodiazepine use on neurocognition in stable, long-term patients with bipolar disorder

Referencia: Cañada, Y., Sabater, A., Sierra, P., Balanzá-Martínez, V., Berk, M., Dodd, S., Navalón, P., Livianos, L., & García-Blanco, A. (2020). *The effect of concomitant benzodiazepine use on neurocognition in stable, long-term patients with bipolar disorder*. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 55(10), 000486742096981. <https://doi.org/10.1177/0004867420969819>

Revista: *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*

Fecha de Publicación: 30 de octubre de 2020

Factor de Impacto en el año de publicación (2020): 5.744 Factor de Impacto más reciente (2023): 4.0

Clasificación: Q1 en Psiquiatría

Número de citas ResearchGate (actualizado en mayo de 2025): 15

Coautores:

- Yolanda Cañada
- Ana Sabater
- Pilar Sierra
- Vicent Balanzá-Martínez
- Michael Berk
- Seetal Dodd
- Pablo Navalón
- Lorenzo Livianos
- Ana García-Blanco

3. Characterization and assessment of executive functions through a virtual cooking task in euthymic patients with bipolar disorder

Referencia: Cañada, Y., Torres, S. C., Andreu-Martínez, J., Cristancho, D. B., Chicchi Giglioli, I. A., García-Blanco, A., Adriasola, A., Navalón, P., Sierra, P., & Alcañiz, M. (2024). *Characterization and assessment of executive functions through a virtual cooking task in euthymic patients with bipolar disorder*. *Journal of Psychiatric Research*, 178, 349–358. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.08.007>

Revista: *Journal of Psychiatric Research*

Fecha de Publicación: 12 de agosto de 2024

Factor de Impacto en el año de publicación (2024): Pendiente de actualización Factor de Impacto más reciente (2023): 3.7

Clasificación: Q1 en Psiquiatría

Número de citas ResearchGate (actualizado en mayo de 2025): 2

Coautores:

- Yolanda Cañada
- S. C. Torres
- J. Andreu-Martínez
- D. B. Cristancho
- I. A. Chicchi Giglioli
- Ana García-Blanco

- A. Adriasola
- Pablo Navalón
- Pilar Sierra
- M. Alcañiz

Trabajos Presentados en Congresos Internacionales

1. Sexual dysfunction in bipolar disorder: a systematic review

Autores:

- Yolanda Cañada
- Pablo Navalón
- Robson Zazula
- Michael Berk
- Seetal Dodd
- Ana García-Blanco
- Pilar Sierra

Congreso:

28º Congreso Europeo de Psiquiatría (European Congress of Psychiatry - EPA 2020)

Fechas:

4-7 de julio de 2020

Tipo de Presentación:

Comunicación oral

2. Biological determinants of functioning in euthymic patients with Bipolar Disorder. A multicentric 3-year cohort study

Autores:

- Yolanda Cañada
- Ana García-Blanco
- Pablo Navalón
- María Sánchez-Autet
- Lorena de la Fuente Tomás
- María Paz García-Portilla
- Belén Arranz
- Pilar Sierra San Miguel

Congreso:

30º Congreso Europeo de Psiquiatría (European Congress of Psychiatry - EPA 2022)

Fechas:

4-7 de junio de 2022

Tipo de Presentación:

Póster

Revisión sistemática

European Psychiatry

www.cambridge.org/epa

Abstracts

Cite this article: (2020). Oral Communication. *European Psychiatry* 63(51), S3–S44. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.52>

Oral Communication

ORAL COMMUNICATION SESSION 01: ANXIETY DISORDERS AND SOMATOFORM DISORDERS / BIPOLAR DISORDERS / CLASSIFICATION OF MENTAL DISORDERS

O0001

Further validation of the portuguese version of the modified dental anxiety scale

A.T. Pereira, A. Araújo, C. Cabaços*, M.J. Soares, S. Xavier, C. Marques, P. Lopes and A. Macedo Portugal

Introduction: Dental anxiety is a public health problem, affecting at least 10% of the population. The Modified Dental Anxiety Scale (MDAS; Humphris et al. 1995) is the most frequently used dental anxiety questionnaire, due to its brevity (5 items) and good psychometric properties. The Portuguese version of MDAS (Lopes 2009) presented adequate validity and reliability in a sample of university students. It is important to continue to study its psychometric features, namely with a more representative sample of the Portuguese population.

Objectives: To analyze the psychometric properties of the MDAS Portuguese version in a general population sample: construct validity (factor structure using Confirmatory Factor Analysis/CFA), internal consistency and concurrent validity.

Methods: A community sample of 437 adults (68.2% women; mean age= 35.15±15.790; range:18-88 years) completed the Portuguese versions of: MDAS, Dental Fear Survey (Lopes 2009) and State-Trait Anxiety Inventory (Silva et al. 2006).

Results: CFA indicated a good fit for the unidimensional model ($X^2/df=3.239$; CFI=.994; GFI=.988; TLI=.985; $p[RMSEA \leq .01]=.072$), as well as for the second-order model with two factors ($X^2/df=3.239$; CFI=.991; GFI=.987; TLI=.988; $p[RMSEA \leq .01]=.070$). MDAS Cronbach's alpha was of $\alpha=.903$; for F1 Anticipatory Anxiety and F2 Treatment Related Anxiety were $\alpha=.885$ and $\alpha=.866$, respectively. MDAS total and dimensional scores significantly and highly correlated ($r=.70$) with all DFS measures and moderately with trait-anxiety ($r=.30$).

Conclusions: This additional validation study emphasizes that MDAS is a valid and reliable measure of dental anxiety. In the near future we will determine the MDAS cut-off to screen for dental anxiety disorders.

Conflict of interest: No

Keyword: Dental Anxiety

O0002

Impact of childhood trauma and attachment styles on resilience in euthymic patients with bipolar disorder

C. Citak* and E. Erten

Turkey

Introduction: Adverse experiences in childhood negatively affect the development of resilience and of secure attachment, and these experiences have been associated with worse course of illness in patients with bipolar disorder.

Objectives: We aimed to examine impact of childhood trauma and attachment styles on clinical features and mediating role of resilience on this impact in patients who have been diagnosed with bipolar disorder according to DSM-5. Possible relations between childhood trauma, attachment styles and resilience were also examined.

Methods: The study group comprised of 110 euthymic patients with bipolar disorder. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) and Young Mani Rating Scale (YMRS) are administered to verify remission. Childhood trauma questionnaire (CTQ), Experiences in Close Relationships-revised and Resilience for Adults scales administered to all patients.

Results: More than half of patients (58.2%) in our bipolar disorder sample reported childhood trauma. Total childhood trauma scores were associated with lower scores of resilience ($r=0.412$ $p<0.01$), higher scores of attachment-related anxiety ($r=0.324$ $p<0.01$) and avoidance ($r=0.236$ $p<0.05$). Resilience scores were negatively associated with attachment-related anxiety ($r=-0.514$

© The Author(s) 2020. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



$p < 0.01$) and avoidance ($r = -0.372$, $p < 0.01$). Impact of childhood trauma scores on resilience scores partly mediated by attachment-related anxiety (Sobel $Z = -2.463$, $p = 0.014$) and avoidance (Sobel $Z = -2.295$, $p = 0.036$), respectively.

Conclusions: History of childhood trauma in patients with bipolar disorder is frequent. Childhood traumas are associated with lower resilience and higher attachment-related anxiety and avoidance. Impact of childhood trauma on resilience was partly mediated by attachment-related anxiety and avoidance. Since resilience is associated with increased quality of life and better clinical course even in stable patients with bipolar disorder, it might be helpful to develop attachment informed psychosocial interventions to ameliorate detrimental effects of childhood trauma on resilience.

Conflict of interest: No

Keywords: Bipolar disorder; childhood maltreatment; Resilience; attachment

O0007

Evaluating maintenance electroconvulsive therapy for relapse prevention in bipolar disorder

S. Madero*, G. Anmella, M.T. Pons, M. Sagué, A. Giménez Palomo, A. Murru, N. Arbelo, C. Llach, L. Ilzarbe, M. Bioque and A. Benabarre

Spain

Introduction: Electroconvulsive therapy is well established as an effective tool in psychiatry. In most cases ECT is gradually discontinued after clinical improvement, with a good remission rate if pharmacological treatment is continued. Nonetheless its estimated around 40% of patients relapse after 6 months and approximately 60% by one year.

Objectives: To study the impact of Maintenance Electroconvulsive therapy in the course of Type I Bipolar disorder

Methods: We conducted an observational mirror-image study in patients who started maintenance ECT between 2000-2016 at our center. We did a chart review of 43 clinical records that fulfilled inclusion criteria. Descriptive analyses were performed using SPSS Statistics 23 IBM, considering statistical significance as $p < 0.05$

Results: The mean number of hospitalizations before maintenance ECT was 2 (± 2.53), mean number of hospitalization was 35 (± 56.68). While the mean number of hospitalizations during maintenance ECT was 0 ($\bar{x} = 0.74$; $M = 0 \pm 1.48$; Range = 0-6), and number of hospitalization days during maintenance ECT was 0 ($\bar{x} = 11.91$; $M = 0 \pm 28.5$; Rang = 0-168). Kolmogorov-Smirnov normality test showed a non Gaussian distribution of the "response" variables ($p < 0.0001$). We performed the Wilcoxon test comparing "response" variables: number of hospitalizations "before" vs "after" ($Z = -3.739$; $p < 0.0001$); and hospitalization days "before" and "after" ($Z = -4.648$; $p < 0.0001$).

Conclusions: This study shows a significant reduction in the number of hospitalization and number of days in patients diagnosed with Bipolar Disorder undergoing maintenance ECT compared to pharmacological treatment alone. The use of this modality of treatment can help taper the socioeconomic, psychic and somatic repercussions of inpatient psychiatric care, for this reasons when indicated maintenance ECT should be taken into consideration

Conflict of interest: No

Keywords: Relapse prevention; Bipolar Disorders; Maintenance electroconvulsive therapy

O0008

Sexual dysfunction in bipolar disorder: A systematic review

Y. Cañada Pérez^{1*}, P. Navalón Rodríguez¹, R. Zazula², M. Berk³, S. Dodd³, A. García-Blanco¹ and P. Sierra San Miguel¹

¹Spain, ²Brazil, and ³Australia

Introduction: Bipolar disorder (BD) implies sexual disturbances during affective phases but also during euthymia. Sexual dysfunctions (SD) in BD patients are specially pernicious, as they relate to an impact in quality of life, and a lower treatment compliance, making patients prone to new affective episodes. In spite of this, SD are typically misdiagnosed and their characteristics remain yet unclear. **Objectives:** To review the existent literature about SD in euthymic BD patients.

Methods: We performed a systematic review following PRISMA guidelines (PROSPERO ID-CRD42019130095). We selected studies including BD patients over 18 year-old. Sexual functioning was evaluated with a questionnaire/semistructured interview, that measured the following sexual domains: desire, arousal, orgasm, satisfaction; or was expressed with a validated diagnosis (i.e. erectile dysfunction).

Results: The search yielded to 132 eligible full text articles, 26 of which were included in this review. See Figure 1 (flow chart) A total of 7928 patients with BD with were evaluated in the review. Prevalence of SD was heterogenous among studies (14%-81.7%) and it was influenced by the type of clinical sample, the context of the study and the treatment. The main affected sexual domain was desire and the most frequent tool used was Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX). When compared to healthy subjects BD patients had poorer sexual functioning and sexual satisfaction.

Conclusions: Our review highlights the scarcity and heterogeneity of the existent literature about SD in BD. There is a need for new studies so as to reach a better comprehension of SD and implement prevention and treatment strategies.

Disclosure: Yolanda Cañada has had support for conference from Janssen and Lundbeck. Pablo Navalón has received support from Lundbeck and Janssen. Seetal Dodd has received grant support from the Stanley Medical Research Institute, NHMRC, Beyond Blue, ARHRF, Simons Fo

Keywords: euthymia; Bipolar disorder; sexual dysfunction

O0009

Depressive polarity at illness onset is associated with lifetime suicide attempts in euthymic bipolar outpatients

G. Serafini^{1*}, A. Aguglia¹, F. Santi¹, G. Canepa¹, X. Gonda², Z. Rihmer², M. Pompili¹ and M. Amore¹

¹Italy, and ²Hungary

Introduction: Differential characteristics related to first illness episode in bipolar disorder (BD) have been identified based on



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

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



Affective temperaments and sexual functioning in euthymic patients with bipolar disorder

Yolanda Cañada^{a,b}, Ana García-Blanco^{a,c,d,*}, M. Paz García-Portilla^{e,f},
 Lorena de la Fuente-Tomás^{e,f}, Pablo Navalón^{a,c}, Belén Arranz^{e,g}, Mónica Sánchez-Autet^g,
 David Hervás-Marín^h, Lorenzo Livianos^{a,i,j}, Pilar Sierra^{a,i}

^a Department of Psychiatry and Psychology, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain

^b Mental Health Research Unit, Health Research Institute La Fe, Valencia, Spain

^c Neonatal Research Unit, Health Research Institute La Fe, Valencia, Spain

^d Department of Personality, Evaluation, and Psychological Treatments, University of Valencia, Valencia, Spain

^e Center of Biomedical Investigation Network in Mental Health (CIBERSAM), Madrid, Spain

^f Department of Psychiatry, University of Oviedo, Oviedo, Spain

^g Department of Psychiatry, Parc Sanitari Sant Joan de Deu, Barcelona, Spain

^h Department of Biostatistics, Health Research Institute La Fe, Valencia, Spain

ⁱ Department of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

^j CIBERESP, Group 17, Valencia, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Bipolar disorders
 Sexual functioning
 Sexual dysfunctions
 Affective temperaments
 Euthymia

ABSTRACT

Sexual functioning in bipolar disorder (BD) is dependent on multiple clinical and demographic determinants that can eventually lead to sexual dysfunction. However, the contribution of affective temperaments remains unstudied in this population. In this cross-sectional multicentric work, we studied the impact of temperament traits on sexual functioning in 100 euthymic BD outpatients treated only with mood stabilizers with or without benzodiazepines. Temperament was evaluated using the Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego – Autoquestionnaire (TEMPS-A) and sexual functioning with the Changes on Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ-14). The effect of temperament on sexual functioning was analyzed using Bayesian ordinal regression models, which included age, gender, BD type, dominant polarity, metabolic syndrome, marital status, and affective symptomatology. Our results showed that hyperthymic traits predicted a significantly higher CSFQ-14 score for global sexual functioning (OR = 1.222; 95% CI [1.073, 1.431]), desire (OR = 1.164; 95% CI [1.025, 1.357]), arousal (OR = 1.278; 95% CI: [1.083, 1.551]), and orgasm (OR = 1.182; 95% CI [1.037, 1.365]). We did not find a significant contribution for other types of temperaments. Better sexual functioning was also associated with a better quality of life. Our findings highlight the importance of temperament traits in sexual functioning in euthymic BD, which may have implications in sexual dysfunction prevention.

1. Introduction

Bipolar disorder (BD) is a lifelong episodic illness characterized by fluctuations in mood, which can affect sexual functioning during affective phases (American Psychiatric Association, 2013). Manic episodes are marked by an increase in energy and activity, which may imply a higher sexual drive and have consequences for patients' physical health and relationships (Kopeykin et al., 2016). Conversely, depressive episodes in which anhedonia and a distorted negative vision of the self are

defining symptoms tend to be related to sexual dysfunctions (Bonierbale et al., 2003). Sexual dysfunction is defined as an impairment in any phase of the sexual cycle (desire, arousal, orgasm) that causes distress or relates to pain during sexual activity (Sørensen et al., 2017). Sexual dysfunction in BD is also common during euthymia, which compromises treatment adherence and quality of life and may even increase suicidal ideation (Dell'Osso et al., 2009; Elkhiat et al., 2018; Ghormode et al., 2019). Despite this, it remains understudied and unattended (Samalin et al., 2016).

* Corresponding author. Neonatal Research Unit, Health Research Institute La Fe, La Fe University and Polytechnic Hospital, Building A. 106th Av Fernando Abril Martorell, 46026, Valencia, Spain.

E-mail address: ana.garcia-blanco@uv.es (A. García-Blanco).

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.12.008>

Received 1 August 2021; Received in revised form 23 November 2021; Accepted 10 December 2021

Available online 13 December 2021

0022-3956/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Identifying and understanding the determinants of sexual functioning in stable patients with BD may be of crucial importance in the prevention and treatment of sexual dysfunction (Namli et al., 2018; Perlman et al., 2007). In the literature, sexual dysfunction has mainly been attributed to the effects of psychotropic medications; for instance, hyperprolactinemia and serotonergic stimulation can lead to impairments in patients taking certain antipsychotics or antidepressants (Montejo et al., 2018; Pacchiarotti et al., 2015). However, although maintenance monotherapy with mood stabilizers in BD is preferred to minimize side effects (Yatham et al., 2018), studies of their effects on sexual functioning have yielded inconclusive results. Lithium has been related to decreased libido and arousal in some studies (Elnazer et al., 2015; Grover et al., 2014), whereas in others, it appears not to have influenced sexuality or worsened it when combined with benzodiazepines (Ghadirian et al., 1992). Studies with antiepileptics such as valproate and lamotrigine have mainly been carried out in patients with epilepsy and have shown heterogeneous results (García-Blanco et al., 2020; Gil-Nagel et al., 2006; Grover et al., 2021; La Torre et al., 2014).

Indeed, the study of sexual functioning during euthymia is complex as it also depends on other clinical determinants, like metabolic comorbidities (McCabe et al., 2016a), substance abuse (Hariri et al., 2009), and subthreshold affective symptoms (Solé et al., 2018). Nevertheless, sociodemographic factors such as age (McCabe et al., 2016a), sex (McCabe et al., 2016b), couple status (Kopeykina et al., 2016), and specific dimensions of personality that influence the general population (Allen and Walter, 2018; McCabe et al., 2016a) may also modulate sexual functioning in BD but remain unstudied.

Affective temperaments are considered heritable BD endophenotypes, with implications in their course and prognosis (Akiskal and Akiskal, 1992; Rihmer et al., 2010; Vázquez et al., 2008). Temperament traits may modulate sexual behaviors through emotional responses (Akiskal and Akiskal, 2005). Specifically, individuals with hyperthymic traits are defined as optimistic and confident with a tendency toward promiscuity. A better self-perception and lower levels of neuroticism have also been related to better sexual functioning in the general population (Allen and Walter, 2018). In contrast, individuals with anxious traits manifesting as harm-avoidance and higher levels of neuroticism may devote themselves to others and avoid novelty-seeking situations involved with sexuality (Akiskal and Akiskal, 2005). Dysthymic, irritable, and cyclothymic temperaments also share higher levels of negative affect, which are thought to impair sexual functioning in the general population (Allen and Walter, 2018).

In BD, affective temperaments may interact with treatments, comorbidities, and sociodemographic factors, which explains in part the heterogeneity in sexual dysfunction prevalence found in studies. However, the study of sexual functioning is complex, and to date, no studies have considered the weight of temperament in BD.

The aim of our work was to study the impact of temperament traits on sexual functioning in a multicentric sample of long-term euthymic BD patients. To do so, we provided a predictive model of sexual functioning that integrates sociodemographic and clinical determinants. Importantly, our sample of BD patients was treated only with mood stabilizers or mood stabilizers and benzodiazepines to minimize the adverse sexual effects of antipsychotics and antidepressants. Based on studies of the effects of personality dimensions on sexual functioning in the general population (Allen and Walter, 2018), we first hypothesized that BD patients with prevailing hyperthymic traits would have better sexual functioning. Second, we expected worse sexual functioning in patients with different dominant temperament traits, particularly in those BD patients with more anxious traits (Allen and Walter, 2018).

2. Materials and methods

2.1. Design and participants

This cross-sectional study was part of a multicentric project studying

euthymic patients with BD. It was conducted at the outpatient mental health clinics of four participating hospitals in Spain: La Fe University and Polytechnic Hospital (Valencia), Oviedo Hospital (Oviedo), Sant Joan de Deu Parc Sanitari (Barcelona), and University Hospital Mutua de Terrassa (Barcelona). Participant recruitment took place from 2012 to 2017.

Patients aged 18–65 years who met the criteria of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* fourth edition (DSM-IV-tr) for BD type I or II (American Psychiatric Association, 2000) and had an active sexual life (masturbation or sexual intercourse) were invited to participate by their treating psychiatrists.

The inclusion criteria were (i) BD patients who had remained euthymic for at least six months prior to the study recruitment, which was confirmed by reviewing their clinical medical charts and defined as a score ≤ 7 in the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Colom et al., 2002; Young et al., 1978) and ≤ 8 in the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1960; Ramos-Brieva and Cordero-Villafafila, 1988); (ii) BD patients who were receiving maintenance treatment comprising only mood stabilizers (lithium, valproic acid, and/or lamotrigine) with/without benzodiazepines and for whom adherence to treatment was checked at all clinical visits and guaranteed with periodic measurements of mood stabilizer blood levels; and (iii) BP patients who had had no changes in their pharmacological treatment or dosage within the previous 3 months.

The exclusion criteria were (i) clinically significant comorbidities that could affect sexual function, such as a history of diabetes, neurological and/or endocrine disorders, and genital disease; (ii) other psychiatric diagnoses; (iii) substance dependence or abuse within 3 months of the study; and (iv) receiving treatment with antidepressants and/or antipsychotics.

This study was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki. The Clinical Research Ethics Committee of Oviedo Hospital approved the study protocol (Ref. 36/2012). All the participants provided signed informed consent after the study was explained to them.

2.2. Sexual functioning and temperament assessment

- *The Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short-Form* (CSFQ-14) (Keller et al., 2006) is a self-administered gender-specific questionnaire used to assess sexual functioning. The participants completed the validated Spanish version of the CSFQ-14, which has shown reliability in patients with severe mental disorders (García-Portilla et al., 2011; Giraldi et al., 2011). It consists of 14 items, which are scored using Likert scales of frequency. This scoring system allows participants to assess the three phases of sexual response using the subscales desire (libido), arousal (excitement, vaginal lubrication, erectile function), and orgasm. The global CSFQ-14 score can be between 14 and 70 points, with higher scores indicating better sexual functioning. A CSFQ-14 score ≤ 41 in females and ≤ 47 in males is indicative of sexual dysfunction.
- *The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-Autoquestionnaire* (TEMPS-A) (Akiskal et al., 2005) is a self-administered questionnaire of 110 items presented as true/false questions to measure temperament traits over an individual's lifetime. The items are represented in five dimensional scales: dysthymic, cyclothymic, hyperthymic, irritable, and anxious. The participants completed the TEMPS-A Buenos Aires version, which was adapted to the Spanish population (Vázquez et al., 2007). Higher scores in each subscale of a particular temperament indicate the prevailing temperament traits. A predominant temperament was considered when the score obtained is two standard deviations above the expected average for the Spanish population.

3. Quality of life

Quality of life was assessed using the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), which provides mental health component (MC) and physical health component (PC) scores (Alonso et al., 1995).

4. Clinical variables

We examined case notes to collect the following data: age, sex, marital status, education level, type of BD, dominant polarity, duration of euthymia, length of illness, age at illness diagnosis, number of hospitalizations, number of episodes, and metabolic syndrome.

5. Procedure

The participants' diagnoses were confirmed by a trained independent investigator at each center using the Structured Clinical Interview of DSM Spanish adaptation (First et al., 1997). The participants' demographic and clinical data were collected simultaneously, and the participants were assessed using the YMRS, HDRS, TEMPS-A, CSFQ-14, and SF-36.

A final sample comprising 100 outpatients was recruited. Fig. 1 demonstrates the sample selection process.

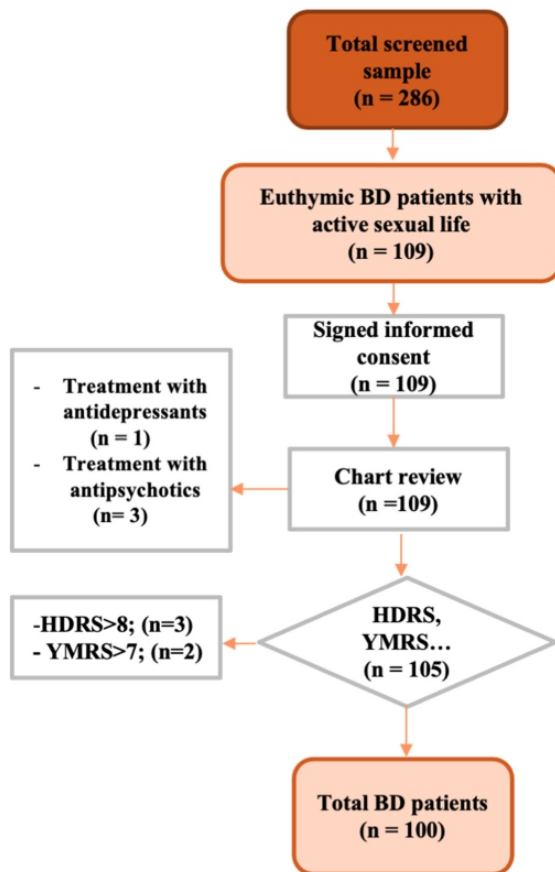


Fig. 1. Flow chart of sample selection.

6. Data analysis

The data were summarized using mean (\pm standard deviation) and median (1st, 3rd quartiles) for the quantitative and ordinal variables and relative and absolute frequencies for the categorical variables.

The effect of temperament on the CSFQ-14 total score and its subscales was assessed by means of Bayesian ordinal regression models. Since sexual functioning depends on multiple factors, we considered all the demographic and clinical variables that could contribute to or bias the effect of temperament: age, sex, BD type, dominant polarity, metabolic syndrome, subclinical symptoms (HDRS, YMRS), marital status, and treatment. The participants were classified into groups according to the type of mood stabilizer in their treatment: (i) lithium, (ii) valproic acid, (iii) lithium + anticonvulsant, and (iv) lithium + benzodiazepines. The lithium group was considered the comparison group as lithium is the reference mood stabilizer for BD. The TEMPS-A, HDRS, and YMRS scores were included as monotonic effects. This approach allows the predictor categories to be non-equidistant with respect to the response variable, which is a characteristic of most scales where a one-point increase at different ranges of that scale has a different weight and clinical interpretation. Regularizing Gaussian priors ($\mu = 0$, $\sigma = 5$) were used for the fixed effects coefficients to avoid overfitting due to the small sample size to variable ratio. To determine whether an effect of a particular temperament was observed for sexual functioning, the marginal effects of the TEMPS-A scores across the CSFQ-14 scores were analyzed and split by sex to show the probability of prediction of the models.

Bivariate Pearson correlations were calculated to determine the association between the CSFQ-14 and quality of life scores in the SF-36 MCs and PCs in men and women. Finally, the mean scores of the SF-36 in the participants with and without sexual dysfunction were compared using Student's *t*-test.

All the statistical analyses were performed using R (version 3.5.3) and the R packages clickR (version 0.4.32) and brms (version 2.8.0).

7. Results

7.1. Sample description

Our results highlighted an impairment in sexual functioning in our sample as the mean CSFQ-14 score was 42.66. The prevalence of sexual dysfunction was 48% (33% in the men and 58.6% in the women). The sample description split by sex is shown in Table 1.

7.2. Determinants of sexual functioning

7.2.1. Total CSFQ-14 score

Higher hyperthymia scores in the TEMPS-A (OR = 1.222; 95% CI [1.073, 1.431]) predicted higher scores in the CSFQ-14, which indicated better global sexual functioning. As for sociodemographic variables, older age (OR = 0.886; 95% CI [0.840, 0.933]) and female sex (OR = 0.04; 95% CI [0.014, 0.111]) significantly predicted lower total scores in the CSFQ-14, indicating poorer sexual functioning. With regards to clinical factors, BD type II (OR = 3.084; 95% CI [1.073, 8.892]) and treatment with valproic acid (OR = 5.416; 95% CI [1.317, 22.037]) predicted better sexual functioning. Fig. 2a provides a graphic representation of the model. The extended model is shown in SM Table 1.

7.2.2. Desire CSFQ-14 subscale score

The model for the *sexual desire subscale* showed that a higher hyperthymic temperament score (OR = 1.164; 95% CI [1.025, 1.357]) predicted better preserved sexual desire. Older age (OR = 0.925; 95% CI [0.882, 0.971]) and female sex (OR = 0.111; 95% CI [0.044, 0.288]) were associated with worse sexual desire. A graphic representation of the model is presented in Fig. 2b, with the extended model in SM Table 2.

Table 1

Sample Description split by sex. Data shown are means, standard deviations for continuous variables and “n” and percent (%) for categorical variables.

	Male (n = 42)	Female (n = 58)
	Mean (SD)/n(%)	Mean (SD)/n(%)
	Median (1st, 3rd Q.)	Median (1st, 3rd Q.)
Age [M (SD)]	42.81 (10.6)	47.97 (10.33)
	42.5 (36.25, 50.25)	50.5 (41.75, 55)
Marital Status [n(%)]		
Married or living with partner	20 (47.62%)	36 (62.07%)
Separated/Divorce	6 (14.29%)	7 (12.07%)
Never married	16 (38.1%)	15 (25.86%)
Work status [n(%)]		
Active	18 (42.9%)	20 (34.5%)
Unemployed	14 (33.3%)	11 (1.9%)
Housekeeper	0 (0%)	4 (6.9%)
Studying	1 (2.4%)	2 (3.4%)
Retired	1 (2.4%)	2 (3.4%)
Temporary disability BD	5 (11.9%)	7 (12.1%)
Permanent disability BD	3 (7.2%)	11 (18.9%)
Permanent disability other causes	0 (0%)	1 (1.7%)
HDRS	2.67 (2.03)	2.76 (1.99)
	2 (1.75, 4)	2 (1.25, 4)
YMRS	1.35 (1.81)	0.88 (1.43)
	1 (0, 2)	0 (0, 2)
Type of BD [n(%)]		
Type I	33 (78.57%)	44 (75.86%)
Type II	9 (21.43%)	14 (24.14%)
Dominant polarity [n(%)]		
Depressive	12 (28.57%)	21 (36.21%)
Manic/Hypomanic	30 (71.43%)	37 (63.79%)
Age at illness diagnosis [M (SD)]	28.98 (10.87)	31.34 (9.99)
	27.5 (20, 34.75)	30 (23, 38)
Length of illness, years [M (SD)]	14.07 (11.36)	16.62 (11.65)
	12.5 (5.25, 18)	15 (7.25, 25)
Number of hospitalizations [M (SD)]	2.38 (2.46)	1.69 (1.84)
	2 (1, 3)	1 (0, 2)
Number of manic episodes [M (SD)]	2.62 (3)	1.76 (1.81)
	1 (1, 4)	1 (0, 2.75)
Number of hypomanic episodes [M (SD)]	1.86 (1.7)	1.41 (1.94)
	2 (0, 3)	1 (0, 2)
Number of depressive episodes [M (SD)]	2.4 (2.6)	3.17 (3.88)
	1 (0, 4)	2.5 (1, 4)
Number of mixed episodes [M (SD)]	0.29 (0.77)	0.71 (1.64)
	0 (0, 0)	0 (0, 1)
Treatment [n(%)]		
Valproic acid	5 (11.9%)	7 (12.07%)
Lithium	21 (50%)	26 (44.83%)
Lithium + Benzodiazepines	5 (11.9%)	16 (27.59%)
Lithium + Valproic acid or Lamotrigine	11 (26.19%)	9 (15.52%)
Metabolic syndrome [n(%)]	11 (26.19%)	14 (24.14%)
TEMPS-A [M (SD)]		
Dysthymic	8.73 (3.51)	9.53 (3.14)
	9 (6, 11)	9 (7, 11)
Cyclothymic	7.88 (6)	8.02 (5.34)
	7 (2, 12)	7 (4, 13)
Hyperthymic	7.2 (3.32)	8.51 (4.4)
	8 (5, 9)	8 (5, 12)
Irritable	4.56 (3.37)	4.16 (4.03)
	3 (2, 7)	3 (2, 6)
Anxious	7.63 (5.3)	9.89 (5.59)
	8.73 (3.51)	9.53 (3.14)
CSFQ-14 [M (SD)]		
Total- CSFQ-14	49.12 (9.58)	37.98 (9.6)
	50.5 (44, 55)	38.5 (32, 44.5)
Desire- CSFQ-14	16.48 (3.81)	12.5 (3.99)
	16 (14, 19)	12 (10, 15)
Arousal-CSFQ-14	11.62 (3.33)	8.67 (2.99)
	13 (9, 14)	9 (7, 10.75)
Orgasm-CSFQ-14	11.43 (2.69)	9 (3.3)
	12 (10, 13.75)	10 (6, 12)
Sexual dysfunction [n(%)]	14 (33%)	34 (58.6%)

Table 1 (continued)

	Male (n = 42)	Female (n = 58)
	Mean (SD)/n(%)	Mean (SD)/n(%)
	Median (1st, 3rd Q.)	Median (1st, 3rd Q.)
SF-36 MC [M (SD)]	62.59 (21.76)	61.58 (19.31)
	69.3 (44.9, 80.4)	60.1 (44.4, 79.2)
SF-36 PC [M (SD)]	68.74 (18.71)	61.89 (22.37)
	75.5 (52, 84.1)	66.8 (44.9, 81.2)

BD: bipolar disorder; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; TEMPS-A: Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego; CSFQ-14: Changes in Sexual Functioning Questionnaire; SF-36 MC: Short Form Health Survey Mental Component; SF-36 PC: Short Form Health Survey Physical Component.

7.2.3. Arousal CSFQ-14 subscale score

In the *sexual arousal subscale*, the hyperthymic scores in the TEMPS-A (OR = 1.278; 95% CI [1.083, 1.551]) were associated with higher arousal scores. In addition, older age (OR = 0.881; 95% CI [0.835, 0.928]) and female sex (OR = 0.073; 95% CI [0.025, 0.201]) were related to an impairment in sexual arousal expressed by the CSFQ-14 scores. Conversely, BD type II (OR = 2.983; 95% CI [1.094, 8.456]) treatment with valproic acid (OR = 6.385; 95% CI [1.707, 24.487]) was associated with higher arousal scores. A graphic representation of the model is provided in Fig. 2c, with the extended model in SM Table 3.

7.2.4. Orgasm CSFQ-14 subscale score

In the *sexual orgasm subscale*, the hyperthymic temperament scores predicted better orgasmic function (OR = 1.182; 95% CI [1.037, 1.365]). In contrast, older age (OR = 0.913; 95% CI [0.867, 0.959]) and female sex (OR = 0.121; 95% CI [0.048, 0.3]) were associated with greater difficulties in reaching orgasm. Fig. 2d comprises a graphic representation of the model, and the extended model is presented in SM Table 4.

7.3. Marginal effects of hyperthymic temperament and sexual functioning by sex

Although the marginal effects analysis showed that the overall probability of predicting sexual function was higher for the participants with higher hyperthymia scores in the TEMPS-A, this was influenced by sex. The men's scores showed less dispersion than those of the women, which may increase the probability of prediction of the model. A graphic representation of the marginal effects is shown in Fig. 3.

7.4. Sexual functioning and quality of life

A better score in all the CSFQ-14 domains was significantly associated with higher values of quality of life based on the MC (total score, $r = 0.277$, $p = 0.005$; desire, $r = 0.198$, $p = 0.049$; arousal, $r = 0.314$, $p = 0.002$; orgasm, $r = 0.299$, $p = 0.003$) and PC (total score, $r = 0.313$, $p = 0.002$; desire, $r = 0.270$, $p = 0.007$; arousal, $r = 0.321$, $p = 0.001$; orgasm, $r = 0.348$, $p < 0.001$) of the SF-36.

When the sample was split by sex, the women retained significant correlations in all cases ($p < 0.05$), except CSFQ-14 desire and SF-36 PC ($p = 0.083$). Only CSFQ-14 orgasm was significantly correlated with a higher SF-36 PC score ($p = 0.025$) in the men.

In addition, the participants with sexual dysfunction according to the CSFQ-14 cut-off points for men and women had significantly lower scores on quality of life in the MC ($M = 57.66$, $SD = 20.51$) than those without sexual dysfunction ($M = 66.45$, $SD = 19.24$); $t(97) = -2.197$, $p = 0.03$. The same applied for the PC ($M = 60.68$, $SD = 22.44$; $M = 69.00$, $SD = 18.87$, respectively); $t(97) = -1.994$, $p = 0.049$.

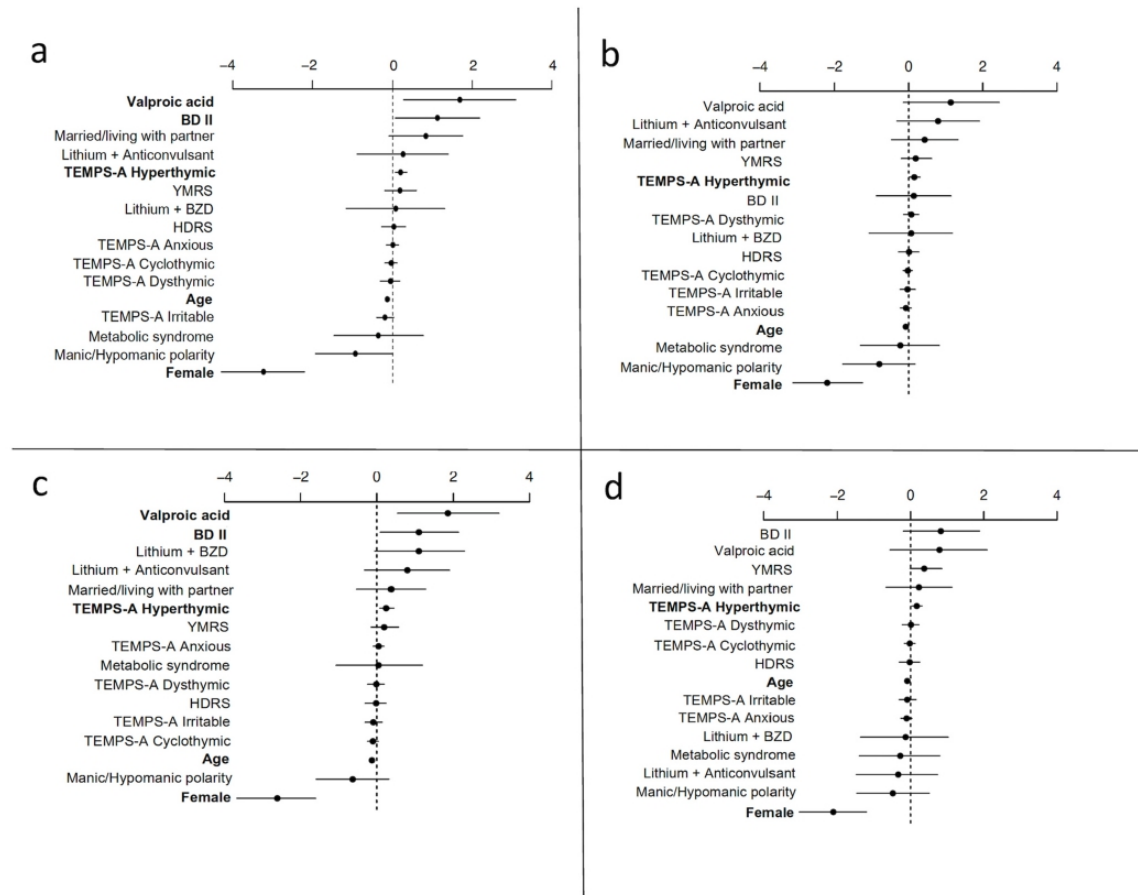


Fig. 2. Coefficient plots of Bayesian ordinal regression model for: a) Total CSFQ-14 score, b) Desire subscale CSFQ-14 score, c) Arousal subscale CSFQ-14 score and d) Orgasm subscale CSFQ-14 score. Figure represents effect size from variables included in the model (dots) with confidence intervals (lines). Note. CSFQ-14: Changes in Sexual Functioning Questionnaire; BD = bipolar disorder, BZD = benzodiazepines; HDRS = Hamilton Depression Rating Scale; YMRS = Young Mania Rating Scale; TEMPS-A = Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire. Evidence for an effect is printed in bold (i.e., when the CI does not cross the value 0).

8. Discussion

The aim of our study was to examine whether affective temperaments contribute as predictors of sexual functioning in BD euthymic patients. Our results confirmed the protective influence of hyperthymic traits on sexual functioning in these patients. However, we did not find a significant contribution for any other type of affective temperament. As secondary outcomes, female sex and older age were associated with worse sexual functioning across all the subscales, whereas BD type II and treatment with valproic acid indicated better preserved sexual arousal and better global sexual functioning.

The prevalence of sexual dysfunction in our sample was in line with that of other cross-sectional studies, thus supporting the existence of an impairment in sexuality among patients with euthymic BD (Dell’Osso et al., 2009; Elkhayat et al., 2018; Garcia-Portilla et al., 2011; Ghomode et al., 2019). Although the prevalence of sexual dysfunction in euthymic patients across studies is heterogeneous, differences could be attributed to the types of instruments used to assess sexual functioning and the characterization of the samples (Giraldi et al., 2011). Importantly, sexual dysfunction was associated with a worse mental and physical quality of life among the men and women in our study, which was consistent with other works (García-Blanco et al., 2020). Our results also

emphasize that sexual functioning in BD is complex and dependent on multiple determinants (Garcia-Portilla et al., 2011).

Only hyperthymic traits were able to predict better preserved sexual desire, arousal, and orgasm. Hyperthymic self-confidence, extraversion, and optimism are thought to prevent sexual dysfunction in the general population and may explain higher desire and sexual satisfaction (Allen and Walter, 2018; Costa et al., 1992). Importantly, hyperthymic traits predict a more benign course in BD as they are not only considered to be protective against suicidal behavior, but may also confer protection against cardiovascular morbidity (Nemcsik et al., 2017; Pompili et al., 2012). Molecular mechanisms such as dopamine regulation may mediate these associations and contribute to these protective attributes (Rihmer et al., 2010). Contrary to our expectations, other temperaments did not predict sexual functioning in our sample. A negative temperament (depressive, cyclothymic, anxious, irritable) represents higher levels of neuroticism, which have been linked to lower sexual satisfaction and sexual dysfunction in the general population (Allen and Walter, 2018). In general, patients with BD and anxious traits have been found to have a worse physical and mental quality of life (Costa et al., 2018). Importantly, patients with an anxious temperament tend to have chronic anxiety symptoms that require complex combinations of treatments (Spoorthy et al., 2019). In our study, grouping the patients with a

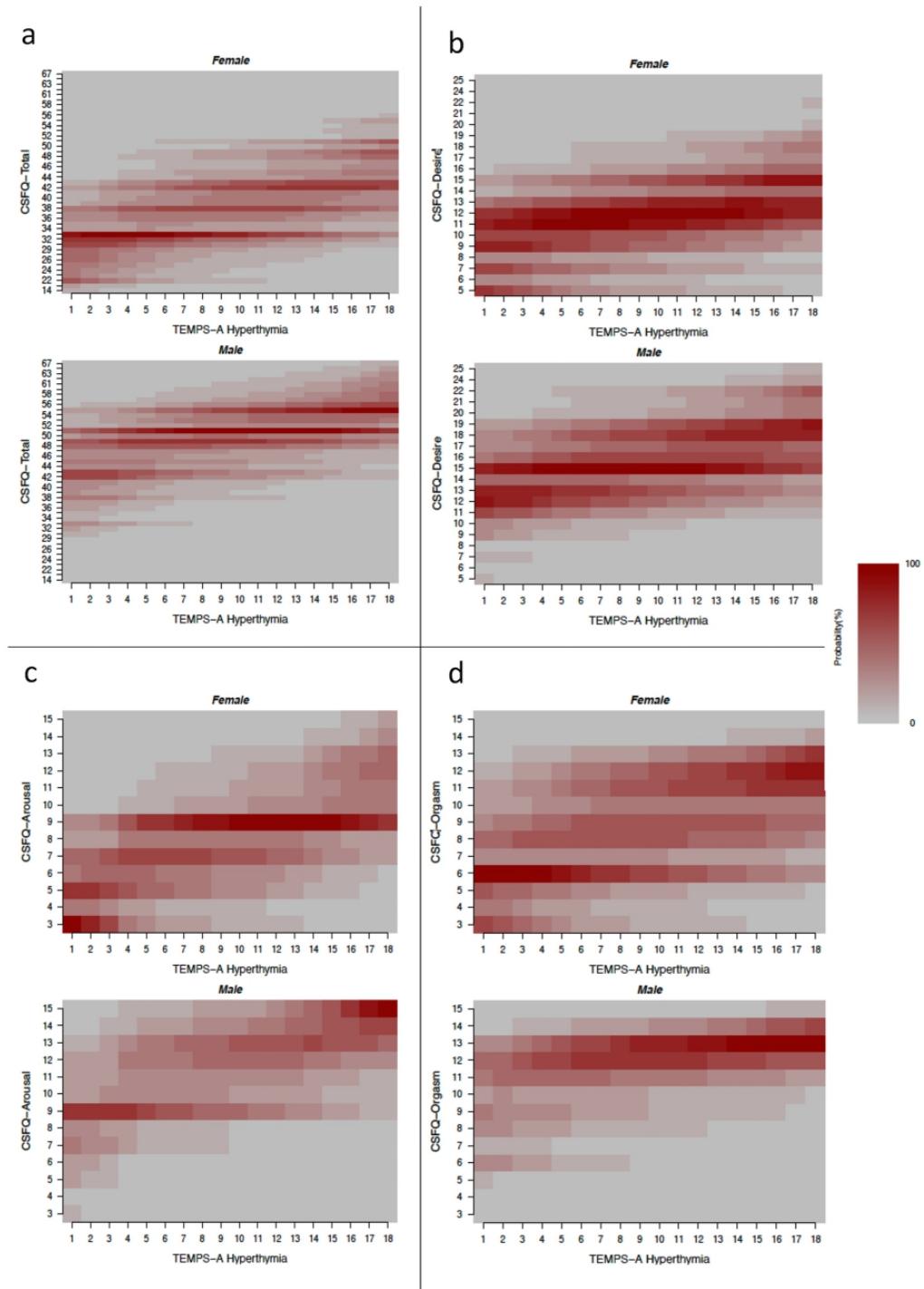


Fig. 3. Marginal effects representation split by sex for Hyperthymic temperament score in TEMPS-A and a) Total CSFQ-14 score b) Desire subscale CSFQ-14 score, c) Arousal subscale CSFQ-14 score and d) Orgasm subscale CSFQ-14 score). Note. CSFQ-14: Changes in Sexual Functioning Questionnaire. TEMPS-A: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire. The graphs represent the probability of CSFQ-14 scores in its subscales (a, b, c, d) according to the different possible values of TEMPS-A hyperthymia. Higher probability values correspond to darker colors and lower probability values correspond to lighter colors. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

negative temperament could have highlighted the negative influence of temperaments other than a hyperthymic temperament on sexual functioning.

In terms of secondary outcomes, older age and female sex were found to be predictors of worse sexual functioning. While an impairment in sexuality with age is clear in the general population and clinical samples (McCabe et al., 2016b), gender differences in BD are controversial; some studies have argued that women with BD have worse sexual functioning than men with BD (Elkhiat et al., 2018; Garcia-Portilla et al., 2011), but others have shown no differences between the sexes (Ghadirian et al., 1992; Grover et al., 2014). Interestingly, the CSFQ-14 scores were differently distributed in the sexes in our study, indicating less heterogeneity in men. The mean age of the sample coincided with the perimenopausal period, which infers a greater loss of sexuality in women, and could contribute to these differences (Thornton et al., 2015). Importantly, a better physical and mental quality of life was more strongly correlated with better sexual functioning in the women than the men in our study. This suggests that sexual functioning may be an important determinant of quality of life in women with BD, so this should be borne in mind during remission periods (Sørensen et al., 2017). Marital status did not influence sexual functioning in our model. Of note, the effect of couples' dynamics on sexuality is complex (Kopeykina et al., 2016; Namli et al., 2018), and this aspect was not analyzed in our study.

The clinical variables BD II and treatment with valproic acid were related to better global sexual functioning and better preserved arousal. A few studies have recorded split data for BD type: in a case-control study, there were no differences in sexual functioning between the women with BD I and II but neither compared to the controls (Mazza et al., 2011), while another study found a higher prevalence of sexual dysfunction in patients with BD I than those with BD II (Jackson et al., 2018). The patients with BD II were in the minority in our sample, so future studies should clarify this aspect.

In terms of treatment, the lower negative effect of valproate on sexuality was reported in another recent study (García-Blanco et al., 2020). Notably, even though lithium-related sexual dysfunctions are the most studied treatment in the literature, the findings have been inconsistent (Elnazer et al., 2015). The few studies addressing the effect of valproate on sexual functioning have mainly included men and have suggested a testosterone imbalance and overweight to be responsible for sexual dysfunction (Grover et al., 2021; La Torre et al., 2014). More studies are therefore needed to explain the influence of valproate on sexual functioning in the BD population.

Neither predominant polarity, subsyndromal symptoms, nor metabolic syndrome predicted sexual functioning in our sample. The affective symptoms in the sample were practically null, and having manic polarity appears not to have an influence beyond manic phases (Mazza et al., 2011). However, the presence of metabolic syndrome in our study was underrepresented, and the participants did not have other medical comorbidities that could have contributed to sexual dysfunction (McCabe et al., 2016a).

Our study had several strengths that should be highlighted. First, our sample comprised euthymic BD patients without subthreshold affective symptoms that could have influenced their sexual functioning. Second, the participants were treated with mood stabilizers with/without benzodiazepines, thus the confounding effects of antipsychotics and antidepressants on sexual functioning were absent. Third, adherence to treatment was guaranteed by periodically measuring mood stabilizer blood levels. Fourth, sexual functioning was assessed with a gender-specific instrument that evaluates all phases of the sexual cycle and has high sensitivity and specificity in BD. Fifth, we provided a complete approach to the clinical and demographic determinants in BD, including temperament as a novel predictor of sexual functioning in BD. Finally, the Bayesian statistical models allowed us to identify the contribution of each predictor included in the model without a marked effect due to the sample size. This analysis also took into account the nature of the

variables predicting sexual function that were included in the model, resulting in greater accuracy.

Any generalized interpretation of our results should consider the study's limitations. First, the strict criteria resulted in a small sample size that may have diminished the size effects found in this study. This fact may have affected the representativeness of our findings in the BD population but allowed us to control the confounding factors contributing to sexual functioning. Second, the presence of a control group would have allowed us to compare the determinants of sexual functioning in BD with those in the general population. Third, although the effect of treatment was controlled as a covariate in the analysis, there might be an interaction between temperament and treatment. This interaction was not included in our regression models because it would have made the number of effective variables unwieldy. However, subsequent analyses showed that the prescription of a particular mood stabilizer did not depend on affective traits, with the exception of adjunctive benzodiazepines in the participants with anxious traits (see SM Table 5). Fourth, we did not include the presence of trauma in the model as none of the participants reported traumatic experiences nor were they diagnosed with posttraumatic stress disorder in the baseline interview. Fifth, we did not collect data about sexual orientation, number of children, or menopause status. These could have described the sample better and explained the differences between the sexes. Finally, as it was not the aim of this study, we did not delve into couple adjustment, which may broaden the knowledge on sexual functioning in BD.

9. Conclusions

To our knowledge, this is the first study of sexual functioning in patients with affective temperaments that included demographic and clinical predictors and was carried out in euthymic patients treated with mood stabilizers. A novel finding was that hyperthymic temperament traits contribute to better sexual functioning across all phases of the sexual cycle. This sheds some light on the heterogeneity found in studies focused on the impact of different therapeutic strategies on sexuality. It may also have clinical implications since the presence of non-hyperthymic temperaments in patients with BD may indicate the need for priority attention to sexual health to maintain quality of life and adherence to treatment (Sørensen et al., 2017). Notably, the study of sexual functioning is complex, and future studies should clarify the importance of temperament so as to design prevention programs to address sexual dysfunction in the BD population.

Funding sources

This work was partly supported by the Spanish Ministry of Carlos III Health Institute (ref. PI14/02037, PI11/02493). YC is supported by La Fe Health Research Institute grant (2020-616-1). LFT received a Severo Ochoa grant (PA-17-PF-B16-179) supported by The Government of the Principality of Asturias. PN is supported by a Carlos III Health Institute "Rio Hortega" fellowship (CM19/00078). AGB acknowledges a FIS Project (PI18/01352) and "Juan Rodés" Grant (JR17/00003) from the Carlos III Health Institute (Plan Estatal de I+D+i 2013-2016) and cofinanced by the European Development Regional Fund "A way to achieve Europe".

Author statement

Conceptualization, AGB, LL, and PS. Methodology, YC, DHM and AGB. Investigation, YC, PN, PGP, BA, MSA, LFT. Writing – Original Draft, YC, AGB and PS. Writing – Review & Editing, YC, AGB, LL, PN, PS, PGP, BA, MSA, DHM and LFT. Funding Acquisition, PN, AGB and PGP. Resources, PS, PGP, BA and MSA. Supervision, AGB and PS.

Conflict of interest disclosure

- YC has received conference attending support from Angelini and Janssen and lecture honoraria from Angelini.
- PGP has received conference attending support from Janssen-Cilag and Lundbeck, has participated in Data Safety Monitoring Board with Angelini, Lundbeck-Otsuka and Sage and has received honoraria as a speaker from Janssen-Cilag, Lundbeck and Pfizer.
- PN has received conference attending support from Lundbeck and Janssen.
- PS has received honoraria as a speaker from Janssen, Lundbeck and Angelini.
- AGB, LFT, BA, MSA, DHT and LL report no conflicts of interest relevant to the subject of this article.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jpsychi.2021.12.008>.

References

- Akiskal, H.S., Akiskal, K., 1992. Cyclothymic, hyperthymic, and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. *Am. J. Psychiatr. Press Rev. Psychiatry* 11, 43–62.
- Akiskal, H.S., Mendlowicz, M.V., Jean-Louis, G., Rapaport, M.H., Kelseo, J.R., Gillin, J.C., Smith, T.L., 2005. TEMPS-A: validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *J. Affect. Disord.* 85, 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2003.10.012>.
- Akiskal, K.K., Akiskal, H.S., 2005. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J. Affect. Disord.* 85, 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.08.002>.
- Allen, M.S., Walter, E.E., 2018. Linking big five personality traits to sexuality and sexual health: a meta-analytic review. *Psychol. Bull.* 144, 1081–1110. <https://doi.org/10.1037/bul0000157>.
- Alonso, J., Prieto, L., Anto, J.M., 1995. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med. Clin. (Barc)*. 104, 771–776.
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Publishing, Washington, DC, US.
- American Psychiatric Association, 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fourth ed. American Psychiatric Publishing, Washington, DC, US.
- Bonierbale, M., Lancon, C., Tignol, J., 2003. The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Curr. Med. Res. Opin.* 19, 114–124. <https://doi.org/10.1185/030079902125001461>.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., García-García, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J.M., Banús, S., Salamero, M., 2002. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Med. Clin. (Barc)*. 119, 366–371. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)73419-2](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(02)73419-2).
- Costa, J., García-Blanco, A., Cañada, Y., García-Portilla, M.P., Safont, G., Arranz, B., Sánchez-Autet, M., Lívianos, L., Fornés-Ferrer, V., Sierra, P., 2018. Are affective temperaments determinants of quality of life in euthymic patients with bipolar disorder? *J. Affect. Disord.* 230, 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.01.007>.
- Costa, P.T., Fagan, P.J., Piedmont, R.L., Ponticas, Y., Wise, T.N., 1992. The five-factor model of personality and sexual functioning in outpatient men and women. *Psychiatr. Med.* 10, 199–215.
- Dell'Osso, L., Carmassi, C., Carlini, M., Rucci, P., Torri, P., Cesari, D., Landi, P., Ciapparelli, A., Maggi, M., 2009. Sexual dysfunctions and suicidality in patients with bipolar disorder and unipolar depression. *J. Sex. Med.* 6, 3063–3070. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01455.x>.
- Elkhat, Y.I., Abo Seif, A.F., Khalil, M.A., GamalEl Din, S.F., Hassan, N.S., 2018. Sexual functions in male and female patients with bipolar disorder during remission. *J. Sex. Med.* 15, 1111–1116. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.06.002>.
- Elnazer, H.Y., Sampson, A., Baldwin, D., 2015. Lithium and sexual dysfunction: an under-researched area. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 30, 66–69. <https://doi.org/10.1002/hup.2457>.
- First, M., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 1997. *Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV: SCID-I, Versión Clínica (SCID-I-VC)*. Masson, Barcelona, España.
- García-Blanco, A., García-Portilla, M.P., Fuente-Tomás, L. de la, Batalla, M., Sánchez-Autet, M., Arranz, B., Safont, G., Arqués, S., Lívianos, L., Sierra, P., 2020. Sexual dysfunction and mood stabilizers in long-term stable patients with bipolar disorder. *J. Sex. Med.* 17, 930–940. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.01.032>.
- García-Portilla, M.P., Saiz, P.A., Fonseca, E., Al-Halabi, S., Bobes-Bascaran, M.T., Arrojo, M., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Sanchez, E., Sarramea, F., Bobes, J., 2011. Psychometric properties of the Spanish version of the changes in sexual functioning questionnaire short-form (CSFQ-14) in patients with severe mental disorders. *J. Sex. Med.* 8, 1371–1382. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02043.x>.
- Ghadirian, A.M., Annable, L., Belanger, M.C., 1992. Lithium, benzodiazepines, and sexual function in bipolar patients. *Am. J. Psychiatr.* 149, 801–805. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.6.801>.
- Ghormode, D., Gupta, P., Ratnani, D., Aneja, J., 2019. Evaluation of sexual dysfunction and quality of life in patients with severe mental illness: a cross-sectional study from a tertiary care center in Chhattisgarh. *Ind. Psychiatr. J.* 28, 75. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_16_19.
- Gil-Nagel, A., López-Muñoz, F., Serratos, J.M., Moncada, I., García-García, P., Álamo, C., 2006. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure* 15, 142–149. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.12.006>.
- Giraldi, A., Rellini, A., Pfaus, J.G., Bitzer, J., Laan, E., Jannini, E.A., Fugl-Meyer, A.R., 2011. Questionnaires for assessment of female sexual dysfunction: a review and proposal for a standardized screener. *J. Sex. Med.* 8, 2681–2706. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02395.x>.
- Grover, S., Ghosh, A., Sarkar, S., Chakrabarti, S., Avasthi, A., 2014. Sexual dysfunction in clinically stable patients with bipolar disorder receiving lithium. *J. Clin. Psychopharmacol.* 34, 475–482. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000131>.
- Grover, S., Mehdi, A., Kumar, A., Chakrabarti, S., Avasthi, A., 2021. Sexual dysfunction in clinically stable patients with bipolar disorder receiving valproate. *Indian J. Psychiatr.* 63, 366–371. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianPsychiatry_205_20.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>.
- Hariri, A.G., Karadag, F., Gurol, D.T., Aksoy, U.M., Tezcan, A.E., 2009. Sexual problems in a sample of the Turkish psychiatric population. *Compr. Psychiatr.* 50, 353–360. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.09.009>.
- Jackson, D., Kolkonda, M.K., Yeruva, R.R., El-Mallakh, R.S., 2018. Sexual behavior in patients with bipolar illness. *Ann. Clin. Psychiatr.* 30, 289–295.
- Keller, A., McGarvey, E.L., Clayton, A.H., 2006. Reliability and construct validity of the changes in sexual functioning questionnaire short-form (CSFQ-14). *J. Sex Marital Ther.* 32, 43–52. <https://doi.org/10.1080/00926230500232909>.
- Kopeykina, I., Kim, H.J., Khatun, T., Boland, J., Haeri, S., Cohen, L.J., Galynker, I.I., 2016. Hypersexuality and couple relationships in bipolar disorder: a review. *J. Affect. Disord.* 195, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.035>.
- La Torre, A., Giupponi, G., Duffy, D.M., Pompili, M., Grözinger, M., Kapfhammer, H.P., Conca, A., 2014. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review part III: mood stabilizers and anxiolytic drugs. *Pharmacopsychiatry* 47, 1–6. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1358683>.
- Mazza, M., Harnic, D., Catalano, V., Di Nicola, M., Bruschi, A., Bria, P., Daniele, A., Mazza, S., 2011. Sexual behavior in women with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 131, 364–367. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.010>.
- McCabe, M.P., Sharlip, I.D., Lewis, R., Atalla, E., Balon, R., Fisher, A.D., Laumann, E., Lee, S.W., Segraves, R.T., 2016a. Risk factors for sexual dysfunction among women and men: a consensus statement from the fourth international consultation on sexual medicine 2015. *J. Sex. Med.* 13, 153–167. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.015>.
- McCabe, M.P., Sharlip, I.D., Lewis, R., Atalla, E., Balon, R., Fisher, A.D., Laumann, E., Lee, S.W., Segraves, R.T., 2016b. Incidence and prevalence of sexual dysfunction in women and men: a consensus statement from the fourth international consultation on sexual medicine 2015. *J. Sex. Med.* 13, 144–152. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.034>.
- Montejo, A.L., Montejo, L., Baldwin, D.S., 2018. The impact of severe mental disorders and psychotropic medications on sexual health and its implications for clinical management. *World Psychiatr.* 17, 3–11. <https://doi.org/10.1002/wps.20509>.
- Namlı, Z., Karakus, G., Tamam, L., 2018. Assessment of dyadic adjustment and sexual functions in patients with bipolar disorder. *Noro Psikiyat. Ars.* 55, 171–176. <https://doi.org/10.5152/npa.2017.19213>.
- Nemcsik, J., Vecsey-Nagy, M., Szilveszter, B., Kolosváry, M., Karády, J., László, A., Kőrösi, B., Nemcsik-Bencze, Z., Gonda, X., Merkely, B., Rihmer, Z., Maurovich-Horvat, P., 2017. Inverse association between hyperthymic affective temperament and coronary atherosclerosis: a coronary computed tomography angiography study. *J. Psychosom. Res.* 103, 108–112. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.10.013>.
- Pacchiarotti, I., Murru, A., Kotzalidis, G.D., Bonnin, C.M., Mazarini, L., Colom, F., Vieta, E., 2015. Hyperprolactinemia and medications for bipolar disorder: systematic review of a neglected issue in clinical practice. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 1045–1059. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.007>.
- Perlman, C.M., Martin, L., Hirdes, J.P., Curtin-Telegdi, N., Pérez, E., Rabinowitz, T., 2007. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in psychiatric inpatients. *Psychosomatics* 48, 309–318. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.48.4.309>.
- Pompili, M., Innamorati, M., Rihmer, Z., Gonda, X., Serafini, G., Akiskal, H., Amore, M., Niu, C., Sher, L., Tatarelli, R., Perugi, G., Giraldi, P., 2012. Cyclothymic-depressive-anxious temperament pattern is related to suicide risk in 346 patients with major mood disorders. *J. Affect. Disord.* 136, 405–411. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.011>.
- Ramos-Brieva, J.A., Cordero-Villafafila, A., 1988. A new validation of the Hamilton Rating Scale for depression. *J. Psychiatr. Res.* 22, 21–28. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(88\)90024-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(88)90024-6).
- Rihmer, Z., Akiskal, K.K., Rihmer, A., Akiskal, H.S., 2010. Current research on affective temperaments. *Curr. Opin. Psychiatr.* 23, 12–18. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32833299d4>.
- Samalin, L., de Chazeron, I., Vieta, E., Bellivier, F., Llorca, P.-M., 2016. Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 18, 164–173. <https://doi.org/10.1111/bdi.12376>.

- 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-Aran, A., Reinares, M., 2018. Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. *Acta Psychiatr. Scand.* 137, 516–527. <https://doi.org/10.1111/acps.12871>.
- Sørensen, T., Giraldi, A., Vinberg, M., 2017. Sexual distress and quality of life among women with bipolar disorder. *Int. J. Bipolar Disord.* 5, 29. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0098-0>.
- Spoorthy, M.S., Chakrabarti, S., Grover, S., 2019. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: an overview of trends in research. *World J. Psychiatr.* 9, 7–29. <https://doi.org/10.5498/wjpv.9.i1.7>.
- Thornton, K., Chervenak, J., Neal-Perry, G., 2015. Menopause and sexuality. *Endocrinol Metab. Clin. N. Am.* 44, 649–661. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.009>.
- Vázquez, G.H., Kahn, C., Schiavo, C.E., Goldchluk, A., Herbst, L., Piccione, M., Saidman, N., Ruggeri, H., Silva, A., Leal, J., Bonetto, G.G., Zaratiegui, R., Padilla, E., Vilaprino, J.J., Calvo, M., Guerrero, G., Streljilevich, S.A., Cetkovich-Bakmas, M.G., Akiskal, K.K., Akiskal, H.S., 2008. Bipolar disorders and affective temperaments: a national family study testing the “endophenotype” and “subaffective” theses using the TEMPS-A Buenos Aires. *J. Affect. Disord.* 108, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.09.011>.
- Vázquez, G.H., Nasetta, S., Mercado, B., Romero, E., Tifner, S., Ramón, M., del, L., Garelli, V., Bonifacio, A., Akiskal, K.K., Akiskal, H.S., 2007. Validation of the TEMPS-A Buenos Aires: Spanish psychometric validation of affective temperaments in a population study of Argentina. *J. Affect. Disord.* 100, 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.028>.
- Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Parikh, S.V., Schaffer, A., Bond, D.J., Frey, B.N., Sharma, V., Goldstein, B.I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R.V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R.W., Vazquez, G., Kapczinski, F., McIntyre, R.S., Kozicky, J., Kanba, S., Lafer, B., Suppes, T., Calabrese, J.R., Vieta, E., Malhi, G., Post, R.M., 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 Disord.* 20, 97–170. <https://doi.org/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. *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>.

Supplementary Material Table 1 (Table SM1). Bayesian ordinal regression model for Total CSFQ-14

	Estimate	SE	OR	95% CI	
				LL	UL
Age	-0.121	0.027	0.886	0.84	0.933
Female	-3.229	0.536	0.04	0.014	0.111
BD Type II	1.126	0.539	3.084	1.073	8.892
Manic/Hypomanic polarity	-0.921	0.497	0.398	0.146	1.004
Valproic acid	1.689	0.708	5.416	1.317	22.037
Lithium + BZD	0.079	0.628	1.082	0.316	3.686
Lithium + Anticonvulsant	0.263	0.582	1.301	0.416	4.036
Married or living with partner	0.836	0.47	2.307	0.927	5.837
Metabolic syndrome	-0.346	0.565	0.708	0.233	2.156
HDRS	0.031	0.146	1.032	0.77	1.383
YMRS	0.186	0.2	1.204	0.832	1.811
TEMPS-A Dysthymic	-0.042	0.123	0.959	0.742	1.198
TEMPS-A Cyclothymic	-0.028	0.073	0.972	0.833	1.117
TEMPS-A Hyperthymic	0.2	0.073	1.222	1.073	1.431
TEMPS-A Irritable	-0.18	0.105	0.836	0.681	1.032
TEMPS-A Anxious	0.007	0.074	1.007	0.867	1.161
WAIC	726.486	26.156			

Note. CI: confidence interval; LL: lower limit; UL: upper limit; BD: Bipolar Disorder; BZD: Benzodiazepines; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; CSFQ-14: Changes in Sexual Functioning Questionnaire; TEMPS-A: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire. WAIC: widely applicable information criterion. Evidence for an effect is printed in bold (i.e., when the 95% CI does not contain the value 1).

Supplementary Material Table 2 (Table SM2). Bayesian ordinal regression model for desire subscale of CSFQ-14

	Estimate	SE	OR	95% CI	
				LL	UL
Age	-0.078	0.024	0.925	0.882	0.971
Female	-2.199	0.481	0.111	0.044	0.288
BD Type II	0.138	0.511	1.148	0.419	3.136
Manic/Hypomanic polarity	-0.793	0.494	0.453	0.168	1.186
Valproic acid	1.135	0.659	3.112	0.867	11.509
Lithium + BZD	0.068	0.57	1.07	0.345	3.255
Lithium + Anticonvulsant	0.793	0.564	2.21	0.726	6.753
Married or living with partner	0.431	0.452	1.539	0.63	3.786
Metabolic syndrome	-0.226	0.545	0.798	0.273	2.278
HDRS	0.01	0.139	1.01	0.759	1.313
YMRS	0.19	0.203	1.209	0.823	1.851
TEMPS-A Dysthymic	0.071	0.101	1.074	0.873	1.309
TEMPS-A Cyclothymic	-0.024	0.063	0.976	0.861	1.102
TEMPS-A Hyperthymic	0.152	0.071	1.164	1.025	1.357
TEMPS-A Irritable	-0.031	0.101	0.97	0.796	1.192
TEMPS-A Anxious	-0.073	0.075	0.93	0.8	1.07
WAIC	554.375	20.123			

Note. CI: confidence interval; LL: lower limit; UL: upper limit; BD: Bipolar Disorder; BZD: Benzodiazepines; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; CSFQ-14: Changes in Sexual Functioning Questionnaire; TEMPS-A: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire. WAIC: widely applicable information criterion. Evidence for an effect is printed in bold (i.e., when the 95% CI does not contain the value 1).

Supplementary Material Table 3 (Table SM3). Bayesian ordinal regression model for arousal subscale of CSFQ-14

	Estimate	SE	OR	95% CI	
				LL	UL
Age	-0.127	0.027	0.881	0.835	0.928
Female	-2.614	0.531	0.073	0.025	0.201
BD Type II	1.093	0.524	2.983	1.094	8.456
Manic/Hypomanic polarity	-0.633	0.476	0.531	0.204	1.369
Valproic acid	1.854	0.68	6.385	1.707	24.487
Lithium + BZD	1.092	0.588	2.98	0.95	9.865
Lithium + Anticonvulsant	0.79	0.571	2.202	0.727	6.678
Married or living with partner	0.371	0.461	1.449	0.589	3.559
Metabolic syndrome	0.046	0.576	1.047	0.344	3.262
HDRS	-0.017	0.136	0.983	0.738	1.273
YMRS	0.194	0.18	1.214	0.863	1.751
TEMPS-A Dysthymic	-0.011	0.109	0.989	0.785	1.214
TEMPS-A Cyclothymic	-0.101	0.069	0.904	0.788	1.037
TEMPS-A Hyperthymic	0.245	0.094	1.278	1.083	1.551
TEMPS-A Irritable	-0.091	0.111	0.913	0.738	1.15
TEMPS-A Anxious	0.049	0.07	1.05	0.912	1.207
WAIC	454.422	21.566			

Note. CI: confidence interval; LL: lower limit; UL: upper limit; BD: Bipolar Disorder; BZD: Benzodiazepines; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; CSFQ-14: Changes in Sexual Functioning Questionnaire; TEMPS-A: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire. WAIC: widely applicable information criterion. Evidence for an effect is printed in bold (i.e., when the 95% CI does not contain the value 1).

Supplementary Material Table 4 (Table SM4). Bayesian ordinal regression model for orgasm subscale of CSFQ-14

	Estimate	SE	OR	95% CI	
				LL	UL
Age	-0.092	0.026	0.913	0.867	0.959
Female	-2.112	0.476	0.121	0.048	0.3
BD Type II	0.826	0.525	2.284	0.823	6.559
Manic/Hypomanic polarity	-0.486	0.501	0.615	0.23	1.66
Valproic acid	0.789	0.683	2.201	0.57	8.093
Lithium + BZD	-0.137	0.61	0.872	0.255	2.794
Lithium + Anticonvulsant	-0.339	0.564	0.713	0.227	2.087
Married or living with partner	0.228	0.455	1.255	0.511	3.089
Metabolic syndrome	-0.283	0.556	0.753	0.246	2.216
HDRS	-0.024	0.14	0.976	0.733	1.282
YMRS	0.371	0.22	1.449	0.989	2.355
TEMPS-A Dysthymic	0.01	0.117	1.01	0.798	1.25
TEMPS-A Cyclothymic	-0.023	0.074	0.977	0.841	1.13
TEMPS-A Hyperthymic	0.167	0.069	1.182	1.037	1.365
TEMPS-A Irritable	-0.093	0.115	0.911	0.732	1.159
TEMPS-A Anxious	-0.109	0.077	0.896	0.767	1.039
WAIC	454.799	20.914			

Note. CI: confidence interval; LL: lower limit; UL: upper limit; BD: Bipolar Disorder; BZD: Benzodiazepines; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; CSFQ-14: Changes in Sexual Functioning Questionnaire; TEMPS-A: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire. WAIC: widely applicable information criterion. Evidence for an effect is printed in bold (i.e., when the 95% CI does not contain the value 1).

Supplementary Material Table 5 (Table SM5): Analysis of variance (ANOVA) for affective temperaments' scores in TEMPS-A according to group of treatment.

	Valproic Acid	Lithium	Lithium + BZD	Lithium + Valproic acid or lamotrigine	<i>F</i> (3,94)	<i>p</i>
TEMPS-A	8.27	9.07	10.33	8.80	1.244	0.298
Dysthymic	(3.38)	(3.29)	(3.81)	(2.59)		
TEMPS-A	5.91	7.35	9.48	8.90	1.396	0.249
Cyclothymic	(6.07)	(4.97)	(5.58)	(6.50)		
TEMPS-A	8.45	8.72	6.95	7.00	1.443	0.235
Hyperthymic	(3.36)	(4.33)	(3.84)	(3.58)		
TEMPS-A	3.18	4.61	3.90	4.75	0.594	0.621
Irritable	(3.28)	(3.57)	(2.93)	(5.06)		
TEMPS-A	6.09	8.33	11.76	9.00	3.154	*0.028
Anxious	(4.61)	(4.96)	(7.05)	(4.62)		

Note. BZD: Benzodiazepines; TEMPS-A: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire. * $p \leq 0.05$ denotes statistical significance

Poster

European Psychiatry

S221

Evidences suggest that high BDNF serum levels are related to good cognitive functioning (Mora et al., 2019). Results require further explorations. The present pilot study targets to identify the neurobiological correlates of response, investigating the potential neuroprotective role of the FR.

Objectives: Assess the effectiveness of FR in ameliorate cognitive deficits measured with BAC-A and psychosocial functioning with FAST, in modifying BDNF levels in a sample of euthymic patients with BD, compared to standard treatment.

Methods: Two arms(1:1)randomized, rater-blinded, controlled study of 30out-patients with BD-I and BD-II, according to DSM-5 criteria. Patients between 18 and 55 years in euthymic phase. Neurocognitive and clinical assessments, at the same times, serum assessment of BDNF levels will be performed.

All patients will be assessed at baseline(T0), at the end of treatment(T1) and at the 3-month follow-up(T2).

Results: After treatment, patients receiving FR show better cognitive and psychosocial performance than those receiving TAU.

Conclusions: Given the important role of neurotrophins in the pathogenesis of BD, identifying BD-specific biomarkers would contribute to understand the underlying neuro-pathophysiological processes and to personalize treatments.

Disclosure: No significant relationships.

Keywords: Functional Remediation; bipolar disorder; NEUROTROPHICS CORRELATES; bdnf

EPP0286

The TIMEBASE Study: Identifying digital biomarkers of illness activity in Bipolar disorder. Preliminary results.

G. Anmella^{1*}, A. Mas¹, I. Pacchiarotti², T. Fernández³, A. Bastidas¹, I. Agasi¹, M. Garriga¹, N. Verdolini⁴, N. Arbelo⁵, D. Nicolás⁶, V. Ruiz¹, M. Valentí⁷, A. Murru⁸, E. Vieta⁹, A. Solanes¹⁰, F. Corponi¹¹, B. Li¹¹ and D. Hidalgo-Mazzei¹

¹Hospital Clínic de Barcelona, Department Of Psychiatry And Psychology, Barcelona, Spain; ²Hospital Clínic de Barcelona, Psychiatry And Psychology, Barcelona, Spain; ³Hospital Clínic de Barcelona, Psychiatry, Barcelona, Spain; ⁴University of Barcelona, Bipolar And Depressive Disorders Unit, Institute Of Neuroscience, Hospital Clínic, Idibaps, Cibersam, Barcelona, Spain; ⁵Hospital Clínic Barcelona, Psychiatry, Barcelona, Spain; ⁶Hospital Clínic de Barcelona, Department Of Internal Medicine Psychology, Barcelona, Spain; ⁷Hospital Clínic de Barcelona, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona Bipolar Disorders Program, Neuroscience Institute, Barcelona, Spain; ⁸Hospital Clínic de Barcelona, Bipolar And Depressive Disorders Unit, Institute Of Neuroscience, Barcelona, Spain; ⁹Hospital Clínic, Psychiatry And Psychology, Barcelona, Spain; ¹⁰IDIBAPS, Imaging Of Mood-and Anxiety-related Disorders, Barcelona, Spain and ¹¹University of Edinburgh, School Of Informatics, Edinburgh, United Kingdom

*Corresponding author.

doi: 10.1192/j.eurpsy.2022.575

Introduction: Mood episodes in bipolar disorder (BD) are still identified with subjective retrospective reports and scales. Digital biomarkers, such as actigraphy, heart rate variability, or Electro-Dermal activity (EDA) have demonstrated their potential to objectively capture illness activity.

Objectives: To identify physiological digital signatures of illness activity during acute episodes of BD compared to euthymia and healthy controls (HC) using a novel wearable device (Empatica's E4).

Methods: A pragmatic exploratory study. The sample will include 3 independent groups totalizing 60 individuals: 36 BD inpatients admitted due to severe acute episodes of mania (N=12), depression (N=12), and mixed features (N=12), will wear the E4-device at four timepoints: the acute phase (T0), treatment response (T1), symptoms remission (T2) and during euthymia (T3; outpatient follow-up). 12 BD euthymic outpatients and 12 HC will be asked to wear the E4-device once. Data pre-processing included average down-sampling, channel time-alignment in 2D segments, 3D-array stacking of segments, and random shuffling for training/validation sets. Finally, machine learning algorithms will be applied.

Results: A total of 10 patients and 5 HC have been recruited so far. The preliminary results follow the first differences between the physiological digital biomarkers between manic and depressive episodes. 3 fully connected layers with 32 hidden units, rectified linear activation function (ReLU) activation, 25% dropout rate, significantly differentiated a manic from a depressive episode at different timepoints (T0, T1, T2).

Conclusions: New wearables technologies might provide objective decision-support parameters based on digital signatures of symptoms that would allow tailored treatments and early identification of symptoms.

Disclosure: No significant relationships.

Keywords: bipolar disorder; wearable; digital biomarker

EPP0287

Biological determinants of functioning in euthymic patients with Bipolar Disorder: A multicentric 3-year cohort study

Y. Cañada^{1,2*}, A. García-Blanco^{1,3}, P. Navalón^{1,3}, M. Sanchez Autet⁴, L. De La Fuente Tomas^{5,6}, M.P. Garcia-Portilla^{6,7}, B. Arranz^{4,6} and P. Sierra San Miguel^{1,2}

¹La Fe University and Polytechnic Hospital, Psychiatry, Valencia, Spain; ²La Fe Health Research Institute, Mental Health Research Group, Valencia, Spain; ³La Fe Health Research Institute, Neonatal Research Group, Valencia, Spain; ⁴Parc Sanitari San Joan de Deu, Psychiatry, Barcelona, Spain; ⁵University of Oviedo, Department Of Psychiatry, Oviedo, Spain; ⁶Centre for Biomedical Research Network on Mental Health (CIBERSAM), Instituto De Salud Carlos Iii, Madrid, Spain and ⁷University of Oviedo, Department Of Psychiatry, Oviedo, Spain

*Corresponding author.

doi: 10.1192/j.eurpsy.2022.576

Introduction: Bipolar disorder is related with functional impairment in euthymia. The contribution of biological functions such as sleep, sexual functioning; or the presence of obesity on this loss remain understudied.

Objectives: The aim of this work was to study the influence of biological determinants in context with clinical and demographical determinants of functioning in a 3-year cohort of euthymic BD patients.

Methods: In this multicentric study 67 euthymic adult bipolar outpatients were followed during three years. Functioning was assessed with FAST, insomnia severity with Oviedo Sleep

Questionnaire (OSQ) and, sexual functioning with Changes on Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ-14) and obesity was expressed as body mass index (BMI). The basal effect of sleep, sexual functioning and obesity (Time 0) on FAST (Time 3) was analyzed with a mixed ordinal regression model including time effect, age, sex, number of manic and depressive episodes, euthymia length, and comorbidity with personality disorder. Change in functioning (Time 3 to 0) was analyzed in another mixed model also considering the difference in biological determinants (Time 3 to 0) and the presence of mood episodes during the period.

Results: A basal worse sexual functioning, a higher severity of insomnia and a higher BMI predicted a worse functioning at three years ($p=0.005$, $p=0.043$, $p=0.05$ respectively). Regarding FAST difference from Time 0 to 3, only having a manic episode related to an impairment on functioning ($p=0.027$).

Conclusions: Sexual functioning, quality of sleep and BMI are predictors of functioning in euthymia in BD. Manic episodes in the following contribute to impairments on functioning more than depressive episodes.

Disclosure: No significant relationships.

Keywords: bipolar disorder; Sexual functioning; sleep; functioning

EPP0288

The Pandemic's Impact on Patients with Bipolar Affective Disorder in a Non-COVID Medical Unit

V. Gheorman*, A. Ghițan, Ș. Bușe, F. Militaru, M. Pirlog and I. Udriștoiu

University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Psychiatry, Craiova, Romania

*Corresponding author.

doi: 10.1192/j.eurpsy.2022.577

Introduction: Bipolar disorder or manic-depressive illness is a mental disorder which consists of abnormal and long-lasting changes in a person's mood, energy, and ability to function. The ongoing COVID-19 pandemic restrictions precipitate the condition of those with bipolar affective disorder.

Objectives: We searched for significant differences before and during the pandemic by analyzing socio-demographic data.

Methods: We carried out a research activity at the I Psychiatry Clinic of the Clinical Hospital of Neuropsychiatry Craiova. We formed two groups of hospitalized patients during 2019 and during 2020, when the pandemic broke out. The inclusion criterion was the presence of bipolar affective disorder as a primary diagnosis.

Results: The number of cases and the total number of hospitalization days was higher during the pandemic, 101 cases versus 94 cases, 1667 days versus 1184 days. We identified a predominance of females during the pandemic, whereas in the previous year the distribution by sex was approximately equal. Regarding environment, the number of patients from urban and rural areas was approximately equal in 2019, while during the pandemic those in urban areas predominated, possibly due to easier access to psychiatric services. The ages of patients maintained a Gaussian distribution with a concentration of cases between 35-55 years.

Conclusions: While other psychiatric disorders were less present in the clinic during the pandemic, the number of bipolar affective disorder cases increased. Bipolar affective disorder is a major challenge

due to the wide range of symptoms which cross with comorbidities that increase the likelihood of a SARS-CoV-2 infection.

Disclosure: No significant relationships.

Keywords: BIPOLAR; noncovid; pandemic; Impact

EPP0289

Physiological strength of lipoic acid in copper intoxication

J. Jovanovic Mirkovic^{1*}, G. Kocić², C. Alexopoulos³ and Z. Jurinjak³

¹The Academy of Applied Preschool Teaching and Health Studies, Biochemistry, Cuprija, Serbia; ²Faculty of Medicine, Biochemistry, Nis, Serbia and ³The Academy of Applied Preschool Teaching and Health Studies, Cuprija, Serbia, Medicine, Cuprija, Serbia

*Corresponding author.

doi: 10.1192/j.eurpsy.2022.578

Introduction: The average concentration of copper in the air, e.g. in the USA it ranges from 5–20 ng/m³, in soil from 5–70 mg/kg, and the intake of copper from food is 1.0–1.3 mg/days for adults (0.014–0.019 mg/kg/day) (Barceloux, 1999). The effect of lipoic acid is reflected in the intensification of ATP synthesis, participates in the assimilation of lactic acid, activates the enzyme cycle of tricarboxylic acid, stimulates the growth of lactic acid bacteria by replacing acetate (acetate transfer factor), stimulates CoA synthesis (fatty acid utilization), prevents liver damage by various toxins, normalizes aldolase and transferase levels.

Objectives: The aim of this study is to show the useful role of a supplement, lipoic acid, as an antioxidant in the prevention of oxidative stress.

Methods: All procedures were performed after anesthesia of albino rats with ketal in accordance with the principles of sacrifice in laboratories. After medial laparotomy albino rates Wistar soy, a 10% homogenate of brain tissue was made in an appropriate medium and an analysis of acid and alkaline DNase activity was performed (Kocić i sar., 2004).

Results: DNases are thought to be the main executors of apoptosis, responsible for internucleosomal DNA fragmentation, which is the breakdown of chromosomal DNA into oligonucleosome-sized fragments. Administration of lipoic acid has been shown to protect against oxidative stress caused by copper.

Conclusions: Based on the results of this research, it can be concluded that lipoic acid is a powerful and powerful antioxidant.

Disclosure: No significant relationships.

Keywords: Lipoic acid; copper; intoxication

EPP0290

Bipolar disorders and suicide: stumbling twice with the same stone?

M. Sagué-Vilavella^{1*}, G. Fico¹, G. Anmella¹, A. Giménez-Palomo¹, M. Gómez-Ramiro², M. Pons Cabrera¹, S. Madero¹, E. Vieta¹ and A. Murru¹

¹Hospital Clínic de Barcelona, Department Of Psychiatry And Psychology, Barcelona, Spain and ²Complejo Hospitalario

Biological determinants of functioning in euthymic patients with Bipolar Disorder: A multicentric 3-year cohort study

Y. Cañada^{1,2}, A. García-Blanco^{1,2}, P. Navalón¹, M. Sánchez-Autet⁴, L. de la Fuente Tomas^{5,6}, M.P. García-Portilla^{5,6}, B. Arranz^{4,6}, P. Sierra San Miguel^{1,2}.

¹ Departamento de Psiquiatría, H.U.P. LA Fe, Valencia (Spain). ² Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (ISS La Fe), Valencia (Spain). ³ Centro de Investigación biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). ⁴ Departamento de psiquiatría, Universidad de Oviedo., Oviedo (Spain).

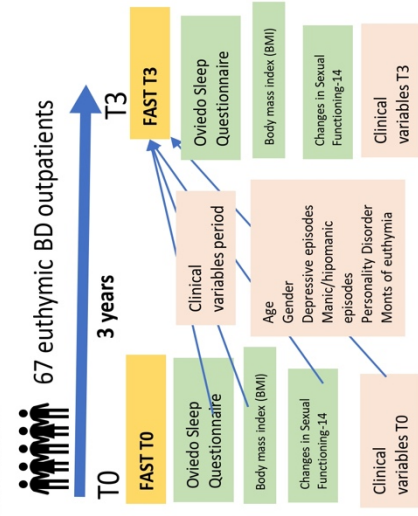
Background

Bipolar disorder (BD) is related with functional impairment in euthymia that conditions patients' quality of life¹. Cognitive performance, number of episodes or are known to contribute to psychosocial functioning impairment^{2,3}, however the influence of sleep, sexual functioning and obesity (biological determinants) in BD course remains understudied.

Objective

To study the contribution of biological determinants together with clinical and demographical determinants of psychosocial functioning (FAST) in a 3-year multicentric cohort of euthymic BD patients from: La Fe Hospital (Valencia), Oviedo Hospital (Oviedo), Sant Joan de Deu Hospital (Barcelona), and Mutua de Terrassa Hospital (Barcelona), Spain.

Methods



- Mixed ordinal regression longitudinal model of FAST T3 with time effect.
- Mixed ordinal regression model of FAST T3-FAST T0 (FAST difference).
- Cluster analysis with R (version 3.5.3)

Results

Severity of insomnia (OR= 0.451; 95% CI [0.043, 0.859] p=0.04), a higher BMI (OR= 0.691; 95% CI [0.048, 1.336] p=0.049) and a worse sexual functioning (OR= -0.285; 95% CI [-0.473, -0.104] p=0.005) in T0, predicted a **worse psychosocial functioning** at three years following (T3).

During the following period **only having a manic episode** (OR= 9.88; 95% CI [1.18; 18.579] p=0.027) predicted a **psychosocial impairment from T0 to T3**

	Cluster 1 (n=24)	Cluster 2 (n=43)
	Mean (SD) / n(%)	Mean (SD) / n(%)
FAST T3	29.83 (13.61)	17.28 (12.37)
Age	50.79 (12.12)	43.05 (11.39)
Female	15 (62,5%)	27 (62,7%)
Manic episodes T0	5.21 (4.27)	2.7 (1.64)
Depressive episodes T0	4.83 (4.89)	1.33 (1.67)
OSQ severity of insomnia T0	15.04 (7.83)	15.4 (6.03)
BMI T0	32.4 (5.43)	25.72 (3.72)
CSFQ-14 T0	18.12 (13.36)	37.28 (10.69)
Personality disorder T0	1 (4.17%)	6 (13.95%)

Conclusions

Sexual functioning, quality of sleep and BMI are predictors of functioning in euthymia in BD. Manic episodes in a 3 year following contribute to psychosocial impairment on functioning more than other clinical or biological determinants.

References /email



Table 1 Cluster analysis from variables in T0 respect to FAST in T3 descriptives. Statistically significant p<0.005 in bold

The effect of concomitant benzodiazepine use on neurocognition in stable, long-term patients with bipolar disorder

Australian & New Zealand Journal of Psychiatry
1–12
DOI: 10.1177/0004867420969819

© The Royal Australian and
New Zealand College of Psychiatrists 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
journals.sagepub.com/home/anp



Yolanda Cañada^{1*} , Ana Sabater^{1*}, Pilar Sierra^{1,2} ,
Vicent Balanzá-Martínez^{1,2,3} , Michael Berk^{4,5,6,7} ,
Seetal Dodd^{4,5,7}, Pablo Navalón^{1,8}, Lorenzo Livianos^{1,2,9}
and Ana García-Blanco^{1,8,10}

Abstract

Objective: Neurocognitive dysfunction is a common feature of bipolar disorder even in euthymia, and psychopharmacological treatment could have an effect on cognition. Long-term prescription of benzodiazepines in bipolar disorder is a common practice, and their effect on neurocognition has not been well studied in this population. The aim of this study was to evaluate the impact of concomitant benzodiazepine long-term use on neurocognitive function in stable euthymic bipolar disorder patients.

Methods: Seventy-three euthymic bipolar disorder outpatients and 40 healthy individuals were assessed using a neurocognitive battery. Patients were classified in two groups according to the presence of benzodiazepines in their treatment: the benzodiazepine group ($n = 34$) and the non- benzodiazepine group ($n = 39$). Neurocognitive performance was compared between the groups using a multivariate analysis of covariance, considering age, number of depressive episodes, adjuvant antipsychotic drugs, Young Mania Rating Scale score and Hamilton Depression Rating Scale score as covariates.

Results: Both bipolar disorder groups (benzodiazepine and non-benzodiazepine) showed an impairment in memory domains (Immediate Visual Memory [$p = 0.013$], Working Memory [$p < 0.001$], and Letter-Number Sequence [$p < 0.001$] from the Wechsler Memory Scale-Revised-III) and slower processing speed functions (Stroop Colour [$p < 0.001$]) relative to the control group. Nevertheless, the benzodiazepine group showed a greater impairment in executive functions (Conceptual Level Responses [$p = 0.024$] from the Wisconsin Card Sorting Test and Frontal Assessment Battery [$p = 0.042$]).

¹Department of Psychiatry and Psychology, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain

²Department of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

³Center of Biomedical Investigation Network in Mental Health (CIBERSAM), Madrid, Spain

⁴The Institute for Mental and Physical Health and Clinical Translation (IMPACT), Deakin University, Geelong, VIC, Australia

⁵Orygen – The National Centre for Excellence in Youth Mental Health, Parkville, VIC, Australia

⁶Florey Institute for Neuroscience and Mental Health, Parkville, VIC, Australia

⁷Department of Psychiatry, The University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia

⁸Neonatal Research Unit, La Fe Health Research Institute, Valencia, Spain

⁹CIBERESP-17, Valencia, Spain

¹⁰Department of Personality, Evaluation, and Psychological Treatments, University of Valencia, Valencia, Spain

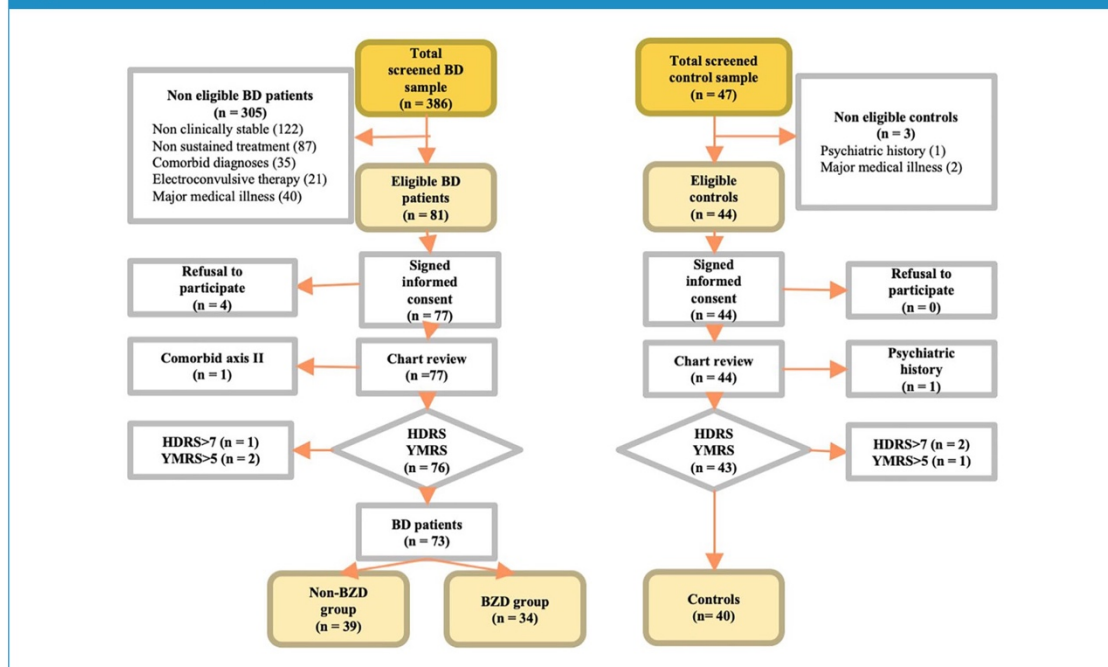
*Joint first authors.

Corresponding author:

Pilar Sierra, Department of Psychiatry and Psychology, La Fe University and Polytechnic Hospital, Floor 6D, 106th Avenue Fernando Abril Martorell, 46026 Valencia, Spain.

Email: sierrasanmiguel@hotmail.com

Figure 1. Flowchart of sample selection.



also on the Clinical Global Impressions Scale for BD (CGI-BP) (Vieta et al., 2002; completed by the treating psychiatrist); (b) had been treated with the same mood stabilizer and with documented presence or absence of BZD treatment for at least 2 years; (c) did not have a comorbid axis I or II psychiatric diagnosis; and (d) had not received electroconvulsive therapy in the previous 2 years. Eligible controls were included if they had no history of psychiatric disorder. Finally, all eligible participants had to (a) be older than 18 years; (b) have no history of neurological or major medical disorders; (c) be not receiving treatments that could affect neurocognition (e.g. corticosteroids, antihistamines, anticholinergics and urinary antispasmodics); and (d) be euthymic at the time of the assessment.

To ensure eligibility criteria, BD patients were excluded if they did not fulfil the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 2000) criteria for BD types I or II and if they fulfilled criteria for other mental disorders, assessed with the Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID-I; First et al., 1997) and the Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN; Vázquez-Barquero, 1994). Furthermore, chart review was used to confirm the absence of another psychiatric diagnosis or electroconvulsive treatment for subjects with BD, the absence of psychiatric history for controls and the absence of both neurological or major

medical illness and treatments that could affect neurocognition. Euthymia was defined by scores on the Spanish validated versions of the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) < 8 (Ramos-Brieva and Cordero-Villafafila, 1988) and Young Mania Rating Scale (YMRS) < 6 (Colom et al., 2002).

A total of 386 BD participants and 47 controls were screened to obtain the final study sample ($n=73$ and $n=40$ controls). BD participants were classified into two groups according to concomitant chronic treatment with BZDs: the BZD group ($n=34$) and the non-BZD group ($n=39$; Figure 1).

Materials

The following neurocognitive domains were assessed: global intelligence (Wechsler Adult Intelligence Scale-III [WAIS-III] (Wechsler, 2001)); attention (Digit Span, WAIS-III (Wechsler, 2001) and Trail Making Test Part-A [TMT-A] (Fernández et al., 2002)); processing speed (Colour of the Stroop Colour-Word Test (Golden, 2001)); memory (Wechsler Memory Scale-Revised [WMS-III-R] (Wechsler, 1997)); praxia (copy Rey Complex Figure Test [RCFT] (Pena-Casanova et al., 2009)); and executive function using the Interference of the Stroop Colour-Word Test (Golden, 2001), Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Grant and Berg, 2001), Tower of Hanoi (TOH-4; Humes et al., 1997),

Trail Making Test Part-B (TMT-B; Fernández et al., 2002) and Frontal Assessment Battery (FAB; Hurtado-Pomares et al., 2018). All the neurocognitive tests used had normative validation data for the Spanish population.

Procedure

After signing an informed consent form, all participants completed a demographic interview and the HDRS and YMRS, which were carried out by a postgraduate clinical psychology intern. In addition, current symptomatology was assessed with the Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) Spanish validated version (González de Rivera et al., 1989).

Moreover, BD participants individually completed a semi-structured interview to determine clinical illness variables, which were completed with their case note review. The following clinical data were collected: BD subtype, polarity of the index episode, history of psychotic symptoms, age at onset, number of episodes (mania and depression), duration of clinical stability (defined as time since the last affective episode) and the type of psychopharmacological medications in their treatment (i.e. lithium, anticonvulsants, antipsychotics antidepressants). In a second session on the following day, an experienced clinical psychologist conducted the neurocognitive testing.

Data analyses

We conducted an omnibus multivariate analysis of covariance (MANCOVA) with group (control, non-BZD and BZD) as an independent variable and neurocognitive domains as dependent variables. According to differences among groups (see Table 1), age, HDRS, YMRS, antipsychotic drugs and the number of depressive episodes were included as covariates to control for possible confounders. When the effects were significant, we conducted post hoc tests to control for type I errors. Bonferroni's test was used to assess between-group comparisons. Finally, bivariate Pearson correlations were conducted to check the association between BZD doses (i.e. equivalent mean diazepam dose) and the performance of neurocognitive domains in the BZD group. Data were analysed using SPSS 26.0 for Windows.

Results

Demographic and clinical details are presented in Table 1. Descriptive data regarding BZD prescription, types and doses are presented in Table 2. Table 3 shows neuropsychological assessment results across all groups (control, non-BZD and BZD) as well as MANCOVA analyses of group effect, using age, depressive and manic symptoms, antipsychotic drugs and number of depressive episodes as

covariates. Results of ANCOVA of covariates are outlined, if significant, by superscript letters.

After controlling for potential confounders, analyses revealed statistically significant differences among groups on the combined neuropsychological dependent variables, $F(42, 172)=1.87$, $p=0.003$, Wilk's $\Lambda=0.626$, $\eta^2=0.313$. Specifically, significant differences in neurocognitive performance among groups were found on TMT-A ($p=0.012$), several WMS-III subtests (Immediate Visual Memory [$p=0.013$], Working Memory [$p<0.001$], Letter-Number Sequence [$p=0.001$]; Figure 2), the Stroop Colour index ($p=0.001$), WCST Conceptual Level Responses ($p=0.013$) and FAB ($p=0.041$) (Figure 3). In contrast, there were no differences between groups in WAIS-III; WAIS-III Digit Span; WMS-III Immediate Auditory Memory, WMS-III Delayed Auditory Memory, WMS-III Delayed Visual Memory, WMS-III Delayed Auditory Recognition and WMS-III Spatial Span; Interference Stroop; RCFT-Copy; WCST Perseverative Responses, WCST Perseverative Errors and WCST Non-perseverative Errors; TOH; and TMT-B (all $ps > 0.05$).

When between-group comparisons were examined, four patterns of findings were observed: (a) a neurocognitive deficit in all BD participants (non-BZD and BZD) relative to the control group, (b) a neurocognitive deficit in BD participants who take BZDs relative to the control group, (c) a greater neurocognitive deficit in the BZD group relative to both the control and the non-BZD groups, and (d) a neurocognitive deficit in BD participants in the non-BZD group relative to the control group. First, Bonferroni's test indicated that both clinical groups (non-BZD and BZD) showed worse performance than the control group in several WMS-III domains: Immediate Visual Memory ($p=0.028$ for the non-BZD group and $p=0.027$ for the BZD group), Working Memory ($p=0.002$ and 0.001 , respectively) and Letter-Number Sequence ($p=0.001$ and 0.004 , respectively); and Stroop Colour index ($p=0.001$ and 0.022 , respectively). Second, Bonferroni's test indicated that the BZD group (but not the non-BZD group) showed worse performance than the control group in the FAB ($p=0.047$). Third, Bonferroni's test indicated that the BZD group showed significantly worse performance than both the non-BZD ($p=0.022$) and the control ($p=0.022$) groups in the WCST Conceptual Level Responses. Finally, Bonferroni's test indicated that the non-BZD group showed significantly worse performance than the control group in the TMT-A ($p=0.019$).

As for the association between equivalent mean diazepam doses and performance of neurocognitive domains, higher BZD doses were linked to worse performance on WMS-III Immediate Auditory Memory ($r=-0.363$, $p=0.045$), WMS-III Delayed Auditory Memory ($r=-0.416$, $p=0.020$) and Interference Stroop ($r=-0.416$, $p=0.020$). No other correlations were significant (all $ps > 0.109$).

Table 1. Demographic and clinical data across groups.

	Control (n = 40)	Non-BZD (n = 39)	BZD (n = 34)	p value
Age	42.26 (13.87)	41.76 (11.42)	49.71 (9.22)	0.008*
Female	19 (47.5%)	25 (64.1%)	19 (55.9%)	0.33
Primary:secondary:tertiary education	6:12:22 (15:30:55%)	8:13:18 (20.5:33.3:46.2%)	9:12:13 (26.5:35.3:38.2%)	0.65
HDRS	1.98 (2.86)	1.56 (2.21)	3.88 (3.89)	0.003*
YMRS	0.38 (0.93)	0.46 (1.17)	1.24 (1.78)	0.011*
SCL90 anxiety		39.24 (5.98)	42.18 (11.09)	0.16
SCL90 somatization		39.54 (4.52)	40.44 (9.85)	0.61
SCL90 obsessive-compulsive		42.97 (7.67)	45.56 (11.41)	0.26
SCL90 interpersonal sensitivity		42.21 (7.69)	46.01 (10.55)	0.07
SCL90 depression		39.26 (5.91)	42.59 (11.35)	0.11
SCL90 hostility		41.92 (7.66)	42.56 (10.09)	0.76
SCL90 phobic anxiety		39.49 (5.71)	42.44 (11.65)	0.17
SCL90 paranoid ideation		42.13 (8.21)	43.24 (9.51)	0.60
SCL90 psychoticism		39.49 (7.12)	43.12 (11.31)	0.10
BD subtype I:II		33 (84.6%)	24 (70.6%)	0.15
Age onset		24.38 (7.85)	28.24 (12.18)	0.12
Clinical stability (months)		44.00 (36.96)	30.03 (26.72)	0.07
Psychotic symptom history		19 (48.7%)	15 (44.1%)	0.62
Number of manic episodes		2.28 (1.78)	2.82 (3.30)	0.38
Number of depressive episodes		2.15 (2.35)	5.53 (5.95)	0.002*
Current treatment				
Lithium		32 (82.1%)	24 (70.6%)	0.25
Anticonvulsants		22 (56.4%)	24 (70.6%)	0.25
Antidepressants		8 (20.5%)	11 (32.4%)	0.19
Antipsychotics		14 (35.9%)	20 (58.8%)	0.050*

BD: bipolar disorder; BZD: benzodiazepine group; non-BZD: non-benzodiazepine group; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; SCL90: Symptom Checklist-90-Revised.

Data shown are means and standard deviations for continuous variables and 'n' and percent (%) for categorical variables. The p values refer to a chi-square test for categorical and to a t test for continuous variables, *p ≤ 0.05.

Discussion

In our study, BD participants showed deficits in short-term visual memory and certain domains of executive functions and attention, specifically working memory and processing speed, compared to healthy individuals. Importantly, unlike non-BZD participants, those who took BZDs showed a greater deficit in some executive functions (i.e. frontal functioning) relative to the control group. Indeed, BZD patients showed worse executive functions in terms of abstract thinking than control individuals as well as non-BZD participants. Finally, praxia and certain executive

domains (perseverative responses and the purpose of planning) were preserved in BD participants, regardless of BZD status. To the authors' knowledge, this is the first study that addresses and highlights the particular cognitive long-term effects of concomitant BZD prescription in BD.

As for neurocognitive deficits in BD, regardless of BZD status, our findings indicated that short-term visual memory, some attention domains and executive functions of working memory were impaired in euthymic BD patients. Despite the variability in the affected cognitive domains among different studies (Bora, 2015; Bourne et al., 2013), neuropsychological performance in our BD participants

Table 2. Types of BZDs used in the BZD group, reasons for prescription and equivalent mean diazepam dose.

Type of BZDs	Number of patients treated	Mean dose (mg/day)	Mean dose in diazepam equivalents (mg/day)
Diazepam	9	10	10
Lorazepam	10	2.35	11.75
Clonazepam	2	1.25	12.5
Alprazolam	3	0.58	5.8
Lormetazepam	8	1.13	5.65
Loprazolam	1	1	5
Flunitrazepam	4	1	5
Flurazepam	2	30	10
Midazolam	2	7.5	5
Purpose of treatment with BZDs			
Anxiolytic	16		11.07
Hypnotic	25		6.69

BZD: benzodiazepines.

Data correspond to 34 patients in the BZD group. Seven of them were treated with two types of BZDs.

was similar to the recent individual meta-analytic evidence on euthymic patients in which impaired cognitive domains indicate a fronto-temporal and fronto-lymbic involvement (Bourne et al., 2013).

BD participants who took BZDs, unlike those not taking BZDs, additionally showed greater impairment in certain executive functions such as frontal functioning or measures of abstract thinking. However, both clinical groups did not show differences in terms of delayed recall, visuospatial functioning or working memory as found in other studies with long-term BZD users (Boeuf-Cazou et al., 2011; Crowe and Stranks, 2018; Stewart, 2005). Exposure to BZDs in BD individuals has been correlated with worse performance in measures of psychomotor speed, attention and executive functions; however, mean doses were higher than those in our study, and duration of exposure was not specified (Martino et al., 2008). In this sense, studies with BZD abusers found diffuse cognitive dysfunction, with deficits in verbal memory, working memory, visuospatial memory and attention (Federico et al., 2017). In our sample, higher BZD doses were significantly associated with worse performances in auditory memory domains and interference; however, cognitive performance in these areas was not significantly different between groups. Of note, our study was carried out in BD participants with a close follow-up and adjuvant BZD treatment was prescribed by their treating psychiatrists, so higher mean doses than the ones used in our sample may in part explain the differences in the extent of cognitive dysfunction.

With respect to attention, the non-BZD BD group (but not the BZD group) performed worse than controls in TMT-A, but this difference was not seen on Digit Span (WAIS-III). Attention is one of the most affected cognitive domains in BD (Bourne et al., 2013) and can also be impaired because of the acute effect of BZDs, which is influenced by the elapsed time since the last dose was administered (Lucki et al., 1986; Stewart, 2005). However, interestingly, long-term users of BZDs are likely to develop tolerance to sedation or impaired attention, minimizing their influence on cognition (Buffett-Jerrott and Stewart, 2002). The tolerance phenomenon induced by long-term use of BZDs in our sample might explain the slight differences in this domain between non-BZD and BZD groups. Other studies in BD populations have suggested deleterious effect of BZDs on the manual motor speed domain of cognition, although this domain was not evaluated in our study (Correa-Ghisays et al., 2017).

Biological mechanism may explain the impact of long-term use of BZDs on neurocognition. While the γ -aminobutyric acid type A (GABA-A) receptor $\alpha 1$ subunit is related to anterograde amnesia and sedation, the $\alpha 5$ subunit has been found to modulate the temporal and spatial memory effects of BZDs (Tan et al., 2011). Global brain inhibition could hinder neuroplasticity compensatory mechanisms, exacerbating existent cognitive impairments (Pariante et al., 2016). In accordance, several cohort studies have examined the risk of dementia in BZD users in the general population, especially with high accumulated doses (Pariante et al., 2016; Wu et al., 2011). However, other studies of BZD long-term users indicated that the cognitive

Table 3. Descriptive data on neurocognitive functioning across groups and MANCOVA of group effect, using age, depressive and manic symptoms, antipsychotic drugs and number of depressive episodes as covariates.

	C (n=40)	NB (n=39)	B (n=34)	F (2, 105)	p value ^a	η^2	Bonferroni p value
Total IQ WAIS-III	110.65 (13.74)	103.77 (16.78)	102.24 (19.36)	1.39	0.25 ^b	0.03	
Digit Span WAIS-III	11.20 (2.64)	10.46 (2.94)	10.82 (2.82)	0.31	0.73 ^b	0.01	
WMS-III (DR)							
Immediate Auditory Memory	100.90 (15.31)	90.54 (16.05)	90.88 (15.19)	1.34	0.27 ^{b,c}	0.03	
Immediate Visual Memory	109.03 (14.54)	98.85 (85.40)	98.33 (14.55)	4.51	0.013*	0.079	C > B 0.027* C > NB 0.028* NB = B
Delayed Auditory Memory	100.60 (12.66)	91.13 (11.98)	92.18 (13.62)	1.42	0.25 ^{b,c}	0.03	
Delayed Visual Memory	109.20 (16.46)	101.59 (16.43)	100.03 (14.30)	2.43	0.09	0.04	
Delayed Auditory Recognition	101.93 (12.67)	93.31 (15.72)	97.21 (16.35)	1.79	0.17	0.03	
Working Memory	106.38 (10.31)	96.87 (10.41)	92.38 (13.43)	8.82	<0.001**d	0.144	C > B 0.001* C > NB 0.002* NB = B
Spatial Span	11.38 (2.78)	9.59 (2.97)	9.00 (2.86)	2.99	0.06	0.05	
Letter-Number Sequence	11.63 (2.78)	9.85 (1.69)	9.56 (2.79)	7.69	0.001**d	0.128	C > B 0.004* C > NB 0.001* NB = B
RCFT-Copy (PRS)	66.95 (32.37)	67.26 (32.18)	56.26 (36.18)	0.32	0.73 ^c	0.01	
Stroop (TS) Colour	49.95 (8.01)	42.10 (8.84)	40.27 (6.08)	7.05	0.001*	0.118	C > B 0.022* C > NB 0.001* NB = B
Stroop (TS) Interference	58.25 (9.82)	52.97 (10.73)	50.29 (8.11)	2.69	0.07 ^c	0.05	

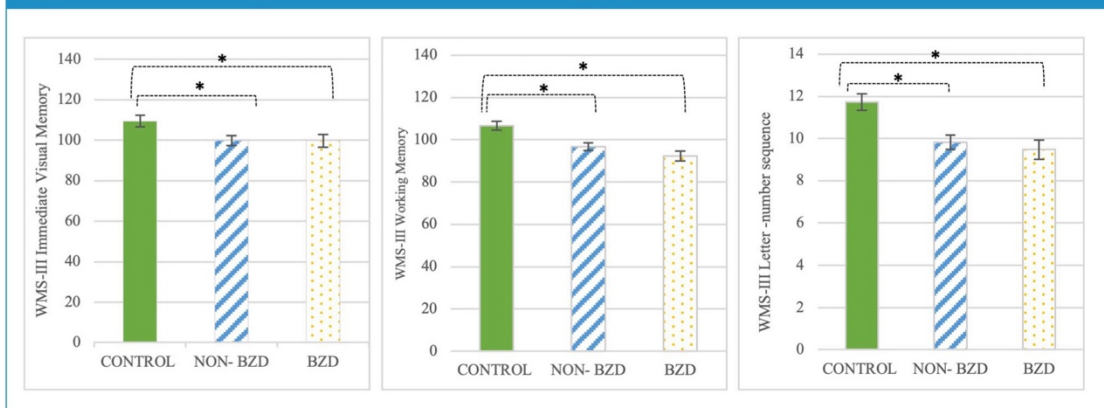
(continued)

Table 3. (Continued)

	C (n=40)	NB (n=39)	B (n=34)	F (2, 105)	p value ^a	η^2	Bonferroni p value
WCST (TS)							
Perseverative Responses	38.05 (21.87)	40.31 (29.89)	38.26 (27.10)	0.12	0.89	0.00	
Perseverative Errors	42.30 (23.45)	43.74 (29.61)	36.97 (29.35)	0.53	0.59	0.01	
Non-perseverative Errors	40.35 (29.01)	38.67 (26.59)	21.47 (28.51)	2.46	0.09	0.05	
Conceptual Level Responses	37.10 (24.38)	35.77 (24.77)	19.03 (19.69)	4.49	0.013*	0.079	C > B 0.022*
Tower of Hanoi (DS)	21.45 (8.23)	21.56 (7.08)	24.18 (9.72)	0.01	0.99	0.00	
Frontal Assessment Battery (DS)	17.61 (0.71)	17.04 (1.43)	16.56 (1.54)	3.30	0.041*	0.059	C > B 0.047*
TMT-A (TS)	52.55 (11.51)	43.28 (11.92)	44.62 (10.92)	4.63	0.012*	0.081	C = B C > NB 0.019*
TMT-B (TS)	45.60 (10.63)	40.51 (13.80)	39.59 (14.64)	0.54	0.59	0.01	

MANCOVA: multivariate analysis of covariance; IQ: intelligence quotient; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale-III; WMS: Wechsler Memory Scale-Revised; RCFT: Rey Complex Figure Test; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TMT: Trail Making Test; C: control group; B: benzodiazepine group; NB: non-benzodiazepine group; DR: deviation ratio; TS: typical score; DS: direct scores; PRS: Percentile Rank Score; ANCOVA: analysis of covariance; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale.
 Bold values represent statistically significant results.
 ANCOVA: a Group effect, b age, c HDRS score, d YMRS score, e antipsychotic drugs, f number of depressive episodes. a, b, c, d, e, f outlined for each test if $p \leq 0.05$.
 * $p \leq 0.05$ denotes statistical significance.

Figure 2. WMS-III subtest performance with differences between groups.



* $p \leq 0.05$ denotes statistically significant differences between marked groups.

performance of individuals diagnosed with an anxiety-related disorder may not be different in long-term users of BZDs, former users and non-users (Lucki et al., 1986; Stewart, 2005). Discrepancies among studies may be influenced by methodological differences. Also, a protopathic bias cannot be excluded since the prescription of BZDs could indicate the existence of dementia prodromes (anxiety and insomnia; Pariente et al., 2016).

BZDs in euthymic BD are frequently prescribed for hypnotic or anxiolytic indications as in our cohort. Both sleep disruptions and comorbid anxiety are common in euthymic patients (Meyer et al., 2020; Pavlova et al., 2017). Moreover, these comorbidities are related to worse cognitive functioning (Bradley et al., 2020; Kauer-Sant'Anna et al., 2009). It is uncertain if the withdrawal of BZDs can improve cognitive performance (Baandrup et al., 2017), as it can also cause a transient worsening in symptomatology or even trigger affective relapses (Spoorthy et al., 2019). This issue comprises a therapeutic challenge because of the risk of iatrogenic mood effects or the fact that polypharmacy also contributes to cognitive impairment (Balanzá-Martínez et al., 2010; Spoorthy et al., 2019). This suggests the need to design studies that allow the weighing of risk and benefits so as to choose the best psychopharmacologic strategy.

The main strength of our study is the selection of a long-term euthymic sample with stable pharmacological treatment, as well as the systematic clinical evaluation and neuropsychological assessment. Differences among groups that could contribute to cognitive performance such as age, residual symptoms, number of depressive episodes and treatment with antipsychotic drugs were controlled for and adjusted within the statistical model. Other clinically relevant variables, such as general symptoms, history of psychotic symptoms or type of mood stabilizers, were equally distributed among groups. Thus, interpreted with

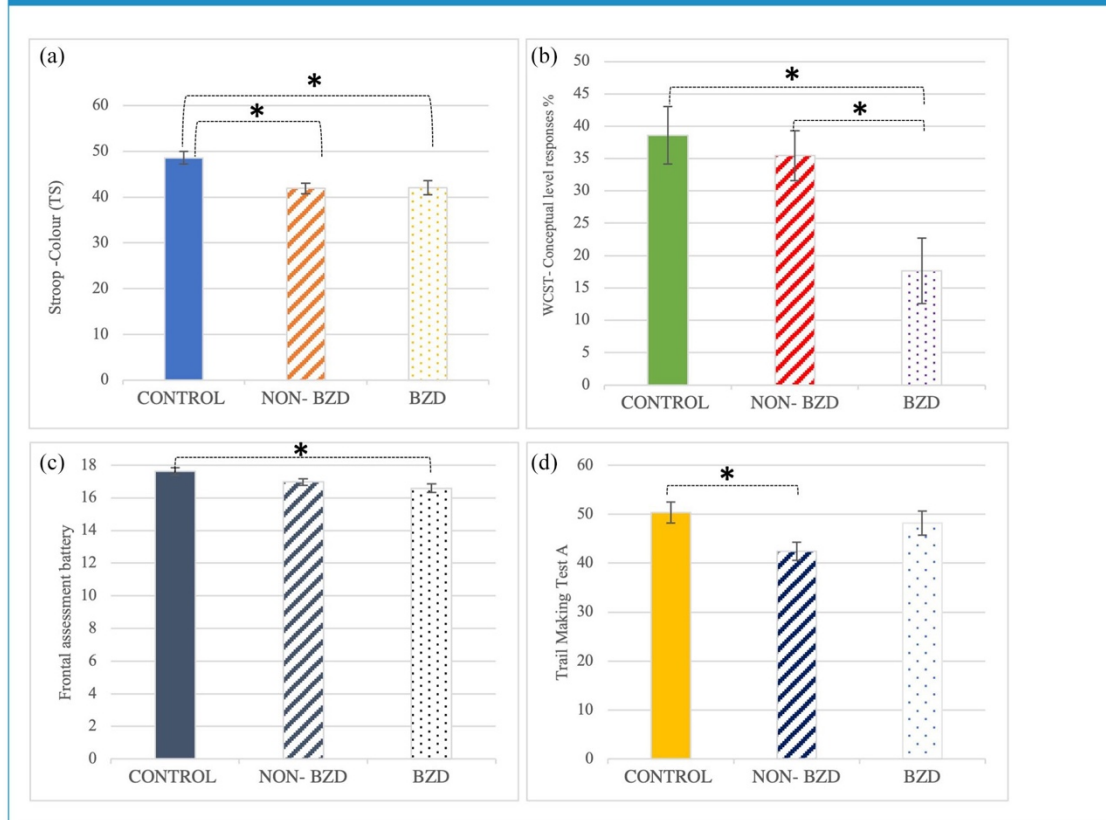
caution and mindful of protopathic bias, our findings suggest that BZDs may contribute to a worse neurocognitive performance, regardless of polypharmacy.

Our study has several limitations to take into consideration. First, because of the cross-sectional design, the contribution of BZDs to neurocognitive performance can only be suggested. A prospective study would be necessary to explore cognitive changes over time and their relationship with treatment. Second, although the potential neuroprotective effect of lithium compared with other mood stabilizers and polypharmacy was adjusted for (Bourne et al., 2013; Sabater et al., 2016), the detrimental effect of BZDs on neurocognition may be associated with higher doses of medication (Balanzá-Martínez et al., 2010; Martínez-Aran et al., 2007). Third, anxiety is a possible effect modifier; nevertheless, SCL-90-R data show that there were no differences in symptomatology (e.g. anxiety, phobic anxiety, obsessive-compulsive; see Table 1). Fourth, as executive functioning is one of the most replicated impaired functions in BD (Bora et al., 2009), several tests were used to assess this domain. This aspect might increase the likelihood of finding differences among groups. Further research exploring whether these findings also apply to other cognitive domains is warranted. Prospective studies are needed to clarify the influence of low daily doses and sporadic intake of BZDs in this population. Finally, the lack of psychiatric prescriptions in the control group could also magnify the difference effect of pharmacologic treatment in BD groups, and the BZD intake in the BZD group. Thus, our results should be interpreted with caution, taking into account noted limitations.

Conclusion

Our findings support previous research regarding cognitive dysfunction in euthymic BD and suggest that BZDs may

Figure 3. Neurocognitive performance with differences between groups in (a) Stroop Colour, (b) Conceptual Level Responses, (c) Frontal Assessment Battery and (d) Trail Making Test A.



* $p \leq 0.05$ denotes statistically significant differences between marked groups.

worsen these deficits. These data have clinical implications in the treatment of BD, as it seems prudent to restrict prescription of BZDs to PRN use, low doses and limited periods of time. In addition, it suggests that clinicians could implement alternate evidence-based strategies, such as psychotherapeutic approaches including cognitive behavioural therapy (CBT), mindfulness-based CBT, relaxation training and chronotherapeutic strategies (Gottlieb et al., 2019), or pharmacological strategies, such as adjusting the dose of mood stabilizer (Yatham et al., 2013). These data are also concordant with studies suggesting an adverse effect of BZDs on course and prognosis, and again suggest caution in BZD prescription (Bobo et al., 2015; Perlis et al., 2010).

Author Contributions

A.G.-B., L.L. and A.S. designed the study. P.N., Y.C., V.B.-M. and A.S. carried out preliminary review of the topic. A.S., P.S. and L.L. recruited the sample. A.S. and A.G.-B. carried out the neurocognitive assessment of the sample. Y.C. and A.G.-B. performed

the data analysis. M.B., P.S. and S.D. interpreted the results and their potential limitations. V.B.-M., A.G.-B., P.N. and Y.C. wrote the draft. All authors supervised the final version of the article.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article: Y.C. and P.N. have had support for conference from Janssen, Lundbeck, Angelini and Pfizer. P.S. has had engagements in the last 5 years with Janssen, Lundbeck, Sanofi, Servier, Rovi and Adamed. V.B.-M. has been a consultant, advisor or continuing medical education (CME) speaker in the last 5 years for Angelini, Ferrer, Juste, Lundbeck, Nutrición Médica and Otsuka. None are related to the current paper. M.B. has had engagements in the last 5 years with Janssen Cilag, Allergan, AstraZeneca, BioAdvantex, Bionomics, Collaborative Medicinal Development, Grunbionics, LivaNova, Lundbeck, Merck, Mylan, Otsuka and Servier. S.D. has received grant support from the Stanley Medical Research Institute, National Health and Medical Research Council (NHMRC), Beyond Blue, Australian Rotary Health Research

Fund (ARHRF), Simons Foundation, Geelong Medical Research Foundation, Harry Windsor Foundation, Fondation FondaMental, Eli Lilly, Glaxo SmithKline, Organon, Mayne Pharma and Servier; speaker's fees from Eli Lilly; advisory board fees from Eli Lilly and Novartis; and conference travel support from Servier. A.S. and A.G.-B. have no potential conflicts of interest regarding this paper.

Funding


The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship and/or publication of this article: V.B.-M. is supported by the national grant (PI16/01770) from the Carlos III Health Institute. P.N. is supported by a Carlos III Health Institute (Spanish Ministry of Economy and Innovation) 'Rio Hortega' fellowship (CM19/00078). M.B. is supported by National Health and Medical Research Council (NHMRC) Senior Principal Research Fellowships (APP1059660 and APP1156072). A.G.-B. acknowledges a FIS Project (PI18/01352) and 'Juan Rodés' grant (JR17/00003) from the Carlos III Health Institute and cofinanced by the European Development Regional Fund 'A way to achieve Europe'.

Previous Presentation

Partial results presented at the XXII Spanish National Conference of Psychiatry, Bilbao, Spain, 26–28 September 2019 (abstract, poster).

ORCID iDs

Yolanda Cañada  <https://orcid.org/0000-0001-5942-5044>

Pilar Sierra  <https://orcid.org/0000-0001-6132-5608>

Vicent Balanzá-Martínez  <https://orcid.org/0000-0001-7772-7396>

Michael Berk  <https://orcid.org/0000-0002-5554-6946>

References

- American Psychiatric Association (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Revised 4th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Baandrup L, Fagerlund B and Glenthøj B (2017) Neurocognitive performance, subjective well-being, and psychosocial functioning after benzodiazepine withdrawal in patients with schizophrenia or bipolar disorder: A randomized clinical trial of add-on melatonin versus placebo. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 267: 163–171.
- Balanzá-Martínez V, Crespo-Facorro B, González-Pinto A, et al. (2015) Bipolar disorder comorbid with alcohol use disorder: Focus on neurocognitive correlates. *Frontiers in Physiology* 6: 108.
- Balanzá-Martínez V, Selva G, Martínez-Arán A, et al. (2010) Neurocognition in bipolar disorders: A closer look at comorbidities and medications. *European Journal of Pharmacology* 626: 87–96.
- Baune BT and Malhi GS (2015) A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 17: 41–55.
- Benavent P, Álvarez P, García-Valls JM, et al. (2004) Inventario Chino de Polaridad: su adaptación a nuestro ámbito. *Actas Españolas de Psiquiatría* 32: 363–370.
- Berk M, Post R, Ratheesh A, et al. (2017) Staging in bipolar disorder: From theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry* 16: 236–244.
- Bobo WV, Reilly-Harrington NA, Ketter TA, et al. (2015) Complexity of illness and adjunctive benzodiazepine use in outpatients with bipolar I or II disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 35: 68–74.
- Boeuf-Cazou O, Bongue B, Ansiau D, et al. (2011) Impact of long-term benzodiazepine use on cognitive functioning in young adults: The VISAT cohort. *European Journal of Clinical Pharmacology* 67: 1045–1052.
- Bora E (2015) Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: Comparison with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 25: 158–168.
- Bora E, Yucel M and Pantelis C (2009) Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders* 113: 1–20.
- Bourne C, Aydemir O, Balanzá-Martínez V, et al. (2013) Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: An individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 128: 149–162.
- Bradley AJ, Anderson KN, Gallagher P, et al. (2020) The association between sleep and cognitive abnormalities in bipolar disorder. *Psychological Medicine* 50: 125–132.
- Buffett-Jerrott S and Stewart S (2002) Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Current Pharmaceutical Design* 8: 45–58.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, et al. (2002) Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Medicina Clínica* 119: 366–371.
- Correa-Ghisays P, Balanzá-Martínez V, Selva-Vera G, et al. (2017) Manual motor speed dysfunction as a neurocognitive endophenotype in euthymic bipolar disorder patients and their healthy relatives. Evidence from a 5-year follow-up study. *Journal of Affective Disorders* 215: 156–162.
- Crowe SF and Stranks EK (2018) The residual medium and long-term cognitive effects of benzodiazepine use: An updated meta-analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists* 33: 901–911.
- Federico A, Tamburin S, Maier A, et al. (2017) Multifocal cognitive dysfunction in high-dose benzodiazepine users: A cross-sectional study. *Neurological Sciences* 38: 137–142.
- Fernández A, Marino J and Alderete AM (2002) Estandarización y validez conceptual del test del trazo en una muestra de adultos argentinos. *Revista Neurológica Argentina* 27: 83–88.
- First M, Spitzer RL, Gibbon M, et al. (1997) *Entrevista Clínica Estructurada Para Los Trastornos Del Eje I Del DSM-IV: SCID-I. Versión Clínica (SCID-I-VC)*. Barcelona: Masson.
- Golden CJ (2001) *Test de Colores y Palabras de Stroop (Manual)*. Madrid: TEA ediciones.
- González de Rivera JL, Derogatis LR, De las Cuevas C, et al. (1989) *The Spanish Version of the Scl-90-r: Normative Data in the General Population*. Towson, MD: Clinical Psychometric Research.
- Gottlieb JF, Benedetti F, Geoffroy PA, et al. (2019) The chronotherapeutic treatment of bipolar disorders: A systematic review and practice recommendations from the ISBD task force on chronotherapy and chronobiology. *Bipolar Disorders* 21: 741–773.
- Grant DA and Berg EW (2001) *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin*. Madrid: TEA ediciones.
- Humes GE, Welsh MC, Retzlaff P, et al. (1997) Towers of Hanoi and London: Reliability and Validity of two executive function tasks. *Assessment* 4: 249–257.
- Hurtado-Pomares M, Terol-Cantero MC, Sánchez-Pérez A, et al. (2018) Measuring executive dysfunction in Parkinson's disease: Reliability and validity of the Spanish version of Frontal Assessment Battery (FAB-E). *PLoS ONE* 13: e0207698.
- Kauer-Sant'Anna M, Flavio Kapczinski F and Vieta E (2009) Epidemiology and management of anxiety in patients with bipolar disorder. *CNS Drugs* 23: 953–964.

- Livianos L, Pino A and Sierra P (2003) *Gráfico del Estado de Ánimo para pacientes Bipolares*. Madrid: Ed Emisa, p. 10.
- Lucki I, Rickels K and Geller A (1986) Chronic use of benzodiazepines and psychomotor and cognitive test performance. *Psychopharmacology* 88: 426–433.
- Martínez-Aran A, Vieta E, Torrent C, et al. (2007) Functional outcome in bipolar disorder: The role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders* 9: 103–113.
- Martino DJ, Streljevič SA, Scápola M, et al. (2008) Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 109: 149–156.
- Meyer N, Faulkner SM, McCutcheon RA, et al. (2020) Sleep and circadian rhythm disturbance in remitted schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 46: 1126–1143.
- Pariente A, De Gage SB, Moore N, et al. (2016) The benzodiazepine-dementia disorders link: Current state of knowledge. *CNS Drugs* 30: 1–7.
- Pavlova B, Perlis RH, Mantere O, et al. (2017) Prevalence of current anxiety disorders in people with bipolar disorder during euthymia: A meta-analysis. *Psychological Medicine* 47: 1107–1115.
- Pena-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quinones-Ubeda S, et al. (2009) Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Rey-Osterrieth complex figure (Copy and Memory), and free and cued selective reminding test. *Archives of Clinical Neuropsychology* 24: 371–393.
- Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, et al. (2010) Benzodiazepine use and risk of recurrence in bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 71: 194–200.
- Ramos-Brieva JA and Cordero-Villafila A (1988) A new validation of the Hamilton Rating Scale for depression. *Journal of Psychiatric Research* 22: 21–28.
- Sabater A, García-Blanco AC, Verdet HM, et al. (2016) Comparative neurocognitive effects of lithium and anticonvulsants in long-term stable bipolar patients. *Journal of Affective Disorders* 190: 34–40.
- Spoorthy MS, Chakrabarti S and Grover S (2019) Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: An overview of trends in research. *World Journal of Psychiatry* 9: 7–29.
- Stewart SA (2005) The effects of benzodiazepines on cognition. *Journal of Clinical Psychiatry* 66: 9–13.
- Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J, et al. (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: 286–299.
- Tan KR, Rudolph U and Lüscher C (2011) Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends in Neurosciences* 34: 188–197.
- Vázquez-Barquero JL (1994) Desarrollo y Verificación de la Version Española de la Entrevista Psiquiátrica 'Sistema SCAN' (Cuestionarios para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría). *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines* 22: 109–120.
- Vieta E, Torrent Font C, Martínez Arán A, et al. (2002) Escala sencilla de evaluación del curso del trastorno bipolar: CGI-BP-M. *Actas Españolas de Psiquiatría* 30: 301–304.
- Wechsler D (1997) *Wechsler Memory Scale*, 3rd Edition. San Antonio, TX: Psychological corporation San Antonio.
- Wechsler D (2001) *Wechsler Adult Intelligence Scale-III: Technical Manual* (Spanish version). Madrid: TEA ediciones.
- Woods JH, Katz JL and Winger G (1992) Benzodiazepines: use, abuse, and consequences. *Pharmacological reviews* 44(2): 151–347.
- Wu CS, Ting TT, Wang SC, et al. (2011) Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 19: 151–159.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. (2013) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2013. *Bipolar Disorders* 15: 1–44.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

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

Characterization and assessment of executive functions through a virtual cooking task in euthymic patients with bipolar disorder

Yolanda Cañada^{a,b}, Sergio C. Torres^c, Julia Andreu-Martinez^{a,b}, Diana Beltrán Cristancho^{d,b}, Irene Alice Chicchi Giglioli^c, Ana Garcia-Blanco^{a,b,e}, Asier Adriasola^{a,b,*}, Pablo Navalón^{a,b,*}, Pilar Sierra^{a,b,f,1}, Mariano Alcañiz^{c,1}

^a Department of Psychiatry and Psychology, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain

^b Mental Health Research Unit, La Fe Health Research Institute, Valencia, Spain

^c Human-centred Technology Institute (Human-tech), Polytechnic University of Valencia, Valencia, Spain

^d Mental Health Unit of Badalona, Barcelona, Spain

^e Department of Personality, Evaluation, and Psychological Treatments, University of Valencia, Valencia, Spain

^f Department of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Bipolar disorder
Executive functions
Neurocognition
Virtual reality
Cooking task
Functioning

ABSTRACT

Bipolar disorder (BD)¹ implies impairments in executive functions during euthymia that interfere in psychosocial functioning. Virtual reality assessments may confer advantages respect to traditional assessments in terms of efficiency and ecological validity. The aim of this study was to validate a novel Virtual Cooking Task (VCT) for executive functions assessment in euthymic patients with BD. This is a cross-sectional study in which a group of BD patients (n = 42) and healthy controls (n = 42) were assessed with the VCT and a battery of computerized standard tasks (CST). Additionally, the influence on psychosocial functioning of both forms of assessment, measured with the FAST, was investigated to check ecological validity. In BD group significant impairments in interference, working memory and sustained attention were found in CST and VCT respect to controls. However, deficits in planning and problem-solving were also revealed with the VCT. With respect to psychosocial functioning, only VCT variables were able to predict FAST scores at the assessment time. The VCT showed a greater sensitivity than CST to assess executive functions and real-life functioning in BD. This provides evidence about the opportunity to design novel cognitive assessments for diagnostic and therapeutic purposes in BD.

1. Introduction

A substantial proportion of patients with bipolar disorder (BD)¹ exhibit cognitive dysfunction, which is a significant predictor of a worse psychosocial functioning and quality of life during euthymia (Baune and Malhi, 2015; Bourne et al., 2013; Ehrminger et al., 2021; Tatay-Manteiga et al., 2018; Tse et al., 2014). Several factors such as genetic vulnerability, subsyndromal symptoms, history of psychotic symptoms or illness severity may influence neurocognition in euthymic patients with BD (Berk et al., 2017; Bonnín et al., 2012; Bora, 2015; King et al., 2019; Tabarés-Seisdedos et al., 2008). Additionally, the effect of polypharmacy and particular treatments (e.g. antipsychotics, benzodiazepines) on cognition in BD is one of the most studied factors that may

contribute to its worsening (Balanzá-Martínez et al., 2010; Cañada et al., 2020; Keramatian et al., 2021; Sabater et al., 2016; Xu et al., 2020).

Meta-analytic evidence suggests that neurocognitive impairment in euthymic patients with BD is prevalent across multiple domains, especially in executive functions such as response inhibition, planning, working memory and verbal fluency (Cardenas et al., 2016; Cullen et al., 2016). These deficits may reflect an underlying dysfunction of the cerebral networks involving prefrontal cortex, that may occur before the onset of the illness (King et al., 2019; Porta-Casterás et al., 2023). Unfortunately, the tools currently employed to detect and those to rehabilitate early cognitive dysfunctions in BD are still in need of improvement (Miskowiak et al., 2017, 2022b). In this article, we assess the utility of a novel virtual reality (VR) tool for the assessment of executive functions in euthymic patients with BD.

* Corresponding author. Department of Psychiatry and Psychology, La Fe University and Polytechnic Hospital, Building D. 106th Av Fernando Abril Martorell, 46026, Valencia, Spain.

E-mail address: navalon_pab@gva.es (P. Navalón).

¹ Pilar Sierra and Mariano Alcañiz contributed equally to the supervision of this paper, so they should be considered both co-senior and senior of this publication.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.08.007>

Received 13 February 2024; Received in revised form 16 July 2024; Accepted 5 August 2024

Available online 8 August 2024

0022-3956/© 2024 Elsevier Ltd. All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

¹ Abbreviations

BD	Bipolar Disorder
VCT	Virtual Cooking Task
CST	Computerized Standard Tasks
FAST	Functioning Assessment Short Test

Executive functions are defined as cognitive processes necessary for the control of behavior or mental operations in daily-life situations, and therefore, are closely related to psychosocial functioning (Diamond, 2013). Traditional approaches to executive functions assessment in BD rely on administering tests on paper or computer, conducted under laboratory conditions (e.g., Stroop Test, Trail Making Test part B, Wisconsin Card Sorting Test). Despite being validated in BD, although some studies have found a relationship between cognitive performance at the moment of BD diagnosis and psychosocial functioning, others have failed to replicate this association, both at baseline and in the subsequent long-term evaluations (Szmulewicz et al., 2018; Torres et al., 2011). Therefore, traditional tools may not be able to reliably predict executive functioning in real-life settings (Borgnis et al., 2022).

To address this limitation, new evaluations incorporate immersive VR, providing tools with greater ecological validity compared to traditional neurocognitive assessments (Borgnis et al., 2022; Chicchi Giglioli et al., 2019b; Parsons, 2015). Several virtual applications for assessing executive functions have been recently tested in psychiatric populations with mood disorders, substance use disorders, neurocognitive disorders, and psychotic disorders (Chicchi Giglioli et al., 2021; Jahn et al., 2021; Miskowiak et al., 2022a; Mohammadi et al., 2018). Although many of these have allowed the discrimination between the presence and the absence of cognitive deficits, their ability to explain functioning deficits remains underexplored. In the specific case of BD, studies utilizing VR are scarce and often include patients with active symptoms or are conducted alongside patients with other diagnoses (Hørlyck et al., 2021; Miskowiak et al., 2022a). Therefore, to date, there is not a validated virtual tool for assessing daily executive functioning during euthymia in BD.

The aim of this study was to validate the Virtual Cooking Task (VCT), a novel immersive VR application for the assessment of executive functioning in euthymic patients with BD. To do so, we compared the cognitive performance measured in the VCT with the results of a battery of Computerized Standard Tasks (CST) for executive functions in both a group of participants with BD and a group of healthy controls. Additionally, we examined the influence of executive functions on psychosocial functioning to further explore the association between VCT outcomes and behavior in daily life situations. Firstly, we hypothesized that VCT variables would be able to measure executive functions to the same extent as the CST; and secondly, VCT performance in patients with BD would more reliably reflect psychosocial functioning at the time of assessment compared to the CST.

2. Materials and methods

2.1. Design

This is a cross-sectional case-control study in which 42 euthymic outpatients with BD and 42 healthy subjects were evaluated with a set of CST and the VCT.

2.2. Participants

Patients meeting DSM-5 criteria for BD type I or II and aged 18–70 were recruited from the Bipolar Disorder Outpatient Clinic at the University and Polytechnic Hospital La Fe (Valencia). The study was carried

out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. La Fe Health Research Institute Ethics Board approved this study (2021-295-1).

Inclusion criteria were: i) sustained euthymia at least three months prior to assessment defined as a score ≤ 7 in Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978) and a score ≤ 8 in the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1960), ii) stable pharmacological treatment the three previous months.

The control group consisted of healthy subjects matched for age, sex, and level of education, without any history of psychiatric conditions or psychiatric treatment. They were recruited at the Polytechnic University of Valencia and the University and Polytechnic Hospital La Fe through community advertising.

Inclusion criteria were: i) age 18–70 years old, ii) absence of psychiatric disease background.

Exclusion criteria for both clinical sample and controls were: i) any psychiatric comorbid diagnosis, including attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), personality disorder or intellectual disability; ii) electroconvulsive therapy used in the last six months; iii) active drugs consumption except for tobacco; iv) any neurological disease that may affect neurocognition (Parkinson, dementia, epilepsy, brain insults history), as well as treatment with adjuvant medications that may worsen cognition: corticosteroids, anticholinergic, antispasmodic or antihistaminic, iv) a visual/physical disability that interfered with the assessment, v) Cognitive impairment defined as Mini-mental State Examination < 26 in controls (MMSE) (Folstein et al., 1975), Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP) (Guilera et al., 2009; Purdon, 2005) > 3 in patients, vi) Inability or inexperience in cooking in real life.

All the participants were recruited between March 2021 to February 2022.

2.3. Measures

2.3.1. Executive functioning: computerized standard tasks (CST)

Executive functions were measured through six variables from the CST: (a) reaction time latencies regarding the Dot Probe Task (DOT) served to primarily evaluate *selective attention*; (b) average latencies regarding the go-stimuli were considered in the Go/No-Go task to test *inhibition of control*; (c) STROOP test mean latencies were used to primarily evaluate *attention shifting/interference*, (d) total time of the Trail Making Test (TMT) addressed *attention* (TMT-A), (e) and *working visuo-spatial memory* (TMT-B); (f) the total score in the Tower of London (TOL) addressed *planning and problem solving*.

2.3.2. Executive functioning: The Virtual Cooking Task (VCT)

The VCT is a virtual immersive environment recreating a kitchen scenario wherein participants engage in four tasks of increasing complexity. It was developed at the Polytechnic University of Valencia using Unity 5.5.1f1 software and Visual Studio software for the language C#. The Vive Pro Eyeglasses were employed to display the environment with two manual controllers to interact with the virtual contents (Chicchi Giglioli et al., 2019a). It has been previously validated to detect executive impairments in both healthy subjects and patients affected with alcohol disorder (Chicchi Giglioli et al., 2021).

In the VCT, participants were required to cook and serve five ingredients (carrots, zucchinis, eggs, meat, and potatoes) within a specified time frame while avoiding burning or letting them to cool down.

The first task involved cooking three ingredients consecutively using one pan. In contrast, the second, third, and fourth tasks required participants to cook all five ingredients using two pans simultaneously. Importantly, the third task included a dual task where participants had to choose the appropriate dressing for the ingredients. Salt and pepper were considered the “Go” dressings whereas cinnamon, vanilla, and sugar were the “No Go” dressings. The fourth task also addressed a dual task wherein participants had to move to another location on the scenery

to set the table during cooking time (See Fig. 1).

Participants implemented the tasks in consecutive order. Before each task, participants received instructions including the time for the task, the cooking time for ingredients, and a reminder to avoid overcooking or cool down meals. Visual feedback was continuously displayed during the tasks by a progression bar and a counter.

The main gathered information was summarized in eleven VCT variables: (a) the task cooking time (TCT) as the time needed to finish each task; (b) the cooking total time (TT) as the sum of the four TCTs; (c) the burning ratio (BR) as the average percentage of overcooked ingredients; (d) the cooling ratio (CR) as the average percentage of ingredients left to cool down; (e) an indicator of cooking order efficiency (COE) was devised from the order that participants chose to cook the ingredients. An optimal COE could be achieved by distributing the ingredients proportionally to the two pans; (f) an indicator of dressing

accuracy (DA) as the proportion of Go dressings used; (g) dressing latency (DL) as the average latency regarding the Go dressings; (h) a table setting efficiency indicator (TSE) addressed whether participants set the table while cooking to save time, or did it before/after cooking, which involved extra time and solving problem abilities.

Immersive experience during the VCT was checked after the task with the ITC Sense of Presence Inventory (ITC-SOPI), a validated self-administered 5-likert-type (strongly disagree 0- strongly agree-5) questionnaire that evaluates presence in the virtual environment in four domains: physical space, engagement, ecological validity, and negative effects. Higher scores indicate greater engagement and involvement within the simulated environment (Lessiter et al., 2001).

VCT variables and its abbreviations are summarized in [Supplementary Material Table 1 \(SM1\)](#) for clarification while reading.

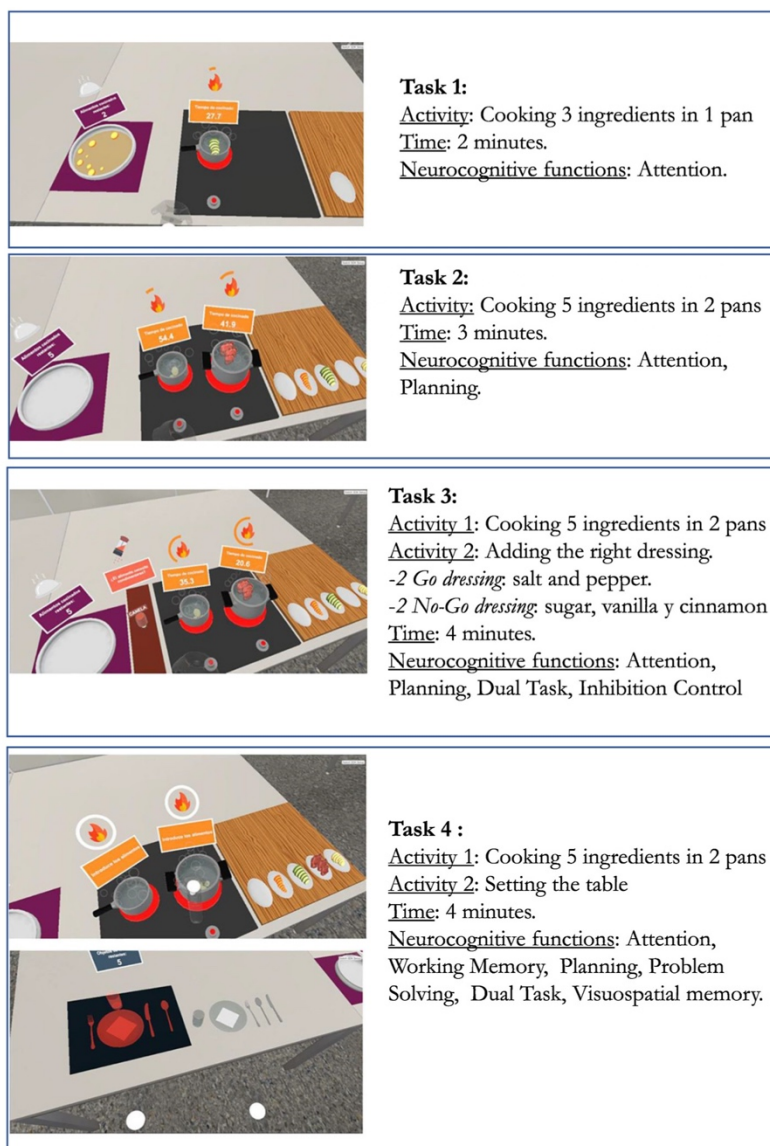


Fig. 1. The Cooking Task design and neurocognitive functions assessed in each subtask.

2.3.3. Psychosocial functioning: functioning assessment short test (FAST)

The FAST is a hetero-administered scale designed to assess difficulties in daily-life functioning (Rosa et al., 2007). The scale consists of 24 items with a 4-likert-type response format. The items conform to six dimensions of functioning in six subscales: (1) autonomy, (2) occupational functioning; (3) cognitive functioning; (4) financial issues; (5) interpersonal relationships, and (6) leisure. The scale ranges from 0 to 72, with higher scores indicating greater difficulties in functioning.

2.4. Experimental procedure

Once at the lab, participants were provided with information about the study and signed informed consent. Subsequently, participants underwent a demographic and clinical interview. For the clinical sample, euthymia was checked using YMRS and HDRS, while psychosocial functioning was assessed with the FAST. Clinical cognitive impairment was discarded with MMSE in controls and SCIP in patients with BD.

After the interview, first, the CST were presented in a randomized order on a computer located in a quiet room. All the CST tasks were preceded by an explanation and a short tutorial that showed the aim of the task and the necessary keys or mouse commands to perform it. Second, the VCT was administered in the same room. Prior to assessment, the glasses and controllers were calibrated, and a brief tutorial was administered. The tutorial demonstrated the main actions involving the controllers (e.g. taking the food, placing it into the pan) to familiarize participants with the interface and the aim of the tasks. Once VCT was finished, ITC-SOPI was administered.

The experimenter monitored and supervised the session through another computer in the same room. The entire assessment took 60 min.

2.5. Statistical analyses

The analyses were carried out using SPSS version 25 (Statistical Package for the Social Sciences; Chicago, IL, United States). A power analysis conducted with the G-power software (v.3.1.9.6) showed that a sample of n = 82 was adequate to detect a medium-to-large effect of $f^2 = .30$ ($\eta_p^2 = .230$) with 80% power at the $\alpha = 0.05$ level. Prior to the main analyses, a multivariate Shapiro-Wilkinson test showed a departure from normality ($W = .501$; $p = .01$). From an initial sample of 88, data from four BD participants were excluded after a data inspection of extreme cases based on interquartile ranges and cook distances.

First, Spearman analyses of CST and VCT variables were conducted with all the participants in the sample to check for concurrent validity between both forms of cognitive assessment.

Second, a multivariate analysis of covariance (MANCOVA) was used to compare the neurocognitive performance of the BD and control groups. This analysis considered 17 dependent variables (CST = 6 and VCT = 11). The model was controlled for demographic variables that can affect executive functioning such as sex, age, and level of education (Davison et al., 2018; Diamond, 2013). In subsequent analyses, the effect of different types of mood stabilizers (lithium, valproate, lamotrigine, combination) on neurocognition was compared using MANCOVA. Additionally, the specific add-on effect of different types of medications (benzodiazepines, antidepressants, or antipsychotics) was analyzed with individual ANCOVAs comparing their presence versus their absence in the treatment. A two-tailed Pearson correlation analysis was also conducted between all neurocognitive variables and the doses of benzodiazepines (equivalent in mg of Diazepam) and antipsychotics (equivalent in mg of Chlorpromazine).

Third, the influence of CST and VCT variables on functioning in BD participants was explored using two generalized linear models. The total FAST scores served as the main dependent variable. The modeling

Table 1

Sample Description split by sex. Data shown are means, standard deviations for continuous variables and “n” and percent (%) for categorical variables.

		Control (n = 42)	BD (n = 42)
Age M(SD)		43.19 (10.90)	43.93 (10.32)
Sex n (%)	Female	16 (38.1%)	16 (38.1%)
	Male	26 (61.9%)	26 (61.9%)
Education n (%)	Elementary	29 (69.0%)	29 (69.0%)
	Higher	13 (31.0%)	13 (31.0%)
ITC SOPI-Physical space M (SD)		3.27 (.60)	3.28 (.44)
ITC SOPI-Engagement M (SD)		3.66 (.65)	3.72 (.56)
ITC SOPI-Ecological validity M (SD)		3.35 (.84)	3.82 (.71)
ITC SOPI-Negative effects m (sd)		2.34 (.70)	2.52 (.61)
Age at diagnosis M (SD)			28.36 (8.38)
Type of BD (N)	BDI		34 (81.0%)
	BDII		8 (19.0%)
Months of euthymia M (SD)			39.18 (38.10)
Mood stabilizer (N)	Lithium		25 (59.5%)
	Valproate		6 (14.3%)
	Lamotrigine		1 (2.4%)
	Combination		10 (23.8%)
Antipsychotic (N)			21 (50.0%)
Benzodiazepines (N)			18 (42.9%)
Antidepressant (N)			5 (11.9%)
Number of admissions M (SD)			2.67 (2.58)
Total number of episodes M (SD)			8.43 (4.16)
HDRS M (SD)			2.31 (1.98)
YMRS M (SD)			.48 (.99)
FAST autonomy M (SD)			1.14 (1.52)
FAST occupational M (SD)			8.93 (6.87)
FAST cognitive M (SD)			3.88 (2.61)
FAST financial M (SD)			.28 (.80)
FAST interpersonal M (SD)			2.80 (2.67)
FAST leisure time M (SD)			1.74 (1.74)
FAST total score M (SD)			17.71 (11.69)

BD: bipolar disorder; ITC-SOPI: ITC Sense of Presence Inventory; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; FAST: Functional Assessment Short Test.

Table 2

Descriptive data on neurocognitive functioning across groups and MANCOVA of group effect, using age, sex, and education level as covariates. Data show means, standard deviations, and minimum to maximum values. Superscript letters represent the effect of ANCOVA covariates.

	Control (n = 42) M (SD) (Min – Max)	BD (n = 42) M (SD) (Min – Max)	F (17,63)	p ^a	η ²
CST					
DOT	.48 (.07) (.37–.69)	.50 (.08) (.38–.67)	.81	.37 ^b	.01
STROOP	1.43 (.28) (.97–2.11)	1.74 (.47) (1.08–2.66)	18.53	<.001 ^{ab,d}	.19
GO	.41 (.04) (.33–.51)	.43 (.63) (.31–.62)	2.28	.14 ^b	.03
TMT A	38.09 (10.27) (22.81–76.76)	55.75 (14.09) (33.90–86.73)	60.08	<.001 ^{ab}	.43
TMT B	60.38 (24.48) (37.87–179.98)	98.00 (37.21) (45.09–180)	32.15	<.001 ^{ab,d}	.29
TOL (DS)	25.43 (3.20) (16–30)	24.64 (4.90) (14–30)	.70	.41	.01
VCT					
TT	612.85 (99.42) (441.23–866.46)	762.04 (138.56) (543.49–1087.12)	39.78	<.001 ^{ab}	.34
TCT1	135.88 (18.89) (113.17–202.95)	158.91 (33.69) (120.66–251.01)	15.96	<.001 ^{ab}	.17
TCT2	142.40 (26.97) (106.88–231.45)	183.93 (54.37) (117.44–326.17)	21.92	<.001 ^{ab}	.22
TCT3	166.35 (50.47) (105.21–401.86)	186.83 (38.37) (119.44–290.62)	4.23	.043 ^b	.05
TCT4	157.45 (41.22) (105.71–286.55)	215.07 (52.77) (127.06–375.55)	37.05	<.001 ^{ab}	.32
BR (%)	6.41 (9.14) (0–40%)	14.26 (11.69) (0–50%)	12.64	.001 ^{ab}	.14
CR (%)	8.04 (15.49) (0–79.71%)	8.73 (13.76) (0–54.76%)	.04	.85	.01
DL	8.38 (7.05) (0–34.63)	15.81 (9.14) (0–34.52)	18.02	<.001 ^{ab,c}	.19
DA (%)	82.38 (21.28) (40–100%)	87.62 (15.27) (60–100%)	1.93	.17 ^d	.02
COE (%)	65.52 (29.96) (0–100%)	57.55 (31.24) (0–100%)	1.31	.26 ^b	.02
TSE (%)	73.81 (44.50) (0–100%)	50.00 (50.61) (0–100%)	5.20	.025 ^a	.06

ANCOVA Group effect ^a, age ^b, sex^c, education level^d, outlined for each test if p ≤ .05.

C: control group; BD: bipolar group.

CST: Computerized Standard Tasks; GO: Go latency in Go-NoGo Test; TMT: Trail Making Test; TOL: Tower of London; VCT: Virtual Cooking Task; TT: Cooking Total Time; TCT: Task Cooking Time; BR: Burning Ratio; CR: Cooling Ratio; DL: Go-dressings Latency; DA: Dressings Accuracy; COE: Cooking Order Efficiency; TSE: Table Setting Efficiency; PC: Percentile Ranks; DS: Direct Scores.

Note: DOT, STROOP, and GO assessments are reported in milliseconds (ms). TMT(A/B), TT, TCT1-4, and DL are reported in seconds (sec.). BR, CR, DA, COE, and TSE are reported in percentages (%). TOL is reported as the total score.

^a p ≤ .05 statistically significant. Emboldened data represent statistically significant results.

considered a normal data distribution with a residuals' log link and a robust estimator for standard errors. All predictors were standardized before the analyses and age, number of episodes, HDRS and YMRS scores were included as control covariates.

Additionally, multinomial regressions were conducted to evaluate the relationship between FAST total score clusters, clinical variables, and CST and VCT variables. The FAST scores were grouped into four clusters based on the fourth quartiles: 25th, 50th, 75th, and 100th percentiles. The 4th quartile (100th percentile) served as the reference category.

3. Results

The final sample was composed of n = 84 participants aged between 23 and 64 years old. The BD group and the control group were comparable in terms of age (p = .655), sex (p = 1.00) and level of education (p = 1.00). The sample description is shown in Table 1.

In terms of concurrent validity, a meaningful pattern of correlations was observed among most of the variables of the CST and VCT. In general, attentional assessments by the CST correlated positively with each other and with the VCT assessments, particularly TT, TCT, and BR. In contrast, most of the CST assessments correlated negatively with the COE and TSE, which indicates that the cooking order and table setting efficiency were reliable planning-organization variables. Moreover, the times of tasks 3 and 4, which were the most complex tasks, correlated negatively with the TOL total scores. In other words, the increased time taken to complete these tasks was associated with lower planning-solving problem scores. Correlation analysis can be seen in [Supplementary Material Table 2 \(SM2\)](#).

ITC-SOPI showed adequate levels of presence, ecological validity, and sense of immersion (*all means* > 3) with no report of side effects in both groups (*all means* < 3). ITC-SOPI domains can be checked in [Table 1](#).

- Solé, B., Varo, C., Torrent, C., Montejo, L., Jiménez, E., Bonnin, C. del M., Clougher, D., Verdolini, N., Amoretti, S., Piazza, F., Borràs, R., Pomarol-Clotet, E., Sáiz, P.A., García-Portilla, M.P., Vieta, E., Martínez-Arán, A., 2022. Sex differences in neurocognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 296, 208–215. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.066>.
- Stuss, D.T., Craik, F.I.M., 2019. Alterations in executive functions with aging. *Cognitive Changes and the Aging Brain* 168–187. <https://doi.org/10.1017/9781108554350.012>.
- Szmulewicz, A.G., Valerio, M.P., Lomastro, J., Smith, J.M., Chiappe, V., Martino, D.J., Igoa, A., 2018. Neurocognitive functioning in first-episode Bipolar Disorder: relationship with functional status. *J. Affect. Disord.* 228, 97–100. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.015>.
- Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., Rubio, C., Mata, I., Gómez-Beneyto, M., Vieta, E., 2008. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J. Affect. Disord.* 109, 286–299. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.234>.
- Tan, N.C., Lim, J.E., Allen, J.C.J., Wong, W.T., Quah, J.H.M., Muthulakshmi, P., Teh, T. A., Lim, S.H., Malhotra, R., 2022. Age-related performance in using a fully immersive and automated virtual reality system to assess cognitive function. *Front. Psychol.* 13, 847590 <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.847590>.
- Tanguay, A.N., Davidson, P.S.R., Nuñez, K.V.G., Ferland, M.B., 2014. Cooking breakfast after a brain injury. *Front. Behav. Neurosci.*
- Tatay-Manteiga, A., Correa-Ghisays, P., Cauli, O., Kapczynski, F.P., Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., 2018. Staging, neurocognition and social functioning in bipolar disorder. *Front. Psychiatr.* 9, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00709>.
- Torres, I.J., DeFreitas, C.M., DeFreitas, V.G., Bond, D.J., Kunz, M., Honer, W.G., Lam, R. W., Yatham, L.N., 2011. Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. *Psychol. Med.* 41, 971–982. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001613>.
- Tse, S., Chan, S., Ng, K.L., Yatham, L.N., 2014. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 16, 217–229. <https://doi.org/10.1111/bdi.12148>.
- Wilson, B.A., Alderman, N., Burgess, P.W., Emslie, H., Evans, J.J., 1996. *BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Pearson London.
- Xu, N., Huggon, B., Saunders, K.E.A., 2020. Cognitive impairment in patients with bipolar disorder: impact of pharmacological treatment. *CNS Drugs*. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00688-2>.
- 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. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>.

Supplementary Material Table 1 (Table SM1). Virtual cooking task variables: abbreviations and definitions.

Abbreviature	Variable	Definition
TCT 1-4	Task Cooking Time	Time to finish the task 1,2,3 or 4.
TT	Cooking Total Time	Time to complete the whole VCT. Sum of the TCT
BR	Burning Ratio	Average percentage of overcooked ingredients
CR	Cooling Ratio	Average percentage of ingredients left to cool down
COE	Cooking Order Efficiency	Indicator of the proportional use of the two pans simultaneously
DA	Dressing Accuracy	Proportion of correct dressings used
DL	Dressing Latency	Average latency regarding the use of correct dressings
TSE	Table Setting Efficiency	Indicates whether the table is set before/after the cooking process or while food is cooking.

Supplementary Material Table 2 (Table SM2). Spearman correlations regarding computerized standard tasks (CST) and virtual cooking task (VCT) variables.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1.DOT	—																
2.STROOP	.53**	—															
3.GO	.61**	.54**	—														
4.TMTA	.43**	.62**	.36**	—													
5.TMTB	.25*	.59**	.24*	.65**	—												
6.TOL	-.18	-.17	-.09	-.13	-.13	—											
7.TT	.31**	.63**	.40**	.61**	.47**	-.21*	—										
8.TCT1	.24*	.46**	.28**	.52**	.44**	-.15	.75**	—									
9.TCT2	.34**	.47**	.31**	.55**	.39**	-.13	.85**	.62**	—								
10.TCT3	.29**	.48**	.39**	.41**	.29**	-.23*	.82**	.52**	.62**	—							
11.TCT4	.18	.55**	.29**	.54**	.45**	-.27*	.84**	.57**	.69**	.57**	—						
12.BR	.28**	.49**	.28**	.51**	.38**	-.14	.65**	.62**	.60**	.45**	.56**	—					
13.CR	-.02	.08	-.07	-.07	.12	-.06	.10	.16	.09	.07	.08	.19	—				
14.DL	-.06	.18	-.05	.27**	.32**	.09	.37**	.26*	.36**	.31**	.30**	.32**	.09	—			
15.DA	-.17	-.08	-.04	-.11	-.10	.10	-.07	-.03	-.12	-.13	.03	-.16	-.07	.13	—		
16.COE	-.25*	-.36**	-.26*	-.35**	-.22*	.14	-.49**	-.39**	-.45**	-.40**	-.38**	-.44**	-.33**	-.20	.05	—	
17.TSE	-.07	-.37**	-.11	-.28**	-.31**	.06	-.45**	-.24*	-.24*	-.23*	-.44**	-.22*	.03	-.22*	.01	.06	—

* $p \leq .05$; ** $p < .01$ statistically significant.

CST: Computerized Standard Tasks; DOT: Dot probe latency; STROOP: Stroop latency; GO: Go latency in Go-NoGo Test; TMT: Trail Making Test; TOL: Tower of London; VCT: Virtual Cooking Task; TT: Cooking Total Time; TCT: Task Cooking Time; BR: Burning Ratio; CR: Cooling Ratio; DL: Go-dressings Latency; DA: Dressings Accuracy; COE: Cooking Order Efficiency; TSE: Table Setting Efficiency;

Note: DOT, STROOP, and GO assessments are reported in milliseconds (ms). TMT(A/B), TT, TCT1-4, and DL are reported in seconds (sec.). BR, CR, DA, COE, and TSE are reported in percentages (%). TOL is reported as the total score.

Supplementary Material Table 3 (Table SM3) MANCOVA outcomes after applying transformations on dependent variables.

Box's M = 221.1, $p = .112$

	DOT	STR	GO	TMTA	TMTB	TOL	TT	TCT1	TCT2	TCT3	TCT4	BR	CR	DL	DA	COE	TSE
<i>M_{control}</i>	-.73	.35	-.89	3.62	4.05	3.22	6.41	4.91	4.95	5.1	5.0	1.8	1.8	2.6	-.13	.19	.26
<i>M_{bipolar}</i>	-.69	.53	-.85	3.99	4.52	3.15	6.64	5.05	5.18	5.2	5.4	3.4	3.4	3.7	.12	-.08	-.24
<i>F_(1,85)</i>	1.5	17.8	2.5	73.7	43.1	2.9	49.3	18.9	28.1	9.3	47.8	19.9	.06	13.8	1.4	2.4	5.9
<i>p</i>	.23	.001	.12	.001	.001	.09	.001	.001	.001	.003	.001	.001	.81	.001	.23	.13	.017
η^2	—	.17	—	.46	.33	—	.37	.18	.25	.1	.36	.19	—	.14	—	—	.07

* $p < .05$ interpreted as unequal error variances

DOT: Dot probe latency; STROOP: Stroop latency; GO: Go latency in Go-NoGo Test; TMT: Trail Making Test; TOL: Tower of London; VCT: Virtual Cooking Task; TT: Cooking Total Time, TCT: Task Cooking Time; BR: Burning Ratio; CR: Cooling Ratio; DL: Go-dressings Latency; DA: Dressings Accuracy; COE: Cooking Order Efficiency; TSE: Table Setting Efficiency;

Note: Natural log transformations (ln) were applied to DOT, STR(STROOP), GO, TMTA/B, TOL, TT, TCT1-4. Square root transformations were applied to BR, CR, and DL. Box-cox transformations were applied to DA, COE, and TSE.

Supplementary Material Table 4 (Table SM4). MANCOVAs of neurocognitive performance in CST and VCT controlling age, sex, level of studies and type of treatment of BD participants. Table shows Traza de Pillai Test regarding the effect of the type of mood stabilizer (lithium, valproate, lamotrigine or combination) and the presence/absence of antipsychotics, benzodiazepines or antidepressants in treatment.

	Value	F	Df	<i>p</i>	η^2
Type of mood stabilizer	1.088	.702	51,63	.903	.363
Antipsychotic	.581	1.710	17,21	.122	.581
Benzodiazepines	.415	.877	17,21	.604	.415
Antidepressants	.299	.819	17,21	.659	.399

* $p \leq .05$; statistically significant.

Supplementary Material Table 5 (Table SM5). Descriptive data on neurocognitive functioning across groups and MANCOVA of group effect, using age, sex, and education level as covariates without exclusions. Data show means, standard deviations and minimum to maximum values. Superscript letters represent the effect of ANCOVA covariates.

	Control (n = 42) M (SD) (Min – Max)	BD (n = 46) M (SD) (Min – Max)	F (17,67)	P ^a	η ²
CST					
DOT	.48 (.07) (.37 – .69)	.51 (.09) (.38 – .78)	1.81	.18 ^b	.02
STROOP	1.43 (.28) (.97 – 2.11)	1.79 (.55) (1.08 – 3.93)	17.56	<.001 ^{a,b,d}	.18
GO	.41 (.04) (.33 – .51)	.43 (.62) (.31 – .62)	2.90	.09 ^b	.03
TMT A	38.09 (10.27) (22.81 – 76.76)	56.65 (14.75) (33.90 – 96.84)	60.38	<.001 ^{a,b}	.42
TMT B	60.38 (24.48) (37.87 – 179.98)	98.69 (37.57) (45.09 – 180)	32.74	<.001 ^{a,b,d}	.28
TOL (DS)	25.43 (3.20) (16 – 30)	24.00 (5.16) (14 – 30)	2.01	.16	.02
VCT					
TT	612.85 (99.42) (441.23 – 866.46)	786.98 (158.17) (543.49 – 1133.24)	44.47	<.001 ^{a,b}	.35
TCT1	135.88 (18.89) (113.17 – 202.95)	161.01 (35.18) (120.66 – 255.07)	16.65	<.001 ^{a,b}	.17
TCT2	142.40 (26.97) (106.88 – 231.45)	185.02 (52.18) (117.44 – 326.17)	22.76	<.001 ^{a,b}	.22
TCT3	166.35 (50.47)	195.41 (51.09)	6.47	.013 ^{a,b}	.07

	(105.21 – 401.86)	(119.44 – 390.11)			
TCT4	157.45 (41.22)	227.83 (69.13)	36.08	<.001* ^b	.30
	(105.71 – 286.55)	(127.06 – 485.50)			
BR (PC)	6.41 (9.14)	15.22 (12.73)	13.14	.001* ^b	.14
	(0 – 40%)	(0 – 53.25%)			
CR (PC)	8.04 (15.49)	9.78 (15.49)	.243	.62	.01
	(0 – 79.71%)	(0 – 63.34%)			
DL	8.38 (7.05)	15.82 (9.33)	18.52	<.001* ^c	.18
	(0 – 34.63)	(0 – 34.52)			
DA (PC)	82.38 (21.28)	86.52 (15.80)	1.39	.24 ^d	.02
	(40 – 100%)	(60 – 100%)			
COE (PC)	65.52 (29.96)	53.98 (32.40)	2.30	.13 ^b	.03
	(0 – 100%)	(0 – 100%)			
TSE (PC)	73.81 (44.50)	47.83 (50.52)	6.27	.014* ^d	.07
	(0 – 100%)	(0 – 100%)			

* $p \leq 0.05$ statistically significant. Emboldened data represent statistically significant results

ANCOVA Group effect ^a, age ^b, sex ^c, education level ^d, outlined for each test if $p \leq 0.05$

C: control group; BD: bipolar group.

CST: Computerized Standard Tasks; GO: Go latency in Go-NoGo Test; TMT: Trail Making Test; TOL: Tower of London; VCT: Virtual Cooking Task; TT: Cooking Total Time, TCT: Task Cooking Time; BR: Burning Ratio; CR: Cooling Ratio; DL: Go-dressings Latency; DA: Dressings Accuracy; COE: Cooking Order Efficiency; TSE: Table Setting Efficiency; PC: Percentile Ranks; DS: Direct Scores

Note: DOT, STROOP, and GO assessments are reported in milliseconds (ms). TMT(A/B), TT, TCT1-4, and DL are reported in seconds (sec.). BR, CR, DA, COE, and TSE are reported in percentages (%). TOL is reported as the total score.

Supplementary Material Table 6 (Table SM6) Generalized linear regression model of FAST total score, by the CST and clinical variables without exclusions.

	95% CI				Wald χ^2	exp (B)	% Influence	p
	b	SE	Lower	Upper				
(Intercept)	2.663	.1235	2.421	2.905	464.911	14.335		<.001
Age	.120	.1006	-.077	.317	1.424	1.127		.233
Number of total episodes	.190	.0487	.095	.286	15.277	1.210	+21.0%	<.001
HDRS	.136	.0667	.005	.267	4.151	1.146	+14.6%	.042
YMRS	.003	.0401	-.076	.082	.006	1.003		.940
DOT	-.155	.0798	-.312	.001	3.781	.856		.052
STROOP	.202	.0929	.020	.384	4.754	1.224	+22.4%	.029
GO	.153	.0962	-.036	.342	2.526	1.165		.112
TMT A	.019	.1246	-.225	.263	.023	1.019		.880
TMT B	.106	.0652	-.022	.234	2.645	1.112		.104
TOL	-.073	.0763	-.223	.076	.924	.929		.336

* $p \leq 0.05$ statistically significant. Emboldened data represent statistically significant results
HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; DOT: Dot probe latency.
STROOP: Stroop Latency. GO: Go latency in Go-NoGo Test; TMT: Trail Making Test; TOL: Tower of London. b: Regression coefficient; SE: Standard error of the coefficient; Wald χ^2 : Wald chi-square statistic for the coefficient; p: p-value indicating the significance of the coefficient; 5% CI: 95% confidence interval for the coefficient; Exp B: Exponentiated coefficient (interpreted as the multiplicative change in the outcome for linear regression).

Supplementary Material Table 7 (Table SM7) Generalized linear regression model of FAST total score, by the VCT and clinical variables without exclusions.

	95% CI				Wald χ^2	exp (B)	% Influence	p
	b	SE	Lower	Upper				
(Intercept)	2.740	.1065	2.531	2.948	661.718	15.482		<.001
Age	.322	.0914	.142	.501	12.365	1.379	+37.9%	<.001
Number of total episodes	-.00003843	.0521	-.102	.102	.000	1.000		.999
HDRS	.085	.0705	-.053	.224	1.471	1.089		.225
YMRS	-.012	.0392	-.089	.065	.095	.988		.757
TT	-.123	.0790	-.278	.032	2.426	.884		.119
BR	.002	.0994	-.193	.197	.001	1.002		.982
CR	.092	.0499	-.006	.189	3.368	1.096		.066
DL	.111	.0606	-.008	.229	3.334	1.117		.068
DA	-.150	.0870	-.320	.021	2.962	.861		.085
COE	-.232	.0789	-.387	-.078	8.658	.793	-20.7%	.003
TSE	-.185	.0701	-.322	-.047	6.951	.831	-16.9%	.008

* $p \leq 0.05$ statistically significant. Emboldened data represent statistically significant results
HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale ;TT: Cooking Total Time.; BR: Burning Ratio; CR: Cooling Ratio; DL: Go-dressings Latency; DA: Dressings Accuracy; COE: Cooking Order Efficiency; TSE: Table Setting Efficiency; b: Regression coefficient; SE: Standard error of the coefficient; Wald χ^2 : Wald chi-square statistic for the coefficient; p: p-value indicating the significance of the coefficient; 5% CI: 95% confidence interval for the coefficient; Exp B: Exponentiated coefficient (interpreted as the multiplicative change in the outcome for linear regression).

Supplementary Material Table 8 (Table SM8). Multinomial Regression Analysis of FAST total scores, clinical, and CST variables grouped by quartiles. The FAST scores were grouped into four clusters: 25th percentile (n = 11), 50th percentile (n = 10), 75th percentile (n = 11), and 100th percentile (n = 10).

Variable	Percentile 25 vs. 100			Percentile 50 vs. 100			Percentile 75 vs. 100		
	B	SE	p	B	SE	p	B	SE	p
(Intercept)	27.0	13708.8	.998	93.3	8930.6	.992	-91.8	3191.9	.977
Age	-239.5	7890.4	.976	-221.0	8346.5	.979	225.9	5729.1	.969
Number of total episodes	-153.3	4065.7	.970	-90.0	5292.6	.986	123.8	3595.9	.973
HDRS	-119.7	15179.5	.994	49.2	2860.4	.986	155.3	4177.2	.970
YMRS	-63.8	6588.8	.992	-96.6	4775.2	.984	51.2	1455.5	.972
DOT	-69.9	6689.8	.992	84.1	8498.5	.992	90.8	3564.7	.980
STROOP	-88.0	3929.1	.982	-287.2	18002.2	.987	99.5	2581.1	.969
GO	-182.0	6148.1	.976	-191.7	6775.6	.977	24.0	1375.0	.986
TMT A	254.0	9932.6	.980	296.9	13496.8	.982	-360.2	11108.6	.974
TMT B	-58.6	17516.4	.997	-139.6	9684.6	.988	115.6	2908.4	.968
TOL	156.2	14771.5	.992	283.6	8027.0	.972	-9.5	985.3	.992

Note. The full model showed a significant improvement in fit over the intercept-only model, $\chi^2(30) = 116.353$, $p < .001$. The goodness-of-fit indices indicated that the model fits the data well, with Pearson $\chi^2 = 0.000$, $df = 93$, $p = 1.000$, and deviance $\chi^2 = 0.000$, $df = 93$, $p = 1.000$. The pseudo R-squared values were high, indicating a good model fit: Cox and Snell $R^2 = .937$, Nagelkerke $R^2 = 1.000$, and McFadden $R^2 = 1.000$.

Supplementary Material Table 9 (Table SM9). Multinomial Regression Analysis of FAST total scores, clinical, and VCT variables grouped by quartiles. The FAST scores were grouped into four clusters: 25th percentile (n = 11), 50th percentile (n = 10), 75th percentile (n = 11), and 100th percentile (n = 10).

Variable	Percentile 25 vs. 100			Percentile 50 vs. 100			Percentile 75 vs. 100		
	B	SE	<i>p</i>	B	SE	<i>p</i>	B	SE	<i>p</i>
(Intercept)	-7.29	6.20	.240	1.91	1.51	.207	.81	1.62	.618
Age	-7.93	4.21	.060	-1.74	1.33	.193	1.31	1.39	.346
Number of total episodes	-8.97	5.80	.122	-.24	.98	.808	.57	.68	.409
HDRS	-3.23	3.01	.284	.06	1.15	.955	-.17	.61	.783
YMRS	-2.05	2.44	.402	1.04	1.08	.336	1.58	.95	.098
TT	2.48	1.96	.206	-.45	1.20	.705	-.35	.08	.774
BR	2.29	2.62	.381	-1.19	1.23	.332	-.17	.02	.877
CR	1.45	1.52	.338	-1.77	1.83	.336	.51	.25	.617
DL	-3.86	2.14	.072	-.76	1.04	.467	-.95	.89	.345
DA	9.87	5.85	.092	-.04	1.19	.970	1.42	1.77	.183
COE	3.99	2.08	.056	1.28	1.07	.232	1.39	2.63	.105
TSE	1.59	1.84	.386	.77	1.08	.477	.12	.02	.882

Note. The final model showed a significant improvement in fit over the intercept-only model. $\chi^2(33) = 68.578$, $p < .001$. Model fit criteria indicated good fit with a log-likelihood of -2 of 47.776. Likelihood ratio tests were highly significant. $\chi^2(33) = 68.578$, $p < .001$. Goodness-of-fit indices showed mixed results: Pearson's $\chi^2 = 90.344$, $df = 90$, $p = .470$, and Deviance $\chi^2 = 47.776$, $df = 90$, $p = 1.000$. These results suggest adequate model fit to the observed data. Pseudo R-squared values indicated a good fit of the model: Cox and Snell $R^2 = .805$, Nagelkerke $R^2 = .858$, and McFadden $R^2 = .589$.

Discusión

Esta tesis doctoral pretende poner de relevancia la importancia del estudio en profundidad del TB durante los periodos de eutimia.

Específicamente, subraya la influencia del funcionamiento sexual y la neurocognición sobre el funcionamiento psicosocial de los pacientes, así como de los condicionantes relacionados con los mismos: tratamiento farmacológico, temperamento afectivo y salud física. Asimismo, explora nuevas formas de evaluación más ecológicas como la realidad virtual, y, por tanto, más representativas del funcionamiento psicosocial real de las personas con TB.

Los trabajos que conforman esta tesis: una revisión sistemática, un estudio transversal, un estudio longitudinal y dos estudios caso-control, ofrecen una visión integradora y representativa del TB durante los periodos de eutimia. Esta diversidad metodológica complementaria permite abordar el estudio del funcionamiento psicosocial desde distintas perspectivas, contribuyendo a una comprensión más robusta y favoreciendo la solidez y aplicabilidad de los hallazgos.

A continuación, se discuten los principales hallazgos de forma resumida en relación con los objetivos planteados.

1 Sobre la influencia del funcionamiento sexual en el TB durante la eutimia

1.1 Disfunción sexual y trastorno bipolar: hallazgos de la revisión sistemática

Los hallazgos de la revisión sistemática proporcionan un panorama integral sobre la disfunción sexual (DS) en personas con TB, incluyendo su prevalencia, dominios afectados, impacto del tratamiento farmacológico y repercusiones sobre la calidad de vida y la relación de pareja. La heterogeneidad en las tasas de prevalencia (30-81.7%) refleja la diversidad metodológica de los estudios incluidos, así como las diferencias en las poblaciones analizadas y en los instrumentos de medición utilizados.

1.1.1 Fortalezas

Uno de los puntos fuertes de esta revisión es la inclusión de una muestra amplia de estudios (n=26) con un total de 7928 pacientes, lo que permite una comprensión más generalizada de la relación entre el TB y la DS, siendo menos restrictiva que otras revisiones sobre función sexual realizadas en pacientes con patología mental (Herder et al., 2023; Kopeykina et al., 2016). Además, la revisión analiza no solo la prevalencia de la DS, sino también sus manifestaciones específicas en distintos dominios de la respuesta sexual (deseo, excitación, orgasmo y satisfacción), así como su relación con el estado afectivo, el género y el tratamiento farmacológico.

A diferencia de otras revisiones que se centran de forma secundaria en los efectos sexuales de psicofármacos concretos como antipsicóticos o estabilizadores del ánimo, los tratamientos

farmacológicos de los pacientes son variados acercándose a tratamientos propios de la práctica clínica habitual (Elnazer et al., 2015).

Los estudios incluidos presentan tamaños muestrales y diseños naturalísticos variados. La extracción de datos presentada en la Tabla 9 muestra de forma minuciosa tratamientos farmacológicos en los grupos de los pacientes y hallazgos principales.

Asimismo, los trabajos incluidos están realizados en una gran cantidad de países extendidos ampliamente por la geografía mundial (India, Irán, Canadá, EE. UU., Italia, Turquía, España, Tunes, Taiwan, Holanda, Francia, Egipto).

Otro aspecto destacable es la consideración de diferentes grupos de comparación, incluyendo controles sanos y pacientes con otros trastornos psiquiátricos como esquizofrenia, lo que permite contextualizar mejor la DS en el TB y diferenciarla de otras patologías psiquiátricas.

El análisis de sesgos muestra una mayor proporción trabajos de calidad intermedia y superior. Hay que destacar, que, en la metodología de evaluación de sesgos seleccionada por los autores, solo los estudios que puntuaron como de buena calidad en cualquiera de las dos herramientas fueron considerados de riesgo bajo. De la misma forma, los artículos que puntuaban bajo en cualquiera de las dos herramientas fueron considerados de riesgo elevado de sesgo.

Finalmente, la revisión resalta el impacto funcional de la DS en la calidad de vida, la adherencia al tratamiento y la dinámica de pareja, aspectos fundamentales para la atención clínica de los pacientes con TB. La identificación de la DS como un factor asociado a ideación suicida subraya la importancia de abordar esta problemática en la práctica clínica.

1.1.2 Limitaciones

A pesar de las fortalezas, la revisión presenta también varias limitaciones. En primer lugar, la heterogeneidad en los diseños de los estudios incluidos (transversales, casos y controles, cohortes) y en los instrumentos utilizados para evaluar la DS dificulta la comparación directa entre los resultados o la síntesis cuantitativa. Algunos estudios utilizaron cuestionarios validados, como el ASEX o el FSFI, mientras que otros emplearon herramientas diseñadas ad hoc, lo que podría afectar la fiabilidad de los hallazgos. Además, la variabilidad de la disfunción sexual puede estar relacionada con varios aspectos intrínsecos a la propia revisión:

- Variabilidad en grupos de comparación: los grupos de comparación también son heterogéneos, siendo en algunas ocasiones controles sanos y en otras pacientes con otras patologías.
- Estado afectivo: aunque en la mayoría de los estudios se especifica que los pacientes están eutímicos y se utilizan herramientas para la verificación de esa eutimia en muchos estudios el estado afectivo no está claro o los pacientes presentan sintomatología afectiva y maniaca.

Esta revisión no incluye otros factores relacionados con disfunción sexual en pacientes con TB como los antecedentes de abuso sexual o la orientación sexual. Además, solo incluye los estudios realizados en pareja que pudiesen medir aspectos sobre el funcionamiento sexual de los pacientes. Una revisión sistemática más amplia sobre la sexualidad en TB podría incluir aspectos relacionados con la hipersexualidad y el funcionamiento de pareja en el TB, aunque este no es un objetivo primario de nuestra revisión.

Por último, la revisión destaca el impacto de la DS en la adherencia al tratamiento y la calidad de vida, pero los estudios incluidos no exploraron de manera detallada estrategias de intervención para mitigar estos efectos. La falta de estudios longitudinales que evalúen la evolución de la DS a lo largo del tiempo y la respuesta a diferentes estrategias terapéuticas representa una limitación importante en la literatura disponible.

1.2 Temperamento afectivo y funcionamiento sexual

El artículo 2 evaluó la influencia de los temperamentos afectivos en la función sexual de pacientes con TB en fase de eutimia. Los resultados mostraron que los rasgos temperamentales hipertímicos tienen un efecto protector sobre la función sexual, mientras que otros tipos de temperamentos afectivos no fueron predictores significativos. La prevalencia de disfunción sexual en la muestra fue consistente con estudios previos, lo que confirma un deterioro en la sexualidad de pacientes con TB eutímico (Elkhiat et al., 2018; Ghormode et al., 2019). Además, la disfunción sexual se correlacionó con una peor calidad de vida física y mental, en línea con investigaciones anteriores (García-Blanco et al., 2020).

Como hallazgos secundarios, el sexo femenino y la edad avanzada se asociaron con peor función sexual en todas las subescalas. Sin embargo, los pacientes con TB tipo II y aquellos en tratamiento con ácido valproico mostraron una mejor preservación de la excitación sexual y una mejor función sexual global.

Los rasgos hipertímicos predijeron una mejor preservación del deseo, la excitación y el orgasmo, lo que podría explicarse por su relación con una mayor confianza, extroversión y

optimismo, factores que previenen la disfunción sexual en la población general (Allen & Walter, 2018). No obstante, no se encontró una contribución significativa de otros temperamentos afectivos. Se esperaba que los temperamentos negativos (depresivo, ciclotímico, ansioso, irritable) afectaran negativamente la función sexual, dado su vínculo con el neuroticismo y menor satisfacción sexual en la población general. La agrupación de estos temperamentos podría haber diluido el impacto individual de cada uno en la función sexual y haber señalado esta asociación.

Respecto a los hallazgos secundarios, la edad avanzada y el sexo femenino fueron predictores de peor función sexual. La disminución de la función sexual con la edad es un fenómeno bien documentado, pero las diferencias entre sexos en TB siguen siendo controvertidas (McCabe et al., 2016b). En este estudio, las mujeres presentaron mayor heterogeneidad en sus puntuaciones de función sexual, lo que podría estar relacionado con la perimenopausia. Además, la calidad de vida física y mental tuvo una mayor correlación con la función sexual en mujeres, sugiriendo que la sexualidad es un determinante clave de la calidad de vida en mujeres con TB (Sørensen et al., 2017b).

El tipo de TB y el tratamiento con ácido valproico se asociaron con una mejor función sexual. Algunos estudios previos han reportado una mayor prevalencia de disfunción sexual en pacientes con TB tipo I en comparación con el tipo II (Mazza et al., 2011b). En cuanto al tratamiento, se ha descrito que el ácido valproico tiene un menor impacto negativo en la sexualidad en comparación con otros estabilizadores del ánimo, aunque los estudios sobre su efecto en la función sexual siguen siendo limitados y han incluido mayormente a hombres (García-Blanco et al., 2020).

Finalmente, ni la polaridad predominante, los síntomas subsindrómicos ni el síndrome metabólico fueron predictores significativos de la función sexual. La ausencia de síntomas afectivos en la muestra y la baja prevalencia de síndrome metabólico podrían explicar estos hallazgos.

1.2.1 Fortalezas

Este es el primer estudio sobre función sexual en pacientes con TB eutímicos que pone en relevancia en un modelo de funcionamiento sexual los temperamentos afectivos junto con otros predictores demográficos y clínicos.

Entre las fortalezas del estudio, la muestra incluyó pacientes eutímicos sin síntomas afectivos subumbrales que pudieran influir en la función sexual. Además, los participantes estaban en tratamiento con estabilizadores del ánimo sin antipsicóticos ni antidepresivos, lo que eliminó posibles factores de confusión. La adherencia al tratamiento se verificó mediante medición periódica de niveles plasmáticos. También se utilizó un instrumento específico por género con alta sensibilidad y especificidad para evaluar todas las fases del ciclo sexual en pacientes con TB. Finalmente, el uso de modelos estadísticos bayesianos permitió identificar los efectos de cada predictor con mayor precisión, evitando sesgos por el tamaño muestral.

1.2.2 Limitaciones

El estudio presenta algunas limitaciones. Primero, el tamaño muestral reducido podría haber afectado la representatividad de los hallazgos en la población con TB, aunque permitió un mejor control de los factores de confusión. Segundo, la ausencia de un grupo control impidió comparar la función sexual en TB con la población general. Tercero, aunque el efecto del

tratamiento se incluyó como covariable, no se evaluó la posible interacción entre el temperamento y el tratamiento. Cuarto, no se consideró la presencia de experiencias traumáticas o trastorno de estrés postraumático, ya que ningún participante reportó antecedentes de trauma. Quinto, no se recolectaron datos sobre orientación sexual, número de hijos o estado menopáusico, variables que podrían haber aportado información adicional sobre las diferencias entre sexos. Finalmente, no se exploró la influencia de la dinámica de pareja en la sexualidad, un aspecto relevante para comprender mejor la función sexual en TB.

1.3 Funcionamiento sexual y otros determinantes biológicos a largo plazo

El estudio longitudinal de tres años exploró los determinantes biológicos del funcionamiento psicosocial en pacientes con TB eutímicos. No se encontraron cambios significativos en el funcionamiento global de los participantes a lo largo del seguimiento. Sin embargo, el análisis de clústeres reveló dos grupos con diferente evolución funcional, donde aquellos con peor funcionamiento a los tres años (T3) presentaban mayor edad, un número superior de episodios afectivos previos, mayor índice de masa corporal (IMC) y disfunción sexual en la evaluación basal (T0). Además, el modelo de regresión mixto determinó que un IMC elevado, peor funcionamiento sexual y mayor gravedad del insomnio en T0 se asociaban con un peor funcionamiento psicosocial en T3. Finalmente, la aparición de episodios maníacos o hipomaníacos durante el seguimiento se vinculó con un deterioro funcional.

Los resultados son congruentes con trabajos previos longitudinales en TB (Birmaher et al., 2014; Khafif et al., 2021; Mignogna & Goes, 2024), sin embargo, la ausencia de un deterioro funcional significativo a lo largo del tiempo podría estar relacionada con la estabilidad clínica

de la muestra, compuesta por pacientes eutímicos con seguimiento regular en unidades especializadas, lo que se sabe también contribuye a un mejor mantenimiento del funcionamiento psicosocial (Sanchez-Moreno et al., 2018).

Nuestros hallazgos subrayan el impacto de los factores biológicos en la evolución funcional de pacientes con trastorno bipolar eutímicos. La relación entre el IMC y un peor funcionamiento psicosocial coincide con estudios previos que sugieren que la obesidad se asocia también, con mayor número de enfermedades físicas y peor calidad de vida en este trastorno, así como con un peor rendimiento neurocognitivo (Chen et al., 2021; Dalkner et al., 2021; McElroy et al., 2016) . Asimismo, la disfunción sexual podría estar reflejando un impacto de los efectos secundarios de la medicación, el temperamento, o de alteraciones hormonales, lo que podría contribuir a un menor bienestar general y menor desempeño social y laboral (Lagha et al., 2024). En cuanto al insomnio, su asociación con un peor funcionamiento es consistente con la evidencia que indica que los trastornos del sueño afectan la regulación emocional y funcionamiento en esta población (De la Fuente-Tomás et al., 2018).

El hallazgo de que los episodios maníacos o hipomaníacos predicen un deterioro funcional en el seguimiento refuerza la hipótesis de que el número de episodios tiene un impacto acumulativo en el funcionamiento psicosocial (de la Fuente-Tomas et al., 2019; Magalhaes et al., 2012). Los episodios maníacos se asocian con cambios significativos mayores en el funcionamiento, en ocasiones la inversión de grandes cantidades de dinero, la impulsividad en las relaciones sexuales y la necesidad de ingreso suponen un mayor deterioro en las relaciones sociales o laborales que los episodios depresivos (Lomastro et al., 2021). No obstante, es importante señalar que el número de episodios depresivos durante el seguimiento

no se asoció con cambios funcionales significativos, lo que podría estar relacionado con la menor frecuencia de episodios depresivos en la muestra en congruencia con una muestra predominante de TB tipo I.

1.3.1 Fortalezas

Entre las fortalezas del estudio destaca el diseño multicéntrico y la rigurosa selección de la muestra, asegurando que los participantes estuvieran en eutimia en ambas evaluaciones. Además, el uso de modelos estadísticos mixtos permitió analizar de manera más robusta la influencia de las variables biológicas sobre la evolución funcional a largo plazo.

1.3.2 Limitaciones

Este estudio presenta diversas limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral es relativamente reducido, lo que podría limitar la generalización de los hallazgos. En segundo lugar, aunque se incluyeron múltiples variables biológicas y clínicas, otros factores como el la situación laboral, el apoyo social o la neurocognición podrían influir en el funcionamiento psicosocial y no fueron considerados en el análisis. Tampoco pudo incluirse el temperamento afectivo, ya que no estaba recogido en una gran parte de sujetos de la muestra. Además, si bien se utilizó un diseño longitudinal, la evaluación funcional se realizó solo en dos momentos temporales, lo que limita la capacidad para captar fluctuaciones funcionales intermedias.

1.4 Funcionamiento sexual y trastorno bipolar: implicaciones futuras

Los resultados de esta tesis doctoral ponen de manifiesto la elevada prevalencia de DS en pacientes en TB incluso en fases de eutimia, así como su impacto negativo en la calidad de vida, la adherencia al tratamiento y las relaciones interpersonales. Estos hallazgos respaldan la necesidad de incorporar de manera sistemática la evaluación de la función sexual en la práctica clínica habitual, tanto en mujeres como en hombres, reconociendo que las pacientes mujeres con TB pueden presentar una mayor vulnerabilidad y menor demanda espontánea de atención en este ámbito.

Asimismo, se identificó que los rasgos hipertímicos se asocian con un mejor funcionamiento sexual a lo largo del ciclo sexual, lo cual podría contribuir a explicar la variabilidad en la respuesta sexual observada en la literatura. Este hallazgo sugiere que en pacientes con rasgos temperamentales distintos al hipertímicos, especialmente aquellos con temperamentos distímico, ansioso o ciclotímico—, la atención clínica debería priorizar la exploración y el abordaje de posibles disfunciones sexuales con el objetivo de preservar la calidad de vida y mejorar la adherencia terapéutica.

De igual modo, se evidenció que factores biológicos como la obesidad, el insomnio y la propia disfunción sexual actúan como predictores de deterioro funcional a largo plazo, incluso en pacientes clínicamente estables. La aparición de episodios afectivos durante el seguimiento, particularmente los maníacos o hipomaníacos, también se asoció con un empeoramiento del funcionamiento psicosocial. Estos resultados refuerzan la necesidad de un enfoque clínico multidimensional e integrador, que contemple tanto la prevención de

recaídas como la intervención sobre los determinantes biológicos frecuentemente infravalorados en la atención clínica.

Finalmente, se subraya la importancia de desarrollar futuras líneas de investigación centradas en intervenciones específicas para la disfunción sexual, que consideren variables moduladoras como el temperamento afectivo y el sexo. Del mismo modo, sería pertinente replicar estos hallazgos en muestras más amplias y diversas, incluyendo un seguimiento longitudinal con evaluaciones intermedias que permitan una comprensión más precisa de la evolución funcional en el TB.

2 Sobre la influencia del funcionamiento cognitivo en el TB durante la eutimia

2.1 Benzodiazepinas y funcionamiento cognitivo

El artículo 2 pone de manifiesto que los pacientes con TB presentan déficits cognitivos durante la eutimia. En concreto, la memoria visual a corto plazo, algunos dominios de la atención y las funciones ejecutivas relacionadas con la memoria de trabajo están afectadas en pacientes eutímicos con respecto a los controles sanos. Esto es congruente con un deterioro cognitivo fronto-temporal y fronto-límbico (Bora, 2015; Bourne et al., 2013). Además, aquellos que tomaban BZDs mostraron un mayor deterioro en el funcionamiento frontal y el pensamiento abstracto. No obstante, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en la memoria diferida, la función visuoespacial o la memoria de trabajo, como sí han encontrado otros estudios en usuarios de BZDs a largo plazo (Federico et al., 2017; Martino et al., 2008). Asimismo, los participantes con dosis más altas de BZDs

mostraron un peor desempeño en memoria auditiva e interferencia, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los grupos. Sin embargo, la tolerancia a largo plazo en los pacientes y las bajas dosis prescritas pudo minimizar las diferencias de sus efectos sobre la atención.

Los mecanismos biológicos subyacentes a estos efectos pueden estar relacionados con la modulación de los receptores GABA-A, que afectan la memoria y la neuroplasticidad (K. R. Tan et al., 2011). Algunos estudios han sugerido una relación entre el uso prolongado de BZDs y el riesgo de demencia, aunque los resultados son inconsistentes (Pariente et al., 2016). Además, el uso de BZDs en TB se debe, en gran medida, a su indicación para tratar la ansiedad y los trastornos del sueño, los cuales también afectan la función cognitiva (Bradley et al., 2020; Kauer-Sant'Anna et al., 2009). La retirada de BZDs podría mejorar el rendimiento cognitivo, pero conlleva el riesgo de empeoramiento transitorio de los síntomas o recaídas afectivas, lo que plantea un desafío terapéutico.

2.1.1 Fortalezas

Según el conocimiento de los autores, este es el primer estudio que aborda y destaca los efectos cognitivos a largo plazo de la prescripción concomitante de BZDs en el trastorno bipolar.

El principal punto fuerte del estudio es la selección de una muestra eutímica a largo plazo con tratamiento farmacológico estable, lo que permite un análisis más preciso de los efectos de las BZDs en la cognición. Además, se realizó una evaluación clínica y neuropsicológica sistemática, y se controlaron variables como edad, síntomas residuales, episodios depresivos

previos y uso de antipsicóticos. Esto minimiza posibles sesgos y permite concluir que las BZDs pueden contribuir a un peor desempeño neurocognitivo, más allá de la polifarmacia.

2.1.2 Limitaciones

El estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, su diseño transversal impide establecer causalidad entre el uso de BZDs y el deterioro neurocognitivo; se necesitarían estudios prospectivos para evaluar los cambios cognitivos a lo largo del tiempo. En segundo lugar, aunque se ajustaron variables como el efecto neuroprotector del litio, las BZDs pueden tener un impacto mayor en dosis más altas, como muestran algunos estudios en personas que abusan de BZD. En tercer lugar, la ansiedad podría ser un factor de confusión, aunque no se observaron diferencias significativas en la sintomatología entre grupos. Finalmente, la ausencia de prescripciones psiquiátricas en el grupo control podría exagerar el efecto del tratamiento farmacológico en los grupos con TB, lo que sugiere que los resultados deben interpretarse con cautela.

2.2 Funcionamiento ejecutivo y nuevas formas de evaluación: realidad virtual

Los resultados del artículo 3 indican que la tarea de realidad virtual VCT evalúa eficazmente las funciones ejecutivas en pacientes con TB en fase eutímica, de manera similar a las tareas validadas. Además, en comparación con los controles sanos, la VCT identificó déficits ejecutivos en pacientes con TB que no fueron detectables con el CST. Además, el rendimiento cognitivo en la VCT se asoció con el funcionamiento psicosocial medido con la escala FAST. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que aborda la importancia de

evaluar las funciones ejecutivas en pacientes eutímicos con TB mediante una aplicación de realidad virtual inmersiva.

Los pacientes con TB mostraron déficits en atención sostenida, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo e interferencia, en línea con estudios previos (Cardenas et al., 2016; King et al., 2019). Sin embargo, la VCT también evidenció alteraciones en la flexibilidad cognitiva, planificación y resolución de problemas. La edad influyó en el rendimiento ejecutivo en ambas evaluaciones, lo que concuerda con la evidencia sobre el deterioro cognitivo relacionado con la edad en TB (Jones et al., 2022; Tan et al., 2022). No se encontraron efectos significativos del sexo, nivel educativo o tipo de medicación en el desempeño.

Como se hipotetizó, tres variables de la VCT (Dressing Accuracy, Cooking Order Efficiency y Table Setting Efficiency) predijeron el funcionamiento psicosocial, lo que resalta la sensibilidad de esta herramienta para evaluar desafíos cognitivos en la vida real. En cambio, las variables del CST no fueron predictoras del funcionamiento en nuestra muestra. La capacidad de las evaluaciones basadas en realidad virtual para capturar la integración de procesos cognitivos en un contexto funcional puede explicar esta diferencia.

2.2.1 *Fortalezas*

Una de las principales fortalezas del estudio es la inclusión de una muestra de pacientes eutímicos a largo plazo, con tratamiento farmacológico estable y una evaluación clínica y neuropsicológica sistemática. Además, la aplicación virtual utilizada tiene un alto nivel de validez ecológica, al simular una actividad cotidiana como la cocina, que implica múltiples funciones cognitivas. También se controlaron variables como edad, educación y sexo, lo que

permite aislar el impacto del TB en la función ejecutiva. Finalmente, la metodología sigue las recomendaciones internacionales para la evaluación cognitiva en TB.

2.2.2 Limitaciones

Entre las limitaciones, se destaca que los pacientes fueron reclutados de una unidad especializada en TB, lo que podría reducir la generalización de los hallazgos a toda la población con TB. Además, aunque el tratamiento farmacológico fue estable, la ausencia de medicación en el grupo control podría haber influido en las diferencias de rendimiento ejecutivo. Otra limitación es la falta de una evaluación directa en entornos reales, lo que, aunque más precisa, presenta dificultades logísticas y económicas. Finalmente, aunque la VCT ha sido validada en otras poblaciones, sería necesario un estudio longitudinal para confirmar su validez predictiva en pacientes con TB.

2.3 Funcionamiento cognitivo y trastorno bipolar: implicaciones futuras

Los hallazgos obtenidos en esta tesis doctoral respaldan la evidencia previa sobre el deterioro cognitivo presente en pacientes con trastorno bipolar (TB) durante la eutimia, y sugieren que el uso de benzodiazepinas (BZD) puede agravar estos déficits. Desde una perspectiva clínica, estos resultados refuerzan la recomendación de limitar su prescripción a situaciones puntuales con dosis bajas y por periodos de tiempo reducidos. En consecuencia, se plantea la necesidad de implementar estrategias terapéuticas alternativas basadas en la evidencia como la terapia cognitivo-conductual, el entrenamiento en mindfulness, técnicas de relajación o intervenciones cronoterapéuticas, así como optimizar el ajuste farmacológico, especialmente

en lo que respecta a estabilizadores del estado de ánimo. Estos hallazgos coinciden con estudios previos que relacionan el uso prolongado de BZD con una evolución clínica menos favorable, subrayando la necesidad de prudencia en su uso, particularmente en contextos de mantenimiento a largo plazo.

Por otra parte, la aplicación de realidad virtual VCT demostró ser capaz de detectar alteraciones en el funcionamiento ejecutivo cotidiano en pacientes eutímicos con TB, revelando déficits que no se identificaron mediante tareas convencionales de papel y lápiz. Además, el rendimiento en las tareas más complejas de la VCT mostró una asociación significativa con el funcionamiento psicosocial global, a diferencia de las pruebas tradicionales. Estas observaciones tienen implicaciones clínicas relevantes, ya que sugieren que la realidad virtual puede constituir una herramienta innovadora y más ecológicamente válida para la evaluación funcional, permitiendo una observación más precisa del comportamiento en contextos similares a la vida real. En este sentido, futuras investigaciones longitudinales podrían centrarse en determinar el valor predictivo de la VCT y explorar su potencial como herramienta de intervención para mejorar el rendimiento ejecutivo en personas con TB.

Conclusions

The key findings of this research are as follows:

- The systematic review reveals a high prevalence of sexual dysfunction in patients with BD, negatively affecting quality of life, treatment adherence, and relationship satisfaction. Despite some methodological limitations in the reviewed studies, these findings underscore the need to incorporate systematic sexual function assessments into clinical practice and to develop management strategies that minimize medication-related side effects.
- A novel finding of this research is the influence of temperament on sexual function. Hyperthymic traits are associated with better sexual function across all phases of the cycle, helping to explain the heterogeneity reported in previous studies on the impact of various therapeutic strategies on sexuality.
- Regarding the longitudinal evaluation of determinants of functioning, the importance of biological factors—such as obesity, insomnia, and sexual dysfunction—becomes evident. These factors are associated with poorer long-term functioning in euthymic BD patients. Furthermore, the occurrence of manic or hypomanic episodes during clinical follow-up is linked to a deterioration in psychosocial functioning. This emphasizes the need for a comprehensive approach that includes attention to the prodromes of such affective episodes and these biological determinants.
- Concerning cognitive impairment, the findings confirm previous studies showing that even in a euthymic state, BD patients exhibit cognitive deficits. The use of BZD exacerbates this impairment. Therefore, it is recommended that BZD prescriptions be limited to occasional use, at low doses, and for short durations.

- Finally, the Virtual Cooking Task (VCT) is introduced as an innovative tool for assessing complex executive functions in euthymic BD patients. The VCT can detect real-world executive dysfunctions, and performance on the most complicated tasks is significantly associated with overall psychosocial functioning. This methodology offers notable advantages over standard assessment, providing a more accurate observation of behavior in real-life-like contexts, reducing variability and evaluation time. Future research should explore its predictive validity and its potential to contribute to interventions aimed at improving executive function.

In summary, these findings provide robust evidence of the complexity of psychosocial functioning in bipolar disorder and the need for personalized and comprehensive therapeutic approaches. Integrating psychosocial, biological, and cognitive factors is essential to improve patients' quality of life, establishing a valuable foundation for the development of more effective, individually tailored intervention strategies.

Conclusiones

Las conclusiones más destacadas de esta investigación son las siguientes:

- La revisión sistemática evidencia una alta prevalencia de disfunción sexual en pacientes con TB, que repercute negativamente en la calidad de vida, la adherencia al tratamiento y la satisfacción en las relaciones de pareja. Los hallazgos resaltan la necesidad de incorporar evaluaciones sistemáticas de la función sexual en la práctica clínica y de desarrollar estrategias de manejo que minimicen los efectos adversos de la medicación.
- El temperamento afectivo influye en la función sexual de los pacientes con TB. Los rasgos temperamentales hipertímicos se asocian con una mejor función sexual en todas las fases del ciclo, contribuyendo a explicar la heterogeneidad reportada en estudios previos sobre el impacto de diversas estrategias terapéuticas en la sexualidad en el TB.
- Determinantes biológicos como la obesidad, el insomnio y la propia disfunción sexual, constituyen predictores longitudinales de deterioro funcional en fase de eutimia. Además, la aparición de episodios maníacos o hipomaníacos durante el tiempo de seguimiento se asocia con un mayor impacto en funcionamiento psicosocial. Estos hallazgos enfatizan la necesidad de un abordaje integral que incluya la atención a los pródromos de este tipo de episodios afectivos y la de estos determinantes biológicos.
- En relación con la neurocognición, los hallazgos confirman que los pacientes con TB presentan déficits cognitivos durante la eutimia que interfieren en el funcionamiento psicosocial. Este deterioro se ve agravado por el uso crónico de benzodiazepinas

(BZDs), por lo que se recomienda limitar su prescripción a situaciones puntuales en dosis bajas y por períodos cortos.

- Por último, se presenta la Virtual Cooking Task (VCT) demuestra su validez ecológica en la evaluación de funciones ejecutivas complejas, como la planificación y la resolución de problemas que están íntimamente ligadas con el funcionamiento psicosocial global en el TB. Esta metodología ofrece ventajas frente a las evaluaciones neurocognitivas estándar, ya que permite una observación del comportamiento en contextos similares a la vida real, reduciendo la variabilidad y el tiempo de evaluación. Se sugiere que futuras investigaciones exploren su validez predictiva y su potencial para contribuir a intervenciones terapéuticas para el entrenamiento y tratamiento de la función ejecutiva.

En conjunto, estos hallazgos aportan evidencia sólida sobre la complejidad del funcionamiento psicosocial en el trastorno bipolar y la necesidad de enfoques terapéuticos personalizados e integrales. La integración de factores psicosociales, biológicos y cognitivos resulta esencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes, estableciendo una base valiosa para el desarrollo de estrategias de intervención más efectivas y adaptadas a las necesidades individuales.

Anexos

ANEXO I: Prueba Breve de Evaluación del Funcionamiento (FAST)

¿Cuál es el grado de dificultad del paciente en relación con los siguientes aspectos?
Interroga al paciente respecto a las áreas de funcionamiento que se especifican a continuación, utilizando la siguiente escala:
0: Ninguna, 1: Poca, 2: Bastante o 3: Mucha.

Señale con un círculo el valor que corresponda:

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

ANEXO II: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Auto-questionnaire validado en español (TEMPS-A)

Marque la **V** (Verdadero) en aquellas frases que sean aplicables a usted durante **la mayor parte de su vida**

Marque la **F** (Falso) para el resto de frases que no sean aplicables a usted **la mayor parte de su vida**

1. Soy una persona triste, infeliz.	V	F
2. La gente me dice que soy incapaz de ver el lado bueno de las cosas.	V	F
3. He sufrido mucho en la vida.	V	F
4. Pienso que a menudo las cosas salen mal/peor.	V	F
5. Abandono fácilmente.	V	F
6. Desde siempre me he sentido un fracasado.	V	F
7. Siempre me he sentido culpable por cosas que los demás consideran poco importantes.	V	F
8. No tengo tanta energía como otras personas.	V	F
9. Soy la clase de persona a quien no le gustan demasiado los cambios.	V	F
10. Cuando estoy en un grupo prefiero escuchar a los demás.	V	F
11. A menudo cedo ante los demás.	V	F
12. Me siento muy inseguro al conocer gente nueva.	V	F
13. Me siento fácilmente herido por las críticas o el rechazo.	V	F
14. Soy el tipo de persona con la que siempre se puede contar.	V	F
15. Pongo las necesidades de los demás por encima de las mías.	V	F
16. Soy una persona muy trabajadora.	V	F
17. Preferiría trabajar para otra persona que ser el jefe.	V	F
18. Es natural en mí ser pulcro y organizado.	V	F
19. Soy el tipo de persona que duda de todo.	V	F
20. Mi deseo sexual ha sido siempre bajo.	V	F
21. Normalmente necesito dormir más de nueve horas.	V	F
22. A menudo me siento cansado sin motivo.	V	F
23. Tengo cambios repentinos de humor y energía.	V	F
24. Mi ánimo y energía son altos o bajos raramente normales.	V	F
25. Mi habilidad para pensar varía mucho, pasando de aguda a torpe sin ningún motivo aparente.	V	F
26. Puedo pasar de que alguien me guste mucho a perder totalmente el interés en esa persona.	V	F
27. A menudo exploto con la gente y luego me siento culpable.	V	F
28. A menudo empiezo cosas perdiendo el interés antes de acabarlas.	V	F
29. Mi estado de ánimo cambia a menudo sin ningún motivo.	V	F
30. Paso constantemente de ser vital a ser inactivo.	V	F
31. A veces me voy a la cama triste , pero me levanto por la mañana sintiéndome fantástico.	V	F
32. A veces me voy a la cama sintiéndome fenomenal y me levanto por la mañana sintiéndome que no vale la pena vivir.	V	F
33. Me dicen que a menudo me pongo pesimista y que olvido los tiempos felices del pasado.	V	F
34. Paso de tener mucha confianza en mí mismo a sentirme inseguro.	V	F
35. Paso de ser abierto a ser retraído con los demás.	V	F
36. Siento todas las emociones intensamente.	V	F
37. Mi necesidad de dormir cambia mucho, pasando de necesitar unas pocas horas de sueño a más de 9 horas.	V	F
38. La manera en que veo las cosas es intensa, pero otras veces apagada (anodina).	V	F
39. Soy el tipo de persona que puede estar triste y contento a la vez.	V	F
40. Muy a menudo sueño despierto cosas que otras personas consideran imposibles de conseguir.	V	F
41. A menudo tengo un fuerte impulso por hacer cosas escandalosas.	V	F
42. Soy el tipo de persona que se enamora y desenamora fácilmente.	V	F

43. Mi estado de ánimo es generalmente optimista y alegre.	V	F
44. La vida es una fiesta que disfruto al máximo.	V	F
45. Me gusta contar chistes, la gente me dice que soy divertido.	V	F
46. Soy el tipo de persona que cree que finalmente todo saldrá bien.	V	F
47. Tengo gran confianza en mí mismo.	V	F
48. A menudo tengo grandes ideas.	V	F
49. Estoy siempre de acá para allá.	V	F
50. Puedo hacer muchas cosas sin cansarme.	V	F
51. Tengo un don para el habla, convenzo o inspiro a los demás.	V	F
52. Me gusta emprender nuevos proyectos, aunque sean arriesgados.	V	F
53. Una vez decido hacer algo nada puede detenerme.	V	F
54. Me siento totalmente cómodo incluso estando con personas que apenas conozco.	V	F
55. Me encanta estar con mucha gente.	V	F
56. La gente me dice que a menudo meto la nariz en los asuntos de los demás.	V	F
57. La gente me considera una persona generosa, que gasta mucho dinero en los demás.	V	F
58. Tengo habilidades y conocimientos en muchas áreas.	V	F
59. Siento que tengo el derecho y el privilegio de hacer lo que quiera.	V	F
60. Soy el tipo de persona a quien le gusta ser el jefe.	V	F
61. Cuando no estoy de acuerdo con alguien puedo meterme en una discusión acalorada.	V	F
62. Mi deseo sexual es siempre alto.	V	F
63. Normalmente puedo pasar con menos de 6 horas de sueño.	V	F
64. Soy una persona malhumorada (irritable).	V	F
65. Soy una persona insatisfecha por naturaleza.	V	F
66. Me quejo mucho.	V	F
67. Soy muy crítico con los demás.	V	F
68. A menudo me siento en el límite.	V	F
69. A menudo me siento muy nervioso.	V	F
70. Me siento impulsado por una inquietud desagradable que no comprendo.	V	F
71. A menudo me enfado tanto que lo destrozaría todo.	V	F
72. Cuando estoy de mal humor podría enzarzarme en una pelea.	V	F
73. La gente me dice que exploto por nada.	V	F
74. Cuando me enfado contesto mal.	V	F
75. Me gusta tomar el pelo a la gente, incluso a la que apenas conozco.	V	F
76. Mi humor corrosivo me ha metido en problemas.	V	F
78. Soy tan celoso de mi pareja que no puedo soportarlo.	V	F
79. La gente dice que digo muchos tacos.	V	F
80. Me han dicho que me pongo violento con solo unas copas.	V	F
81. Soy una persona muy escéptica.	V	F
82. Podría ser un revolucionario.	V	F
83. Mi deseo sexual es a menudo tan intenso que llega a ser desagradable.	V	F
84. (Mujeres solo): Tengo ataques incontrolables de ira antes de la menstruación.	V	F
85. Que yo recuerde siempre he sido una persona aprensiva.	V	F
86. Me preocupo siempre por una cosa u otra.	V	F
87. Me siguen preocupando casa cotidianas que los demás consideran poco importantes.	V	F
88. No puedo hacer nada para dejar de preocuparme.	V	F
89. Mucha gente me ha dicho que no me preocupe tanto.	V	F
90. Cuando estoy estresada, a menudo mi mente se queda en blanco.	V	F
91. Soy incapaz de relajarme.	V	F
92. A menudo me siento muy inquieto por dentro.	V	F

93. Cuando estoy estresado, a menudo me tiemblan las manos.	V	F
94. A menudo tengo molestias en el estómago.	V	F
95. Cuando estoy nervioso, puedo tener diarrea.	V	F
96. Cuando estoy nervioso a menudo tengo náuseas.	V	F
97. Cuando estoy nervioso, tengo que ir con frecuencia al baño.	V	F
98. Cuando alguien tarda en volver a casa temo que haya tenido un accidente.	V	F
99. A menudo temo que alguien de mi familia contraiga una enfermedad grave.	V	F
100. Siempre estoy pensando que alguien pueda darme malas noticias sobre un miembro de mi familia.	V	F
101. Mi sueño no es descansado.	V	F
102. Frecuentemente tengo dificultades para dormir.	V	F
103. Soy, por naturaleza una persona muy cautelosa.	V	F
104. A menudo me despierto por la noche asustado pensando si hay ladrones en casa.	V	F
105. Cuando estoy estresado, fácilmente sufro dolores de cabeza.	V	F
106. Cuando estoy estresado siento una sensación desagradable en el pecho.	V	F
107. Soy una persona insegura.	V	F
108. Incluso pequeños cambios en la rutina me estresan mucho.	V	F
109. Cuando conduzco, incluso aunque no he hecho nada incorrecto, tengo miedo de que la policía pueda pararme.	V	F
110. Los ruidos inesperados me sobresaltan fácilmente.	V	F

ANEXO III: The Changes in Sexual Functioning Short Form validado al español (CSFQ-14)

Versión mujeres

-
- | | |
|--|--|
| <p>1. Comparado con la vez más placentera de su vida, ¿cuánto disfrute o placer en su vida sexual experimenta ahora?</p> <p>1 Ningún disfrute o placer
2 Poco disfrute o placer
3 Algo de disfrute o placer
4 Mucho disfrute o placer
5 Muchísimo disfrute o placer</p> | <p>8. ¿Se excita fácilmente?</p> <p>1 Nunca
2 Rara vez (la minoría de las veces)
3 A veces (la mitad de las veces)
4 A menudo (la mayoría de las veces)
5 Siempre</p> |
| <p>2. ¿Con qué frecuencia mantiene actividad sexual (coito, masturbación) actualmente?</p> <p>1 Nunca
2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
4 A menudo (2 veces/semana o más)
5 Diariamente</p> | <p>9. ¿Tiene lubricación vaginal adecuada durante la actividad sexual?</p> <p>1 Nunca
2 Rara vez (la minoría de las veces)
3 A veces (la mitad de las veces)
4 A menudo (la mayoría de las veces)
5 Siempre</p> |
| <p>3. ¿Con qué frecuencia desea mantener actividad sexual?</p> <p>1 Nunca
2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
4 A menudo (2 veces/semana o más)
5 Diariamente</p> | <p>10. ¿Con qué frecuencia llega a la excitación y luego pierde el interés?</p> <p>1 Nunca
2 Rara vez (la minoría de las veces)
3 A veces (la mitad de las veces)
4 A menudo (la mayoría de las veces)
5 Siempre</p> |
| <p>4. ¿Con qué frecuencia se entretiene con pensamientos sexuales (pensando en hacer el amor, fantasías sexuales) ahora?</p> <p>1 Nunca
2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
4 A menudo (2 veces/semana o más)
5 Diariamente</p> | <p>11. ¿Con qué frecuencia tiene un orgasmo?</p> <p>1 Nunca
2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
4 A menudo (2 veces/semana o más)
5 Diariamente</p> |
| <p>5. ¿Disfruta con libros, películas, música o arte con contenido sexual?</p> <p>1 Nunca
2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
4 A menudo (2 veces/semana o más)
5 Diariamente</p> | <p>12. ¿Es capaz de alcanzar un orgasmo cuando quiere?</p> <p>1 Nunca
2 Rara vez (la minoría de las veces)
3 A veces (la mitad de las veces)
4 A menudo (la mayoría de las veces)
5 Siempre</p> |
| <p>6. ¿Cuánto placer o disfrute obtiene de pensar y fantasear acerca del sexo?</p> <p>Ningún disfrute o placer
Poco disfrute o placer
Algo de disfrute o placer
Mucho disfrute o placer
Muchísimo disfrute o placer</p> | <p>13. ¿Cuánto placer o disfrute obtiene en sus orgasmos?</p> <p>1 Nunca
2 Rara vez (la minoría de las veces)
3 A veces (la mitad de las veces)
4 A menudo (la mayoría de las veces)
5 Siempre</p> |
| <p>7. ¿Con qué frecuencia se encuentra excitada sexualmente?</p> <p>1 Nunca
2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
4 A menudo (2 veces/semana o más)
5 Diariamente</p> | <p>14. ¿Con qué frecuencia tiene orgasmo doloroso?</p> <p>1 Nunca
2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
4 A menudo (2 veces/semana o más)
5 Diariamente</p> |
-

Versión hombres

1. Comparado con la vez más placentera de su vida, ¿cuánto disfrute o placer en su vida sexual experimenta ahora?
 - 1 Ningún disfrute o placer
 - 2 Poco disfrute o placer
 - 3 Algo de disfrute o placer
 - 4 Mucho disfrute o placer
 - 5 Muchísimo disfrute o placer
 2. ¿Con qué frecuencia mantiene actividad sexual (coito, masturbación) actualmente?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 3. ¿Con qué frecuencia desea mantener actividad sexual?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 4. ¿Con qué frecuencia se entretiene con pensamientos sexuales (pensando en hacer el amor, fantasías sexuales) ahora?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 5. ¿Disfruta con libros, películas, música o arte con contenido sexual?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 6. ¿Cuánto placer o disfrute obtiene de pensar y fantasear acerca del sexo?
 - 1 Ningún disfrute o placer
 - 2 Poco disfrute o placer
 - 3 Algo de disfrute o placer
 - 4 Mucho disfrute o placer
 - 5 Muchísimo disfrute o placer
 7. ¿Con qué frecuencia tiene una erección?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 8. ¿Alcanza una erección fácilmente?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (la minoría de las veces)
 - 3 A veces (la mitad de las veces)
 - 4 A menudo (la mayoría de las veces)
 - 5 Siempre
 9. ¿Es capaz de mantener una erección?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (la minoría de las veces)
 - 3 A veces (la mitad de las veces)
 - 4 A menudo (la mayoría de las veces)
 - 5 Siempre
 10. ¿Con qué frecuencia experimenta erecciones dolorosas y prolongadas?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (la minoría de las veces)
 - 3 A veces (la mitad de las veces)
 - 4 A menudo (la mayoría de las veces)
 - 5 Siempre
 11. ¿Con qué frecuencia tiene una eyaculación?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 12. ¿Es capaz de eyacular cuando quiere?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (la minoría de las veces)
 - 3 A veces (la mitad de las veces)
 - 4 A menudo (la mayoría de las veces)
 - 5 Siempre
 13. ¿Cuánto placer o disfrute obtiene en sus orgasmos?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (la minoría de las veces)
 - 3 A veces (la mitad de las veces)
 - 4 A menudo (la mayoría de las veces)
 - 5 Siempre
 14. ¿Con qué frecuencia tiene orgasmo doloroso?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
-

ANEXO IV: The Oviedo Sleep Questionnaire en español (OSQ)

Durante el último mes					
COS-1. ¿Cómo de satisfecho ha estado con su sueño?					
1	Muy insatisfecho	2	Bastante insatisfecho	3	Insatisfecho
4	Término medio	5	Satisfecho	6	Bastante satisfecho
7	Muy satisfecho				
COS-2. ¿Cuántos días a la semana ha tenido dificultades para ...					
		<i>Ninguno</i>	<i>1-2 días</i>	<i>3 días</i>	<i>4-5 días</i>
		<i>6-7 días</i>			
	COS-21. Conciliar el sueño	1	2	3	4
	COS-22. Permanecer dormido	1	2	3	4
	COS-23. Lograr un sueño reparador	1	2	3	4
	COS-24. Despertar a la hora habitual	1	2	3	4
	COS-25. Excesiva somnolencia	1	2	3	4
					5
COS-3. ¿Cuánto tiempo ha tardado en dormirse, una vez que lo intentaba?					
1	0-15 minutos	2	16-30 minutos	3	31-45 minutos
4	46-60 minutos	5	más de 60 minutos		
COS-4. ¿Cuántas veces se ha despertado por la noche?					
1	Ninguna vez	2	1 vez	3	2 veces
4	3 veces	5	más de 3 veces		
Si normalmente se despertó, usted piensa que se debe a...					
	Dolor	Necesidad de orinar	Ruido		
Otros. Especificar: _____					
COS-5. ¿Ha notado que se despertaba antes de lo habitual? En caso afirmativo, ¿cuánto tiempo antes?					
1	Se ha despertado como siempre	2	media hora antes		
3	1 hora antes	4	entre 1 y 2 horas antes		
5	más de 2 horas antes				
COS-6. Eficiencia del sueño (horas dormidas/horas en cama)					
Por término medio, ¿cuántas horas ha dormido cada noche? _____					
¿Cuántas horas ha permanecido habitualmente en la cama? _____					
1	91-100 %	2	81-90 %	3	71-80 %
4	61-70 %	5	60% o menos		
COS-7. ¿Cuántos días a la semana ha estado preocupado/a o ha notado cansancio o disminución en su funcionamiento sociolaboral por no haber dormido bien la noche anterior?					
1	Ningún día	2	1-2 días	3	3 días
4	4-5 días	5	6-7 días		
COS-8. ¿Cuántos días a la semana se ha sentido demasiado somnoliento/a, llegando a dormirse durante el día o durmiendo más de lo habitual por la noche?					
1	Ningún día	2	1-2 días	3	3 días
4	4-5 días	5	6-7 días		
COS-9. Si se ha sentido con demasiado sueño durante el día o ha tenido períodos de sueño diurno, ¿cuántos días a la semana ha estado preocupado/a o ha notado disminución en su funcionamiento sociolaboral por ese motivo?					
1	Ningún día	2	1-2 días	3	3 días
4	4-5 días	5	6-7 días		
COS-10. ¿Cuántos días a la semana ha tenido (o le han dicho que ha tenido)...					
		<i>Ninguno</i>	<i>1-2 días</i>	<i>3 días</i>	<i>4-5 días</i>
		<i>6-7 días</i>			
	COS-101. Ronquidos	1	2	3	4
	COS-102. Ronquidos con ahogo	1	2	3	4
	COS-103. Movimientos de las piernas	1	2	3	4
	COS-104. Pesadillas	1	2	3	4
	COS-105. Otros	1	2	3	4
					5
COS-11. ¿Cuántos días a la semana ha tomado fármacos o utilizado cualquier otro remedio (infusiones, aparatos, etc.), prescrito o no, para ayudarse a dormir?					
1	Ningún día	2	1-2 días	3	3 días
4	4-5 días	5	6-7 días		
Si ha utilizado alguna ayuda para dormir (pastillas, hierbas, aparatos, etc.), describir: _____					

Bibliografía

- Ahmadzadeh, G., & Shahin, A. (2015). Sexual dysfunctions in the patients hospitalized in psychiatric wards compared to other specialized wards in Isfahan, Iran, in 2012. *Advanced Biomedical Research, 4*, 225. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.166648>
- Akiskal, H. S. (2004). The bipolar spectrum in psychiatric and general medical practice. *Primary Psychiatry*.
- Akiskal, H. S., Akiskal, K. K., Haykal, R. F., Manning, J. S., & Connor, P. D. (2005). TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *Journal of Affective Disorders, 85*(1–2), 3–16.
- Akiskal, H. S., Mendlowicz, M. V., Jean-Louis, G., Rapaport, M. H., Kelsoe, J. R., Gillin, J. C., & Smith, T. L. (2005). TEMPS-A: Validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *Journal of Affective Disorders, 85*(1–2), 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2003.10.012>
- Akiskal, H. S., & Pinto, O. (1999). The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *The Psychiatric Clinics of North America, 22*(3), 517–534, vii. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70093-9](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70093-9)
- Akiskal, H., & Vázquez, G. (2006). Una expansión de las fronteras del trastorno bipolar: validación del concepto de espectro. *Vertex, XVII*, 340–346. <http://polemos.com.ar/docs/vertex/vertex69.pdf#page=21>
- Akiskal, K. K., & Akiskal, H. S. (2005). The theoretical underpinnings of affective temperaments: Implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *Journal of Affective Disorders, 85*(1–2), 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.08.002>
- Aldemir, E., Akdeniz, F., Isikli, S., Bilen, N. K., & Vahip, S. (2016). Bipolar bozukluk tanılı hastalarda üreme ve cinsel işlevler: Uzmanlaşmış bir duygudurum bozuklukları kliniği verileri. *Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences, 29*(1), 67–75. <https://doi.org/10.5350/DAJPN2016290107>
- Allen, M. S., & Walter, E. E. (2018). Linking big five personality traits to sexuality and sexual health: A meta-analytic review. *Psychological Bulletin, 144*(10), 1081–1110. <https://doi.org/10.1037/bul0000157>
- Alonso, J., Prieto, L., & Anto, J. M. (1995). [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Medicina clinica, 104*(20), 771–776.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (revised 4th ed.)*. American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed., text rev; DSM-5-TR)*. American Psychiatric Association Publishing. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Arvilommi, P., Pallaskorpi, S., Linnaranta, O., Suominen, K., Leppämäki, S., Valtonen, H., & Isometsä, E. (2022). Long-term work disability due to type I and II bipolar disorder: findings of a six-year prospective study. *International Journal of Bipolar Disorders, 10*(1). <https://doi.org/10.1186/s40345-022-00264-6>

- Azorin, J. M., Lefrere, A., & Belzeaux, R. (2021). The impact of bipolar disorder on couple functioning: Implications for care and treatment. a systematic review. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 57, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/medicina57080771>
- Azorin, J.-M., Kaladjian, A., Adida, M., Hantouche, E. G., Hameg, A., Lancrenon, S., & Akiskal, H. S. (2008). Factors Associated With Rapid Cycling in Bipolar I Manic Patients: *Findings From a French National Study*. *CNS Spectrums*, *13*(9), 780–787. <https://doi.org/10.1017/S1092852900013900>
- Azorin, J.-M., Kaladjian, A., Adida, M., Hantouche, E., Hameg, A., Lancrenon, S., & Akiskal, H. S. (2009). Risk factors associated with lifetime suicide attempts in bipolar I patients: findings from a French National Cohort. *Comprehensive Psychiatry*, *50*(2), 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.07.004>
- Balanzá-Martínez, V., Crespo-Facorro, B., González-Pinto, A., & Vieta, E. (2015). Bipolar disorder comorbid with alcohol use disorder: Focus on neurocognitive correlates. *Frontiers in Physiology*, *6*(APR), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00108>
- Balanzá-Martínez, V., Selva, G., Martínez-Arán, A., Prickaerts, J., Salazar, J., González-Pinto, A., Vieta, E., & Tabarés-Seisdedos, R. (2010). Neurocognition in bipolar disorders—A closer look at comorbidities and medications. *European Journal of Pharmacology*, *626*(1), 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.10.018>
- Baune, B. T., & Malhi, G. S. (2015). A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *17*, 41–55. <https://doi.org/10.1111/bdi.12341>
- Beiwinkel, T., Kindermann, S., Maier, A., Kerl, C., Mook, J., Barbian, G., & Rössler, W. (2016). Using Smartphones to Monitor Bipolar Disorder Symptoms: A Pilot Study. *JMIR Mental Health*, *3*(1), e2. <https://doi.org/10.2196/mental.4560>
- Ben Mahmoud, S., Zouari, L., Dammak, M., Ben Thabet, J., Zouari, N., & Maâlej, M. (2013). Evaluation of sexuality in 61 subjects suffering from chronic psychosis. *Sexologies*, *22*(2), e59–e63. <https://doi.org/10.1016/j.sexol.2012.08.002>
- Benavent, P., Álvarez, P., García-Valls, J. M., Livianos, L., & Rojo, L. (2004). Inventario Chino de Polaridad: su adaptación a nuestro ámbito. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *32*(6), 363–370.
- Berk, M., Conus, P., Lucas, N., Hallam, K., Malhi, G. S., Dodd, S., Yatham, L. N., Yung, A., & McGorry, P. (2007). Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *9*(7), 671–678. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00484.x>
- Berk, M., Post, R., Ratheesh, A., Gliddon, E., Singh, A., Vieta, E., Carvalho, A. F., Ashton, M. M., Berk, L., Cotton, S. M., McGorry, P. D., Fernandes, B. S., Yatham, L. N., & Dodd, S. (2017). Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry*, *16*(3), 236–244. <https://doi.org/10.1002/wps.20441>
- Bhardwaj, S., Sinha, D., Pawar, A., & Mane, A. (2023). Predominant polarity in bipolar affective disorder and its impact on cognition and quality of life. *Indian Journal of Psychiatry*, *65*(6), 641–646. https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_163_23
- Birmaher, B., Gill, M. K., Axelson, D. A., Goldstein, B. I., Goldstein, T. R., Yu, H., Liao, F., Iyengar, S., Diler, R. S., Strober, M., Hower, H., Yen, S., Hunt, J., Merranko, J. A., Ryan, N. D., Keller, M. B., B., B., M.K., G., D.A., A., ... N.D., R. (2014). Longitudinal trajectories and associated baseline predictors in youths with bipolar

- spectrum disorders. *American Journal of Psychiatry*, 171(9), 990–999.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121577>
- Boeuf-Cazou, O., Bongue, B., Ansiau, D., Marquié, J. C., & Lapeyre-Mestre, M. (2011). Impact of long-term benzodiazepine use on cognitive functioning in young adults: The VISAT cohort. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67(10), 1045–1052.
<https://doi.org/10.1007/s00228-011-1047-y>
- Bonierbale, M., Lancon, C., & Tignol, J. (2003). The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Current Medical Research and Opinion*, 19(2), 114–124. <https://doi.org/10.1185/030079902125001461>
- Bora, E. (2015). Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: Comparison with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 25(2), 158–168. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.09.007>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1–2), 1–20.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
- Borgnis, F., Baglio, F., Pedroli, E., Rossetto, F., Uccellatore, L., Oliveira, J. A. G., Riva, G., & Cipresso, P. (2022). Available Virtual Reality-Based Tools for Executive Functions: A Systematic Review. *Frontiers in Psychology*, 13(April), 1–41.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.833136>
- Bourne, C., Aydemir, O., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., Clark, L., Cubukcuoglu, Z., Dias, V. V., Dittmann, S., Ferrier, I. N., Fleck, D. E., Frangou, S., Gallagher, P., Jones, L., Kieseppä, T., Martínez-Aran, A., Melle, I., Moore, P. B., ... Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: An individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 149–162. <https://doi.org/10.1111/acps.12133>
- Boylan, K. R., Bieling, P. J., Marriott, M., Begin, H., Young, L. T., & MacQueen, G. M. (2004). Impact of Comorbid Anxiety Disorders on Outcome in a Cohort of Patients With Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(8), 1106–1113.
<https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0813>
- Bradley, A. J., Anderson, K. N., Gallagher, P., & McAllister-Williams, R. H. (2020). The association between sleep and cognitive abnormalities in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 50(1), 125–132. <https://doi.org/10.1017/S0033291718004038>
- Çalışkan, A., Göktaş, D., Arslan, M., İnanlı, İ., Çalışır, S., & Eren, İ. (2018). Sexual functions in women with bipolar disorder and their healthy spouses. *Anatolian Journal of Psychiatry*, 20(0), 1. <https://doi.org/10.5455/apd.299185>
- Cardenas, S. A., Kassem, L., Brotman, M. A., Leibenluft, E., & McMahon, F. J. (2016). Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives: A review of the literature. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 69, 193–215. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.002>
- Carvalho, A. F., McIntyre, R. S., Dimelis, D., Gonda, X., Berk, M., Nunes-Neto, P. R., Cha, D. S., Hyphantis, T. N., Angst, J., & Fountoulakis, K. N. (2014). Predominant polarity as a course specifier for bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 163, 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.035>
- Cavanna, A. E., Ali, F., Rickards, H. E., & McCorry, D. (2010). Behavioral and cognitive effects of anti-epileptic drugs. *Discovery Medicine*, 9(45), 138–144.

- Chan, C. C., Shanahan, M., Ospina, L. H., Larsen, E. M., & Burdick, K. E. (2019). Premorbid adjustment trajectories in schizophrenia and bipolar disorder: A transdiagnostic cluster analysis. *Psychiatry Research*, *272*, 655–662. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.169>
- Chauhan, V. S., Sharma, M., Chatterjee, K., Prakash, J., Srivastava, K., & Chaudhury, S. (2023). Childhood trauma and bipolar affective disorder: Is there a linkage? *Industrial Psychiatry Journal*, *32*(Suppl 1), S9–S14. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_206_23
- Chen, M.-H., Hsu, J.-W., Huang, K.-L., Tsai, S.-J., Su, T.-P., Li, C.-T., Lin, W.-C., Tu, P.-C., & Bai, Y.-M. (2021). Role of obesity in systemic low-grade inflammation and cognitive function in patients with bipolar I disorder or major depressive disorder. *CNS Spectrums*, *26*(5), 521–527. <https://doi.org/10.1017/S1092852920001534>
- Chicchi Giglioli, I. A., Bermejo Vidal, C., & Alcañiz Raya, M. (2019). A Virtual Versus an Augmented Reality Cooking Task Based-Tools: A Behavioral and Physiological Study on the Assessment of Executive Functions. *Frontiers in Psychology*, *10*(November), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02529>
- Chicchi Giglioli, I. A., de Juan Ripoll, C., Parra, E., & Alcañiz Raya, M. (2019). Are 3D virtual environments better than 2D interfaces in serious games performance? An explorative study for the assessment of executive functions. *Applied Neuropsychology: Adult*, *0*(0), 1–10. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1607735>
- Chicchi Giglioli, I. A., Pérez Gálvez, B., Gil Granados, A., & Alcañiz Raya, M. (2021). The Virtual Cooking Task: A Preliminary Comparison Between Neuropsychological and Ecological Virtual Reality Tests to Assess Executive Functions Alterations in Patients Affected by Alcohol Use Disorder. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, *24*(10), cyber.2020.0560. <https://doi.org/10.1089/cyber.2020.0560>
- Çoban, S. A., Gunaydin, N., & Çakmak, B. B. (2024). Medication Adherence and Its Relationship With Quality of Life and Functionality in Individuals With Bipolar Disorder: A Cross-Sectional Correlational Study. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 1–9. <https://doi.org/10.3928/02793695-20241001-02>
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Garcia-Garcia, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J. M., Banús, S., & Salamero, 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. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)73419-2](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(02)73419-2)
- Correa-Ghisays, P., Balanzá-Martínez, V., Selva-Vera, G., Vila-Francés, J., Soria-Olivas, E., Vivas-Lalinde, J., San Martín, C., Borrás, A. M., Ayesa-Arriola, R., Sanchez-Moreno, J., Sánchez-Ort, J., Crespo-Facorro, B., Vieta, E., & Tabarés-Seisdedos, R. (2017). Manual motor speed dysfunction as a neurocognitive endophenotype in euthymic bipolar disorder patients and their healthy relatives. Evidence from a 5-year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, *215*(February), 156–162. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.041>
- Cosci, F., & Fava, G. A. (2013). Staging of Mental Disorders: Systematic Review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *82*(1), 20–34. <https://doi.org/10.1159/000342243>
- Costa, J., García-Blanco, A., Cañada, Y., García-Portilla, M. P., Safont, G., Arranz, B., Sanchez-Autet, M., Livianos, L., Fornés-Ferrer, V., & Sierra, P. (2018). Are affective temperaments determinants of quality of life in euthymic patients with bipolar disorder? *Journal of Affective Disorders*, *230*(January), 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.01.007>

- Crowe, S. F., & Stranks, E. K. (2018). The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 33(7), 901–911. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx120>
- Cullen, B., Ward, J., Graham, N. A., Deary, I. J., Pell, J. P., Smith, D. J., & Evans, J. J. (2016). Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 205, 165–181. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.063>
- Dalkner, N., Bengesser, S., Birner, A., Rieger, A., Seebauer, J., Platzer, M., Hamm, C., Maget, A., Queissner, R., Pilz, R., Fellendorf, F. T., Reininghaus, B., Strassnig, M. T., Kapfhammer, H.-P., Weiss, E. M., & Reininghaus, E. Z. (2021). Body Mass Index Predicts Decline in Executive Function in Bipolar Disorder: Preliminary Data of a 12-Month Follow-up Study. *Neuropsychobiology*, 80(1), 1–11. <https://doi.org/10.1159/000505784>
- Davison, S. M. C., Deepro, C., & Terbeck, S. (2018). A comparison of immersive virtual reality with traditional neuropsychological measures in the assessment of executive functions. *Acta Neuropsychiatrica*, 30(2), 79–89. <https://doi.org/10.1017/neu.2017.14>
- de la Cruz, M. S. D., Lai, Z., Goodrich, D. E., & Kilbourne, A. M. (2013). Gender differences in health-related quality of life in patients with bipolar disorder. *Archives of Women's Mental Health*, 16(4), 317–323. <https://doi.org/10.1007/s00737-013-0351-1>
- de la Fuente-Tomas, L., Arranz, B., Safont, G., Sierra, P., Sanchez-Autet, M., Garcia-Blanco, A., & Garcia-Portilla, M. P. (2019). Classification of patients with bipolar disorder using k-means clustering. *PLoS ONE*, 14(1), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210314>
- de la Fuente-Tomás, L., Sierra, P., Sanchez-Autet, M., Arranz, B., García-Blanco, A., Safont, G., & García-Portilla, M. P. (2020). A clinical staging model for bipolar disorder: longitudinal approach. *Translational Psychiatry*, 10(1), 45. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0718-9>
- De la Fuente-Tomás, L., Sierra, P., Sanchez-Autet, M., García-Blanco, A., Safont, G., Arranz, B., & García-Portilla, M. P. (2018). Sleep disturbances, functioning, and quality of life in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 269(December 2017), 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.104>
- Degeorge, D. P., Walsh, M. A., Barrantes-Vidal, N., & Kwapil, T. R. (2014). A three-year longitudinal study of affective temperaments and risk for psychopathology. *Journal of Affective Disorders*, 164, 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.006>
- Del Mar Bonnin, C., Reinares, M., Martínez-Aran, A., Jiménez, E., Sánchez-Moreno, J., Solé, B., Montejo, L., & Vieta, E. (2019). Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients With Bipolar Disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(8), 467–477. <https://doi.org/10.1093/IJNP/PYZ018>
- Dell'Osso, L., Carmassi, C., Carlini, M., Rucci, P., Torri, P., Cesari, D., Landi, P., Ciapparelli, A., & Maggi, M. (2009). Sexual dysfunctions and suicidality in patients with bipolar disorder and unipolar depression. *The Journal of Sexual Medicine*, 6(11), 3063–3070. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01455.x>
- Dempsey, R. C., Dodd, A. L., Gooding, P. A., & Jones, S. H. (2024). The Types of Psychosocial Factors Associated with Suicidality Outcomes for People Living with Bipolar Disorder: A Scoping Review. In *International Journal of Environmental*

- Research and Public Health* (Vol. 21, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijerph21050525>
- Depp, C. A., Davis, C. E., Mittal, D., Patterson, T. L., & Jeste, D. V. (2006). Health-Related Quality of Life and Functioning of Middle-Aged and Elderly Adults With Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *67*(02), 215–221. <https://doi.org/10.4088/JCP.v67n0207>
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, *64*(1), 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Dias, V. V., Balanzá-Martinez, V., Soeiro-de-Souza, M. G., Moreno, R. A., Figueira, M. L., Machado-Vieira, R., & Vieta, E. (2012). Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: A critical overview. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *126*(5), 315–331. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01910.x>
- Duarte, W., Becerra, R., & Cruise, K. (2016). The relationship between neurocognitive functioning and occupational functioning in bipolar disorder: A literature review. In *Europe's Journal of Psychology* (Vol. 12, Issue 4, pp. 659–678). PsychOpen. <https://doi.org/10.5964/ejop.v12i4.909>
- Dunne, L., Perich, T., & Meade, T. (2019). The relationship between social support and personal recovery in bipolar disorder. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, *42*(1), 100–103. <https://doi.org/10.1037/prj0000319>
- Elgie, R., & Morselli, P. L. (2007). Social functioning in bipolar patients: the perception and perspective of patients, relatives and advocacy organizations – a review. *Bipolar Disorders*, *9*(1–2), 144–157. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00339.x>
- Elkhiat, Y. I., Abo Seif, A. F., Khalil, M. A., GamalEl Din, S. F., & Hassan, N. S. (2018). Sexual Functions in Male and Female Patients With Bipolar Disorder During Remission. *The Journal of Sexual Medicine*, *15*(8), 1111–1116. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.06.002>
- Elnazer, H. Y., Sampson, A., & Baldwin, D. (2015). Lithium and sexual dysfunction: an under-researched area. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *30*(2), 66–69. <https://doi.org/10.1002/hup.2457>
- Erol, A., Winham, S. J., McElroy, S. L., Frye, M. A., Prieto, M. L., Cuellar-Barboza, A. B., Fuentes, M., Geske, J., Mori, N., Biernacka, J. M., & Bobo, W. V. (2015). Sex differences in the risk of rapid cycling and other indicators of adverse illness course in patients with bipolar I and II disorder. *Bipolar Disorders*, *17*(6), 670–676. <https://doi.org/10.1111/bdi.12329>
- Faedda, G. L., Baldessarini, R. J., Marangoni, C., Bechdorf, A., Berk, M., Birmaher, B., Conus, P., DelBello, M. P., Duffy, A. C., Hillegers, M. H. J., Pfennig, A., Post, R. M., Preisig, M., Ratheesh, A., Salvatore, P., Tohen, M., Vázquez, G. H., Vieta, E., Yatham, L. N., ... Correll, C. U. (2019). An International Society of Bipolar Disorders task force report: Precursors and prodromes of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *21*(8), 720–740. <https://doi.org/10.1111/bdi.12831>
- Favaretto, E., Bedani, F., Brancati, G. E., De Berardis, D., Giovannini, S., Scarcella, L., Martiadis, V., Martini, A., Pampaloni, I., Perugi, G., Pessina, E., Raffone, F., Ressico, F., & Cattaneo, C. I. (2024). Synthesising 30 years of clinical experience and scientific insight on affective temperaments in psychiatric disorders: State of the art. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 362, pp. 406–415). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.07.011>

- Federico, A., Tamburin, S., Maier, A., Faccini, M., Casari, R., Morbioli, L., & Lugoboni, F. (2017). Multifocal cognitive dysfunction in high-dose benzodiazepine users: a cross-sectional study. *Neurological Sciences, 38*(1), 137–142. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2732-5>
- Fekih-Romdhane, F., Elkissi, Y., & Nacef, F. (2015). Évaluation de la fonction sexuelle dans un groupe d'hommes bipolaires de type 1 en période de rémission. *Sexologies, 24*(2), 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.sexol.2014.07.011>
- Fernandes, B. S., & Berk, M. (2017). Staging in bipolar disorder: One step closer to precision psychiatry. *Revista Brasileira de Psiquiatria, 39*(2), 88–89. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-3902>
- Fernandez, A., Marino, J., & Alderete, A. (2002). Estandarización y validez conceptual del test del trazo en una muestra de adultos argentinos. *Revista Neurológica Argentina, 27*(2), 83–88.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1997). Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders administration booklet. *Washington DC: American Psychiatric Association.*
- First, M., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1997). Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV: SCID-I. In *Versión Clínica (SCID-I-VC)*. Masson.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research, 12*(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Forlenza, O. V., Radanovic, M., Talib, L. L., & Gattaz, W. F. (2019). Clinical and biological effects of long-term lithium treatment in older adults with amnesic mild cognitive impairment: randomised clinical trial. *British Journal of Psychiatry, 215*(5), 668–674. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.76>
- Fountoulakis, K. N. (2020). Neurocognitive impairment and evidence-based treatment options in Bipolar disorder. *Annals of General Psychiatry, 19*(1), 54. <https://doi.org/10.1186/S12991-020-00304-4>
- Fountoulakis, K. N., Gonda, X., Koufaki, I., Hyphantis, T., & Cloninger, C. R. (2016). The Role of Temperament in the Etiopathogenesis of Bipolar Spectrum Illness. *Harvard Review of Psychiatry, 24*(1), 36–52. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000077>
- Frank, E., Targum, S. D., Gershon, E. S., Anderson, C., Stewart, B. D., Davenport, Y., Ketchum, K. L., & Kupfer, D. J. (1981). A comparison of nonpatient and bipolar patient-well spouse couples. *American Journal of Psychiatry, 138*(6), 764–768. <https://doi.org/10.1176/ajp.138.6.764>
- Fritz, K., Russell, A. M. T., Allwang, C., Kuiper, S., Lampe, L., & Malhi, G. S. (2017). Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable? *Bipolar Disorders, 19*(5), 396–400. <https://doi.org/10.1111/bdi.12499>
- García-Blanco, A., García-Portilla, M. P., Fuente-Tomás, L. de la, Batalla, M., Sánchez-Autet, M., Arranz, B., Safont, G., Arqués, S., Livianos, L., & Sierra, P. (2020). Sexual Dysfunction and Mood Stabilizers in Long-Term Stable Patients With Bipolar Disorder. *Journal of Sexual Medicine, 17*(5), 930–940. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.01.032>
- García-Blanco, A., Salmerón, L., Perea, M., & Livianos, L. (2014). Attentional biases toward emotional images in the different episodes of bipolar disorder: An eye-tracking

- study. *Psychiatry Research*, 215(3), 628–633.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.039>
- García-Portilla, M. P., Saiz, P. A., Fonseca, E., Al-Halabi, S., Bobes-Bascaran, M. T., Arrojo, M., Benabarre, A., Goikolea, J. M., Sanchez, E., Sarramea, F., & Bobes, J. (2011). Psychometric properties of the Spanish version of the changes in sexual functioning questionnaire short-form (CSFQ-14) in patients with severe mental disorders. *The Journal of Sexual Medicine*, 8(5), 1371–1382.
<https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02043.x>
- Ghadirian, A. M., Annable, L., & Bélanger, M. C. (1992). Lithium, benzodiazepines, and sexual function in bipolar patients. *American Journal of Psychiatry*, 149(6), 801–805.
<https://doi.org/10.1176/ajp.149.6.801>
- Ghadirian, A. M., Annable, L., & Belanger, M. C. (1992). Lithium, benzodiazepines, and sexual function in bipolar patients. *American Journal of Psychiatry*, 149(6), 801–805.
<https://doi.org/10.1176/ajp.149.6.801>
- Ghaemi, S. N., & Dalley, S. (2014). The bipolar spectrum: Conceptions and misconceptions. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(4), 314–324.
<https://doi.org/10.1177/0004867413504830>
- Ghormode, D., Gupta, P., Ratnani, D., & Aneja, J. (2019). Evaluation of sexual dysfunction and quality of life in patients with severe mental illness: A cross-sectional study from a tertiary care center in Chhattisgarh. *Industrial Psychiatry Journal*, 28(1), 75.
https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_16_19
- Gil-Nagel, A., López-Muñoz, F., Serratos, J. M., Moncada, I., García-García, P., & Álamo, C. (2006). Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure*, 15(3), 142–149. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.12.006>
- Gitlin, M., & Bauer, M. (2024). Lithium: current state of the art and future directions. In *International Journal of Bipolar Disorders* (Vol. 12, Issue 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1186/s40345-024-00362-7>
- Goldberg, J. F., McLeod, L. D., Fehnel, S. E., Williams, V. S., Hamm, L. R., & Gilchrist, K. (2010). Development and psychometric evaluation of the Bipolar Functional Status Questionnaire (BFSQ). *Bipolar Disorders*, 12(1), 32–44.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00775.x>
- Golden, C. J. (2001). Test de Colores y palabras de Stroop. Manual. In *Madrid: TEA Ediciones*. TEA ediciones.
- González de Rivera, J. L., Derogatis, L. R., De las Cuevas, C., Gracia Marco, R., Rodríguez-Pulido, F., Henry-Benítez, M., & Monterrey, A. L. (1989). *The Spanish version of the SCL-90-R. Normative data in the general population*. Towson: Clinical Psychometric Research.
- Gordovez, F. J. A., & McMahon, F. J. (2020). The genetics of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 25(3), 544–559. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0634-7>
- Grant, D. A., & Berg, E. (2001). *Test de clasificación de tarjetas Wisconsin. Manual*. TEA ediciones.
- Grover, S., Ghosh, A., Sarkar, S., Chakrabarti, S., & Avasthi, A. (2014). Sexual Dysfunction in Clinically Stable Patients With Bipolar Disorder Receiving Lithium. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34(4), 475–482.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000131>
- Grover, S., Mehdi, A., Kumar, A., Chakrabarti, S., & Avasthi, A. (2021). Sexual dysfunction in clinically stable patients with bipolar disorder receiving valproate.

- Indian Journal of Psychiatry*, 63(4), 366–371.
https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_205_20
- Guilera, G., Pino, O., Gómez-Benito, J., Rojo, E., Vieta, E., Tabarés-Seisdedos, R., Segarra, N., Martínez-Arán, A., Franco, M., Cuesta, M. J., Crespo-Facorro, B., Bernardo, M., Purdon, S. E., Díez, T., & Rejas, J. (2009). *Clinical usefulness of the screen for cognitive impairment in psychiatry (SCIP-S) scale in patients with type I bipolar disorder*. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-7-28>
- Hamilton, M. (1960). A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hariri, A. G., Karadag, F., Gokalp, P., Essizoglu, A., A.G., H., F., K., & P., G. (2011). Risky sexual behavior among patients in Turkey with bipolar disorder, schizophrenia, and heroin addiction. *The Journal of Sexual Medicine*, 8(8), 2284–2291. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02282.x>
- Hariri, A. G., Karadag, F., Gurol, D. T., Aksoy, U. M., & Tezcan, A. E. (2009). Sexual problems in a sample of the Turkish psychiatric population. *Comprehensive Psychiatry*, 50(4), 353–360. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.09.009>
- Hariri, A. G., Karadag, F., Gurol, D. T., Aksoy, U. M., Tezcan, A. E., A.G., H., F., K., D.T., G., & U.M., A. (2009). Sexual problems in a sample of the Turkish psychiatric population. *Comprehensive Psychiatry*, 50(4), 353–360. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.09.009>
- Herder, T., Spoelstra, S. K., Peters, A. W. M., & Knegtering, H. (2023). Sexual dysfunction related to psychiatric disorders: a systematic review. *The Journal of Sexual Medicine*, 20(7), 965–976. <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdad074>
- Hørlyck, L. D., Obenhausen, K., Jansari, A., Ullum, H., & Miskowiak, K. W. (2021). Virtual reality assessment of daily life executive functions in mood disorders: associations with neuropsychological and functional measures. *Journal of Affective Disorders*, 280(Pt A), 478–487. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.084>
- Hou, P.-H., Mao, F. C., Chang, G.-R., Huang, M.-W., Wang, Y.-T., & Huang, S.-S. (2018). Newly Diagnosed Bipolar Disorder and the Subsequent Risk of Erectile Dysfunction: A Nationwide Cohort Study. *The Journal of Sexual Medicine*, 15(2), 183–191. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.12.013>
- Hou, P.-H., Mao, F. C., Chang, G.-R., Huang, M.-W., Wang, Y.-T., Huang, S.-S., P.-H., H., F.C., M., G.-R., C., M.-W., H., & Y.-T., W. (2018). Newly Diagnosed Bipolar Disorder and the Subsequent Risk of Erectile Dysfunction: A Nationwide Cohort Study. *The Journal of Sexual Medicine*, 15(2), 183–191. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.12.013>
- Humes, G. E., Welsh, M. C., Retzlaff, P., & Cookson, N. (1997). Towers of Hanoi and London: Reliability and Validity of Two Executive Function Tasks. *Assessment*, 4(3), 249–257. <https://doi.org/10.1177/107319119700400305>
- Hurtado-Pomares, M., Terol-Cantero, M. C., Sánchez-Pérez, A., Leiva-Santana, C., Peral-Gómez, P., Valera-Gran, D., & Navarrete-Muñoz, E. M. (2018). Measuring executive dysfunction in Parkinson's disease: Reliability and validity of the Spanish version of Frontal Assessment Battery (FAB-E). *PLOS ONE*, 13(11), e0207698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207698>
- İncedere, A., & Küçük, L. (2017). Sexual life and associated factors in psychiatric patients. *Sexuality and Disability*, 35(1), 89–106. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s11195-017-9475-y>

- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). (2024). *Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study*.
https://www.healthdata.org/sites/default/files/2024-06/GBD_2021_Booklet_ES_FINAL_2024.06.17.pdf
- Jahn, F. S., Skovbye, M., Obenhausen, K., Jespersen, A. E., & Miskowiak, K. W. (2021). Cognitive training with fully immersive virtual reality in patients with neurological and psychiatric disorders: A systematic review of randomized controlled trials. *Psychiatry Research*, *300*(April), 113928.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113928>
- Jones, B. D. M., Fernandes, B. S., Husain, M. I., Ortiz, A., Rajji, T. K., Blumberger, D. M., Butters, M. A., Gildengers, A. G., Shablinski, T., Voineskos, A., & Mulsant, B. H. (2022). A cross-sectional study of cognitive performance in bipolar disorder across the lifespan: the cog-BD project. *Psychological Medicine*, 1–9.
<https://doi.org/10.1017/S0033291722003622>
- Kapczinski, F., Dias, V. V., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B. N., Grassi-Oliveira, R., Colom, F., & Berk, M. (2009). Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *9*(7), 957–966. <https://doi.org/10.1586/ern.09.31>
- Kapczinski, F., Magalhães, P. V. S., Balanzá-Martinez, V., Dias, V. V., Frangou, S., Gama, C. S., Gonzalez-Pinto, A., Grande, I., Ha, K., Kauer-Sant'Anna, M., Kunz, M., Kupka, R., Leboyer, M., Lopez-Jaramillo, C., Post, R. M., Rybakowski, J. K., Scott, J., Strejilevitch, S., Tohen, M., ... Berk, M. (2014). Staging systems in bipolar disorder: An International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *130*(5), 354–363. <https://doi.org/10.1111/acps.12305>
- Kapczinski, 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. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*(4), 675–692.
- Kauer-Sant'Anna, M., Flavio Kapczinski, F., & Vieta, E. (2009). Epidemiology and management of anxiety in patients with bipolar disorder. *CNS Drugs*, *23*(11), 953–964. <https://doi.org/10.2165/11310850-000000000-00000>
- Keller, A., McGarvey, E. L., & Clayton, A. H. (2006). Reliability and Construct Validity of the Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short-Form (CSFQ-14). *Journal of Sex & Marital Therapy*, *32*(1), 43–52. <https://doi.org/10.1080/00926230500232909>
- Keramatian, K., Chithra, N. K., & Yatham, L. N. (2023). The CANMAT and ISBD Guidelines for the Treatment of Bipolar Disorder: Summary and a 2023 Update of Evidence. *FOCUS*, *21*(4), 344–353. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20230009>
- Keramatian, K., Pinto, J. V., Schaffer, A., Sharma, V., Beaulieu, S., Parikh, S. V., & Yatham, L. N. (2022). Clinical and demographic factors associated with delayed diagnosis of bipolar disorder: Data from Health Outcomes and Patient Evaluations in Bipolar Disorder (HOPE-BD) study. *Journal of Affective Disorders*, *296*, 506–513.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.094>
- Kesebir, S., Toprak, B., Baykaran, B., Hariri, A., & Bilici, M. (2014). Comparison of Sexual Function and Hormonal Parameters Between Mood Stabilizer Treatment Modalities in Bipolar Disorder. *Noro Psikiyatri Arsivi*, *51*(3), 242–247.
<https://doi.org/10.4274/npa.y6838>
- Kessing, L. V., Ziensen, S. C., Andersen, P. K., & Vinberg, M. (2021). A nation-wide population-based longitudinal study on life expectancy and cause specific mortality in

- patients with bipolar disorder and their siblings. *Journal of Affective Disorders*, 294, 472–476. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.07.065>
- Khafif, T. C., Belizario, G. O., Silva, M., Gomes, B. C., & Lafer, B. (2021). Quality of life and clinical outcomes in bipolar disorder: An 8-year longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, 278. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.061>
- Kilbourne, A. M., Post, E. P., Nosssek, A., Drill, L., Cooley, S., & Bauer, M. S. (2008). Improving medical and psychiatric outcomes among individuals with bipolar disorder: a randomized controlled trial. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 59(7), 760–768. <https://doi.org/10.1176/PS.2008.59.7.760>
- King, S., Stone, J. M., Cleare, A., & Young, A. H. (2019). A systematic review on neuropsychological function in bipolar disorders type I and II and subthreshold bipolar disorders—something to think about. *CNS Spectrums*, 24(1), 127–143. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001463>
- Knight, M. J., & Baune, B. T. (2017). Psychosocial dysfunction in major depressive disorder—rationale, design, and characteristics of the Cognitive and Emotional Recovery Training Program for Depression (CERT-D). *Frontiers in Psychiatry*, 8(DEC). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00280>
- Kochman, F. J., Hantouche, E. G., Ferrari, P., Lancrenon, S., Bayart, D., & Akiskal, H. S. (2005). Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 85(1–2), 181–189. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2003.09.009>
- Kopeykina, I., Kim, H. J., Khatun, T., Boland, J., Haeri, S., Cohen, L. J., & Galynker, I. I. (2016). Hypersexuality and couple relationships in bipolar disorder: A review. *Journal of Affective Disorders*, 195, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.035>
- Kraepelin, E. (1921). *Manic-Depressive insanity and paranoia*.
- Krishnan, K. R. R. (2005). Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder. *Psychosomatic Medicine*, 67(1), 1–8. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000151489.36347.18>
- Kupka, R. (2017). Impact of Age at Onset on the Long-term Course of Bipolar Disorder. *European Psychiatry*, 41(S1), S13–S14. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.093>
- Kupka, R., Duffy, A., Scott, J., Almeida, J., Balanzá-Martínez, V., Birmaher, B., Bond, D. J., Brietzke, E., Chendo, I., Frey, B. N., Grande, I., Hafeman, D., Hajek, T., Hillegers, M., Kauer-Sant’Anna, M., Mansur, R. B., van der Markt, A., Post, R., Tohen, M., ... Kapczinski, F. (2021). Consensus on nomenclature for clinical staging models in bipolar disorder: A narrative review from the International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Staging Task Force. *Bipolar Disorders*, 23(7), 659–678. <https://doi.org/10.1111/bdi.13105>
- La Torre, A., Giupponi, G., Duffy, D. M., Pompili, M., Grözinger, M., Kapfhammer, H. P., & Conca, A. (2014). Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: A critical reviewpart III: Mood stabilizers and anxiolytic drugs. *Pharmacopsychiatry*, 47(1), 1–6. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1358683>
- Lagha, M., Homri, W., Dhaouadi, N., & Rouached, S. (2024). Factors associated with sexual dysfunction in patients with bipolar disorder. *L’Encéphale*. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2024.03.008>
- Lee, J. G., Woo, Y. S., Park, S. W., Seog, D. H., Seo, M. K., & Bahk, W. M. (2022). Neuromolecular Etiology of Bipolar Disorder: Possible Therapeutic Targets of Mood Stabilizers. In *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* (Vol. 20, Issue 2, pp.

- 228–239). Korean College of Neuropsychopharmacology.
<https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.2.228>
- Lee, J., Lim, J., Kim, S. H., Kim, J., Mun, K. H., & Kang, J. (2025). Anti-suicidal effectiveness of clozapine, lithium, and valproate in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A real-world nationwide study. *Journal of Psychiatric Research, 185*, 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2025.03.045>
- Leon, A. C., Solomon, D. A., Mueller, T. I., Endicott, J., Posternak, M., Judd, L. L., Schletter, P. J., Akiskal, H. S., & Keller, M. B. (2000). A Brief Assessment of Psychosocial Functioning of Subjects with Bipolar I Disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 188*(12), 805–812. <https://doi.org/10.1097/00005053-200012000-00003>
- Lessiter, J., Freeman, J., Keogh, E., & Davidoff, J. (2001). A cross-media presence questionnaire: The ITC-sense of presence inventory. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments, 10*(3), 282–297. <https://doi.org/10.1162/105474601300343612>
- Livianos, L., Pino, A., & Sierra, P. (2003). *Gráfico del Estado de Ánimo para pacientes Bipolares* (p. 10pp). Ed Emisa.
- Lomastro, M. J., Valerio, M. P., Szmulewicz, A. G., & Martino, D. J. (2021). Manic morbidity and executive function impairment as determinants of long-term psychosocial dysfunction in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 144*(1), 72–81. <https://doi.org/10.1111/acps.13303>
- López-Villarreal, A., Sánchez-Morla, E. M., Jiménez-López, E., Martínez-Vizcaino, V., Aparicio, A. I., Mateo-Sotos, J., Rodriguez-Jimenez, R., Vieta, E., & Santos, J. L. (2020). Progression of the functional deficit in a group of patients with bipolar disorder: a cluster analysis based on longitudinal data. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 270*(8), 947–957. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01050-9>
- Magalhaes, P. V., Dodd, S., Nierenberg, A. A., & Berk, M. (2012). Cumulative morbidity and prognostic staging of illness in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 46*(11), 1058–1067. <https://doi.org/10.1177/0004867412460593>
- Mallu, A., Chan, C. K., Eyler, L. T., Dols, A., Rej, S., Blumberg, H. P., Sarna, K., Forester, B. P., Patrick, R. E., Forlenza, O. V., Jimenez, E., Vieta, E., Schouws, S., Sutherland, A., Yala, J., Briggs, F. B. S., & Sajatovic, M. (2023). Demographic and clinical associations to employment status in older-age bipolar disorder: Analysis from the GAGE-BD database project. *Bipolar Disorders, 25*(8), 637–647. <https://doi.org/10.1111/bdi.13381>
- Martino, D. J., Strejilevich, S. A., Scápola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E. D., & Perinot, L. (2008). Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, 109*(1–2), 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.232>
- Martino, D. J., Valerio, M. P., Szmulewicz, A. G., & Strejilevich, S. A. (2017). The effect of premorbid intelligence on neurocognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, 210*, 226–229. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.053>
- Mazza, M., Harnic, D., Catalano, V., Di Nicola, M., Bruschi, A., Bria, P., Daniele, A., & Mazza, S. (2011a). Sexual behavior in women with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, 131*(1–3), 364–367. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.010>

- Mazza, M., Harnic, D., Catalano, V., Di Nicola, M., Bruschi, A., Bria, P., Daniele, A., & Mazza, S. (2011b). Sexual behavior in women with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *131*(1–3), 364–367. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.010>
- McCabe, M. P., Sharlip, I. D., Lewis, R., Atalla, E., Balon, R., Fisher, A. D., Laumann, E., Lee, S. W., & Segraves, R. T. (2016a). Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men: A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *Journal of Sexual Medicine*, *13*(2), 144–152. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.034>
- McCabe, M. P., Sharlip, I. D., Lewis, R., Atalla, E., Balon, R., Fisher, A. D., Laumann, E., Lee, S. W., & Segraves, R. T. (2016b). Risk Factors for Sexual Dysfunction Among Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *Journal of Sexual Medicine*, *13*(2), 153–167. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.015>
- McElroy, S. L., Kemp, D. E., Friedman, E. S., Reilly-Harrington, N. A., Sylvia, L. G., Calabrese, J. R., Rabideau, D. J., Ketter, T. A., Thase, M. E., Singh, V., Tohen, M., Bowden, C. L., Bernstein, E. E., Brody, B. D., Deckersbach, T., Kocsis, J. H., Kinrys, G., Bobo, W. V., Kamali, M., ... Shelton, R. C. (2016). Obesity, but not metabolic syndrome, negatively affects outcome in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *133*(2), 144–153. <https://doi.org/10.1111/acps.12460>
- McKinnon, M. C., Cusi, A. M., & MacQueen, G. M. (2013). Psychological factors that may confer risk for bipolar disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, *18*(1–2), 115–128. <https://doi.org/10.1080/13546805.2012.702505>
- Meyer, N., Faulkner, S. M., McCutcheon, R. A., Pillinger, T., Dijk, D.-J., & MacCabe, J. H. (2020). Sleep and Circadian Rhythm Disturbance in Remitted Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 1–18. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa024>
- Michalak, E. E., & Murray, G. (2010). Development of the QoL.BD: a disorder-specific scale to assess quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *12*(7), 727–740. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00865.x>
- Michalak, E. E., Yatham, L. N., Kolesar, S., & Lam, R. W. (2006). Bipolar Disorder and Quality of Life: A Patient-Centered Perspective. *Quality of Life Research*, *15*(1), 25–37. <https://doi.org/10.1007/s11136-005-0376-7>
- Mignogna, K. M., & Goes, F. S. (2024). Characterizing the longitudinal course of symptoms and functioning in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, *54*(1), 79–89. <https://doi.org/10.1017/S0033291722001489>
- Miskowiak, K. W., Jespersen, A. E., Kessing, L. V., Aggestrup, A. S., Glenthøj, L. B., Nordentoft, M., Ott, C. V., & Lumbye, A. (2022). Cognition Assessment in Virtual Reality: Validity and feasibility of a novel virtual reality test for real-life cognitive functions in mood disorders and psychosis spectrum disorders. *Journal of Psychiatric Research*, *145*(November 2021), 182–189. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.12.002>
- Mohammadi, A., Hesami, E., Kargar, M., & Shams, J. (2018). Detecting allocentric and egocentric navigation deficits in patients with schizophrenia and bipolar disorder using virtual reality. *Neuropsychological Rehabilitation*, *28*(3), 398–415. <https://doi.org/10.1080/09602011.2017.1369888>
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., & Stewart, L. A. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-

- analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, 4(1), 1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
- Montejo, A. L., Montejo, L., & Baldwin, D. S. (2018a). The impact of severe mental disorders and psychotropic medications on sexual health and its implications for clinical management. *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(1), 3–11. <https://doi.org/10.1002/wps.20509>
- Montejo, A. L., Montejo, L., & Baldwin, D. S. (2018b). The impact of severe mental disorders and psychotropic medications on sexual health and its implications for clinical management. *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(1), 3–11. <https://doi.org/10.1002/wps.20509>
- Montes, J. M., Maurino, J., de Dios, C., & Medina, E. (2013). Suboptimal treatment adherence in bipolar disorder: Impact on clinical outcomes and functioning. *Patient Preference and Adherence*, 7, 89–94. <https://doi.org/10.2147/ppa.s39290>
- Morselli, P., Elgie, R., & Cesana, B. (2004). GAMIAN-Europe/BEAM survey II: cross-national analysis of unemployment, family history, treatment satisfaction and impact of the bipolar disorder on life style. *Bipolar Disorders*, 6(6), 487–497. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00160.x>
- Nagaraj, A. K. M., Nizamie, H. S., Akhtar, S., Sinha, B. N. P., & Goyal, N. (2004). A Comparative Study of Sexual Dysfunction due to Typical and Atypical Antipsychotics in Remitted Bipolar-I Disorder. *Indian Journal of Psychiatry*, 46(3), 261–266. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21224908>
- Namli, Z., Karakus, G., & Tamam, L. (2017). Assessment of Dyadic Adjustment and Sexual Functions in Patients with Bipolar Disorder. *Noro Psikiyatri Arsivi*, 55(2), 171–176. <https://doi.org/10.5152/npa.2017.19213>
- Namli, Z., Karakuş, G., & Tamam, L. (2018). Assessment of dyadic adjustment and sexual functions in patients with bipolar disorder. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 55(2), 171–176. <https://search.proquest.com/scholarly-journals/assessment-dyadic-adjustment-sexual-functions/docview/2183856247/se-2?accountid=14777>
- Nietola, M., Nordström, T., Miettunen, J., Korkeila, J., & Jääskeläinen, E. (2022). Effects of gender and psychiatric comorbidity on the age of illness onset and the outcome of psychotic depression—A birth cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 296, 587–592. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.077>
- Nilsson, K. K., Straarup, K. N., Jørgensen, C. R., & Licht, R. W. (2012). Affective temperaments' relation to functional impairment and affective recurrences in bipolar disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, 138(3), 332–336. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.01.020>
- Novick, D. M., & Swartz, H. A. (2019). Evidence-Based Psychotherapies for Bipolar Disorder. *FOCUS*, 17(3), 238–248. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20190004>
- Ott, C. V., Vinberg, M., Kessing, L. V., Bowie, C. R., Forman, J. L., & Miskowiak, K. W. (2021). Effect of Action-Based Cognitive Remediation on cognitive impairment in patients with remitted bipolar disorder: A randomized controlled trial. *Bipolar Disorders*, 23(5), 487–499. <https://doi.org/10.1111/bdi.13021>
- Pacchiarotti, I., Murru, A., Kotzalidis, G. D., Bonnin, C. M., Mazarini, L., Colom, F., & Vieta, E. (2015). Hyperprolactinemia and medications for bipolar disorder: Systematic review of a neglected issue in clinical practice. *European Neuropsychopharmacology*, 25(8), 1045–1059. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.007>

- Paljärvi, T., Herttua, K., Taipale, H., Lähteenvuo, M., Tanskanen, A., Fazel, S., & Tiihonen, J. (2023). Cause-specific excess mortality after first diagnosis of bipolar disorder: population-based cohort study. *BMJ Mental Health, 26*(1), e300700. <https://doi.org/10.1136/bmjment-2023-300700>
- Pariente, A., De Gage, S. B., Moore, N., & Bégaud, B. (2016). The Benzodiazepine-Dementia Disorders Link: Current State of Knowledge. *CNS Drugs, 30*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0305-4>
- Park, J. H., Fernando, K., Park, Y. H., & Park, E. O. (2024). Global perspectives on bipolar disorder treatment: in-depth comparative analysis of international guidelines for medication selection. *BJPsych Open, 10*(3). <https://doi.org/10.1192/bjo.2024.27>
- Parsons, T. D. (2015). Virtual reality for enhanced ecological validity and experimental control in the clinical, affective and social neurosciences. *Frontiers in Human Neuroscience, 9*(DEC), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00660>
- Pavlova, B., Perlis, R. H., Mantere, O., Sellgren, C. M., Isometsä, E., Mitchell, P. B., Alda, M., & Uher, R. (2017). Prevalence of current anxiety disorders in people with bipolar disorder during euthymia: A meta-analysis. *Psychological Medicine, 47*(6), 1107–1115. <https://doi.org/10.1017/S0033291716003135>
- Paz García-Portilla, M., Sáiz, P. A., Díaz-Mesa, E. M., Fonseca, E., Arrojo, M., Sierra, P., Sarramea, F., Sánchez, E., Goikole, J. M., Balanzá, V., Benabarre, A., & Bobes, J. (2009). Psychometric performance of the Oviedo Sleep Questionnaire in patients with severe mental disorder. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental, 2*(4), 169–177. [https://doi.org/10.1016/S1888-9891\(09\)73235-5](https://doi.org/10.1016/S1888-9891(09)73235-5)
- Pena-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quinones-Ubeda, S., Sanchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., Robles, A., Barquero, M. S., Payno, M., Antunez, C., Martinez-Parra, C., Frank-Garcia, A., Fernandez, M., Alfonso, V., Sol, J. M., & Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (Copy and Memory), and Free and Cued Selective Reminding Test. *Archives of Clinical Neuropsychology, 24*(4), 371–393. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp041>
- Perlman, C. M., Martin, L., Hirdes, J. P., Curtin-Telegdi, N., Pérez, E., & Rabinowitz, T. (2007). Prevalence and Predictors of Sexual Dysfunction in Psychiatric Inpatients. *Psychosomatics, 48*(4), 309–318. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.48.4.309>
- Pompili, M., Innamorati, M., Gonda, X., Serafini, G., Sarno, S., Erbuto, D., Palermo, M., Elena Seretti, M., Stefani, H., Lester, D., Perugi, G., Akiskal, H., Siracusano, A., Rihmer, Z., Tatarelli, R., Amore, M., & Girardi, P. (2013). Affective temperaments and hopelessness as predictors of health and social functioning in mood disorder patients: A prospective follow-up study. *Journal of Affective Disorders, 150*(2), 216–222. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.03.026>
- Pompili, M., Innamorati, M., Rihmer, Z., Gonda, X., Serafini, G., Akiskal, H., Amore, M., Niolu, C., Sher, L., Tatarelli, R., Perugi, G., & Girardi, P. (2012). Cyclothymic-depressive-anxious temperament pattern is related to suicide risk in 346 patients with major mood disorders. *Journal of Affective Disorders, 136*(3), 405–411. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.011>
- Porta-Casteràs, D., Cano, M., Navarra-Ventura, G., Serra-Blasco, M., Vicent-Gil, M., Solé, B., Montejo, L., Torrent, C., Martinez-Aran, A., Harrison, B. J., Palao, D., Vieta, E., & Cardoner, N. (2023). Disrupted network switching in euthymic bipolar disorder:

- Working memory and self-referential paradigms. *Journal of Affective Disorders*, 320(July 2022), 552–560. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.152>
- Post, R. M. (2010). Mechanisms of Illness Progression in the Recurrent Affective Disorders. *Neurotoxicity Research*, 18(3–4), 256–271. <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9182-2>
- Purdon, S. E. (2005). The Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP): Instructions and three alternate forms. *PNL Inc, Edmonton, Alberta*.
- Qiu, F., Akiskal, H. S., Kelsoe, J. R., & Greenwood, T. A. (2017). Factor analysis of temperament and personality traits in bipolar patients: Correlates with comorbidity and disorder severity. *Journal of Affective Disorders*, 207, 282–290. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.031>
- Rabelo, J. L., Cruz, B. F., Ferreira, J. D. R., Viana, B. de M., & Barbosa, I. G. (2021). Psychoeducation in bipolar disorder: A systematic review. *World Journal of Psychiatry*, 11(12), 1407–1424. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i12.1407>
- Raja, M., & Azzoni, A. (2003). Sexual behavior and sexual problems among patients with severe chronic psychoses. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 18(2), 70–76. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0924-9338%2803%2900009-9>
- Ramos-Brieva, J. A., & Cordero-Villafafila, A. (1988). A new validation of the Hamilton Rating Scale for depression. *Journal of Psychiatric Research*, 22(1), 21–28. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(88\)90024-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(88)90024-6)
- Ratheesh, A., Davey, C. G., Daglas, R., Macneil, C., Hasty, M., Filia, K., McGorry, P. D., Berk, M., Conus, P., & Cotton, S. (2017). Social and academic premorbid adjustment domains predict different functional outcomes among youth with first episode mania. *Journal of Affective Disorders*, 219, 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.030>
- Reinares, M., Bonnín, C. M., Hidalgo-Mazzei, D., Colom, F., Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., Comes, M., Martínez-Arán, A., Sánchez-Moreno, J., & Vieta, E. (2016). Family functioning in bipolar disorder: Characteristics, congruity between patients and relatives, and clinical correlates. *Psychiatry Research*, 245, 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.08.010>
- Rihmer, Z., Akiskal, K. K., Rihmer, A., & Akiskal, H. S. (2010). Current research on affective temperaments. *Current Opinion in Psychiatry*, 23(1), 12–18. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32833299d4>
- Ro, E., & Clark, L. A. (2009). Psychosocial functioning in the context of diagnosis: Assessment and theoretical issues. *Psychological Assessment*, 21(3), 313–324. <https://doi.org/10.1037/a0016611>
- Romero, E., Holtzman, J. N., Tannenhaus, L., Monchablon, R., Rago, C. M., Lolich, M., & Vázquez, G. H. (2016). Neuropsychological performance and affective temperaments in Euthymic patients with bipolar disorder type II. *Psychiatry Research*, 238, 172–180. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.032>
- Rosa, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Luis Ayuso-Mateos, J., Kapczinski, F., & Vieta, E. (2007). *Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder*. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3>
- Ryan, K. A., Babu, P., Easter, R., Saunders, E., Lee, A. J., Klasnja, P., Verchinina, L., Micol, V., Doil, B., McInnis, M. G., & Kilbourne, A. M. (2020). A Smartphone App

- to Monitor Mood Symptoms in Bipolar Disorder: Development and Usability Study. *JMIR Mental Health*, 7(9), e19476. <https://doi.org/10.2196/19476>
- Rybakowski, J. K. (2024). Lithium: Fifteen Years Later. *Neuropsychobiology*. <https://doi.org/10.1159/000542490>
- Sabater, A., García-Blanco, A. C., Verdet, H. M., Sierra, P., Ribes, J., Villar, I., Lara, M. J., Arnal, P., Rojo, L., & Livianos, L. (2016). Comparative neurocognitive effects of lithium and anticonvulsants in long-term stable bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 190, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.008>
- Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2015). *Kaplan and Sadock. Sinopsis de Psiquiatría*. Wolter Kluwer. https://books.google.es/books?id=__ywoQEACAAJ
- Sajatovic, M., Blow, F. C., Ignacio, R. V., & Kales, H. C. (2004). Age-Related Modifiers of Clinical Presentation and Health Service Use Among Veterans With Bipolar Disorder. *Psychiatric Services*, 55(9), 1014–1021. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.9.1014>
- Salcedo, S., Gold, A. K., Sheikh, S., Marcus, P. H., Nierenberg, A. A., Deckersbach, T., & Sylvia, L. G. (2016). Empirically supported psychosocial interventions for bipolar disorder: Current state of the research. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 201, pp. 203–214). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.018>
- Samalin, L., de Chazeron, I., Vieta, E., Bellivier, F., & Llorca, P. (2016a). Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 18(2), 164–173. <https://doi.org/10.1111/bdi.12376>
- Samalin, L., de Chazeron, I., Vieta, E., Bellivier, F., & Llorca, P.-M. (2016b). Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 18(2), 164–173. <https://doi.org/10.1111/bdi.12376>
- Samalin, L., Llorca, P. M., Giordana, B., Milhiet, V., Yon, L., El-Hage, W., Courtet, P., Hacques, E., Bedira, N., Filipovics, A., Arnaud, R., Dillenschneider, A., & Bellivier, F. (2014a). Residual symptoms and functional performance in a large sample of euthymic bipolar patients in France (the OPTHYUM study). *Journal of Affective Disorders*, 159, 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.02.023>
- Samalin, L., Llorca, P. M., Giordana, B., Milhiet, V., Yon, L., El-Hage, W., Courtet, P., Hacques, E., Bedira, N., Filipovics, A., Arnaud, R., Dillenschneider, A., & Bellivier, F. (2014b). Residual symptoms and functional performance in a large sample of euthymic bipolar patients in France (the OPTHYUM study). *Journal of Affective Disorders*, 159, 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.02.023>
- Sanchez-Moreno, J., Bonnin, C. M., González-Pinto, A., Amann, B. L., Solé, B., Balanzá-Martinez, V., Arango, C., Jiménez, E., Tabarés-Seisdedos, R., Garcia-Portilla, M. P., Ibáñez, A., Crespo, J. M., Ayuso-Mateos, J. L., Martínez-Aran, A., Torrent, C., Vieta, E., Alegría, A., Al-Halabi, S., Alonso-Lana, S., ... Varo, C. (2018). Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(2), 145–154. <https://doi.org/10.1111/ACPS.12894>
- Sanchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Tabarés-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., & Ayuso-Mateos, J. L. (2009). Functioning and disability in bipolar disorder: An extensive review. In *Psychotherapy and Psychosomatics* (Vol. 78, Issue 5, pp. 285–297). <https://doi.org/10.1159/000228249>
- SayuriYamagata, A., Brietzke, E., Rosenblat, J. D., Kakar, R., & McIntyre, R. S. (2017). Medical comorbidity in bipolar disorder: The link with metabolic-inflammatory

- systems. *Journal of Affective Disorders*, 211, 99–106.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.059>
- Sengupta, G., & Jena, S. (2022). Psychiatric comorbidity and quality of life in patients with bipolar disorder. *Industrial Psychiatry Journal*, 31(2), 318–324.
https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_24_21
- Sentissi, O., Popovic, D., Moeglin, C., Stukalin, Y. B., Mosheva, M., Vieta, E., Serretti, A., & Souery, D. (2019). Predominant polarity in bipolar disorder patients: The COPE bipolar sample. *Journal of Affective Disorders*, 250, 43–50.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.053>
- Severus, E., Bauer, M., & Geddes, J. (2018). Efficacy and Effectiveness of Lithium in the Long-Term Treatment of Bipolar Disorders: An Update 2018. *Pharmacopsychiatry*, 51(5), 173–176. <https://doi.org/10.1055/a-0627-7489>
- Shalev, A., Merranko, J., Gill, M. K., Goldstein, T., Liao, F., Goldstein, B. I., Hower, H., Ryan, N., Strober, M., Iyengar, S., Keller, M., Yen, S., Weinstock, L. M., Axelson, D., & Birmaher, B. (2020). Longitudinal course and risk factors associated with psychosis in bipolar youths. *Bipolar Disorders*, 22(2), 139–154.
<https://doi.org/10.1111/bdi.12877>
- Shamabadi, A., Karimi, H., Cattarinussi, G., Moghaddam, H. S., Akhondzadeh, S., Sambataro, F., Schiena, G., & Delvecchio, G. (2023). Neuroimaging Correlates of Treatment Response to Transcranial Magnetic Stimulation in Bipolar Depression: A Systematic Review. *Brain Sciences*, 13(5).
<https://doi.org/10.3390/BRAINSCI13050801>
- Shi, X., Zhao, Y., Yang, H., Xu, X., Fang, Y., Yu, X., Tan, Q., Li, H., Sun, G., Wu, H., Wang, P., Yang, J., Zhu, X., Wang, G., & Zhang, L. (2023). Factors associated with hospitalization times and length of stay in patients with bipolar disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1140908>
- Shokrgozar, S., Abdollahi, E., Abedrad, M., Asadi, P., Rouzbehan, V., Nazari, Z., & Zare, R. (2024). Investigating gender differences in quality of life and social support in patients with severe mental illnesses. *International Journal of Social Psychiatry*, 70(4), 750–762. <https://doi.org/10.1177/00207640241227366>
- Sierra, P., Cañada, Y., & Livianos, L. (2018). Affective Temperament in Mood Disorder. In A. Garcia-Blanco (Ed.), *The Role of Emotions in Mental Illness* (pp. 39–56). Nova Science Publishers.
- Sierra, P., Livianos, L., & Rojo, L. (2005). Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar Disorders*, 7(2), 159–165. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00186.x>
- Singh, A., Arora, S., Chavan, M., Shahbaz, S., & Jabeen, H. (2023). *An Overview of the Neurotrophic and Neuroprotective Properties of the Psychoactive Drug Lithium as an Autophagy Modulator in Neurodegenerative Conditions*.
<https://doi.org/10.7759/cureus.44051>
- 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-Aran, A., & Reinares, M. (2018). Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(6), 516–527.
<https://doi.org/10.1111/acps.12871>

- Sørensen, T., Giraldi, A., & Vinberg, M. (2017a). Sexual distress and quality of life among women with bipolar disorder. *International Journal of Bipolar Disorders*, 5(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0098-0>
- Sørensen, T., Giraldi, A., & Vinberg, M. (2017b). Sexual distress and quality of life among women with bipolar disorder. *International Journal of Bipolar Disorders*, 5(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0098-0>
- Spoorthy, M. S., Chakrabarti, S., & Grover, S. (2019). Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: An overview of trends in research. *World Journal of Psychiatry*, 9(1), 7–29. <https://doi.org/10.5498/wjp.v9.i1.7>
- Stewart, S. A. (2005). The effects of benzodiazepines on cognition. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(SUPPL. 2), 9–13. <https://doi.org/10.1176/ajp.138.4.aj1384536>
- Szmulewicz, A., Valerio, M. P., & Martino, D. J. (2020). Longitudinal analysis of cognitive performances in recent-onset and late-life Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders*, 22(1), 28–37. <https://doi.org/10.1111/bdi.12841>
- Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., Rubio, C., Mata, I., Gómez-Beneyto, M., & Vieta, E. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 109(3), 286–299. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.234>
- Tan, K. R., Rudolph, U., & Lüscher, C. (2011). Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends in Neurosciences*, 34(4), 188–197. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.01.004>
- Tan, N. C., Lim, J. E., Allen, J. C. J., Wong, W. T., Quah, J. H. M., Muthulakshmi, P., Teh, T. A., Lim, S. H., & Malhotra, R. (2022). Age-Related Performance in Using a Fully Immersive and Automated Virtual Reality System to Assess Cognitive Function. *Frontiers in Psychology*, 13(March), 847590. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.847590>
- Tiğli Filizer, A., Cerit, C., Tüzün, B., & Aker, A. T. (2016). Social Aspect of Functioning Deteriorates More Than Individual Aspect in Patients with Remitted Bipolar Disorder. *Noro Psikiyatri Arsivi*, 53(2), 158–162. <https://doi.org/10.5152/npa.2015.10106>
- Torres, I. J., DeFreitas, C. M., DeFreitas, V. G., Bond, D. J., Kunz, M., Honer, W. G., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2011). Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. *Psychological Medicine*, 41(5), 971–982. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001613>
- Tranvåg, O., & Kristoffersen, K. (2008). Experience of being the spouse/cohabitant of a person with bipolar affective disorder: a cumulative process over time. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 22(1), 5–18. <https://doi.org/10.1111/J.1471-6712.2007.00562.X>
- Tremain, H., Fletcher, K., & Murray, G. (2020). Number of episodes in bipolar disorder: The case for more thoughtful conceptualization and measurement. *Bipolar Disorders*, 22(3), 231–244. <https://doi.org/10.1111/bdi.12872>
- Tremain, H., Fletcher, K., Scott, J., McEnery, C., Berk, M., & Murray, G. (2020). The influence of stage of illness on functional outcomes after psychological treatment in bipolar disorder: A systematic review. In *Bipolar Disorders* (Vol. 22, Issue 7, pp. 666–692). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/bdi.12974>

- Uher, R., Pallaskorpi, S., Suominen, K., Mantere, O., Pavlova, B., & Isometsä, E. (2019). Clinical course predicts long-term outcomes in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, *49*(07), 1109–1117. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001678>
- Vahapoğlu, B., Aksoy Poyraz, C., & Özdemir, A. (2024). Psychosocial Impairment in Older Patients With Bipolar I Disorder. *Journal of Psychiatric Practice*, *30*(2), 147–156. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000767>
- Vallejo-Ruiloba, J., & Leal-Cercós, C. (2012). *Tratado de Psiquiatría: Volumen 2*. Marbán.
- van Bergen, A. H., Verkooijen, S., Vreeker, A., Abramovic, L., Hillegers, M. H., Spijker, A. T., Hoencamp, E., Regeer, E. J., Knapen, S. E., Riemersma-van der Lek, R. F., Schoevers, R., Stevens, A. W., Schulte, P. F. J., Vonk, R., Hoekstra, R., van Beveren, N. J., Kupka, R. W., Sommer, I. E. C., Ophoff, R. A., ... Boks, M. P. M. (2019). The characteristics of psychotic features in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, *49*(12), 2036–2048. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002854>
- Vanwesenbeeck, I., Have, M., De Graaf, R., I., V., M., H., Vanwesenbeeck, I., Have, M., & De Graaf, R. (2014). Associations between common mental disorders and sexual dissatisfaction in the general population. *British Journal of Psychiatry*, *205*(2), 151–157. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.135335>
- Vasile, D., Vasiliu, O., Mangalagiu, A. G., & Gabriela, O. D. (2011). Evaluation of the mood-stabilizers associated neurocognitive effects in bipolar patients. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*, *15*(4), 304–308.
- Vázquez, G. H., Gonda, X., Zaratiegui, R., Lorenzo, L. S., Akiskal, K., & Akiskal, H. S. (2010). Hyperthymic temperament may protect against suicidal ideation. *Journal of Affective Disorders*, *127*(1–3), 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.015>
- Vázquez, G. H., Kahn, C., Schiavo, C. E., Goldchluk, A., Herbst, L., Piccione, M., Saidman, N., Ruggeri, H., Silva, A., Leal, J., Bonetto, G. G., Zaratiegui, R., Padilla, E., Vilapriño, J. J., Calvó, M., Guerrero, G., Strejilevich, S. A., Cerkovich-Bakmas, M. G., Akiskal, K. K., & Akiskal, H. S. (2008). Bipolar disorders and affective temperaments: A national family study testing the “endophenotype” and “subaffective” theses using the TEMPS-A Buenos Aires. *Journal of Affective Disorders*, *108*(1–2), 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.09.011>
- Vázquez, G. H., Nasetta, S., Mercado, B., Romero, E., Tifner, S., Ramón, M. del L., Garelli, V., Bonifacio, A., Akiskal, K. K., & Akiskal, H. S. (2007). Validation of the TEMPS-A Buenos Aires: Spanish psychometric validation of affective temperaments in a population study of Argentina. *Journal of Affective Disorders*, *100*(1–3), 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.028>
- Vázquez-Barquero, J. L. (1994). Desarrollo y Verificación de la Version Española de la Entrevista Psiquiátrica ‘Sistema SCAN’ (Cuestionarios para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría). *Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr.*, *22*, 109–120.
- Vedananarayanan, L., Munoli, R., Thunga, G., Nair, S., Poojari, P., & Kunhikatta, V. (2019). Identification of factors affecting treatment outcome in bipolar disorder. *Indian Journal of Psychiatry*, *61*(1), 22–26. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_346_18
- Vieta, E., Torrent Font, C., Martínez Arán, A., Colom Victoriano, F., Reinares Gabnepén, M., Benabarre Hernández, A., Comes Forastero, M., & Goikolea Alberdi, J. M. (2002). Escala sencilla de evaluación del curso del trastorno bipolar: CGI-BP-M. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *30*(5), 301–304.

- Walsh, M. A., Royal, A. M., Barrantes-Vidal, N., & Kwapil, T. R. (2012). The association of affective temperaments with impairment and psychopathology in a young adult sample. *Journal of Affective Disorders, 141*(2–3), 373–381. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.016>
- Ware, J. E. J., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care, 30*(6), 473–483.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler memory scale—Third edition*. Psychological corporation San Antonio, TX.
- Wechsler, D. (2001). *Wechsler Adult Intelligence Scale-III. Technical Manual (Spanish Version)*. TEA ediciones.
- Williams, M. D., Shah, N. D., Wagie, A. E., Wood, D. L., & Frye, M. A. (2011). Direct costs of bipolar disorder versus other chronic conditions: An employer-based health plan analysis. *Psychiatric Services, 62*(9), 1073–1078. https://doi.org/10.1176/ps.62.9.pss6209_1073
- Woods, J. H., Katz, J. L., & Winger, G. (1992). Benzodiazepines: use, abuse, and consequences. *Pharmacological Reviews, 44*(2), 151–347.
- World Health Organization (WHO). (2010). *Measuring health and disability manual for WHO Disability Assessment Schedule WHODAS 2.0*. World Health Organization. <https://www.who.int>
- World Health Organization (WHO). (2022). *International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11)*. World Health Organization. <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en>
- World Health Organization (WHO). (2024, July 8). *Fact sheets WHO: Bipolar disorder*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/bipolar-disorder>
- Xu, G., Lu, W., Ouyang, H., Dang, Y., Guo, Y., Miao, G., Bessonov, D., Akiskal, K. K., Akiskal, H. S., & Lin, K. (2014). Association of affective temperaments measured by TEMPS-A with cognitive deficits in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, 161*, 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.005>
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., Sharma, V., Goldstein, B. I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V., Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R. W., Vazquez, G., Kapczinski, F., ... 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>
- Yüksel, R. N., Tatlıdil Yaylacı, E., Kaya, H., Erzin, G., Akdağ, E. M., Demirci, A., Aydemir, Ç., & Göka, E. (2019). Sexual functions and prolactin levels in patients with bipolar disorder. *Klinik Psikiyatri, 22*(1), 48–56. <https://doi.org/10.5505/kpd.2019.03521>
- Zhang, H., Chen, J., & Fang, Y. (2023). *Functional Alterations in Patients with Bipolar Disorder and Their Unaffected First-Degree Relatives: Insight from Genetic, Epidemiological, and Neuroimaging Data*. <https://doi.org/10.2147/NDT.S427617>

Zuncheddu, C., & Carpinello, B. (2006). [Sexual dysfunctions and bipolar disorder: a study of patients submitted to a long- term lithium treatment]. *La Clinica terapeutica*, 157(5), 419–424. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17147049>