



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

El Trastorno Bipolar en Edad Avanzada: un análisis neuropsicológico, clínico y de funcionamiento psicosocial

Laura Montejo Egido

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

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

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

El Trastorno Bipolar en Edad Avanzada: un análisis neuropsicológico, clínico y de funcionamiento psicosocial.



Laura Montejo Egido

Junio 2022



El Trastorno Bipolar en Edad Avanzada: un análisis neuropsicológico, clínico y de funcionamiento psicosocial.

Memoria de tesis doctoral presentada por

Laura Montejo Egado

Para optar al grado de doctora por la Universitat de Barcelona

Dirigida por:

Dra. Carla Torrent Font, Universitat de Barcelona

Dra. Caterina del Mar Bonnín Roig, Universitat de Barcelona

Tutorizada por:

Prof. Eduard Vieta Pascual

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universitat de Barcelona

Junio 2022

Barcelona, 8 de abril de 2022

Los/las supervisores/as:

Directores/as:

Dra. Carla Torrent Font, PhD

Doctora en Neurociencias, Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica, Universitat de Barcelona, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona



Caterina del Mar Bonnín Roig, PhD

Doctora en Biomedicina, Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica, Universitat de Barcelona, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona



Tutor/a:

Prof. Eduard Vieta Pascual, MD, PhD

Catedrático de Psiquiatría, Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, Unidad de Trastornos Bipolares y Depresivos, Servicio de Psiquiatría y Psicología, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona.



Certifican, que han guiado y supervisado la tesis doctoral titulada “El trastorno bipolar en edad avanzada: un análisis neuropsicológico, clínico y de funcionamiento psicosocial” realizada por la doctoranda **Laura Montejo Egidio** para obtener el título de doctora. Los/as supervisores/as confirman que esta tesis doctoral cumple con los requisitos establecidos por la Universitat de Barcelona y autorizan el depósito de la misma.

Agradecimientos

Dicen que la tesis doctoral es una carrera de fondo, yo he tenido la suerte de poder compartirla con muchas personas que me han acompañado en esta carrera de obstáculos, enmarcada en un contexto pandémico mundial.

En primer lugar, agradecer el gran esfuerzo, dedicación y tiempo a mis directoras de tesis. Carleta, que me guiaste desde una perspectiva juvenil, positiva, enérgica y tranquilizadora, aunque yo siga sufriendo con esos “deadlines to the limit”. Mar, que sufriste de primera mano el huracán del meta-análisis y tengo grabado a fuego el “al final todo sale”. A ambas, gracias por vuestra cercanía y humanidad que tan fácil hace el camino. A Eduard, gracias por confiar en mí y darme la oportunidad de poder desarrollarme profesionalmente en un ámbito que tanto aprecio y en un equipo de investigación envidiable. A Anabel, por ser para mí una jefa modelo, por enseñarme tanto desde una posición de humildad y serenidad, gracias por los ánimos, la fuerza y por creer en mí. A Esther, que me acogió abiertamente desde un primer momento y siempre revisa mis trabajos con minuciosidad y cariño.

A mis compañeros/as de calle Mallorca. A Brisa, por soportar mis preguntas de “pre-doc”, por su ojo “dector”, por la confianza y transparencia que inspira, por ser mi compañera más cercana y por las “citas” fuera de la oficina. A Jose, que sin duda hace que todos los procesos sean más fáciles y por asesorarme en la vorágine burocrática de esta tesis. Al equipo de Peps, Silvia, Flor, Gisela, María, al equipo de e-Mental-Health, Diego, Gerard, Ariadna y Miriam; y a Iria, Giovanna, Natalia R y Natalia F por amenizar los días largos de oficina en los que no vemos la luz del sol con risas, charlas y chocolate. A los compañeros de CSM y a las administrativas que me hacen sentir como en casa, y al clan “after work” por las pausas sanadoras.

A todos los pacientes que han colaborado en esta tesis, de los que sin ninguna duda he aprendido de los que más, gracias por su esfuerzo y por aguantar estas evaluaciones infinitas. A los participantes controles, por su disposición y altruismo en ayudar a la investigación.

A mi familia, por su amor incondicional. A mi padre, por animarme en todo momento, darme esperanzas, por guiarme en la niebla y confiar en que tarde o temprano todo se soluciona. A mi madre, por inculcarme los valores de fortaleza, resiliencia y perseverancia. A mi hermano Jorge y a mis hermanas, Elena y Cris, las peques de la casa, que son mi luz y que además han participado en el diseño gráfico de esta tesis. A mi abuelo, que allí donde estés seguro que estás orgulloso de mí. A mi abuela, que con casi 90 sigue teniendo el espíritu de los 20 y tantos. A mi Tata, porque puedo notar siempre su apoyo.

No puedo por menos que agradecer a aquellas personas que han forjado unos lazos tan grandes conmigo, que se convirtieron en la familia que se escoge y que hacen que se fortalezcan las raíces que voy echando en esta ciudad:

A mis amigas del máster de neuropsico, Elena, Paula, Junquera, Mariona, Nuria, que nos unió la neuropsicología y nos mantuvo la vida. Gracias por ser la primera familia que formé en Barcelona. Por esos viajes en los que no pasan ni cinco minutos para morirnos de la risa y que se pueden resumir con el clásico: *“y estos ratitos pues son pa’ ti”*. Sois la vida. Al Neurocomité, mis personas refugio. Elena, porque me sigue pareciendo magia que a pesar de la distancia sigamos estando tan cerca que hasta puedo ver tu risa y escuchar tus gestos. Gracias por

acompañarme, comprenderme y compartir conmigo en sinergia la “research life crisis”. Paulis, mi gran pedacito de familia en Barcelona, un privilegio el mío seguir contando con los abrazos más puros que he sentido nunca. Gracias por tu empatía, cariño y comprensión cuando los acantilados se vienen grandes. A Junquera, mi galleguina, por transmitirme el sarcasmo y enseñarme a reírme de la vida.

A las cinco maravillas, Andrea, Montse, Marta y Andrea, porque hace unos años una pequeña gran decisión me trajo algo tan grande en aquel pisito de Gràcia. A Montse y Cris, que han experimentado y sufrido conmigo en el día a día el desarrollo de esta tesis. Y como no, Calella (*la bonita*) que tan testigo ha sido de mi tesis acompañando al ritmo más millennial de tiktoks, karaokes, las 14 baratas, juegos, bailes dignos de encerrarnos en la séptima, confesiones y grupos terapéuticos. Gracias por sostenerme en los giros 360.

A mis compañeros de Swing, por amenizarlo todo al son de lindy-hop, por las jams, las birras de después, las excursiones y los conciertos, que dan un respiro entre, a veces, tanta contaminación.

A mis amigos de Salamanca, Ana, Martín, Diego, Dani, Raquel, Luis, Lorena, que crecimos siendo niños y seguimos siendo niños, con las mismas tonterías, que a pesar de los 900km que nos separan parece que el tiempo se ha detenido cuando nos volvemos a juntar. A Luisda, por los skypes de horas, por escuchar mis aventurillas y por compartir las cosas desde el mismo punto de vista.

A Javi, que a partir de un *yo nunca* nos vamos recorriendo el mundo. Gracias por querer conocerme en una etapa turbulenta. Gracias por aceptarme, valorarme y quererme así, tal y como me muestro. Gracias por tu paciencia, tu empatía, tu escucha, tu apoyo, tu practicidad, tu alegría, tu bondad y transparencia. Por lo que estamos construyendo.

Financiación

Esta tesis doctoral se ha desarrollado en la Unidad de Trastornos Bipolares y Depresivos del Hospital Clínic de Barcelona, en el Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y se ha llevado a cabo gracias al soporte de un contrato predoctoral “Ley de la Ciencia” otorgado por el Centro de Investigación Biomédica en Red, área de Salud Mental (CIBERSAM) cofinanciado con Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). Este trabajo de investigación también ha sido financiado en parte por el Instituto de Salud Carlos III, mediante la concesión del proyecto FIS PI20/00060.

ÍNDICE

GLOSARIO.....	9
LISTADO DE ARTÍCULOS	10
RESUMEN	11
1. JUSTIFICACIÓN	19
2. INTRODUCCIÓN.....	22
1. Trastorno bipolar: consideraciones generales.....	23
1.1. Definición y epidemiología	23
1.2. Diagnóstico y clasificación	23
1.3. Etiología, curso y pronóstico	24
2. Neurocognición en trastorno bipolar	26
2.1. Perfiles neuropsicológicos	26
2.2. Factores clínicos asociados a la disfunción cognitiva.....	27
2.3. Funcionamiento psicosocial y neurocognición	27
3. El trastorno bipolar en las diferentes etapas vitales: consideraciones generales en función de la edad.....	28
4. El Trastorno Bipolar en Edad Avanzada	29
4.1. Definición y epidemiología	29
4.2. Características propias de TBEA	31
5. Neurocognición en TBEA	35
5.1. Perfiles neuropsicológicos en TBEA y factores asociados	35
5.2. Funcionamiento psicosocial y neurocognición	37
5.3. Evolución del perfil cognitivo: una aproximación hacia la hipótesis de la neuroprogresión.....	38
5.4. Trastorno Bipolar y riesgo de demencia	41
5.5. Intervenciones sobre el funcionamiento psicosocial y cognitivo.....	42
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	45
4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS.....	48
ESTUDIO I	49
ESTUDIO II	72
ESTUDIO III	83
ESTUDIO IV	107
5. DISCUSIÓN.....	120
5.1. Discusión de todos los resultados.....	121
5.2. Limitaciones y fortalezas	137

5.3.	Implicaciones en la práctica clínica de los hallazgos	140
5.4.	Líneas futuras de investigación.....	142
6.	CONCLUSIONES	144
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	146

GLOSARIO

CI: Cociente intelectual

CPT-II: Continuous Performance Test II

CVLT: California Verbal Learning Test

COWAT: Controlled Oral Word Association Test

CR: Cognitive Remediation

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

FAST: Functional Assessment Short Test

FR: Rehabilitación Funcional

FR-OABD: Rehabilitación Funcional para pacientes con Trastorno Bipolar en Edad Avanzada

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale

ISBD: International Society of Bipolar Disorder

OMS: Organización Mundial de la Salud

ROCF: Rey Osterrieth Complex Figure

SCWT: Stroop Color-Word Test

TB: Trastorno Bipolar

TBEA: Trastorno Bipolar en Edad Avanzada

TAU: Treatment as usual

TMT-A: Trail Making Test, part A

TMT-B: Trail Making Test, part B

WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale, 3ª edición

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

YMRS: Young Mania Rating Scale

LISTADO DE ARTÍCULOS

La presente tesis doctoral se ha realizado en formato de compendio de artículos y consta de cuatro objetivos principales y cinco objetivos secundarios. Para ello se han incluido tres artículos originales, dos de ellos publicados y otro en proceso de revisión por la revista. Además, se añade un cuarto estudio, ya publicado, que consiste en el registro de un protocolo de intervención. A continuación se especifican los artículos científicos:

1. **Montejo L**, Torrent C, Jiménez E, Martínez-Arán A, Blumberg HP, Burdick KE, Chen P, Dols A, Eyler LT, Forester BP, Gatchel JR, Gildengers A, Kessing LV, Miskowiak KW, Olagunju AT, Patrick RE, Schouws S, Radua J, Bonnín CDM, Vieta E; International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Older Adults with Bipolar Disorder (OABD) Task Force. Cognition in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force systematic review and meta-analysis based on a comprehensive neuropsychological assessment. *Bipolar Disord.* 2022 Jan 2. doi: 10.1111/bdi.13175. PMID: 34978124.

IF (2022): 6.74 Q1

2. **Montejo L**, Jiménez E, Solé B, Murru A, Arbelo N, Benabarre A, Valentí M, Clougher D, Rodríguez MA, Borràs R, Martínez-Arán A, Vieta E, Bonnín CDM, Torrent C. Identifying neurocognitive heterogeneity in Older Adults with Bipolar Disorder: a cluster analysis. *J Affect Disord.* 2022 Feb 1;298 (Pt A):522-531. doi: 10.1016/j.jad.2021.11.028. Epub 2021 Nov 14. PMID: 34788686.

IF (2022): 4.83. Q1

Factor de Impacto Total: 11.57

3. **Montejo L**, Solé B, Jiménez E, Borràs R, Clougher D, Reinares M, Portella M.J, Anabel Martínez- Aran A, Vieta E, Bonnín C.M, Torrent C. Aging in bipolar disorder: course of cognitive performance and clinical factors based on an adulthood-lifespan perspective (submitted)

IF:--

4. **Montejo L**, Jiménez E, Torrent C, Bonnín CM, Solé B, Martínez-Arán A, Vieta E, Sánchez Moreno J. Functional Remediation for Older Adults with Bipolar Disorder (FROA-BD): Study protocol for a randomized controlled trial, *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2022.01.004>.

IF (2022): 3.31 Q2

RESUMEN

Introducción: El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad mental crónica y recurrente caracterizada por alteraciones en el estado de ánimo alternándose episodios depresivos con episodios de (hipo)manía y con periodos de eutimia. También esta frecuentemente documentado que el TB cursa con dificultades en la función cognitiva y en el funcionamiento psicosocial. Las alteraciones cognitivas se han reconocido como un aspecto central del fenotipo de TB y están fuertemente asociadas con un peor curso y pronóstico de la enfermedad así como con dificultades en el funcionamiento psicosocial. En lo que respecta a adultos jóvenes, se ha estimado que entre el 30-60% de los pacientes con TB exhiben déficits cognitivos, principalmente en las capacidades de memoria, atención, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas. Sin embargo, el estudio de la neurocognición en adultos mayores es relativamente reciente y, hasta la fecha, la evidencia científica que existe sobre el rendimiento cognitivo en esta población es significativamente más reducida. A partir de esta segunda mitad del ciclo vital comienzan a suceder una serie de cambios fisiológicos, salud física, cognitivos y en el funcionamiento psicosocial que resaltan la necesidad de abordar esta población como un subtipo especial y de incentivar, por tanto, la investigación al respecto. De hecho, se ha visto que los pacientes con Trastorno Bipolar en Edad Avanzada (TBEA), entendido como personas con TB mayores de 50 años, exhiben unas características clínicas bien diferenciadas respecto a adultos más jóvenes y, debido al propio proceso de envejecimiento asociado a la edad y a la carga de la enfermedad, se trata de una población con mayor riesgo a manifestar un deterioro cognitivo. Dado que los pacientes con TBEA frecuentemente presentan mayor duración de la enfermedad, y por ende, un mayor número de episodios y de hospitalizaciones, se presupone que puedan presentar mayor carga de la enfermedad la cual, a su vez, tendría un impacto negativo mayor sobre la función cognitiva. El estudio de la neurocognición en TBEA nos permite, por un lado, conocer el rendimiento cognitivo en las últimas etapas del ciclo vital y por otro, supone una aproximación a un mejor entendimiento del curso evolutivo del perfil cognitivo conforme la enfermedad avanza.

Objetivos: la presente tesis doctoral se ha realizado con la intención de describir en términos de variables clínicas, sociodemográficas, cognitivas y de funcionamiento psicosocial a un grupo de pacientes con TB mayores de 50 años en comparación con un grupo control emparejado por edad (**estudios I, II y III**). Se pretende también revisar sistemáticamente la literatura sobre neurocognición en TBEA y caracterizar el perfil cognitivo de este subgrupo de pacientes, en comparación con un grupo control, a través de una descripción neuropsicológica completa y exhaustiva que incluye gran número de dominios cognitivos susceptibles de verse alterados en estos pacientes (**estudios I y II**). Además, se tratará de identificar la existencia de heterogeneidad de los perfiles cognitivos en función de la gravedad de los déficits cognitivos (**estudio II**) así como de las variables clínicas y sociodemográficas asociadas a la función cognitiva (**estudios I y II**). Se intentará también esclarecer el impacto de la interacción de la edad con el TB sobre la función cognitiva para analizar el curso del rendimiento cognitivo a lo largo del ciclo vital adulto en función de la edad y comparar este rendimiento con un grupo control sano (**estudio III**). Asimismo, se pretenderá analizar el funcionamiento psicosocial en esta muestra de TBEA en comparación con un grupo control (**estudio II**) y detectar diferencias en función de la edad entre los grupos de TB (**estudios III**). Por último, se pretende adaptar el

programa de Rehabilitación Funcional (FR) para pacientes mayores de 60 años con el objetivo de obtener mejoras en el funcionamiento psicosocial y cognitivo (**estudio IV**).

Metodología: con el objetivo de esclarecer el perfil neuropsicológico en TBEA se ha realizado una revisión sistemática de la literatura sobre los resultados del rendimiento cognitivo en pacientes con TB mayores de 50 años y se han sometido esos datos a un meta-análisis para comparar cuantitativamente el rendimiento neuropsicológico entre un grupo de pacientes con TBEA y un grupo control en un amplio número de dominios cognitivos. Se calculó el tamaño del efecto mediante el estadístico de Hedge's *g* utilizando un modelo de efectos aleatorios el cual asume potencial heterogeneidad entre estudios. Los datos se representaron mediante forest plots. En este mismo estudio se realizaron meta-regresiones para analizar la influencia de diferentes variables clínicas sobre la función cognitiva (**estudio I**). Con el objetivo de determinar la heterogeneidad en el rendimiento cognitivo en un grupo de pacientes con TBEA en comparación con un grupo control, se realizó un análisis de clústeres (**estudio II**), usando el algoritmo de aprendizaje no supervisado *k-means* para la agrupación. El número de clústeres se determinó utilizando el *método de Elbow* basado en la graficación de la varianza explicada y eligiendo el punto donde la curva decae significativamente. Las variables neuropsicológicas se dividieron en dominios cognitivos y se agruparon en "composites scores". Se realizaron regresiones logísticas univariadas para identificar potenciales factores clínicos o sociodemográficos asociados a la gravedad de las alteraciones cognitivas. Se compararon ambos grupos, TB y grupo control sano en sus variables clínicas, sociodemográficas y cognitivas, mediante pruebas de diferencias de medias para dos grupos independientes (**estudio II**). Posteriormente, con el objetivo de describir la evolución del perfil cognitivo en función de la edad, se dividió una muestra amplia con TB en subgrupos de edad, incluyendo desde los 18 hasta más de 80 años de edad, y se realizó un modelo lineal generalizado estableciendo la edad y la condición de grupo (TB o grupo control) como factores principales y se halló también los efectos de interacción entre los mismos. Este mismo procedimiento se llevó a cabo con el grupo de TB para identificar posibles variables clínicas asociadas a la edad y su influencia sobre la función cognitiva (**estudio III**). Por último, se ha procedido a adaptar el programa de FR original para pacientes mayores de 60 años y se ha publicado el protocolo de ensayo clínico (**estudio IV**). Se ha procedido a controlar por variables susceptibles de influir en la interpretación de los resultados cognitivos, tales como años de educación, cociente intelectual (CI) o sexo. Para solventar el supuesto de las comparaciones múltiples se ha aplicado la corrección de Bonferroni en todos los estudios realizados. El nivel de significación estadística se ha establecido en $p < 0.05$. Los programas estadísticos que se han utilizado en los diferentes estudios son: MetaNSUE, Metafor, R versión 2.4, R versión 4.0.5 y SPSS versión 22.

Resultados: primeramente, a nivel sociodemográfico, los pacientes con TBEA mostraron una mayor presencia de síntomas subclínicos depresivos e hipomaniacos y un menor CI estimado respecto al grupo control (**estudios I, II y III**). El análisis neuropsicológico reveló que los pacientes con TBEA, mayores de 50 años, mostraron alteraciones cognitivas en un amplio abanico de dominios cognitivos en comparación con el grupo control, observándose tamaños del efecto moderados y grandes en memoria verbal, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, funciones ejecutivas y atención, así como en los subdominios de aprendizaje verbal, memoria inmediata y diferida, fluencia verbal y flexibilidad cognitiva. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre grupos en la capacidad de lenguaje y la capacidad

visuoconstructiva. Estos resultados mostraban una afectación cognitiva predominantemente mnésica (**estudio I**). El segundo estudio reveló un peor rendimiento del grupo de TBEA en comparación con el grupo control, con tamaños del efecto grandes, en todos los dominios cognitivos analizados, es decir, en velocidad de procesamiento, memoria visual, funciones ejecutivas, capacidad atencional, memoria verbal y memoria de trabajo (**estudio II**). Se identificaron tres grupos heterogéneos establecidos según la severidad de las alteraciones cognitivas: un grupo (42%) exhibía similar rendimiento cognitivo respecto al grupo control, mostrando un perfil cognitivo preservado a excepción de una alteración en velocidad de procesamiento; un segundo grupo (46%) mostró alteraciones leves-moderadas en todos los dominios cognitivos; y un tercer grupo (12%) exhibió alteraciones cognitivas más graves también en todos los dominios cognitivos evaluados (**estudio II**). Se observaron efectos de la edad y de grupo significativos en el rendimiento cognitivo, es decir, los pacientes con TB, por un lado, mostraban peor rendimiento cognitivo que el grupo control, y por otro lado, los participantes de mayor edad, independientemente de la condición de grupo, demostraron peor rendimiento cognitivo que los más jóvenes en todos los dominios cognitivos (**estudio III**). En relación con el curso del rendimiento cognitivo en función de la edad, se observó un efecto de interacción significativo grupo*edad en la capacidad atencional, indicando una peor evolución en este dominio cognitivo conforme avanza la edad en el grupo de TB, mientras que este efecto no se observó en el resto de dominios cognitivos ni en el grupo control (**estudio III**). Respecto a las variables clínicas asociadas con el rendimiento cognitivo, mientras que en el **estudio I** ninguno de los factores resultaron estar relacionados con el rendimiento cognitivo, se observó que un mayor nivel educativo y un mayor CI estimado eran factores protectores ante déficits cognitivos leves, mientras que un mayor número de hospitalizaciones, un inicio tardío de la enfermedad, una mayor edad y un peor funcionamiento psicosocial eran factores de riesgo para mostrar alteraciones cognitivas más graves (**estudio II**). Un mayor número de episodios de manía juntamente con una mayor edad en TB se asociaron con un peor curso cognitivo en las capacidades de memoria verbal y atención (**estudio III**). Se encontraron diferencias en el perfil clínico en función de la edad: TBEA se caracteriza por haber presentado mayor duración de la enfermedad, mayor número de episodios de hipomanía y depresivos y mayor número de comorbilidades médicas en comparación con los grupos de edad más jóvenes; el grupo más joven demostró mejor funcionamiento psicosocial, especialmente en las áreas de autonomía y laboral; y, por último, el grupo comprendido entre 36 y 49 años había experimentado mayor número de intentos autolíticos a lo largo de la enfermedad así como mayor presencia de síntomas psicóticos (**estudio III**). Se encontró, también, que el grupo con TBEA de inicio tardío presentaba mayor gravedad de alteración cognitiva (**estudio I**). Por último, en relación con el funcionamiento psicosocial, se ha observado que los pacientes con TBEA exhiben peor funcionalidad global respecto al grupo control y también en comparación con un grupo de pacientes jóvenes (**estudios II y III**).

Conclusiones: existe una alta prevalencia de alteración cognitiva en los pacientes con TB mayores de 50 años, mostrando dificultades cognitivas especialmente en memoria, atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y funciones ejecutivas. Sin embargo, las alteraciones cognitivas no se dan en todos los pacientes con TBEA, mostrando una heterogeneidad en los perfiles cognitivos. El rendimiento cognitivo en TBEA está asociado a factores específicos de la enfermedad tales como un mayor número de hospitalizaciones y de

episodios de manía, mientras que factores relacionados con la reserva cognitiva, como CI y nivel educativo, serían factores protectores de la función cognitiva. El curso cognitivo a lo largo del ciclo vital adulto en función de la edad tampoco despliega un declive cognitivo generalizado en todas las áreas cognitivas. Por tanto, parece ser que el deterioro cognitivo no sucede de manera generalizada en todos los pacientes con TB ni en todos los dominios cognitivos. Esto sugiere indirectamente la posibilidad de la existencia de cierta variabilidad en la evolución del rendimiento cognitivo de los pacientes, fundamentalmente asociada a factores clínicos de la enfermedad. La detección de la heterogeneidad del rendimiento cognitivo en TBEA permite caracterizar la muestra en mayor profundidad y aumenta la capacidad de detección de las variables asociadas a las dificultades cognitivas. La edad comporta diferencias sociodemográficas, en el perfil clínico, cognitivo y de funcionamiento psicosocial en los pacientes con TB, por lo que estos hallazgos aportan más evidencia para la conceptualización de TBEA como una población específica y diferenciada que requiere de necesidades y aproximaciones adaptadas a sus características particulares. Dado el alto impacto que suponen las alteraciones cognitivas sobre el funcionamiento psicosocial y sobre el curso y pronóstico de la enfermedad, la identificación, prevención y monitorización de las dificultades cognitivas, así como de los potenciales factores modificables asociados a la enfermedad, constituyen un aspecto central en el abordaje de pacientes con TBEA con el objetivo de implementar estrategias que ayuden a prevenir el deterioro cognitivo y funcional.

RESUM

Introducció: El trastorn bipolar (TB) és una malaltia mental crònica i recurrent caracteritzada per alteracions de l'estat d'ànim alternant-se episodis depressius amb episodis de (hipo)mania i amb períodes d'eutímia. Així mateix, s'ha descrit freqüentment que el TB cursa amb dificultats en la funció cognitiva i en el funcionament psicosocial. Les alteracions cognitives han estat reconegudes com un aspecte central del fenotip del TB i estan fortament associades amb un pitjor curs i pronòstic de la malaltia així com amb dificultats en el funcionament psicosocial. Pel que fa als adults joves, s'ha estimat que entre el 30-60% dels pacients amb TB exhibeixen dèficits cognitius, principalment a les capacitats de memòria, atenció, velocitat de processament i funcions executives. Tanmateix, l'estudi de la neurocognició en adults grans és relativament recent i, fins ara, l'evidència científica que hi ha sobre el rendiment cognitiu en aquesta població és significativament molt més reduïda. A partir de la segona meitat del cicle vital comencen a aparèixer una sèrie de canvis fisiològics, de salut física, cognitius i en el funcionament psicosocial que ressalten la necessitat d'abordar aquesta població com un subtipus especial i d'incentivar, per tant, la investigació al respecte. De fet, s'ha vist que els pacients amb Trastorn Bipolar en Edat Avançada (TBEA), entès com a persones amb TB majors de 50 anys d'edat, exhibeixen unes característiques clíniques ben diferenciades respecte als adults més joves i, a causa del mateix procés d'envelliment associat a l'edat i a la càrrega de la malaltia, es tracta d'una població amb més risc de manifestar un deteriorament cognitiu. Atès que els pacients amb TBEA freqüentment presenten major durada de la malaltia, i per tant, un possible major nombre d'episodis i d'hospitalitzacions, es pressuposa que puguin presentar més càrrega de la malaltia la qual, alhora, tindria un impacte negatiu major sobre la funció cognitiva. L'estudi de la neurocognició a TBEA ens permet, per una banda, conèixer el rendiment cognitiu en les darreres etapes del cicle vital i, per l'altra, suposa una aproximació a una millor comprensió del curs evolutiu del perfil cognitiu a mesura que avança la malaltia.

Objectius: aquesta tesi doctoral s'ha realitzat amb la intenció de descriure en termes de variables clíniques, sociodemogràfiques, cognitives i de funcionament psicosocial un grup de pacients amb TB majors de 50 anys en comparació amb un grup control aparellat per l'edat (**estudis I , II i III**). Es pretén també revisar sistemàticament la literatura sobre neurocognició en TBEA i caracteritzar el perfil cognitiu d'aquest subgrup de pacients, en comparació amb un grup control, a través d'una descripció neuropsicològica completa i exhaustiva que inclou un gran nombre de dominis cognitius susceptibles de trobar-se alterats en aquests pacients (**estudis I i II**). A més, es tractarà d'identificar l'existència d'heterogeneïtat de perfils cognitius en funció de la gravetat dels dèficits cognitius (**estudi II**) així com de les variables clíniques i sociodemogràfiques associades a la funció cognitiva (**estudis I i II**). També s'intentarà aclarir l'impacte de la interacció de l'edat amb el TB sobre la funció cognitiva per tal d'analitzar el curs del rendiment cognitiu al llarg del cicle vital adult en funció de l'edat i comparar aquest rendiment amb un grup control sa (**estudi III**). Així mateix, es vol analitzar el funcionament psicosocial en aquesta mostra de TBEA en comparació amb un grup control (**estudi II**) i detectar diferències en funció de l'edat entre els grups de TB (**estudis III**). Finalment, es pretén adaptar el programa de Rehabilitació Funcional (FR) per a pacients majors de 60 anys amb l'objectiu d'obtenir millores en el funcionament psicosocial i cognitiu (**estudi IV**).

Metodologia: amb l'objectiu d'aclarir el perfil neuropsicològic en el TBEA s'ha realitzat una revisió sistemàtica de la literatura sobre els resultats del rendiment cognitiu en pacients amb TB majors de 50 anys i s'han analitzat aquestes dades mitjançant una metanàlisi per a comparar quantitativament el rendiment neuropsicològic entre un grup de pacients amb TBEA i un grup control en un ampli nombre de dominis cognitius. Es va calcular la mida de l'efecte mitjançant l'estadístic de Hedge's g utilitzant un model d'efectes aleatoris que assumeix potencial heterogeneïtat entre estudis. Les dades es van representar mitjançant forest plots. En aquest mateix estudi es van realitzar meta-regressions per analitzar la influència de diferents variables clíniques sobre la funció cognitiva (**estudi I**). Amb l'objectiu de determinar l'heterogeneïtat en el rendiment cognitiu en un grup de pacients amb TBEA es va realitzar una anàlisi de clústers (**estudi II**), utilitzant l'algorisme d'aprenentatge no supervisat *k-means* per a l'agrupació. El nombre de clústers es va determinar utilitzant el *mètode d'Elbow* basat en la graficació de la variància explicada i escollint el punt on la corba decau significativament. Les variables neuropsicològiques es van dividir en dominis cognitius i es van agrupar en "composites scores". Es van realitzar regressions logístiques univariades per a identificar potencials factors clínics o sociodemogràfics associats a la gravetat de les alteracions cognitives. Es van comparar tots dos grups, TBEA i grup control, en les seves variables clíniques, sociodemogràfiques i cognitives, mitjançant proves de diferències de mitjanes per a dos grups independents (**estudi II**). Posteriorment, amb l'objectiu de descriure l'evolució del perfil cognitiu en funció de l'edat, es va dividir una mostra àmplia amb TB en subgrups d'edat, incloent-hi des dels 18 fins a més de 80 anys, i es va realitzar un model lineal generalitzat establint l'edat i la condició de grup (TB o grup control) com a factors principals i també es van analitzar els efectes d'interacció. Aquest mateix procediment es va dur a terme amb el grup de TB per a identificar possibles variables clíniques associades a l'edat i la seva influència sobre la funció cognitiva (**estudi III**). Finalment, s'ha adaptat el programa de FR original per a pacients amb més de 60 anys que comporta canvis substancials que suposen una representació més gran d'aquesta mostra i s'ha publicat el protocol de l'assaig clínic (**estudi IV**). S'ha controlat per variables susceptibles d'influir en la interpretació dels resultats cognitius, com anys d'educació, quocient intel·lectual (QI) o sexe. Per resoldre el supòsit de les comparacions múltiples s'ha aplicat la correcció de Bonferroni en tots els estudis realitzats. El nivell de significació estadística s'ha establert a $p < 0.05$. Els programes estadístics que s'han utilitzat en els diferents estudis són: MetaNSUE, Metafor, R versió 2.4, R versió 4.0.5 i SPSS versió 22.

Resultats: primerament, a nivell sociodemogràfic, els pacients amb TBEA van mostrar una major presència de símptomes subclínic depressius i hipomaniacs i un menor QI estimat respecte al grup control (**estudis I, II i III**). L'anàlisi neuropsicològica va revelar que els pacients amb TBEA presentaven alteracions cognitives en un ampli nombre de dominis cognitius en comparació amb el grup control, observant mides de l'efecte moderats i grans en memòria verbal, velocitat de processament, memòria de treball, funcions executives i atenció, així com en els subdominis d'aprenentatge verbal, memòria immediata i diferida, fluència verbal i flexibilitat cognitiva. No obstant això, no es van observar diferències significatives entre grups en la capacitat de llenguatge i la capacitat visuoconstructiva. Aquests resultats mostraven una afectació cognitiva predominantment mnèsica (**estudi I**). El segon estudi va revelar un pitjor rendiment del grup de TBEA en comparació amb el grup control, amb mides de l'efecte grans, en tots els dominis cognitius analitzats, és a dir, en velocitat de processament, memòria visual,

funcions executives, capacitat atencional, memòria verbal i memòria de treball (**estudi II**). Es van identificar tres grups heterogenis establerts segons la gravetat de les alteracions cognitives: un grup (42%) exhibia un rendiment cognitiu similar respecte al grup control, mostrant un perfil cognitiu preservat a excepció d'una alteració en velocitat de processament; un segon grup (46%) va mostrar alteracions lleus-moderades en tots els dominis cognitius; i un tercer grup (12%) va exhibir alteracions cognitives més greus també en tots els dominis cognitius inclosos (**estudi II**). Es van observar efectes significatius de l'edat i de grup en el rendiment cognitiu, és a dir, els pacients amb TB, per una banda, mostraven pitjor rendiment cognitiu que el grup control, i per altra banda, els participants de més edat, independentment de la condició de grup, van mostrar pitjor rendiment cognitiu que els més joves en tots els dominis cognitius (**estudi III**). En relació amb el curs del rendiment cognitiu en funció de l'edat, es va observar un efecte d'interacció significatiu grup*edat en la capacitat atencional, indicant una pitjor evolució en aquest domini cognitiu conforme avança l'edat en el grup de TB, mentre que aquest efecte no es va observar a la resta de dominis cognitius ni al grup control (**estudi III**). Respecte a les variables clíniques associades amb el rendiment cognitiu, mentre que a l'**estudi I** cap dels factors van estar relacionats amb el rendiment cognitiu, a l'**estudi II** es va observar que un nivell educatiu més alt i un major QI estimat eren factors protectors davant de dèficits cognitius lleus, mentre que un major nombre d'hospitalitzacions, un inici tardà de la malaltia, una major edat i un pitjor funcionament psicosocial eren factors de risc per mostrar alteracions cognitives més greus. Un nombre més gran d'episodis de mania juntament amb una major edat en TB es van associar amb un pitjor curs cognitiu en les capacitats de memòria verbal i atenció (**estudi III**). Es van trobar diferències en el perfil clínic en funció de l'edat: el TBEA es caracteritzava per haver presentat més durada de la malaltia, més episodis d'hipomania i depressius i un nombre més alt de comorbiditats mèdiques en comparació amb els grups d'edat més joves; el grup més jove va demostrar millor funcionament psicosocial, especialment en les àrees d'autonomia i laboral; i, finalment, el grup comprès entre 36 i 49 anys havia experimentat un nombre més gran d'intents autolítics al llarg de la malaltia així com més presència de símptomes psicòtics (**estudi III**). Es va trobar, també, que el grup amb TBEA d'inici tardà presentava alteracions cognitives més greus (**estudi I**). Finalment, pel que fa al funcionament psicosocial, es va observar que els pacients amb TBEA exhibeixen un pitjor funcionament global respecte del grup control i també en comparació amb un grup de pacients joves (**estudis II i III**).

Conclusions: hi ha una alta prevalença d'alteració cognitiva en els pacients amb TB majors de 50 anys, mostrant dificultats cognitives especialment en memòria, atenció, velocitat de processament, memòria de treball i funcions executives. Tot i això, les alteracions cognitives no es donen en tots els pacients amb TBEA, mostrant una heterogeneïtat en els perfils cognitius. El rendiment cognitiu en el TBEA està associat a factors específics de la malaltia com un major nombre d'hospitalitzacions i d'episodis de mania, mentre que factors relacionats amb la reserva cognitiva, com el QI i el nivell educatiu, serien factors protectors de la funció cognitiva. El curs cognitiu al llarg del cicle vital adult en funció de l'edat tampoc mostra un declivi cognitiu generalitzat en totes les àrees cognitives. Per tant, sembla que el deteriorament cognitiu no succeeix de manera generalitzada en tots els pacients amb TB ni en tots els dominis cognitius. Això suggereix indirectament la possibilitat de l'existència de certa variabilitat en l'evolució del rendiment cognitiu dels pacients, fonamentalment associada a

factors clínics de la malaltia. La detecció d'heterogeneïtat en el rendiment cognitiu en el TBEA permet caracteritzar la mostra amb més profunditat i augmenta la capacitat de detecció de les variables associades a les dificultats cognitives. L'edat comporta diferències sociodemogràfiques, en el perfil clínic, cognitiu i de funcionament psicosocial en els pacients amb TB. Per tant, aquests resultats aporten més evidència per a la conceptualització del TBEA com una població específica i diferenciada que requereix necessitats i aproximacions adaptades a les seves característiques particulars. Donat l'alt impacte que suposen les alteracions cognitives sobre el funcionament psicosocial i sobre el curs i el pronòstic de la malaltia, la identificació, prevenció i monitorització de les dificultats cognitives, així com dels potencials factors modificables associats a la malaltia, constitueixen un aspecte central en l'abordatge de pacients amb TBEA amb l'objectiu d'implementar estratègies que ajudin a prevenir el deteriorament cognitiu i funcional.



1. JUSTIFICACIÓN

1. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

La presente tesis doctoral es el resultado de años de esfuerzo y dedicación en la Unidad de Trastornos Bipolares y Depresivos del Hospital Clínic de Barcelona, enmarcada en el programa de doctorado de Medicina e Investigación Traslacional de la Universidad de Barcelona.

Estudiar y comprender el rendimiento neuropsicológico siempre ha sido para mí un ámbito que me suscita gran interés puesto que supone uno de los principales motivos de pérdida de funcionalidad en los pacientes y de calidad de vida. Por este motivo, decidí mudarme a Barcelona para especializarme en Neuropsicología Clínica mediante el máster de Neuropsicología y Neurología de la Conducta (UAB) donde tuve la oportunidad de rotar durante dos años, mediante un programa eminentemente práctico, en el Servicio de Neurología del Hospital del Mar y en el Servicio de Psiquiatría del Parc Sanitari Sant Joan de Déu. Así, pude tener la experiencia de conocer el amplio recorrido que abarca la neuropsicología, incluyendo desde el área de neurología, abordando enfermedades neurodegenerativas, demencias, accidentes cerebrovasculares, epilepsia, esclerosis múltiple, afasias, tumor cerebral, entre otros, hasta el ámbito de salud mental, como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, trastornos de personalidad, etc. De esta manera, conocí de primera mano la importancia no solo de considerar los déficits cognitivos en trastorno mental grave, que en ocasiones pasan a un segundo plano o incluso desapercibidos, sino también de valorar la dificultad que supone el diagnóstico neuropsicológico del adulto mayor con trastorno mental grave, especialmente ante la posible presencia de procesos neurodegenerativos. En el ámbito de salud mental, uno de los grandes retos del neuropsicólogo clínico es determinar o contribuir al diagnóstico diferencial en pacientes mayores y en muchas ocasiones tenemos gran dificultad para dar respuesta a este motivo de consulta tan frecuente. Por tanto, la conceptualización de esta tesis doctoral emerge desde una motivación inicial puramente clínica.

Ya trabajando en el equipo de investigación de la Unidad de Trastornos Bipolares y Depresivos del Hospital Clínic de Barcelona como neuropsicóloga detecté la complejidad que supone el abordaje neuropsicológico del adulto mayor con trastorno bipolar. Cuando comencé a indagar en mayor profundidad en el tema y a explorar la literatura previa descubrí que, desafortunadamente, esta población había recibido menor interés y atención desde un punto de vista científico y que era un campo que aún estaba emergiendo. Esta inquietud personal y profesional por esclarecer en mayor medida el rendimiento neuropsicológico en adultos mayores con TB y sus posibles variables clínicas asociadas, fue principalmente lo que me llevó a centrarme en el estudio neuropsicológico de los pacientes con Trastorno Bipolar en Edad Avanzada (TBEA). En 2019 se me dio la oportunidad en esta unidad pionera de poder desarrollar mi tesis doctoral sobre neurocognición en TBEA, iniciándose así una nueva línea de investigación en el equipo, con la intención no solo de aportar mi pequeño grano de arena a la evidencia científica, sino también de que los posibles resultados que se obtuvieran pudieran tener una aplicabilidad en la práctica clínica diaria y un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes.

En el trastorno bipolar, las disfunciones no se restringen únicamente a un nivel afectivo, sino que este trastorno comporta, además, dificultades en la función cognitiva que suponen un alto

impacto en el funcionamiento diario, factores que promueven que sea una enfermedad altamente incapacitante. La edad juega un papel importante en el abordaje clínico y terapéutico de estos pacientes, ya que, a medida que avanza la edad, se ha visto que se disponen de unas peculiaridades que favorecen la diferenciación respecto a poblaciones más jóvenes. Tradicionalmente, gran parte de la investigación se ha centrado en el estudio neuropsicológico en pacientes crónicos con TB con múltiples episodios y más recientemente ha habido un interés en determinar las alteraciones cognitivas en pacientes en fases iniciales de la enfermedad, mientras que el grupo de pacientes con TB mayores de 50 años constituía una población menos explorada, no solo a nivel neuropsicológico sino también en cuanto a la descripción del perfil clínico, social, de funcionamiento e incluso al diseño de intervenciones psicológicas específicas dirigidas a la mejora del rendimiento cognitivo y funcional. No es hasta los últimos años, cuando comienza a incrementarse el interés científico por el estudio de pacientes con TBEA. Así, se ha formalizado este campo de investigación y se han tomado iniciativas desde diferentes sociedades científicas con el objetivo de comprender el proceso de envejecimiento de las personas con TBEA, establecer un fenotipo clínico del envejecimiento en TB así como investigar las características compartidas y únicas del TBEA y proponer estrategias de tratamiento específicas. Recientemente se publicó el primer consenso de expertos sobre TBEA (1), liderado por el *grupo de trabajo sobre TBEA de la Internacional Society of Bipolar Disorders (ISBD Older Age Task Force)*, donde se describen y establecen las características de esta población incluyendo aspectos epidemiológicos, clínicos, cognitivos y neuropatológicos. Esta iniciativa es el primer intento formal para establecer las bases para el abordaje clínico y terapéutico del TBEA. Paralelamente, derivado de esta necesidad de aumentar la investigación en esta población debido a la escasez de datos, se crea el proyecto *Global Aging & Geriatric Experiments in Bipolar Disorder (GAGE-BD)* de la ISBD (2) con el objetivo de crear una base de datos integrada e internacional combinando datos de todos los países miembros de este proyecto. Así, se pretende incrementar la investigación de diferentes factores relacionados con el envejecimiento y TB, establecer un consenso estandarizado de medidas e instrumentos para el abordaje del TBEA y, desde este modelo estructurado, facilitar la investigación de ensayos clínicos y estudios longitudinales.

Por tanto, el análisis neuropsicológico de pacientes con TB en la segunda mitad del ciclo vital nos permitirá no solo esclarecer la prevalencia de la alteración cognitiva en esta cohorte específica, sino que también puede tratarse de una aproximación para conocer la evolución cognitiva a lo largo del ciclo vital en TB. Además, bajo el supuesto del cambio epidemiológico social actual por el cual el envejecimiento de la población cada vez es mayor debido al aumento de la esperanza de vida, es esperable que esta población cada vez viva más años y es importante considerar que logren esa longevidad asumiendo mayor calidad de vida y bienestar.



1. Trastorno bipolar: consideraciones generales

1.1. Definición y epidemiología

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad crónica y recurrente que se caracteriza por la alternancia de episodios depresivos y episodios de manía o hipomanía con periodos de completa o parcial remisión afectiva o eutimia. La prevalencia de esta enfermedad puede oscilar según los criterios diagnósticos que se apliquen, pero a nivel mundial se estima que entre el 1% y el 4% de la población padece esta enfermedad en alguno de sus tipos, siendo el diagnóstico de TB tipo I el más frecuente (0.6%), seguido del TB tipo II (0.4%) (3). Además de estos cambios en el estado de ánimo, el TB también va acompañado de cambios en el comportamiento así como alteraciones en el funcionamiento psicosocial y neurocognitivos. Los trastornos mentales son una causa principal de discapacidad a nivel mundial (4), ocupando el quinto lugar entre otras enfermedades. Dentro de los diferentes diagnósticos psiquiátricos, el TB sería la quinta causa de discapacidad, después del trastorno depresivo unipolar, trastornos de ansiedad, esquizofrenia y abuso de sustancias (5). La aparición de la enfermedad puede presentarse a cualquier edad, sin embargo, la incidencia se ve aumentada en adultos jóvenes, situándose la edad de inicio más frecuente en torno a los 20-30 años (6).

1.2. Diagnóstico y clasificación

Los criterios para definir el TB se basan en criterios clínicos bien establecidos que indican la presencia de fluctuaciones patológicas en el estado ánimo, caracterizadas por episodios de manía, hipomanía o depresivos persistentes durante un determinado periodo de tiempo.

Los **episodios de manía** se caracterizan por un estado de ánimo persistentemente elevado o euforia, expansivo e irritable, un aumento anormal de la actividad física y mental y de la energía, disminución de la necesidad de sueño, desinhibición, alteraciones conductuales y del pensamiento, e incluso pueden cursar con síntomas psicóticos (delirios o alucinaciones). Este estado de ánimo expansivo se debe mantener durante al menos una semana y estar presente la mayor parte del día. Además, comporta dificultades en el funcionamiento e incluso puede conducir a una hospitalización.

Los **episodios de hipomanía** tienen características similares a los de manía, pero se dan en una menor intensidad, pueden ser de menor duración y no comportan, a priori, un deterioro significativo en el funcionamiento social o laboral ni hospitalizaciones.

Los **episodios depresivos** se caracterizan por un estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o de placer durante al menos dos semanas. También es frecuente que curse con sentimientos de inutilidad y culpabilidad, disminución de la energía, agitación o fatiga, insomnio o hipersomnia, disminución del apetito y pérdida de peso. Estos episodios también causan un deterioro importante en el ámbito social, laboral y otras áreas del funcionamiento y pueden llevar a hospitalización.

En función de los diferentes tipos de episodios que presentan los pacientes a lo largo de su vida se han establecido diferentes subtipos de TB, que se recogen bajo la entidad diagnóstica

“trastornos bipolares y relacionados” del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-5), y entre los que se incluyen:

Trastorno bipolar tipo I: el criterio principal para establecer su diagnóstico es la presencia de al menos un episodio de manía, con o sin características psicóticas, a pesar de que también puede cursar con episodios de depresión y de hipomanía. La presencia de un episodio depresivo no supone un criterio indispensable para establecer el diagnóstico.

Trastorno bipolar tipo II: se caracteriza por la presencia de síntomas clínicos que cumplan los criterios diagnósticos de episodios de hipomanía y de depresión, en ausencia de episodios de manía. La presencia de un único episodio de hipomanía se considera suficiente para realizar este diagnóstico.

No obstante, además de estas presentaciones clínicas indispensables para el diagnóstico, el TB también puede implicar una serie de síntomas clínicos que dificultan su pronóstico y adaptación funcional, tales como la presencia de comorbilidades psiquiátricas como abuso de sustancias, ciclación rápida, ingresos hospitalarios, comorbilidades médicas y un alto riesgo de suicidio que aumenta el riesgo de mortalidad prematura (7). Además de esta serie de manifestaciones clínicas, la afectación en la función cognitiva ha sido reconocida como un aspecto central de esta enfermedad (8–10), considerándose uno de los principales responsables del mal funcionamiento psicosocial (11,12), afectando, así, de manera significativa a la calidad de vida y bienestar de los pacientes.

1.3. Etiología, curso y pronóstico

El TB se conceptualiza como una enfermedad de origen multifactorial en la que diferentes factores ambientales, sociales, biológicos y psicológicos jugarían un papel importante en su manifestación y posterior evolución. La evidencia apunta a que el TB tiene un importante componente genético, habiéndose establecido una heredabilidad superior al 70 % (13). Sin embargo, este no sería el único factor responsable de la manifestación de la enfermedad, sino que sería la interacción con diferentes factores ambientales lo que haría emerger la enfermedad, siguiendo lo que se denomina modelo de *vulnerabilidad genética*. En este sentido, estos factores externos ambientales, sociales o personales estresantes actuarían como desencadenantes o precipitantes de un primer episodio, mientras que la aparición de episodios sucesivos posteriores estaría más asociada al modelo del *kindling*, en el que la emergencia de los episodios mostraría una menor dependencia de estímulos externos (14). Alternativamente, también se ha postulado que, asumiendo una predisposición genética, la enfermedad se desencadenaría ante la presencia de factores estresantes externos y el posterior desarrollo y ocurrencia de episodios se producirían ante una menor intensidad de estos eventos externos bajo un mecanismo de *sensibilización* progresiva a estímulos vitales estresantes. Ambos modelos de *autonomía* y *sensibilización* teorizan que el estrés psicosocial severo no es necesario para provocar un episodio afectivo en etapas posteriores del trastorno, pero sugieren mecanismos neurobiológicos y ambientales para esta independencia (15).

El curso y pronóstico de la enfermedad varía mucho de unos pacientes a otros y en gran medida esto puede deberse a la multitud de variables que están implicadas y que favorecen o dificultan el curso clínico. Factores clínicos como el número, tipo y gravedad de los episodios, presencia de hospitalizaciones, duración de la enfermedad, edad de inicio, tipo de primer episodio, presencia de síntomas psicóticos, tentativas suicidas o comorbilidades psiquiátricas y médicas, entre otros, se han relacionado con el curso, gravedad y pronóstico de la enfermedad además de contribuir así a la heterogeneidad de perfiles que frecuentemente encontramos en este trastorno (16–18).

Una característica nuclear del TB es la recurrencia de episodios, por lo que, a pesar de que se mantenga la adherencia terapéutica, existe una elevada probabilidad de que se produzca un nuevo episodio a lo largo del curso de la enfermedad (19). Actualmente se sabe que en un porcentaje sustancial de pacientes el periodo interepisódico no se da una recuperación total de los síntomas, sino que en algunos pacientes se mantienen síntomas subsindrómicos, alteraciones cognitivas y dificultades en el funcionamiento psicosocial durante estos periodos de remisión afectiva (20,21). Además, a medida que van sucediendo episodios se produce un avance progresivo de la enfermedad en algunos casos, produciéndose un deterioro cada vez mayor que tiene gran impacto sobre el funcionamiento (22). De hecho, conforme aumenta el número y frecuencia de los episodios disminuye la probabilidad de una recuperación total, manteniéndose sintomatología subsindrómica que dificulta la adaptación y la funcionalidad (23). Por esta razón, muchas de las estrategias terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas van encaminadas a la prevención de la aparición de nuevos episodios debido a la alta relación que tienen con un peor pronóstico de la enfermedad.

Una edad de inicio temprana de la enfermedad también está asociada a un peor pronóstico, mayor prevalencia de síntomas psicóticos, mayor comorbilidad con trastorno por consumo de sustancias y trastorno de ansiedad así como con un peor funcionamiento psicosocial y mayores tasas de suicidio (24–26). Incluso, estudios que consideran un debut temprano antes de los 18 años demuestran una mayor presencia de síntomas psicóticos, más número de ingresos, más número de episodios, más episodios mixtos y mayores comorbilidades psiquiátricas (como trastorno por abuso de sustancias) en este grupo respecto a un inicio en la edad adulta (27–29).

El TB a menudo se asocia con mayores tasas de mortalidad precoz respecto a la población general, debido tanto a causas naturales como no naturales (30). Entre las causas que favorecen una mortalidad prematura destacan la presencia de comorbilidades médicas en TB (18) y el suicidio donde se estima que alrededor del 30% de los pacientes con TB cometen algún acto autolítico (31).

Por último, está firmemente reconocido que los pacientes con TB presentan alteraciones cognitivas importantes que persisten durante los periodos de eutimia (32–34). El rendimiento cognitivo se ha establecido como un buen indicador del pronóstico de la enfermedad y está fuertemente relacionado con una amplia gama de variables implicadas en el curso de la enfermedad (35–37). Así, la presencia de mayores déficits cognitivos en etapas iniciales de la enfermedad se asocia con un peor pronóstico de la enfermedad (38) así como con mayor recurrencia de episodios (39) y una calidad de vida reducida (40).

2. Neurocognición en trastorno bipolar

2.1. Perfiles neuropsicológicos

A lo largo de los últimos años, la investigación ha puesto de manifiesto la presencia de dificultades cognitivas en el TB y se reconocen como un elemento central de la enfermedad siendo, incluso, uno de los principales predictores del funcionamiento psicosocial. La afectación cognitiva no queda restringida únicamente a los episodios agudos, sino que persiste durante periodos de eutimia y remisión afectiva (9,32,41). A día de hoy, está bien reconocido y objetivado el perfil cognitivo en TB y de hecho se puede considerar como un marcador o endofenotipo de la enfermedad (42,43).

En líneas generales, se estima que un 40-60% de los pacientes con TB presentan alteración cognitiva (44). Los principales déficits cognitivos objetivados, en población adulta joven y de mediana edad, se han hallado principalmente en los dominios de atención, funciones ejecutivas y memoria verbal observándose tamaños del efecto medios y moderados (32,45,46). No obstante, los resultados pueden variar de unos estudios a otros dependiendo del tipo de muestra, del tipo de estudio y de los instrumentos utilizados. Cabe destacar que algunos resultados sugieren que dominios como velocidad de procesamiento, la memoria visual o la memoria de trabajo también se ven alteradas en el TB (9). Sin embargo, a pesar de que se han hallado perfiles cognitivos característicos de TB, es importante considerar la heterogeneidad cognitiva en esta población. Se ha observado que mientras unos pacientes presentan un perfil cognitivo intacto, otro grupo de pacientes presentan una disfunción cognitiva grave. En este sentido, la literatura ha puesto de manifiesto una estratificación de la muestra en función del grado de afectación cognitiva que habitualmente se distribuye entre tres grupos: un grupo que obtiene rendimientos similares a controles sanos, un segundo grupo que presentaría afectaciones leves o selectivas y un tercer grupo que mostraría alteraciones cognitivas moderadas o globales (47,48).

En lo que respecta a la aparición de los déficits cognitivos en el curso de la enfermedad, se han descrito alteraciones cognitivas tras un primer episodio psicótico, afectivo o no afectivo, en las capacidades como velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, fluencia verbal, memoria verbal y memoria visual (49,50). Incluso, hay estudios que demuestran la presencia de algunos déficits cognitivos selectivos en población con alto riesgo genético de poder tener un diagnóstico psiquiátrico, es decir, en hijos de pacientes con trastorno bipolar o esquizofrenia (51,52). Sin embargo, mientras que en esquizofrenia parece ser más evidente las alteraciones en los procesos del neurodesarrollo (53) identificándose déficits cognitivos desde etapas tempranas, en TB la evidencia también sugiere que el curso y la evolución de la función cognitiva está asociada en mayor medida a eventos de la enfermedad (54,55). A modo de breve resumen de lo que se tratará en el apartado siguiente, aunque la investigación al respecto es más escasa, se ha documentado también que la alteración cognitiva se mantiene en etapas más tardías del ciclo vital, encontrándose un alto porcentaje de disfunción cognitiva en pacientes de mayor edad con una larga evolución de la enfermedad (56). Así, en comparación con un grupo control se han encontrado déficits en memoria verbal, en atención

y en algunos componentes de las funciones ejecutivas en pacientes de edad avanzada (57). Estos datos abren la puerta a considerar si el rendimiento cognitivo muestra cierta estabilidad a lo largo del ciclo vital o si, por el contrario, se produce cierta progresión.

2.2. Factores clínicos asociados a la disfunción cognitiva

A pesar de que las alteraciones cognitivas constituyen una parte nuclear del TB, estas pueden suceder como consecuencia de la carga de la enfermedad y verse incrementadas a medida que van sucediéndose los diferentes eventos propios del trastorno. En este sentido, se han descrito diferentes factores clínicos asociados a la enfermedad que ejercen cierta influencia sobre el rendimiento cognitivo. El conocimiento de la relación entre todas estas variables con la función cognitiva ayudará a comprender mejor el origen, curso y evolución del rendimiento cognitivo en TB. Entre estas variables clínicas cabe destacar el número y tipo de episodios, el número de ingresos psiquiátricos, el subtipo diagnóstico, la presencia de síntomas psicóticos, y también factores médicos (58–61). Además, la influencia e interrelación de todos estos factores con la función cognitiva puede dar lugar a una gran variabilidad de perfiles cognitivos en este tipo de pacientes y, por eso, es frecuente encontrar una heterogeneidad entre los pacientes tanto en el rendimiento cognitivo como en la evolución del perfil cognitivo a lo largo de la enfermedad (62,63).

Se ha encontrado una alta correlación entre el número y tipo de episodios con la función cognitiva (59). En este sentido, se ha observado que un mayor número de episodios, particularmente los de polaridad maníaca, pueden estar asociados a un peor rendimiento cognitivo, posiblemente debido a la neurotoxicidad que estos provocan (64–67). No obstante, la gravedad de los déficits cognitivos podría atenuarse tiempo después de haber remitido el episodio agudo, por lo que un único episodio no sería responsable de la totalidad de la afectación cognitiva sino que sería la recurrencia de los mismos lo que generaría un mayor impacto sobre el deterioro cognitivo (62,68). La presencia de síntomas psicóticos es otro de los factores que también se ha encontrado frecuentemente relacionado con el rendimiento cognitivo, afectando en mayor medida a algunas funciones cognitivas como la memoria verbal y las funciones ejecutivas (61,69,70). En lo que respecta a la diferencia en los perfiles cognitivos en función del subtipo diagnóstico, parece ser que mientras no habría diferencias en los dominios afectados entre TB I y TB II sí se observaría una afectación más leve en TB tipo II respecto a TB I (64,71,72).

2.3. Funcionamiento psicosocial y neurocognición

El constructo de funcionamiento psicosocial es difícil de conceptualizar y depende desde qué perspectiva lo analicemos, pero normalmente abarca diferentes áreas cotidianas como la capacidad para trabajar y/o estudiar, para mantenerse de forma autónoma, el autocuidado, la capacidad para mantener relaciones interpersonales y también para realizar actividades de tiempo libre (73). El funcionamiento psicosocial es uno de los principales ámbitos a considerar cuando se valora el impacto de la enfermedad sobre la vida del paciente. Aproximadamente

del 30 al 60% de pacientes con TB tendrían alteraciones en el funcionamiento psicosocial en diferentes áreas (74). Se han definido varias áreas de funcionamiento que se verían alteradas debido al impacto de la enfermedad, entre las cuales las más destacadas corresponderían al ámbito cognitivo, laboral y la capacidad para mantener la autonomía, pero también se han destacado un peor funcionamiento en relaciones interpersonales y actividades de tiempo libre (75,76). Aunque la recuperación sintomática de un episodio puede resolverse en un periodo relativamente corto de tiempo, la recuperación funcional se alarga más allá del episodio e incluso las dificultades en el funcionamiento se mantienen durante el periodo de eutimia, afectando de manera significativa a la calidad de vida de los pacientes (77).

Diferentes estudios sugieren que el funcionamiento psicosocial puede estar mediado por diferentes factores clínicos, sociodemográficos, neurocognitivos y farmacológicos (21). Entre los factores clínicos que cabe destacar las manifestaciones subsindrómicas, especialmente las del polo de depresivo, el número de hospitalizaciones, los síntomas psicóticos o el número de episodios previos, entre otros (78,79).

Una de las importantes consecuencias que tiene la afectación cognitiva en TB es su alto impacto sobre el funcionamiento psicosocial, influyendo negativamente en el desempeño satisfactorio en diferentes áreas, especialmente las relacionadas con el ámbito laboral, interpersonal y de autonomía (80,81). De hecho, el rendimiento cognitivo es uno de los principales predictores del funcionamiento psicosocial. En este sentido, la memoria verbal destaca como principal predictor, aunque también se ha encontrado una fuerte asociación con otros dominios cognitivos tales como atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento y capacidad intelectual premórbida (11,35,79,82–85).

3. El trastorno bipolar en las diferentes etapas vitales: consideraciones generales en función de la edad

Las diferentes etapas vitales definidas en función de la edad juegan un papel importante en la expresión de diferentes factores incluso en población general. El propio proceso de envejecimiento normal implica una serie de cambios a nivel de actividad y estructura cerebral que pueden tener su reflejo en la conducta y en los procesos neurocognitivos. Algunas hipótesis sobre el funcionamiento cerebral sugieren una menor actividad cerebral, menor eficacia de las redes neuronales o conectividad, y por ende, mayor presencia de mecanismos compensatorios cerebrales (86). En TB también se produce este efecto de la edad a lo largo del ciclo vital adulto, pero se añade el agravante de la carga de la enfermedad pudiendo producir una serie de manifestaciones diferentes que afecten al curso y progresión de la enfermedad. La literatura pone de manifiesto algunos efectos de la edad sobre el curso de TB, actuando como un moderador en algunos factores (87).

Los diferentes rangos de edad o etapas vitales han estado correlacionados con diferentes factores específicos de la enfermedad. Por ejemplo, una edad de inicio temprana se ha asociado con una mayor severidad de la enfermedad, aumentando el riesgo de suicidio (26). El efecto de la edad en TB también se ha observado en las manifestaciones clínicas, mientras que los síntomas más productivos (manía y psicóticos) serían más prominentes en pacientes más

jóvenes, los pacientes de edad avanzada presentan menor gravedad de estos síntomas y menores tasas de suicidio (88). En los adultos mayores, se produce un *doble efecto de carga* condicionado por los efectos propiamente de la enfermedad junto con los procesos de envejecimiento, afectando así a factores clínicos, de funcionamiento e incluso sobre la salud física de manera diferente respecto a adultos jóvenes (89). Incluso en algún estudio llevado a cabo con población adulta menor de 50 años, se observa que el TB es un importante modificador del efecto de la edad sobre el funcionamiento psicosocial, caracterizando aún más el TB como una enfermedad crónica y perjudicial (90). Además, ya en la segunda mitad del ciclo vital las comorbilidades médicas empiezan a ser más prevalentes entre individuos mayores de 50 años y se ha encontrado una serie de cambios fisiológicos que comienzan a manifestarse a estas edades (91). Incluso, se han hallado diferencias en la adherencia al tratamiento en función de la edad, donde se ha objetivado una mejor adherencia en el grupo de pacientes mayores (92). En trastorno mental grave, la edad también parece ser un modificador del efecto de las terapias de remediación cognitiva obteniéndose mejores resultados en adultos jóvenes (93), hallazgo que aumenta la importancia de adaptar las intervenciones cognitivas a cada grupo de edad.

Todos estos hallazgos sugieren efectos aditivos e interactivos del envejecimiento y la carga de la enfermedad, lo que podría culminar en el desarrollo de estrategias de tratamiento y rehabilitación más eficaces adaptadas para cada tipo de población según la edad. Aunque en salud mental resulta complicado definir y clasificar a los pacientes con TB en un estadiaje clínico, puesto que depende de muchos factores, la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha indican que los pacientes un estadio avanzado de la enfermedad tienen un peor pronóstico general, siendo necesario considerar y diferenciar la fase de la enfermedad de los pacientes a la hora de aplicar tratamientos y abordajes clínicos (94,95). La medicina de precisión tiene como objetivo personalizar los tratamientos y abordajes y para ello es esencial estratificar la muestra (96). Los diferentes grupos presentan características diferenciadas adherentes tanto al trastorno como al propio proceso evolutivo biológico, por tanto el grupo de edad puede ser un criterio que ayude a personalizar e individualizar estos tratamientos y para ello también es necesario tener un conocimiento preciso sobre los diferentes factores diferenciadores que constituyen cada población en su etapa vital.

4. El Trastorno Bipolar en Edad Avanzada

4.1. Definición y epidemiología

Hasta el presente apartado se han proporcionado unas breves pinceladas de las características generales del TB extraídas de los principales resultados de los estudios que se han llevado a cabo en población adulta joven. Si bien es cierto que la evidencia científica basada en cohortes adultas con TB es elevada, el estudio del curso de la enfermedad en las edades más avanzadas incluyendo el envejecimiento ha recibido una menor atención.

Desde un punto de vista biológico, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el envejecimiento como *“el resultado de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las*

capacidades físicas y mentales, a un mayor riesgo de enfermedad y, en última instancia, a la muerte". Sin embargo otras líneas de pensamiento escapan de esta definición biológica de envejecimiento cronológico y se inclinan por una definición más de corte social, que puede variar según los países y su nivel de desarrollo económico y social.

En cuanto a los criterios de edad para definir al adulto mayor, no existe un punto de corte universal sino que puede variar según las fuentes que se consulten e incluso según los países. Según la OMS, a todas las personas mayores de 60 años serían clasificadas como personas de la tercera edad, sin embargo otros criterios lo clasifican a partir de los 55 años o de los 65 años. Asimismo, la OMS realiza una estratificación por edades del adulto mayor y considera personas en *edad avanzada* a aquellas que se sitúan entre los 60 y los 74 años, el término *anciano* se refiere a aquellos que comprenden entre 75 a los 90 años mientras que las personas que superan los 90 años serían clasificadas como personas *longevas*. Actualmente un 12% de la población mundial está constituida por adultos mayores, pero es esperable que alrededor del año 2050 este porcentaje se duplique llegando a abarcar un 22% en todo el mundo, suponiendo un incremento del 34% en 2030 (97). Esto implica una transformación demográfica que supondrá un impacto comunitario, nacional e internacional, en los recursos sociales, sanitarios y económicos. Este crecimiento relativamente rápido del patrón demográfico hacia un envejecimiento de la población se debe a diferentes causas sociales, culturales, políticas y económicas. Un mejor acceso a los servicios sanitarios, la implementación de estrategias de prevención de enfermedades, los avances médicos y la promoción de un sistema que implanta estrategias para un envejecimiento activo y saludable constituyen unas de las principales causas que favorecen unas condiciones saludables del adulto mayor y consecuentemente se produce un aumento en la esperanza de vida de la población.

Dentro de la población general, estudios epidemiológicos recientes sugieren que entre un 0.5% y un 1% de los adultos mayores tendrían un diagnóstico de TB. Este porcentaje es ligeramente menor que el de sujetos más jóvenes donde se estima una prevalencia del 2% (98). Actualmente, el Trastorno Bipolar en Edad Avanzada (TBEA) representa un 25% de los pacientes con un diagnóstico de TB (99). Sin embargo, debido al aumento de la esperanza de vida y al envejecimiento poblacional general está previsto que este porcentaje incremente en los próximos años hasta un 50% en 2030 (100). Estos cambios demográficos suponen que esta población cada vez constituirá un porcentaje más alto dentro de TB así como dentro de la población geriátrica general, aumentando la importancia de prestarle especial atención.

Inicialmente, el criterio para definir TBEA se estableció en los 60 años de edad. Sin embargo, el último consenso de la *Internacional Society of Bipolar Disorders* (ISBD) aconsejó rebajar la edad de corte a los 50 años de edad (1) bajo el supuesto de que para entender la evolución del TB se debe estudiarla a lo largo de todo el ciclo vital y, dado que TBEA presenta una menor esperanza de vida, si se incluyen sujetos mayores de 60 años se puede cometer el sesgo de que únicamente se esté estudiando esa cohorte de pacientes "supervivientes" que llegan a edades avanzadas con el riesgo que supondría perder sujetos representativos del curso de la enfermedad. Por otra parte, esta necesidad de considerar separadamente a este grupo de adultos mayores a partir de los 50 años, también viene dada por la identificación de unas características específicas que constituyen al adulto mayor, puesto que en esta segunda mitad

del ciclo vital ya comienzan a suceder una serie de cambios sociales, médicos, funcionales, cognitivos y vitales que claramente favorecen una diferenciación respecto a las características de personas más jóvenes. Por esta razón, esta pequeña disminución en el punto de corte para considerar al adulto mayor en TB, nos permite captar con mayor precisión la sutileza de estos cambios incipientes asociados a la edad que comienzan a aparecer en esta segunda mitad del ciclo vital y, así, proporciona un marco conceptual más preciso a la hora de aplicar abordajes y estrategias de tratamiento y prevención. Además, cabe destacar que esta cohorte de pacientes, tradicionalmente, ha estado excluida de la mayoría de ensayos clínicos o de protocolos de investigación dado que una mayor edad supone una población diferenciada, que presenta características específicas, y que, por tanto, podría sesgar los resultados basados en cohortes de adultos jóvenes. De hecho, la mayor parte de los estudios conducidos en TB reportan una media de edad en torno a los 40 años. Por tanto, esta segunda mitad del ciclo vital representa una población infraestudiada y no es hasta hace unas décadas cuando se empiezan a dedicar más esfuerzos a la investigación específica de las edades avanzadas considerando que constituyen un subtipo especial de población con características bien diferenciadas que requiere abordajes e indicaciones diferentes.

Una de las razones que ha motivado la intensificación de la investigación en TBEA es la detección de características bien diferenciadas en este grupo en comparación con las poblaciones más jóvenes. La edad no es el único factor que contribuye a la diferenciación de ambas poblaciones, sino que se ha demostrado que presentan diferencias en términos del perfil clínico, comorbilidades médicas y psiquiátricas, rendimiento cognitivo y funcionamiento psicosocial, como veremos más adelante. Por este motivo, los resultados que se extraen de cohortes más jóvenes no pueden ser directamente extrapolados a la población con edad más avanzada, sino que se deben conducir estrategias clínicas y de tratamiento diseñadas específicamente para TBEA.

4.2. Características propias de TBEA

Como se ha comentado anteriormente, la motivación para considerar TBEA como un subtipo de población específica viene dada por las diferencias que se han detectado en diversos factores respecto a cohortes más jóvenes. A continuación se describen algunas de ellas:

Curso clínico

Entre el gran abanico de manifestaciones clínicas que se pueden encontrar en TB, se han detectado algunas diferencias en cuanto a la prevalencia de algunos síntomas clínicos así como en su forma de presentación y severidad cuando se compara con pacientes de menor edad. En este sentido, existe un cambio de patrón en la presentación clínica de la enfermedad a medida que avanza la edad. Mientras que los resultados de algunos estudios sugieren que se produce una disminución en la gravedad de algunos síntomas conforme avanza la edad, otro espectro de manifestaciones cobrarían mayor importancia, como es el caso de las comorbilidades médicas y el deterioro cognitivo (1,101,102).

Así, en lo que respecta al número y tipo de episodios está descrito que a mayor edad los episodios depresivos son más prevalentes que los maníacos (103,104). El riesgo de recurrencia de episodios puede incrementar con la edad, la recaída que conduce a un ingreso parece ser menor (105,106), indicando una atenuación de la gravedad de los síntomas. Además, el nivel de recuperación funcional tras una recaída de un episodio se estima que será menor y de mayor duración debido a las complicaciones médicas y cognitivas que están involucradas (107).

En cuanto a los síntomas afectivos, un estudio que analiza datos de pacientes con TBEA de una gran cohorte internacional detectó una disminución en la severidad de los síntomas tanto maníacos como depresivos subsindrómicos a medida que avanza la edad (101) indicando menor gravedad de los síntomas respecto a adultos jóvenes (88). Por el contrario, un estudio longitudinal de cinco años concluyó que el curso clínico era similar entre ambos grupos de edad, a excepción de mayor presencia de síntomas maníacos subsindrómicos en TBEA (108). Asimismo, también se ha documentado una menor prevalencia de síntomas psicóticos a medida que avanza la edad (27,103).

Mientras que el número de hospitalizaciones debido a razones psiquiátricas es menor en edades avanzadas (106), se ha descrito un periodo más largo de estas estancias hospitalarias (87) además de producirse un aumento del consumo recursos terciarios, aumentando los ingresos de media-larga estancia en centros socio-sanitarios, en residencias de la tercera edad e incluso un aumento de la demanda en programas de gestión de casos o tutelas (109).

Existe menor evidencia en cuanto a las conductas de suicidio en TBEA. Mientras que se ha encontrado un alto índice de suicidio en pacientes jóvenes, este índice también se ve incrementado en edades avanzadas (110,111). Sin embargo, algunos estudios reportan un menor riesgo de suicidio en pacientes mayores que están en tratamiento farmacológico (112) y con un inicio temprano de la enfermedad (88).

Las comorbilidades psiquiátricas son menos prevalentes en adultos mayores y menos frecuentes que las comorbilidades físicas (113), siendo las más comunes las relacionadas con abuso de sustancias (*a lo largo de la vida*) y trastornos de ansiedad en comparación con sujetos controles (109,114,115).

En conclusión, a medida que avanza la edad se produce un cambio en el patrón de las diversas presentaciones clínicas; mientras que se observa una atenuación de ciertos síntomas psiquiátricos, especialmente los relacionados con número de manías y síntomas psicóticos, otras manifestaciones, como el número de episodios depresivos, se pueden ver acrecentadas (101). La **tabla 1** muestra las diferencias en las manifestaciones clínicas ente los pacientes con TB menores de 50 años y los pacientes con TBEA.

Tabla 1. Cambios en las manifestaciones clínicas asociadas a la edad		
	Adultos con TB menores de 50 años	TBEA (mayores de 50 años)
Perfil clínico	Más número de manías	Más episodios depresivos que maníacos
	Mayor severidad de los síntomas maníacos y psicóticos	Disminución en la severidad de los síntomas clínicos
	Más síntomas psicóticos	Mayor periodo de recuperación tras episodios
		Menor prevalencia de suicidios consumados y de intentos autolíticos
		Mayor riesgo de recurrencia de episodios
		Mayor riesgo de deterioro cognitivo
Ingresos psiquiátricos	Mayores tasas de ingresos	Estancias más largas
		Mayor consumo de recursos terciarios
Comorbilidades		
Psiquiátricas	Más frecuentes	Menos frecuentes
Médicas		Más frecuentes Empeoramiento de la salud física
Funcionamiento psicosocial		Peor funcionamiento psicosocial Mayor soledad social

Comorbilidades médicas

Las comorbilidades médicas son mucho más frecuentes en los pacientes TBEA comparado con población general y con adultos jóvenes con TB (101,104,113). Se ha demostrado que los pacientes con TBEA presentan una media de 3 o 4 enfermedades somáticas siendo las más comunes hipertensión (45%–69%), síndrome metabólico (50%), enfermedad cardiovascular (9%–49%), diabetes mellitus (18%–31%), anomalías endocrinas (17%–22%), artritis (16%–21%) y enfermedad respiratoria (4%–15%) entre otras (1,113,116–118). En un estudio internacional colaborativo reciente (101) que combinó datos de múltiples conjuntos de datos mostró que las comorbilidades médicas más prevalentes eran especialmente las relacionadas con los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, músculo-esquelético así como enfermedades endocrinas. Asimismo, a nivel longitudinal se observó una acumulación más rápida de enfermedades físicas crónicas y una disminución más rápida de la percepción de la salud en TBEA que en la población general (119). Estos autores concluyen que las diferencias observadas podrían atribuirse, en parte, a las diferencias de base en los factores psicosociales, de estilo de vida y de las conductas dirigidas al cuidado de la salud física (119). Estos hallazgos implican que el adulto mayor con TB puede estar expuesto con más frecuencia a uso de múltiples fármacos aumentando así la complejidad de su manejo clínico. De hecho, la promoción de medidas que favorezcan un estilo de vida saludable como el ejercicio físico, una alimentación equilibrada o

estrategias de afrontamiento frente al estrés, podrían reducir el impacto de estas enfermedades comórbidas (120).

Importancia de la edad de inicio en TBEA

El abordaje de TBEA también se puede realizar a través de diferenciación en dos subgrupos en función de la edad de inicio, distinguiendo entre *inicio temprano* e *inicio tardío* y tiene implicaciones clínicas importantes. Aunque no existe un consenso firme y universal respecto al punto de corte de la edad de inicio, cuando abordamos TBEA la mayoría de los autores lo establecen en 50 años (1). Un *inicio temprano* se establece cuando el episodio se ha producido antes de los 50 años, ya sea de manía/hipomanía, depresión o ambos. Por el contrario, si un primer episodio de manía o hipomanía sucede posterior a los 50 años y no se han presentado episodios depresivos previos se considera *TBEA de inicio tardío*. Aquellos pacientes que presentan un primer episodio maníaco después de los 50 años, pero previamente habían presentado al menos un episodio depresivo en la edad adulta (< 50 años), se define bajo el concepto de *conversión a trastorno bipolar o manía tardía*, pero frecuentemente en los estudios estos casos se encuadran dentro del grupo de pacientes con un inicio temprano.

Algunas evidencias recientes indican que ambos grupos (inicio temprano e inicio tardío) presentan particularidades concretas, difiriendo, por ejemplo, en la etiología, en factores neurobiológicos, en síntomas clínicos, en el rendimiento cognitivo o en comorbilidades médicas, entre otros, por lo que considerar el tipo de inicio tiene implicaciones clínicas y pronósticas importantes (1,102,121).

Dentro de TBEA, se estima una prevalencia del 5% al 17% de pacientes con un inicio tardío de la enfermedad (99,114). Mientras que los factores asociados a la emergencia del TB de inicio temprano estarían más relacionados con una historia familiar de antecedentes psiquiátricos, especialmente con historia familiar de trastornos del estado de ánimo (122), los factores del inicio tardío estarían más asociados a enfermedades relacionadas con riesgo cerebrovascular. Un estudio reciente, ha identificado que el TB de *inicio tardío* estaba más asociado a temperamentos afectivos predominantemente ansiosos y depresivos además de presentar mayores tasas de diagnóstico tipo II y episodios depresivos (123). En estudios de neuroimagen, se han hallado cambios en la sustancia blanca tales como un aumento de las señales hiperintensas así como mayor riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular comparado con *TBEA de inicio temprano* y sujetos controles sanos (124–126). Esto sugiere que el riesgo cerebrovascular juega un papel importante en la expresión clínica del *TBEA de inicio tardío*. Aunque el número de estudios es limitado, parece ser que los pacientes con *TBEA con inicio tardío* presentan un curso de la enfermedad más progresivo y con un incremento en el riesgo de recurrencia de episodios (1). Asimismo, los pacientes con inicio tardío presentan mayor carga médica y neurológica (125,127). Sin embargo, en contra a estos supuestos anteriores, se ha detectado también una recuperación más rápida y un ingreso de menor duración en los pacientes con inicio tardío respecto a los pacientes de inicio más temprano (88). Por otro lado, se ha demostrado que, a pesar de la menor duración de la enfermedad, un inicio tardío está asociado a mayor severidad de alteración cognitiva y un mayor número de dominios cognitivos afectados respecto a los pacientes con un inicio temprano de la enfermedad (128). La **tabla 2** muestra un resumen de estas diferencias en función del tipo de inicio.

Tabla 2. Diferencias en TBEA en función de la edad de inicio

	TBEA de inicio temprano (<50 años)	TBEA de inicio tardío (>50 años)
Factores asociados a la emergencia del TB	Historia familiar de antecedentes psiquiátricos	Enfermedad cerebrovascular
Cognición		Mayor riesgo de deterioro cognitivo
Curso clínico		Más progresivo
		Incremento en el riesgo de recurrencia de episodios
Comorbilidades médicas		Mayor carga médica y neurológica
		Mayores signos de afectación cerebrovascular

Si bien es cierto, se ha mantenido en debate si ambos grupos constituyen dos caras de una misma moneda que comparten entidad diagnóstica pero que difieren en la forma de presentación de la enfermedad así como en los factores desencadenantes asociados a la vulnerabilidad de la edad; o si bien se conceptualizan como dos entidades clínicas diferentes con etiología diferente, pero muestran un “fenotipo” tan similar que provoca que ambos se conciben bajo el mismo paraguas diagnóstico dificultando el diagnóstico diferencial. Algunas referencias sugieren que no existe tanta evidencia que apoye la presencia de dos síndromes diferentes en función de la edad de inicio, sino que las diferencias en las manifestaciones clínicas están más relacionadas con factores específicos de la edad y con la duración de la enfermedad (122,129). Futuros estudios longitudinales y el análisis de factores neurobiológicos y de biomarcadores podrían proporcionar datos más precisos que ayuden a aclarar esta cuestión.

5. Neurocognición en TBEA

5.1. Perfiles neuropsicológicos en TBEA y factores asociados

Una proporción significativa de pacientes con TB en edad avanzada presentan alteraciones en la función cognitiva. Se ha estimado que alrededor del 50% de pacientes con TBEA presenta déficits cognitivos moderados cuando estos son evaluados mediante baterías de screening (56,130). Los estudios de cognición en TBEA son consistentes con los hallazgos en poblaciones más jóvenes y señalan que los déficits cognitivos también persisten en edades avanzadas. Un análisis minucioso del perfil cognitivo, nos revela déficits cognitivos a lo largo de un gran número de dominios cognitivos, demostrando un rendimiento significativamente peor en comparación con una muestra de controles sanos. Estos déficits se han hallado principalmente en los dominios de memoria verbal, velocidad de procesamiento, atención y algunos componentes de función ejecutiva (57,131,132), pero también en memoria de trabajo, velocidad psicomotora o capacidad visuoespacial (133–136).

Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen el deterioro cognitivo en TBEA todavía no están rigurosamente establecidos y existe una gran heterogeneidad en cuanto a los factores clínicos que se han visto asociados a la función cognitiva en pacientes de mayor edad. Es esperable que, debido a una duración mayor de la enfermedad, los pacientes de mayor edad presenten mayor acumulación de estos mecanismos fisiopatológicos, mayor carga de la enfermedad y, por tanto, los factores clínicos que determinen la disfunción cognitiva difieran de lo evidenciado en poblaciones jóvenes (89). Asimismo, este efecto de doble carga de enfermedad y envejecimiento tendrá un impacto negativo mayor sobre la calidad de vida de estos pacientes. Como se ha comentado anteriormente, entre los factores clínicos frecuentemente asociados a disfunción cognitiva en pacientes adultos jóvenes destacan el número de manías, hospitalizaciones y la duración en la enfermedad (137). Aunque la evidencia es mucho menor en esta población respecto a los estudios que se enfocan en población más joven, se ha intentado asociar el rendimiento cognitivo a estas edades con diferentes variables clínicas. Algunos factores específicos de la enfermedad como número de ingresos debido a causa psiquiátrica, un inicio de la enfermedad más tardío y mayor número de manías así como la presencia de factores de riesgo vascular se han asociado con peor rendimiento cognitivo, especialmente en los dominios de memoria, atención y funciones ejecutivas (127). En determinados estudios las alteraciones cognitivas serían mayores en aquellos pacientes con un diagnóstico de TB tipo I, menor nivel educativo y mayor número de comorbilidades médicas (138). La edad del último episodio de manía o hipomanía también ha estado asociada a mayor afectación cognitiva (130). El número de hospitalizaciones es uno de los factores clínicos que más frecuentemente se ha encontrado asociado a peor funcionamiento cognitivo en edades avanzadas (127,139). En este sentido, este factor es un indicador importante de la severidad de la enfermedad. Sin embargo, hay autores que afirman un mayor impacto del número de episodios sobre la función cognitiva ya que cada episodio va acompañado de mecanismos fisiopatológicos (acumulación de carga alostática, estrés oxidativo, alteración de neurotrofinas, etc) por lo que la repetición de estos episodios puede conducir a cambios estructurales o funcionales cerebrales, produciendo, en última instancia, un daño cerebral y un declive cognitivo mayor conforme aumenta la edad (140).

Con el objetivo de examinar el impacto de la enfermedad sobre la cognición a lo largo de su evolución respecto a otros trastornos psiquiátricos, se ha comparado el rendimiento cognitivo de TBEA con otras poblaciones geriátricas que presentan algún diagnóstico psiquiátrico. El grado de afectación cognitiva es mayor en TBEA cuando se compara con trastorno depresivo mayor unipolar (141). También se ha identificado un patrón diferente respecto a pacientes con esquizofrenia en edad avanzada. Se ha observado que este grupo obtiene un rendimiento más alterado respecto a TBEA en memoria verbal, velocidad de procesamiento y algunas medidas de función ejecutiva, así como una menor capacidad intelectual (142). Así, el rendimiento cognitivo de los pacientes mayores con TB se situaría en un nivel intermedio entre aquellos con depresión unipolar y esquizofrenia.

Uno de los grandes retos desde el punto de vista neuropsicológico consiste en la capacidad de diferenciar si el perfil cognitivo en este grupo de pacientes se corresponde con el esperado en TB en una edad tardía o si, por el contrario, los déficits cognitivos son compatibles con un perfil cognitivo de un Deterioro Cognitivo Leve (DCL) o moderado, indicando la aparición de una enfermedad neurodegenerativa orgánica incipiente. Esta dificultad radica en la existencia de

cierto solapamiento de síntomas tales como el funcionamiento diario y la pérdida de la función cognitiva. No obstante, además de las diferencias fisiopatológicas y en la evolución de los síntomas, ambos grupos presentan perfiles cognitivos diferenciados. Mientras que TBEA presenta un perfil cognitivo más difuso y con mayor afectación de las funciones cognitivas superiores (por ejemplo atención, velocidad de procesamiento, memoria, memoria de trabajo y funciones ejecutivas), los pacientes con un deterioro cognitivo leve o moderado presentan un perfil focalizado en memoria verbal además de que el lenguaje también puede verse afectado desde etapas iniciales (143,144). Una revisión sistemática reciente, observó que los déficits cognitivos en BD se situaban en un punto intermedio entre pacientes con DCL y demencia tipo Alzheimer (DTA), exhibiendo mayor disfunción cognitiva en los dominios de atención, algunas medidas de funciones ejecutivas y capacidad visuoespacial en comparación con DCL (145). Sin embargo, cuando se reconoce primeramente la heterogeneidad en los perfiles cognitivos en TBEA, algunos resultados señalan que cierto subgrupo de pacientes con TBEA que exhiben déficits cognitivos moderados muestran un perfil cognitivo similar al de DCL (146). Esta diferenciación de perfiles cognitivos es especialmente relevante cuando abordamos TBEA de inicio tardío, pues aumenta el interés clínico en el correcto diagnóstico diferencial. Cuando se han comparado TBEA de inicio tardío con demencia tipo Alzheimer, únicamente se hallaron diferencias focalizadas en memoria verbal con peor rendimiento en DTA mientras que se observaba un rendimiento similar entre ambos grupos en el resto de dominios cognitivos (147).

5.2. Funcionamiento psicosocial y neurocognición

Una mayor edad también ha sido asociada con un peor funcionamiento psicosocial (85). Sin embargo, mientras que el funcionamiento psicosocial ha sido fuertemente estudiado en adultos y jóvenes con TB y existe mucha evidencia al respecto que apoya este déficit, la investigación llevada a cabo específicamente en cohortes de adultos mayores de 50 años está menos explorada hasta la fecha. Los estudios llevados a cabo en TBEA consistentes en demostrar que el funcionamiento psicosocial también se ve limitado en esta población en gran número de áreas tales como autonomía, independencia, manejo económico, rendimiento laboral y relaciones interpersonales (148,149). En un reciente análisis que combina multitud de datos de diferentes países (101) se observaron alteraciones moderadas en el funcionamiento psicosocial, medido mediante la escala Global Assessment of Functioning (GAF) (150) así como una alta asociación de síntomas depresivos y maníacos con menor funcionamiento psicosocial. Otro estudio que evaluaba la evolución cognitiva longitudinalmente, no detectó diferencias en el funcionamiento psicosocial en la línea basal en aquel grupo de pacientes que mostraban un rendimiento cognitivo similar al de sujetos controles, de manera que el grupo de TBEA con un rendimiento cognitivo preservado eran “indistinguibles” respecto al grupo control a nivel de funcionamiento (151).

Cuando se han analizado muestras de pacientes mayores con algún diagnóstico psiquiátrico se ha detectado que un peor funcionamiento psicosocial está relacionado con mayor aislamiento social, mayor mantenimiento de síntomas depresivos, peor rendimiento cognitivo así como con una menor calidad de vida (152). Otros estudios que evalúan el funcionamiento social

indican que la red social se ve disminuida con la edad, especialmente en TB, suponiendo además un impacto negativo sobre la función cognitiva (117,153,154), especialmente de los dominios de atención y memoria sobre el funcionamiento social global (155).

Por otra parte, no solo el funcionamiento psicosocial ha sido considerado en TBEA como medida del impacto que supone la enfermedad en los diferentes ámbitos vitales, sino que, al estar abordando una población de mayor edad, las actividades instrumentales (AIVD) y avanzadas (AAVD) de la vida diaria también son susceptibles de verse alteradas y suponen igualmente un reflejo de la afectación de la enfermedad en el nivel de independencia en diferentes actividades de la vida diaria. No solo se han identificado alteraciones en las AIVD mostrando menores niveles de independencia respecto a un grupo comparativo sano, sino que, al igual que ocurre con el funcionamiento psicosocial, esta afectación está asociada con las funciones cognitivas, especialmente con velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas (136). Estos mismos autores, evaluaron el rendimiento en AIVD longitudinalmente y observaron que los pacientes que presentaban mejor rendimiento cognitivo en la evaluación basal, a los dos años de seguimiento presentaban un menor nivel de apoyo necesario para las AIVD (156).

Por último, si bien es cierto que los pacientes con TBEA presentan manifestaciones diferentes en el funcionamiento psicosocial respecto a sujetos más jóvenes, es importante destacar que no existe un consenso a la hora de abordar la evaluación del funcionamiento psicosocial del TB en edades avanzadas y esto supone varias limitaciones. Por un lado, existe gran número de instrumentos para su evaluación que difieren en cuanto a la forma de evaluar y al número de dominios que contemplan, y esto dificulta la homogenización de los datos y de los resultados. Por otro lado, gran parte de estos instrumentos no están validados específicamente para pacientes mayores y se puede cometer el sesgo de no incluir aquellos dominios que son esenciales a esas edades. En un intento de solventar esto, recientemente se ha validado la versión de la escala Functional Assessment Short Test (FAST) para mayores de 50 años (157) cuya modificación principal se manifiesta en el ámbito de actividad laboral, mientras que el resto de dominios permanecen intactos.

5.3. Evolución del perfil cognitivo: una aproximación hacia la hipótesis de la neuroprogresión

Los efectos de la edad parecen no ser suficientes para explicar la severidad del deterioro cognitivo en algunos pacientes dado que no se ha encontrado que en TB el envejecimiento afecte en mayor medida al funcionamiento cognitivo que en sujetos más jóvenes. Existe evidencia de que la disfunción cognitiva está asociada con los factores que favorecen la progresión de la enfermedad, especialmente los relacionados con número de episodios, hospitalizaciones y duración de la enfermedad (60). El TB es una enfermedad multisistémica que implica la participación de muchos mecanismos, resultando en un sistema complejo multifactorial. Procesos como la desregulación neuroquímica, la neuroinflamación, el estrés oxidativo y disfunción mitocondrial juegan un rol importante en la etiología, expresión y curso de la enfermedad pudiendo contribuir hacia una neuroprogresión (158).

El estudio del curso, desarrollo y evolución del rendimiento cognitivo a lo largo del ciclo vital en TB, incluyendo desde las primeras etapas de la enfermedad hasta las edades avanzadas, nos proporciona una aproximación hacia la conceptualización de las hipótesis del neurodesarrollo y neuroprogresión que tanto interés han suscitado en la literatura. Todavía está en debate si ciertos factores del neurodesarrollo juegan un papel importante en el rendimiento cognitivo en TB o si es la propia enfermedad la que va afectando al rendimiento cognitivo, produciendo un envejecimiento cerebral prematuro y favoreciendo la neuroprogresión. La hipótesis de la neuroprogresión postula, por tanto, que el deterioro cognitivo frecuentemente observado en TB sería producto de ciertos eventos de la enfermedad que producen un agravamiento de la enfermedad. Específicamente, se ha demostrado que mayor duración de la enfermedad, mayor número de ingresos hospitalarios psiquiátricos y la presencia de síntomas psicóticos son los factores que más contribuyen a esta neuroprogresión de la enfermedad (60,96,159). De esta manera, a medida que se van sucediendo manifestaciones de la enfermedad se produce un efecto acumulativo sobre la función cognitiva, por lo que cada evento “estresante” específico de la enfermedad favorecería el posterior declive cognitivo bajo el supuesto de que se producen ciertos procesos neurotóxicos a través de mecanismos que incluyen la acumulación de carga alostática, estrés oxidativo, alteración de neurotrofinas o mediadores proinflamatorios que favorecen esta neuroprogresión (140,159). Sin embargo, las trayectorias de la enfermedad son muy variables de unos pacientes a otros, de manera que la progresión de la enfermedad en términos cognitivos y funcionales no es universal ni homogénea en el curso de TB y sucede solo en algunos pacientes (62,160). Por el contrario, existe evidencia clínica de que un subgrupo de pacientes con TB muestran un curso neuroprogresivo de la enfermedad exhibiendo una serie de cambios a nivel cerebral así como una peor evolución del rendimiento cognitivo, en los que diferentes factores de riesgo, especialmente el número de episodios de manía, las comorbilidades psiquiátricas o la historia de trauma, tendrían mayor peso (159,160).

Estudios longitudinales recientes sobre cognición en TB sugieren que los déficits cognitivos suceden de manera temprana, es decir, en fases iniciales de la enfermedad, y que se mantienen estables a lo largo del tiempo (54). Este último hallazgo mostraría más apoyo hacia la hipótesis del neurodesarrollo. En este sentido, la caracterización de la evolución del rendimiento cognitivo a lo largo del ciclo vital nos permite conocer en mayor profundidad el fenotipo de TB y constituye un acercamiento hacia estas hipótesis hasta la fecha tan controvertidas. Además, los pacientes con TBEA con un inicio temprano de la enfermedad representan una oportunidad para el estudio del curso de la enfermedad a largo plazo ya que han sido expuestos a la enfermedad durante un periodo prolongado y han podido padecer los factores que contribuyen a la carga de la enfermedad. Dada la dificultad metodológica que supondría el seguimiento neuropsicológico a lo largo del ciclo vital, se han desarrollado varias aproximaciones para comprender la dirección de la evolución del perfil cognitivo, incluyendo desde etapas iniciales de la enfermedad hasta etapas más tardías. En este sentido, la edad se ha incluido como un factor principal para conocer el desarrollo a largo plazo de la enfermedad, bajo el supuesto de que el estudio de pacientes adultos mayores supone una representación de la alta cronicidad de la enfermedad en aquellos pacientes de larga evolución.

Para conocer la evolución del rendimiento cognitivo en TB a lo largo de la enfermedad se han planteado diferentes metodologías de investigación que abarcan desde estudios longitudinales

en población adulta joven y geriátrica hasta estudios transversales que comparan el rendimiento cognitivo entre ambas cohortes.

Por un lado, los estudios longitudinales enfocados en población adulta, en líneas generales, no describen un empeoramiento cognitivo significativo a lo largo del tiempo. Se han observado trayectorias similares tras tres años de seguimiento en población recientemente diagnosticada (161). En otro estudio, el rendimiento cognitivo se mantuvo estable tras seis años de seguimiento sin haber encontrado asociación con factores clínicos (151). Tampoco se han identificado trayectorias cognitivas significativamente diferentes en TB en comparación con pacientes diagnosticados de esquizofrenia ni con sujetos controles sanos (162). Por el contrario, cuando se tuvo en cuenta la evolución por dominios cognitivos, en un estudio a largo plazo de nueve años se observó estabilidad en la mayor parte de dominios cognitivos, a excepción de las funciones ejecutivas donde sí se halló un empeoramiento significativo que podría estar asociado a una mayor duración de la enfermedad y a los síntomas depresivos subsindrómicos (163). Igualmente, otro estudio de cinco años de seguimiento halló un empeoramiento significativo en recuerdo demorado de memoria verbal, mientras que el resto de funciones cognitivas se mantenían estables y, además, ningún indicador clínico estuvo asociado al curso cognitivo (164).

Sin embargo, a medida que se aumenta la edad media de la muestra y se considera la heterogeneidad, un estudio reciente retrospectivo a seis años (165) llevado a cabo con BD-I detectó la edad de 42 años como el punto de corte donde se empieza a producir un mayor declive cognitivo significativo en aquel grupo identificado con deterioro cognitivo y, además, la medida de densidad de episodios con síntomas psicóticos estaba asociada a este deterioro. En conclusión, la mayoría de estos estudios enfocados en edad adulta y joven detectan un perfil cognitivo estable a lo largo del tiempo y solo en algunos casos se detecta un peor rendimiento en algunas funciones cognitivas. Sin embargo, estos estudios longitudinales tienen la limitación de que el periodo de seguimiento es a corto plazo, no reflejando la evolución a lo largo del ciclo vital. Además, frecuentemente los estudios no incluyen cohortes de las edades más avanzadas, por lo que de esta manera se está excluyendo una población en la que el riesgo de padecer un deterioro cognitivo se ve incrementado, sesgando así las conclusiones de los resultados hacia un mejor rendimiento cognitivo.

Por otro lado, aunque existe menor número de estudios que lo abordan, los estudios longitudinales llevados a cabo en TBEA, presentan resultados contradictorios. En algunos estudios, a pesar de que en línea basal sí se observaba un peor rendimiento cognitivo respecto a un grupo control emparejado por edad, el grupo de TB no obtuvo un mayor deterioro cognitivo en el periodo de seguimiento a dos (166,167) o cinco años (168), mostrando una similar evolución del perfil cognitivo respecto al grupo control. Sin embargo, un estudio que analiza el rendimiento neuropsicológico global utilizando una batería de screening de demencia, sí detectó que el grupo de pacientes mayores presentaban más disfunción cognitiva así como un deterioro cognitivo más rápido de lo esperado dada su edad y nivel educativo (169). Un reciente meta-análisis (170) que incluyó estudios longitudinales comparando muestras de pacientes recién diagnosticados con otro grupo de edad avanzada de larga evolución de la enfermedad, concluyó que tras el periodo de seguimiento no se evidenciaba un deterioro neurocognitivo entre ambos grupos. Esto sugiere que los factores del

neurodesarrollo podrían desempeñar un papel significativo en los déficits cognitivos en TB y no apoyan la noción de la presencia de un declive cognitivo progresivo.

Otra manera de abordar esta evolución de la trayectoria cognitiva consiste en aplicar diseños transversales donde se compara el rendimiento neuropsicológico de pacientes mayores con el de más jóvenes. Los estudios transversales en personas mayores con trastorno bipolar no apoyan especialmente la hipótesis neuroprogresiva, ya que las alteraciones cognitivas en adultos mayores eutímicos son similares a las observadas en adultos eutímicos en edad laboral. Sin embargo, otro estudio que incluyó una muestra de TB tipo I desde la edad adulta hasta edades avanzadas identificó un declive cognitivo significativo asociado a la edad en el dominio de velocidad de procesamiento, mientras que el resto de dominios cognitivos permanecían estables a lo largo del ciclo vital (171). Asimismo, otro estudio transversal identificó una interacción entre edad y grupo significativa para algunas medidas de funciones ejecutivas donde se observa un declive más pronunciado respecto a jóvenes y grupo control en flexibilidad cognitiva (172). En una muestra general de trastornos afectivos, se identificó una trayectoria similar hasta los 45 años de edad, mientras que a partir de los 65 años se detectó un declive significativo de las funciones cognitivas respecto al grupo control, especialmente en atención, memoria, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas (173).

5.4. Trastorno Bipolar y riesgo de demencia

Como hemos visto en el apartado anterior, a pesar de que la mayoría de los resultados de los estudios longitudinales no detectan un declive cognitivo más acusado en el tiempo respecto a sujetos controles, es decir, que describen una evolución del rendimiento cognitivo con un patrón más estable, contrariamente a estos hallazgos sí se ha descrito un mayor riesgo de demencia en personas con TB (174). Así, se ha observado que, en un porcentaje de pacientes, estos déficits cognitivos permanecen de manera duradera, irreversible y alcanzan una severidad suficientemente sustancial como para justificar el diagnóstico de demencia. El TBEA constituye una población especialmente susceptible al riesgo de desarrollar demencia. No solo el impacto directo de la edad contribuye a este riesgo incrementado sino también los factores clínicos específicos del trastorno producen un aceleramiento del envejecimiento cerebral favoreciendo ciertos procesos de la neuroprogresión (158). Sin embargo, ante este paradigma algunas corrientes se plantean si la demencia en TB sucede como un último estadio del deterioro cognitivo adyacente a TB o si surge como enfermedad comórbida de causa primaria, con un aumento del riesgo en TB, o a ambas (175). No obstante, cuando se han comparado los biomarcadores clásicos de la Demencia tipo Alzheimer (DTA), tales como la acumulación de beta-amiloide o proteína TAU, no se han hallado mayores concentraciones de los mismos en TB respecto a DTA, indicando que el deterioro cognitivo en TB no presenta las características fisiopatológicas inherentes a DTA suscitando que otros mecanismos pueden estar subyaciendo (176). Asimismo, cuando se ha comparado pacientes mayores con TB con pacientes con demencia frontotemporal variante conductual (DFTvC), además de exhibir peor rendimiento cognitivo el grupo de DFTvC en funciones ejecutivas y en cognición social, también mostraban mayores signos de atrofia cerebral en áreas frontales, temporales y parietales (177).

Un reciente meta-análisis (174) comprobó que el diagnóstico de TB constituye un factor de riesgo de desarrollar demencia (OR= 2.96), observándose incluso un riesgo mayor respecto a la población general y a trastorno depresivo mayor. Además, también se observó que el número de episodios afectivos era un factor predictor para el desarrollo de la demencia en TB y se identificó el tratamiento con litio como factor protector frente a la misma. Se desconoce exactamente los mecanismos que subyacen al rol del litio como protector frente al deterioro cognitivo; si es un agente neuroprotector en sí mismo que actúa modulando los factores de crecimiento nervioso, la inflamación, la función mitocondrial, el estrés oxidativo y los mecanismos de muerte celular programada como la autofagia y la apoptosis o si es su elevada eficacia clínica frente a la prevención de nuevos episodios y en el mantenimiento del estado de ánimo, previniendo así el deterioro cognitivo de manera indirecta (178). Un estudio (179) que incluyó a más de 9000 participantes diagnosticados con demencia, utilizando un método de análisis de regresión logística, encontró que el TB estaba asociado con un mayor riesgo significativo de recibir un diagnóstico de demencia (OR=4.32) y este riesgo era mayor en aquellos sujetos diagnosticados de demencia antes de los 65 años. Por tanto, los hallazgos de este estudio sugieren una asociación positiva entre demencia y la presencia de una historia de vida de TB y sugieren, además, que los pacientes con TB tienden a desarrollar demencia a una edad media anterior a los que solo han sido diagnosticados de demencia. El mayor riesgo de demencia, aparte de haberse relacionado con el envejecimiento, también se ha asociado con el curso clínico de la enfermedad. Otro estudio (137) identificó que el número de episodios afectivos que implicaban ingresos hospitalarios aumentaba el riesgo de demencia en un 6% en pacientes con trastorno bipolar, aunque este porcentaje se duplicaba en el caso de pacientes con depresión unipolar.

5.5. Intervenciones sobre el funcionamiento psicosocial y cognitivo

Hasta la fecha la mayor parte de intervenciones desarrolladas se han llevado a cabo en poblaciones adultas, quedando excluidas, por normal general, los adultos mayores, especialmente a partir de 60 años de edad. Las intervenciones psicológicas que se han propuesto presentan algunas limitaciones que impiden su total aplicabilidad de manera válida y fiable a las edades avanzadas. Por un lado, su diseño está enfocado a las características propias del TB pero obvian las peculiaridades propias asociadas a la población en edades avanzadas. Por otro lado, existen otras que, si bien son diseñadas específicamente para pacientes en edad avanzada, abarcan un amplio espectro de trastornos mentales, como esquizofrenia o depresión, sin prestar atención a las características intrínsecas al TB. En relación con los programas diseñados para la mejora cognitiva en pacientes adultos con esquizofrenia, varios meta-análisis ponen de relieve que los programas de remediación cognitiva (CR) se muestran eficaces en la mejora del rendimiento cognitivo, el funcionamiento psicosocial y de la sintomatología clínica (180). La adaptación de un programa de CR a población mayor de 60 años con diagnóstico de esquizofrenia (181) no mostró mejoras significativas en el rendimiento cognitivo. No obstante, hay que destacar que la corta duración del tratamiento (8 sesiones) no permitía extraer resultados concluyentes.

Existen algunos programas con el objetivo de mejorar el funcionamiento psicosocial que, si bien fueron diseñados para edades avanzadas no estaban destinados específicamente a TBEA

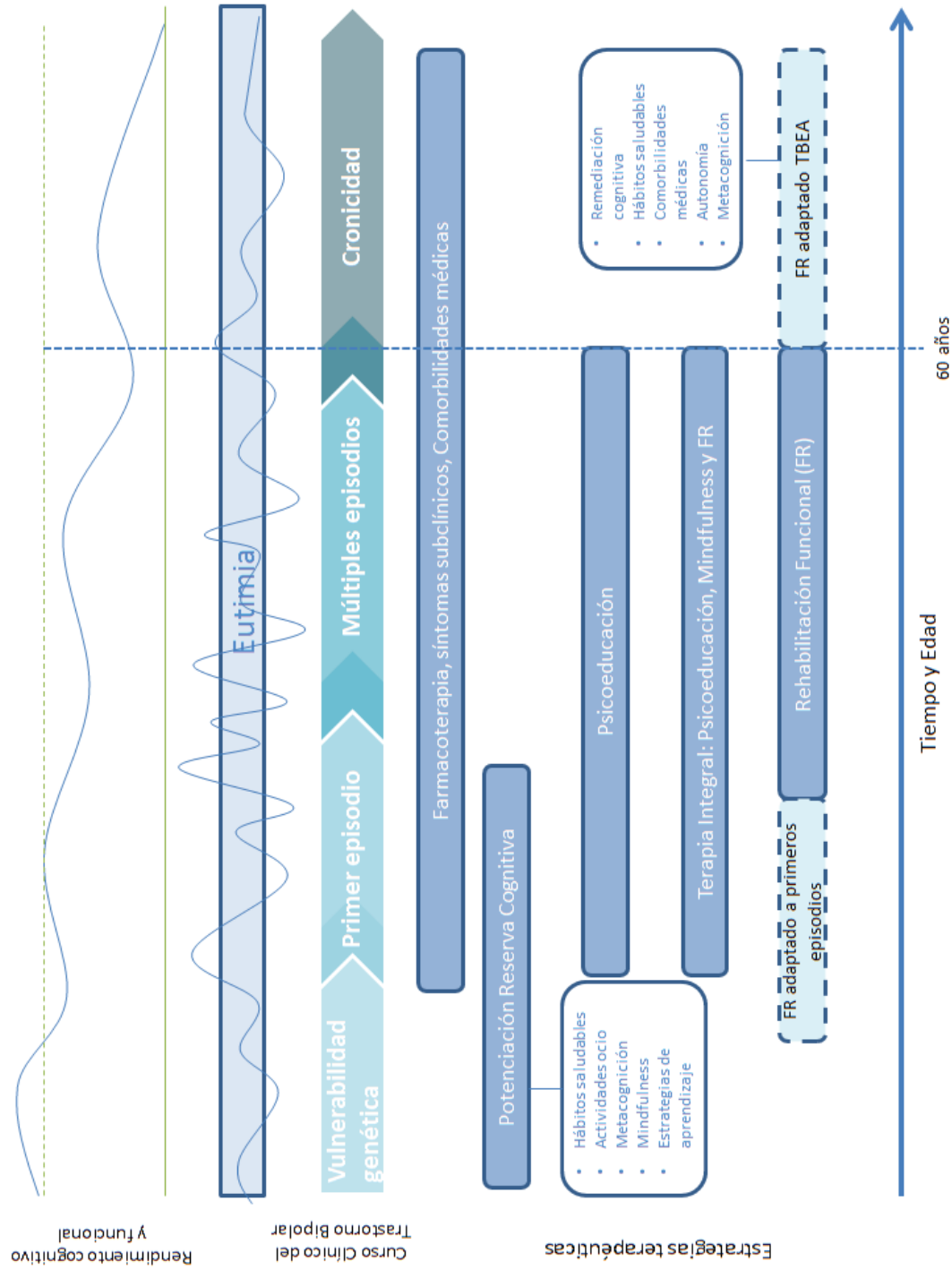
sino que iban dirigidos de manera general a población con algún diagnóstico de la rama de salud mental. Estos programas demostraron mejoras significativas en varios dominios psicosociales, es el caso de *The Helping Older People Experience Success program (HOPES)* (182) y *Functional adaptation skills training (FAST)* (183).

En relación con los efectos de la edad sobre la eficacia de las intervenciones psicológicas, los estudios que comparan la eficacia entre población joven y edades avanzadas, muestran mayor respuesta en el grupo de sujetos jóvenes (184), pero en este aspecto hay que destacar que dichas intervenciones no estaban adaptadas a población de edad avanzada, por lo que se deduce que para aumentar los beneficios terapéuticos en pacientes de este grupo de edad se deberían de diseñar programas específicos, adaptándolos específicamente a sus necesidades (185).

No es hasta el año pasado cuando, debido al creciente interés científico sobre el estudio de TBEA, un grupo de investigación de la Universidad de Ámsterdam desarrolla un programa de intervención específico para TBEA con el objetivo de mejorar el funcionamiento social y cognitivo basado en el programa de Rehabilitación Funcional (FR) original que ampliamente ha demostrado su eficacia en la mejora en el funcionamiento psicosocial (186). Este programa, llamado Braintrain, está destinado a personas mayores de 50 años con TB en fase eutímica y en un total de 12 sesiones combina contenidos de entrenamiento cognitivo y ejercicio físico además de fomentar las relaciones sociales. Sin embargo, en el estudio piloto no se ha podido comprobar su eficacia puesto que, debido a la baja muestra, los autores no han podido extraer conclusiones robustas más allá de la satisfacción subjetiva con el programa por parte de los pacientes que participaron (187). Otro grupo desarrolló una intervención psicológica centrada en la recuperación específica para esta cohorte de TBEA (188) y mediante un modelo de *focus group* donde se involucraron pacientes, cuidadores y familiares, se llegó a la conclusión de que, efectivamente, se necesitan ciertas adaptaciones para este grupo de edad. La **figura 1** muestra diferentes intervenciones que se realizan en TB establecidas en función de las diferentes fases de la enfermedad y del ciclo vital.

En conclusión, aunque se va aumentando el interés en el diseño de intervenciones para TBEA, hasta la fecha existe nula o poca investigación al respecto tanto sobre la eficacia como sobre los esfuerzos de adaptar las intervenciones específicamente para estas edades. Dado que los programas de intervención diseñados para adultos han demostrado su eficacia para la mejoría de sintomatología clínica, en el rendimiento neurocognitivo y en el nivel de funcionamiento psicosocial, es probable que el diseño e implantación de programas específicos para pacientes con TBEA arrojen resultados similares. Además, no solo el objetivo de la mejora del funcionamiento psicosocial y cognitivo es importante, sino que el tratamiento activo de los síntomas del estado de ánimo, la minimización de los fármacos que pueden afectar negativamente a la cognición, la optimización de la actividad física, el aumento de la calidad de las relaciones sociales y la reducción de las tasas de recaída son estrategias que también merece la pena considerar.

Figura 1. Intervenciones en Trastorno Bipolar considerando las fases de la enfermedad y el ciclo vital





3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Hipótesis principales

1. El grupo de pacientes con TBEA presentará mayor alteración cognitiva respecto al grupo control sano, principalmente en los dominios de velocidad de procesamiento, atención, memoria y funciones ejecutivas **(estudio I)**.
2. Algunas de las variables clínicas asociadas a la enfermedad estarán relacionadas con el rendimiento cognitivo, tales como número de episodios, especialmente los de manía, número de ingresos o síntomas psicóticos **(estudio I)**.
3. Los pacientes con TBEA presentarán una heterogeneidad reflejada en los diferentes perfiles cognitivos en función de la gravedad y número de dominios cognitivos afectados **(estudio II)**.
4. En los pacientes con TBEA, los subgrupos asignados en función de la severidad de las alteraciones cognitivas se diferenciarán entre sí en variables clínicas, demográficas y de funcionamiento psicosocial **(estudio II)**.
5. Los pacientes con TB exhibirán una peor evolución del rendimiento cognitivo a lo largo del ciclo vital, definido por grupos de edad, en algunos dominios cognitivos, tales como memoria, atención y funciones ejecutivas, mientras que este efecto no se observará en el grupo control sano **(estudio III)**.
6. En los pacientes con TB, algunos factores de la enfermedad asociados a una mayor edad tendrán un efecto significativo sobre una peor evolución del curso cognitivo a lo largo del ciclo vital **(estudio III)**.

Hipótesis secundarias

1. El subgrupo de pacientes con TBEA con un perfil cognitivo más alterado se caracterizará por presentar un peor curso clínico en comparación con los subgrupos que presenten menor alteración cognitiva **(estudio II)**.
2. Ciertas variables asociadas a un peor curso de la enfermedad como número y tipo de episodios, número de ingresos o presencia de síntomas psicóticos estarán asociadas a mayor gravedad de las alteraciones cognitivas **(estudio II)**.
3. Los diferentes grupos de edad de TB y grupo control sano se diferenciarán entre sí en variables clínicas, sociodemográficas y de funcionamiento psicosocial **(estudio III)**.
4. En TB, el grupo mayor de 50 años exhibirá un peor curso clínico de la enfermedad, relacionado con mayor duración de la enfermedad, mayor número de ingresos y de episodios en comparación con los grupos de edad de pacientes más jóvenes **(estudio III)**.

OBJETIVOS

Objetivos principales

1. Caracterizar el perfil neuropsicológico completo en los dominios de atención, memoria verbal y visual, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, capacidad visuoespacial y lenguaje en una muestra de pacientes con trastorno bipolar mayores de 50 años de edad **(estudio I)**.
2. Describir la heterogeneidad del rendimiento cognitivo en una muestra de pacientes con trastorno bipolar mayores de 50 años **(estudio II)**.
3. Analizar el rendimiento cognitivo a través del ciclo vital en trastorno bipolar en función de la edad en comparación con un grupo control sano **(estudio III)**.
4. Realizar la adaptación del programa Rehabilitación Funcional para pacientes con trastorno bipolar mayores de 60 años **(estudio IV)**.

Objetivos secundarios

1. Estudiar las variables sociodemográficas, clínicas, neuropsicológicas y de funcionamiento psicosocial en una muestra de pacientes con trastorno bipolar mayores de 50 años de edad en comparación con un grupo control sano **(estudios I, II y III)**.
2. Identificar las variables sociodemográficas y clínicas asociadas al rendimiento cognitivo en una muestra de pacientes con trastorno bipolar mayores de 50 años **(estudio I y II)**.
3. Identificar posibles factores de riesgo y protectores frente a un peor rendimiento cognitivo en una muestra de pacientes con trastorno bipolar mayores de 50 años **(estudio II)**.
4. Identificar variables clínicas de la enfermedad que estén asociadas a una peor evolución de las funciones cognitivas en función de los diferentes grupos de edad **(estudio III)**.
5. Examinar las diferencias sociodemográficas, clínicas y de funcionamiento psicosocial en trastorno bipolar en función de los diferentes grupos de edad **(estudio III)**.



4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

ESTUDIO I

Montejo L, Torrent C, Jiménez E, Martínez-Arán A, Blumberg HP, Burdick KE, Chen P, Dols A, Eyster LT, Forester BP, Gatchel JR, Gildengers A, Kessing LV, Miskowiak KW, Olagunju AT, Patrick RE, Schouws S, Radua J, Bonnín CDM, Vieta E; International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Older Adults with Bipolar Disorder (OABD) Task Force. **Cognition in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force systematic review and meta-analysis based on a comprehensive neuropsychological assessment.** Bipolar Disord. 2022 Jan 2. doi: 10.1111/bdi.13175. PMID: 34978124.

Objetivo: con este estudio se pretende caracterizar el perfil cognitivo en una muestra de pacientes con TBEA en comparación con un grupo control.

Resumen













Objetivos: caracterizar el rendimiento cognitivo en pacientes con trastorno bipolar en edad avanzada (TBEA) través de una exploración neuropsicológica completa con el fin de obtener un perfil neuropsicológico detallado.

Métodos: se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE/Pubmed, Cochrane y PsycInfo. Se incluyeron estudios originales que evaluaban la función cognitiva en TBEA (edad ≥ 50 años) que contenían, como mínimo, los dominios de atención/velocidad de procesamiento, memoria y funciones ejecutivas. Se realizó un meta-análisis de efectos aleatorios para hallar las diferencias en los dominios cognitivos entre los pacientes y los controles emparejados por edad. También se realizaron metarregresiones para estimar la asociación de las variables clínicas y sociodemográficas con cada dominio cognitivo.

Resultados: se incluyeron ocho artículos que proporcionaban datos de 328 pacientes eutímicos con OABD y 302 controles sanos. El grupo con TBEA mostró un peor rendimiento en comparación con los controles sanos, con tamaños de efecto grandes (g de Hedge de -0,77 a -0,89; $p < 0,001$) en el aprendizaje verbal y en memoria verbal y visual diferida. También se observó un tamaño del efecto moderado, en la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo, la memoria inmediata, la flexibilidad cognitiva fluidez verbal, función psicomotora, funciones ejecutivas, atención, inhibición y reconocimiento (g de Hedge de -0,52 a -0,76; $p < 0,001$). Los dominios de lenguaje y la visuconstrucción no resultaron significativos. Ninguna de las variables clínicas y sociodemográficas examinadas se asoció con estos déficits.

Conclusiones: La disfunción cognitiva está presente en TBEA, con importantes déficits en casi todos los dominios cognitivos, especialmente en el dominio de la memoria. Nuestros resultados destacan la importancia de incluir una evaluación neuropsicológica completa en la práctica clínica cuando se aborda el TBEA y también la necesidad de considerar estrategias terapéuticas adaptadas a este grupo de pacientes.

Cognition in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force systematic review and meta-analysis based on a comprehensive neuropsychological assessment

Laura Montejo¹  | Carla Torrent¹  | Esther Jiménez¹  | Anabel Martínez-Arán¹  | Hilary P. Blumberg²  | Katherine E. Burdick³  | Peijun Chen⁴ | Annemieke Dols⁵  | Lisa T. Eyler^{6,7}  | Brent P. Forester^{8,9} | Jennifer R. Gatchel^{8,9}  | Ariel Gildengers¹⁰  | Lars V. Kessing¹¹  | Kamilla W. Miskowiak^{11,12}  | Andrew T. Olagunju¹³  | Regan E. Patrick^{8,9} | Sigfried Schouws⁵  | Joaquim Radua^{14,15,16,17}  | Caterina del M. Bonnín¹  | Eduard Vieta¹  | International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Older Adults with Bipolar Disorder (OABD) Task Force

¹Bipolar and Depressive Disorders Unit, Institute of Neuroscience, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

²Mood Disorders Research Program, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA

³Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

⁴Section of Geriatric Psychiatry, Department of Psychiatry & VISN10 Geriatric Research, Education and Clinical Center, VA Northeast Ohio Healthcare System Cleveland VA Medical Center, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, USA

⁵GGZ inGeest, Department of Psychiatry, Amsterdam UMC, location VU Medical Center, Amsterdam Neuroscience, Amsterdam Public Health Research Institute, Amsterdam, the Netherlands

⁶Department of Psychiatry, University of California, San Diego, California, USA

⁷Desert-Pacific Mental Illness Research, Education and Clinical Center, VA San Diego Healthcare System, San Diego, California, USA

⁸Division of Geriatric Psychiatry, McLean Hospital, Belmont, MA, USA

⁹Harvard Medical School, Boston, MA, USA

¹⁰Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

¹¹Copenhagen Affective Disorder research Center (CADIC), Psychiatric Center Copenhagen, Copenhagen, Denmark

¹²Department of Psychology, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

¹³Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, McMaster University/St Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, Ontario, Canada

¹⁴Imaging of Mood- and Anxiety-Related Disorders (IMARD) Group, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

¹⁵CIBERSAM, Madrid, Spain

¹⁶Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) Lab, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

¹⁷Department of Clinical Neuroscience, Stockholm Health Care Services, Stockholm County Council, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Correspondence

Joaquim Radua, Imaging of Mood and Anxiety-Related Disorders (IMARD) Group, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain.
Email: radua@clinic.cat

Abstract

Objectives: We aim to characterize the cognitive performance in euthymic older adults with bipolar disorder (OABD) through a comprehensive neuropsychological assessment to obtain a detailed neuropsychological profile.

Methods: We conducted a systematic search in MEDLINE/Pubmed, Cochrane, and PsycInfo databases. Original studies assessing cognitive function in OABD (age

≥50 years) containing, at a minimum, the domains of attention/processing speed, memory, and executive functions were included. A random-effects meta-analysis was conducted to summarize differences between patients and matched controls in each cognitive domain. We also conducted meta-regressions to estimate the impact of clinical and socio-demographic variables on these differences.

Results: Eight articles, providing data for 328 euthymic OABD patients and 302 healthy controls, were included in the meta-analysis. OABD showed worse performance in comparison with healthy controls, with large significant effect sizes (Hedge's g from -0.77 to -0.89 ; $p < 0.001$) in verbal learning and verbal and visual delayed memory. They also displayed statistically significant deficits, with moderate effect size, in processing speed, working memory, immediate memory, cognitive flexibility, verbal fluency, psychomotor function, executive functions, attention, inhibition, and recognition (Hedge's g from -0.52 to -0.76 ; $p < 0.001$), but not in language and visuoconstruction domains. None of the examined variables were associated with these deficits.

Conclusions: Cognitive dysfunction is present in OABD, with important deficits in almost all cognitive domains, especially in the memory domain. Our results highlight the importance of including a routine complete neuropsychological assessment in OABD and also considering therapeutic strategies in OABD.

KEYWORDS

bipolar disorder, cognition, elderly, meta-analysis, neuropsychology, older adults, systematic review

1 | INTRODUCTION

Older age bipolar disorder (OABD), defined as adults aged 50 and over, represent 25% of the bipolar disorder (BD) population¹ and this figure is expected to increase to over 50% in the next two decades² due to increased life expectancy and to changing population demographics (i.e., increasing proportion of older adults). OABD presents different clinical, cognitive, and psychosocial features with respect to young and middle-aged (50 years of age or below) patients.^{3,4} For that reason, several authors have claimed to consider this subgroup of patients as a special subtype of the population requiring specific research efforts. Therefore, international efforts and task forces focused on this topic are urgently needed to achieve this objective.^{5,6} Cognitive impairment is well-documented in younger and middle-aged euthymic adults with BD, with the greatest impairment reported in the domains of processing speed, attention, verbal memory, and executive functions.⁷⁻⁹ Nevertheless, despite cognitive dysfunction being widely considered to be a core feature of BD, there is a lack of specific knowledge about cognitive performance in OABD. Cognitive dysfunction is prevalent in more than half of individuals with OABD, as compared with healthy controls (HC).¹⁰ A meta-analysis¹¹ conducted in OABD revealed poor performance in episodic memory, attention, information processing speed, verbal fluency, and some domains of the executive functions as compared with HC. In addition, psychosocial functioning is also affected in

OABD,¹² and the negative impact of cognitive impairment on daily-life activities is also noteworthy.¹³⁻¹⁵ These functional implications of cognitive difficulties highlight the importance of updating our knowledge on the pattern and severity of cognitive impairments in OABD.

The study of cognition in OABD as a function of normal aging allows us to understand the evolution of cognitive performance throughout the life span since older ages are included. Currently, it is not entirely clear whether cognitive function declines faster with age in BD relative to the cognitive decline seen in healthy aging.¹⁶ Although there are not strong conclusions about the progression of cognitive performance in late-life stages, a cross-sectional analysis comparing early and late stages¹⁷ of the disease did not find evidence of cognitive deterioration in late-life BD compared with a recent-onset group. On the other hand, more than 10 long-term population-based studies provide evidence for increased rates of dementia—the end stage of cognitive progression—over decades in patients with BD compared with healthy peers¹⁸⁻²² and other psychiatric populations.²³ The large cognitive heterogeneity usually observed in BD could be contributing to these mixed findings. In addition, patients with dementia or prodromal mild cognitive impairment (MCI) are generally excluded from cross-sectional neuropsychological studies. For a deeper understanding of cognitive performance throughout the lifespan in BD and its progression, it is necessary to include samples from an older population as well as longitudinal studies.

Despite the clinical importance of cognitive performance in OABD, clinical studies with detailed data on neurocognition are lacking in OABD² and remain inconclusive for different reasons. The studies conducted to date are based on small samples; longitudinal studies have a short timeframe and, finally, the factors that could have an impact on cognition are highly variable. Moreover, some results come from inadequate neuropsychological assessments, which sometimes are limited to assessment using screening tools. The assessment of neuropsychological performance in OABD using a comprehensive testing battery will provide a better understanding regarding cognitive impairment progression and a unique opportunity to develop specific interventions for this population. This cognitive profile can also be clinically helpful in differentiating between different underlying etiologies including neurodegenerative disorders. Despite there is a previous meta-analysis of cognitive performance in OABD,¹¹ we consider that there is a need for updating data. Different from that, our meta-analysis considers as the main inclusion criteria studies that include an extensive neuropsychological evaluation leading to a detailed cognitive profile. Following the guidance of good clinical neuropsychological practice,²⁴⁻²⁶ detailed knowledge of the cognitive profile is needed in order to make inferences about cognitive function. In this sense, we decided to use a restrictive and demanding methodology to guarantee a comprehensive interpretation of cognitive profile. Performance in any single cognitive domain should not be interpreted in isolation, since cognitive functions work in an interrelated way.

We expect that the group of OABD will exhibit cognitive deficits in comparison to HC group across all the cognitive domains explored. The aims of the present study were to perform a systematic review and a meta-analysis to characterize the cognitive performance in euthymic OABD sample compared with healthy controls by including only those studies that have utilized a comprehensive neuropsychological assessment in order to obtain a complete neuropsychological profile of this population.

2 | METHODS

This systematic review and meta-analysis were conducted according to the PRISMA statement (Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses).²⁷ The protocol was registered in PROSPERO (no of register: CRD42020159293). Two researchers (LM and CMB) carried out independently the selection of articles (title, abstract and full text), the data extraction, and the methodological quality assessment. Other researchers (CT, EJ) were consulted whenever a consensus could not be reached.

2.1 | Search strategy

We searched for articles published in Medline/PubMed, Cochrane, and PsycInfo electronic databases up until July 2019. The strategy search was as follows: bipolar disorder AND (elder* OR old OR "late life" OR "older age") AND (cognit* OR neurocognit*). We used the same strategy in all electronic databases.

2.2 | Eligibility criteria and study selection

Records were selected according to the following inclusion criteria: (1) bipolar disorder type I and/or II aged ≥ 50 ; (2) neuropsychological assessment must include at least three cognitive domains: executive function, memory, attention, and/or processing speed; (3) samples comprising euthymic patients at the time of neuropsychological assessment; (4) results compared with a healthy control group, that is, individuals with no psychiatric and neurological disorder; (5) longitudinal or cross-sectional articles; (6) articles written in English or Spanish. The exclusion criteria were: (1) use of screening tools or screening batteries as the only neuropsychological assessment; (2) neuropsychological batteries providing only a total global score of cognitive performance without detailing different cognitive domains; (3) studies based on heterogeneous samples including samples with other diagnostic groups than BD and without providing data separately by groups; (4) case reports, letters to the editor, reviews, opinions or commentaries, and short communications.

Articles selected were required to present separate scores for each domain. With regards specifically to the inclusion criteria for attention and/or processing speed cognitive domains, we established that neuropsychological assessment ought to include at least one of these two functions, given that both domains can overlap and sometimes the same assessment tool could be classified as one or the other, depending on the authors' criteria (e.g., Trail Making Test- part A (TMT-A)).

2.3 | Data extraction

For each study, we transferred to a data base the sample sizes, means, and standard deviations of the demographic, clinical and neuropsychological variables detailed below for the corresponding two-sample tests. Where studies included different diagnostic groups, we only collected data from the BD group and the corresponding HC group. Regarding neuropsychological variables, raw or standardized scores, depending on which were reported in the manuscripts, were transferred to their corresponding cognitive domain. When domain attribution discrepancy was detected (i.e. the same test was classified by different authors in different cognitive domains), we took into consideration the criteria used by the majority of authors. This was the case for the TMT-A, verbal fluency, forward and backward digit span from *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS)²⁸ and digit span from *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS).²⁹

2.4 | Neuropsychological variables

We first collected data from the main cognitive domains proposed in our inclusion criteria: attention, processing speed, memory, and executive functions. To obtain more information about the cognitive profile in OABD, additional cognitive domains were included if they were assessed in any study; thus, working memory, psychomotor function,

visuoconstruction, and language were also included. Moreover, although the overall score of the domain was maintained, two cognitive domains (memory and executive functions) were also divided into subdomains to obtain more detailed information: memory was split into learning, immediate recall, delayed recall, and recognition; executive functions were separated in inhibition, verbal fluency, and cognitive flexibility. The test included in memory and executive functions subdomains are displayed in Data S1. All cognitive test were transferred to the appropriate domain; that is, we decided to include all tests, regardless of whether they were used by the other studies or not, since the objective was to achieve a comprehensive cognitive profile across cognitive domains. However, it should be noted that, for delayed recall, visual and verbal memory domains were merged due to the scarcity of data from the former, where only two studies assessed visual memory.^{30,31}

Finally, the cognitive domains analyzed comprised the following tests:

1. **Attention:** Continuous Performance Test (CPT) and their components (hits, latency, false alarms),³² forward digit span of Wechsler Adult Intelligence Scale,²⁸ digit span of Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS),²⁹ and forward Corsi block from WMS-III³³
2. **Processing speed:** simple reaction time (SRT),³⁴ letter comparison,³⁵ Trail Making Test-Part A (TMT-A),³⁶ digit symbol from WAIS-III,³⁷ grooved pegboard.³⁸
3. **Psychomotor function:** simple (dominant and non-dominant) and complex tapping, the Amsterdam Short-Term Memory Test (ASTM 1–10),³⁹ finger tapping.
4. **Visuoconstruction:** clock drawing,^{40,41} modified version of ROCF–copy,^{42,43} simple drawing,⁴⁴ block design of WAIS-III,³⁷ figure copying of Amsterdam Dementia Screening test (ADS6),⁴⁵ TMTB/A.
5. **Working memory:** Letter Number Sequence (LNS) of WAIS-III,³⁷ backward Corsi block from WMS-III,³³ digit backward of WAIS-R,⁴⁶ reading span⁴⁷
6. **Memory:** Cued Recall 48 items (CR48)⁴⁸ (delayed recall), 10 item word of Consortium to Establish and Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)⁴⁹ (third recall), 10 word of Auditory Verbal Learning Test (AVLT)⁵⁰ (learning, retention, recognition), California Verbal Learning Test (CVLT)⁵¹ (delayed recall), logic memory of Wechsler Memory Scale (WMS-III)³³ (delayed recall), Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) (delayed recall), memory battery of Signoret⁵² (immediate recall, delayed recall, free delayed recall, serial learning, recognition, immediate logical memory, delayed logical memory).
7. **Executive functions:** Stroop Color Word Test (SCWT),^{53–55} number letter,⁵⁶ consonant updating task,⁵⁷ phonemic fluency through COWAT,^{58,59} semantic fluency,^{59–61} Trail Making Test Part B (TMT-B),³⁶ Wisconsin Card Sorting Test (WCST)^{62,63} (categories, total errors, perseverative errors, errors), Color Trail Making Test (CTMT),⁶⁴ mazes (1–4) of Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC),⁶⁵ rule shift card of Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS),⁶⁶ Executive interview (EXIT).⁶⁷
8. **Language:** Boston Naming Test (BNT),⁶⁸ Speed and Capacity of Language Processing Test (SCOLP)⁶⁹ (speed of comprehension, spot-the-word).

9. **Overall Cognitive Status:** MMSE and IQ: MiniMental State Examination (MMSE)⁷⁰ and Intelligence Quotient (IQ) with WAIS^{37,46} vocabulary subtest and with Dutch Reading Test for Adults.⁶¹

2.5 | Methodological quality assessment

The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)⁷¹ for observational studies (case-control form) was selected to assess the methodological quality of the included studies. Six out of nine articles presented good methodological quality (with a total score of 7 or more on the NOS). Furthermore, the inter-rater reliability was high (95.06%), and Cohen's kappa coefficient, calculated to determine the agreement between raters for each item, was also very high ($k = 0.879$).

2.6 | Statistical analysis

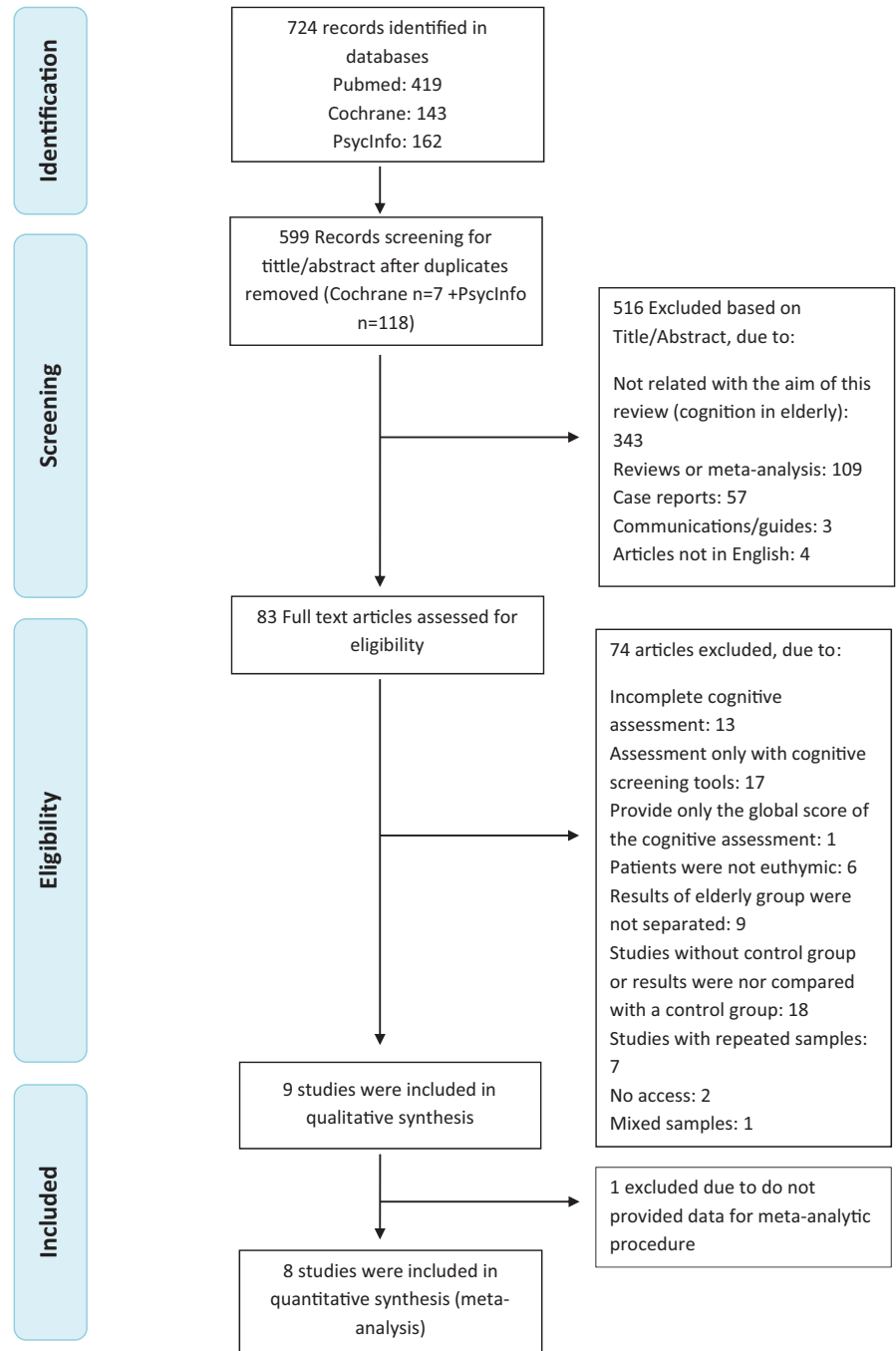
The meta-analyses procedure was performed using The Metafor⁷² and MetaNSUE⁷³ packages for R version 2.4.⁷³ Means and standard deviations of cognitive scores were included, as well as composite scores of cognitive domains, that is, a global score of the cognitive domain combining all test scores, if they were provided by the sources. We first performed a meta-analysis of the main cognitive domains (attention, processing speed, psychomotor function, visuoconstruction, memory, working memory, executive functions, and language), and secondly, a meta-analysis of the subdomains of executive functions and memory. Only subdomains assessed by a minimum of three studies were considered. We calculated the effect size (Hedges' g) of the comparison of each cognitive domain between patients and controls using a random-effects model, which assumes potential heterogeneity between studies. Significance was established in $p < 0.05$ for all measures. Moreover, to analyze the effects of possible moderators on the effect sizes, such as years of education, intelligence quotient (IQ), duration illness, psychosis history, and the number of hospitalizations, meta-regression was carried out. Heterogeneity was examined using the I^2 statistic. Potential publication bias was assessed using the Egger's test as well as a visual inspection of the funnel plots. We used the Bonferroni method to correct for multiple testing: for the 15 primary meta-analyses of cognitive domains and subdomains, we applied threshold p -value of 0.003 and for the 54 meta-regressions a p -value < 0.001 was required.

3 | RESULTS

3.1 | Search and systematic review

The search strategy yielded a total of 724 articles. After duplicates were removed, the title/abstract of 599 articles was screened, of which 516 were excluded, and 83 full-text articles were reviewed. Of these, 74 were excluded for different reasons (see flow-chart in Figure 1). Of note,

FIGURE 1 PRISMA flowchart of study selection for systematic review and meta-analysis



after reviewing the study samples, despite meeting the inclusion criteria, eight studies were excluded because they shared study samples, of those four were longitudinal^{14,74-76} and three⁷⁷⁻⁷⁹ were cross-sectional sharing the same sample; in these cases, the study with the largest sample size was selected. The study of Besga et al.⁸⁰ assessed all cognitive domains but did not provide the scores of the neuropsychological test (only the significant effect (*p-value*)). For that reason, it could not be included in the meta-analysis, but was included in the systematic review.

Finally, a total of nine reports were included in the systematic review,^{30,31,80-86} of which a total of eight articles were included in the meta-analysis.^{30,31,81-86} However, for the meta-analytical procedure, one of the studies⁸⁵ was each divided into two separate samples because it presented

data from two independent elderly groups: one focused in late-onset and the other in early-onset of the disease. As a result, the meta-analysis finally included a total of nine different samples. Detailed information of the tests and domains according to each author is displayed in Table 1 where neuropsychological assessment is presented just as classified by authors.

3.2 | Description and primary results of the included studies in the systematic review

A total of nine cross-sectional studies met the inclusion criteria for the systematic review. In all studies, the BD group had poorer

TABLE 1 Characteristics of the studies included in the systematic review and meta-analysis

	First author and year	Sample size BD/HC	Age Mean (SD). BD/HC	Study design	Aim of the study
1	Besga et al., 2015 ^a	32/26 Other groups: AD: n = 37	68.88 (8.61)/72.81 (8.70)	Cross-sectional	To assess the significance of clinical variables, neuropsychological performance and blood plasma biomarkers in the diagnosis of AD and LOBD.
2	Canuto et al., 2010	22/62 Other group: EOD: n = 36	68.5 (5.47)/71.06 (7.22)	Cross-sectional	To explore cognitive and personality changes in OABD and EOD comparing with controls
3	Delaloye et al., 2009	22/22	68.45(5.47)/68.91(6.77)	Cross-sectional	To determine the pattern and the magnitude of cognitive deficits in OABD
4	Gildengers et al., 2007	20/40	73.6 (8.4)/69.9 (7.2)	Cross-sectional	To analyze the relationship between activities daily living and cognition in OABD.
5	Martino et al., 2008	20/20	66.6(8.2)/70.5(9.1)	Cross-sectional	To compare the cognitive and motor functioning between elderly BD and HC and determine the correlation with psychosocial functioning
6	Martino et al., 2018	66/30	63.65 (8.03)/65.13 (10.14)	Cross-sectional	To estimate the prevalence of cognitive deficits in a sample of OABD and its relation to functional outcome.

Neuropsychological assessment battery	Mood scales. Mean (SD) BD/HC	Main results	Quality assessment (NOS scale)
Memory: WMS-III: auditory memory, visual memory, visual working memory, immediate memory, delayed memory Executive Functions: WCST, SCWT (interference), TMT-B, FAS. Attention: TMT-A, SCWT (color-word) and digit forward (WAIS-III)	N/V	LOBD scores lower than HC in all cognitive measures assessed (executive function, attention and memory) Only significant differences in memory were found between LOBD and AD	3/9
Memory: CR-48; 10 item word list (CERAD). Executive Functions: SCWT ^b ; number-letter ^b ; consonant updating task ^b ; phonemic and semantic verbal fluency (animals and letter P). Processing speed: SRT ^b ; letter comparison Working memory: LNS (WAIS-III); Corsi Block (WMS-III) (forward and backward)	N/V	The group of OABD patients differs to controls in processing speed, working memory and episodic memory. EOD had all cognitive measures preserved. The cognitive dysfunction was not associated with personality traits.	7/9
Memory: CR-48. Executive Functions: SCWT ^b ; CTMT; Phonemic and semantic verbal fluency (animals and letter P); consonant updating. Processing speed: SRT ^b ; letter comparison Working memory: LNS; reading span test ^b ; Corsi Block (WMS-III) (forward and backward)	GDS: 1.59 (1.56)/1.55 (1.57) YMRS: 1.09 (1.41)/0.18(0.50)	Lower performance in processing speed, working memory, verbal fluency and episodic memory in BD patients compared with controls	7/9
Memory: logical memory (WMS-III); ROCF-memory; CVLT (delayed free recall). Executive Functions: EXIT; TMT-B; SCWT; WCST (errors). Processing speed: Digit symbol (WAIS III);grooved pegboard, TMT-A Visuospatial: block design (WAIS-III); clock; ROCF ^c -copy, simple drawings. Language: spot-the-word (SCOLP), phonemic and semantic fluency (F-A-S from COWAT and animals); BNT	HDRS: 4.8 (3.3)/2.4 (2) YMRS: 1 (1.3)	BD group significantly more impaired in processing speed and executive function, followed by visuospatial and visual memory. Processing speed and executive function are the cognitive domains more related with poor functioning in IADL. Vascular and heart measures (CIRS-G) were not associated with any cognitive domain	6/9
Memory: Memory Battery of Signoret. Executive Functions: WCST. Attention: CPT Psychomotor speed: Simple and Complex Tapping. Global: MMSE and IQ with WAIS-III vocabulary subtest	HDRS: 2.5 (3)/2.5 (2.2). YMRS: 1.7(2.1)/0.7(0.9)	Patients with BD had lower performance in verbal memory, executive function and psychomotor speed. Extrapyramidal symptoms are associated with more severe cognitive impairment	7/9
Memory: Memory Battery of Signoret Executive Functions: WCST, TMT-B, digit backward from WAIS-R and phonological fluency (COWAT) Attention: Forward Digit Span of WAIS-R, TMT-A Language: BNT Estimated IQ: WAIS-R vocabulary subtest	HDRS: 1.64 (2.52)/2.17 (2.05) YMRS: 1.06 (1.68)/0.57 (0.82)	33.3% patients without clinically significant cognitive deficits, 36,4% with selective cognitive deficits and 30,3% with global deficits. Domains as memory, attention and executive functions were significantly more affected than controls. Better psychosocial functioning outcome in group with cognitive deficits	5/9

TABLE 1 (Continued)

	First author and year	Sample size BD/HC	Age Mean (SD). BD/HC	Study design	Aim of the study
7	Schouws et al., 2009	119/78 EOBD: n =59 LOBD: n =60	EOBD: 68.41 (6.2) LOBD: 72.32 (7.5) HC: 71.86 (8.0)	Cross-sectional	To compare clinical and cognitive characteristics between early onset BD, late onset BD and comparison group
8	Strejilevich and Martino, 2013	24/20 Other group: Y-BD: n=24	67.46 (7.51)/70.50 (7.37)	Cross-sectional	To understand the evolution of cognitive deficits in BD across life span comparing the cognitive profile of older patients with BD to their healthy counterparts and to young euthymic patients with BD
9	Vaccarino et al., 2018	35/30	65.7 (10.3)/66.4 (10.4)	Cross-sectional	To examine the relation between allostatic load and cognitive function in BD and differences with HC

Abbreviations: ADS6, Amsterdamse Dementie Screening; ASTM, The Amsterdam Short-Term Memory Test; AVLT, Auditory Verbal Learning Test; BADS, Behavioral Assessment of Dysexecutive Syndrome; BD, Bipolar Disorder; BNT, Boston Naming Test; CES-D, The Center for Epidemiological Studies Depression Scale; CERAD, Consortium to Establish and Registry for Alzheimer's Disease; COWAT, Controlled Oral Word Association Test; CR-48, Cued Recall 48 items; CPT, Continuous Performance Test; CTMT, Color Trail Making Test; CVLT, California Verbal Learning test; HC, Healthy Control; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; IADL, Instrumental activities of daily living; E-BD, Elderly Bipolar disorder; EO, Early onset; EOD, early onset depression; EXIT, Executive interview; GIT, Groningen Intelligence Test; GDS, Geriatric Depression Scale; LNS, Letter Number Sequencing; LOBD, Late Onset Bipolar Disorder; MMSE, Mini-Mental State Examination; NART, New Adult Reading Test; NOS, Newcastle Ottawa Scale; N/V, not valued; ROCF, Rey Osterrieth Copy figure; SCOLP, Speed and Capacity of Language Processing Test; SRT, simple reaction time; SCWT, Stroop Color Word Test; SQZ, Schizophrenia; TMT-A, Trail Making Test part A; TMT-B, Trail Making Test part B; Y-BD, Young Bipolar Disorder; YMRS, Young Mania Rating Scale; WAIS-R, Wechsler Adults Intelligence Scale-Revised; WAIS-III, Wechsler Adults Intelligence Scale 3rd edition; WCST, Wisconsin Card Sorting Test, WISC, Wechsler Intelligence Scale for Children; WMS, Wechsler Memory Scale.

^a This report only was included in the systematic review.

^b Computerized version.

^c Modified version.

performance in multiple cognitive areas compared with HC. As a qualitative summary, regarding the main cognitive domains in the scope of our inclusion criteria, seven studies reported poorer performance in some measures of executive function as compared

with the control group,^{30,31,80,83,84,87,88} but one study⁸² only found deficits in the verbal fluency component. Also, OABD had lower performance than HC in verbal memory in all the included studies, with the exception of the study of Gildengers et al.,³¹ which

Neuropsychological assessment battery	Mood scales. Mean (SD) BD/HC	Main results	Quality assessment (NOS scale)
Memory: The 10 Words Test (AVLT) Attention and Executive Functioning: Digit Span (WAIS-III); SCWT ^c ; TMT-B; COWAT, GIT (animal and occupational naming); Mazes (1- 4) (WISC); Rule Shift Cards (BADS) Psychomotor Performance and Mental Effort: TMT-A; ASTM. Visuo Constructional Ability: figure-copying (ADS6) and Clock drawing. Global: Premorbid IQ (NART) and MMSE	CES-D: EOBD: 10.68 (6.6). LOBD: 8.85 (7.8) HC: 8.33 (5.5) YMRS: EOBD: 1.32 (1.6) LOBD: 0.87 (1.6) HC: 0.6 (0.43)	Both groups (early and late onset) differ from comparison group in all cognitive domains except of visuoconstruction. Late onset is more impaired than early onset.	7/9
Memory: Memory Battery of Signoret Executive functions: WCST; phonological fluency; Backward Digit Span (WAIS-R) Attention: Forward Digit Span (WAIS-R) Language: BNT Global: premorbid IQ vocabulary subtest (WAIS-R)	HDRS: 1.63 (2.44)/2.23 (0.50) YMRS: 1.08 (1.61)/0.45 (0.51)	Differences between OABD and healthy controls where found in verbal memory and executive function. Differences between OABD and Y-BD were found exactly in the same tests as in the control group	7/9
Memory: logical memory (WMS-III); ROCF ^c -memory (delayed); CVLT (delayed free recall), WCST (errors). Executive Functions: EXIT; TMT-B; SCWT; category fluency Processing speed: TMT-A Visuospatial: block design (WAIS-III); clock; ROCF ^c -copy, simple drawings. Language: spot-the-word and speed of comprehension (SCOLP), phonemic (F-A-S from COWAT) Visuomotor ability: block design from WAIS-III, ROCF-copy, simple drawings, Trails B / Trails A. Global: BNT, clock drawing, digit span (RBANS), finger tapping, and grooved pegboard	HDRS: 3.0 (2.9)/1.6 (2.2) YMRS: 1.6 (2.4)/0.3 (0.8)	Older patients with BD were more impaired in processing speed/ executive functioning, delayed memory, language, and visuomotor ability	8/9

did not find impairment in verbal memory, but visual memory was significantly impaired. Five studies detected poorer performance of the OABD group in processing speed,^{31,81-83,85} and, finally, attention ability was impaired in the OABD group in two

studies.^{80,85} Martino et al.⁸⁴ explored the heterogeneity of neuropsychological performance within OABD and they identified three subgroups based on the number of cognitive areas affected (intact, selective deficits, and globally impaired). The subgroups

of selective and global deficits had lower psychosocial functioning. However, the group of global cognitive deficits had an illness onset significantly higher compared with the cognitive intact group. Alternatively, other studies investigated the association between cognitive function and other variables. For instance, in the study of Vaccarino et al.,³⁰ allostatic load was associated with delayed memory performance in the BD group. Gildengers et al.³¹ found that processing speed and executive functions were the two domains most related to daily living activities. Regarding motor features, extrapyramidal symptoms were associated with more severe cognitive impairment.⁸³ Moreover, comparing cognitive performance with other diagnoses distinct from BD in late life, Besga et al.⁸⁰ studied a group with Alzheimer's Disease (AD) with late-onset bipolar disorder (LOBD) and found significantly poorer performance in the memory domain of the AD group. Comparing OABD group with young adults with BD, Strejilevich et al.⁸⁶ did not find significant differences in cognitive performance between groups, suggesting no progression of cognitive deficits despite OABD have a longer illness duration.

3.3 | Meta-analytic results

A total sample of 328 OABD patients and 302 HC were included in the meta-analysis. The groups were overall well-matched for age (mean range in BD samples = 63–74 years, HC samples = 65–73 years) and in education level (BD samples = 11–16 years, HC samples = 12–15 years). The range of mean for IQ in the BD samples was 103–110 and of the HC samples was 103–112. The mean age at illness onset of our BD sample was 37.88 (15.25). For euthymia criteria, all studies clearly specify that the samples comprised euthymic patients at the time of neuropsychological assessment (mean range HDRS: 1.56–3; CES-D: 8.33–10.68; YMRS: 0.3–1.7), thus, we concluded that all patients were euthymic at least at the assessment time point.

The effect-sizes of the comparison between OABD and matched controls, their confidence intervals and p-values, heterogeneity (I^2), and the results of the Egger's test are given in Table 2. The results provided by our meta-analysis indicate significantly worse performance in the OABD group when compared with the control group in almost all of the cognitive domains explored, as well as in their subdomains, with moderate to large effect sizes (from -0.52 to -0.89). Specifically, a large magnitude of the effect sizes was found in two components of memory: *verbal learning* (Hedge's $g = -0.89$; $p < 0.001$) and *visual and verbal delayed memory* (Hedge's $g = -0.80$; $p < 0.001$) followed by moderate effect size in overall memory, including verbal and visual memory, as a primary cognitive domain (Hedge's $g = -0.77$; $p < 0.001$) and by *immediate memory* (Hedge's $g = -0.73$; $p < 0.001$). *Recognition* achieved medium effect size (Hedge's $g = -0.53$, $p < 0.001$). In the same way, executive functions were also impaired in the OABD group with medium effect size (Hedge's $g = -0.67$; $p < 0.001$) as well as components of *flexibility* (Hedge's $g = -0.72$; $p < 0.001$), *verbal fluency*

(Hedge's $g = -0.72$; $p < 0.001$), and *inhibition* (Hedge's $g = -0.52$; $p < 0.001$). Processing speed (Hedge's $g = -0.76$; $p < 0.001$), working memory (Hedge's $g = -0.74$; $p < 0.001$), psychomotor function (Hedge's $g = -0.67$; $p < 0.001$), and attention (Hedge's $g = -0.54$; $p < 0.001$) were also impaired with a medium effect size. Finally, small effect sizes were found in the language (Hedge's $g = -0.26$; $p = 0.021$) and visuoconstruction (Hedge's $g = -0.25$; $p = 0.029$) domains; however, these did not remain significant after correcting for multiple comparisons (Bonferroni correction: language ($p = 0.317$) and visuoconstruction ($p = 0.44$)). Sub-domains of executive function such as planning and updating could not be analyzed due to the small sample size ($k = 2$). Figure 2 shows graphic depiction of the cognitive profile according to the magnitude of the impairment in OABD using the Hedge's g values. Appendix 1 shows the forest plots of BD patients and healthy controls for the main cognitive domains analyzed.

There was high heterogeneity in some cognitive domains, specifically in verbal learning ($I^2 = 69.4\%$) and inhibition ($I^2 = 65.5\%$). The remaining cognitive domains obtained a heterogeneity index below 50%. The forest plots and the visual inspection of the funnel plots showed that this heterogeneity could be caused by the data of the sample focused on late-onset BD included in the study led by Schouws et al.⁸⁵ (see Appendix 2). To explore this possibility, a meta-analysis excluding the data corresponding to late-onset sample was carried out. Results are shown in Data S2. The *verbal learning* subdomain showed a more homogeneous distribution ($I^2 = 48.2\%$), with similar overall moderate effect size (Hedge's $g = -0.77$; $p < 0.001$), and the same effect was also observed in the *inhibition* subdomain ($I^2 = 36\%$) maintaining similar effect size (Hedge's $g = -0.41$; $p = 0.003$). This last finding displayed that the late-onset BD sample was contributing to the presence of heterogeneity. However, this second analysis, increased the heterogeneity noted in the visuoconstruction domain ($I^2 = 61.7\%$), but this result had to be interpreted with caution due to the small sample size. Overall, after exclusion of late-onset BD data, the cognitive domains previously impaired maintained similar trends of cognitive impairment with also similar significant large and moderate effect sizes (-0.41 to -0.77), where OABD had worse performance compared with HC, and with an homogeneous effect size distribution.

3.4 | Publication bias

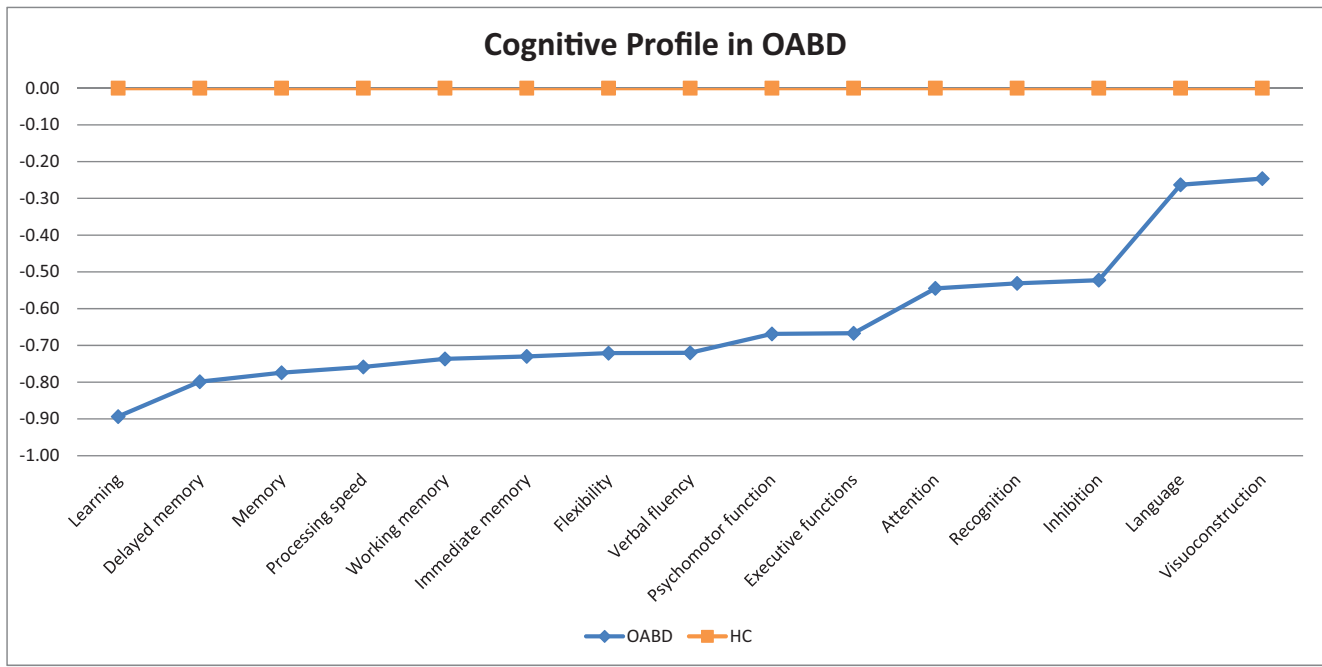
The Egger test and the visual inspection of the funnel plots revealed indication of publication bias in the domains of learning ($p = 0.049$), inhibition ($p = 0.001$), and visuoconstruction ($p = 0.023$). In the case of visuoconstruction, the Egger test was statistically significant and the forest plot showed larger effect sizes in smaller studies, indicating potential publication bias, although this finding should be taken with caution because the plot included only four studies. For learning and inhibition, the Egger test was also statistically significant, but the forest plots showed larger effect sizes in larger studies and this finding was possibly

TABLE 2 Effect sizes of differences between BD and HC in neurocognitive variables

Cognitive domain	Subdomain	Studies (k)	Effect Size ^a	CI (95%)		Z ^b	p-value	I ²	Egger test (p-value)
				lo	up				
Attention		8	-0.54	-0.70	-0.39	-6.7	<0.001*	0.0	0.884
Processing speed		6	-0.76	-0.92	-0.59	-9.0	<0.001*	0.0	0.677
Memory		9	-0.77	-0.94	-0.61	-9.1	<0.001*	41.5	0.524
	Learning	6	-0.89	-1.24	-0.55	-5.0	<0.001*	69.4	0.049*
	Immediate memory	3	-0.73	-1.04	-0.42	-4.5	<0.001*	0.0	0.480
	Delayed memory	9	-0.80	-0.98	-0.62	-8.7	<0.001*	34.7	0.941
	Recognition	5	-0.53	-0.72	-0.34	-5.4	<0.001*	0.0	0.144
Executive functions		9	-0.67	-0.83	-0.51	-8.2	<0.001*	44.0	0.868
	Inhibition	6	-0.52	-0.84	-0.20	-3.2	0.001*	65.5	0.001*
	Verbal fluency	8	-0.72	-0.89	-0.55	-8.2	<0.001*	33.0	0.396
	Flexibility	9	-0.72	-0.89	-0.55	-8.3	<0.001*	25.8	0.724
Working Memory		6	-0.74	-0.91	-0.57	-8.5	<0.001*	0.0	0.884
Language		4	-0.26	-0.49	-0.04	-2.3	0.021	0.0	0.714
Visuoconstruction		4	-0.25	-0.47	-0.02	-2.2	0.029	46.0	0.023*
Psychomotor speed		4	-0.67	-0.87	-0.47	-6.5	<0.001*	0.0	0.945

Abbreviations: BD, Bipolar Disorder; CI, confidence Interval; HC, Healthy Controls.

^a Effect size (Hedge's *g*).^b Test of significance of effect size.



Language and visuoconstruction were not significant.

FIGURE 2 Cognitive profile in OABD through effect sizes (Hedge's g value)

more related to the heterogeneity caused by the inclusion of the late-onset sample of Schouws et al.⁸⁵ As expected, after carrying out the meta-analysis excluding this late-onset data, the Egger test p -value was not significant for learning ($p = 0.171$), indicating absence of publication bias; however, this remained significant for inhibition ($p = 0.028$) and for visuoconstruction ($p = 0.022$).

3.5 | Meta-regressions results

At a trend-level, the presence of psychosis history was associated with worse memory ($b = -1.37$; $p = 0.047$) and verbal and visual delayed memory ($b = -1.77$; $p = 0.014$), and a lower estimated intelligence quotient (IQ) was associated with worse performance in delayed memory ($b = -0.08$; $p = 0.016$) and in flexibility ($b = 0.06$; $p = 0.040$). Nevertheless, these relationships did not remain after correcting for multiple comparisons (Bonferroni correction: $p < 0.001$). Meta-regression showed that the number of hospitalizations, illness duration (in years), and educational level were not significantly associated with any cognitive domain. Meta-regressions by Newcastle-Ottawa Scale score were not statistically significant. We could not conduct meta-regression by medication burden due to the small number of studies that reported these data.

4 | DISCUSSION

The present systematic review and meta-analysis are focused on investigating the neuropsychological performance of a sample

of OABD aged over 50, as compared with HC. This is one of the first meta-analytic studies to examine this relationship and, to our knowledge, the first one which uses accurate neuropsychological assessment criteria establishing a comprehensive assessment as the main inclusion criteria. Effect sizes were calculated for a total of 15 cognitive domains and sub-domains. Of note are the clinical and theoretical considerations that stem from the findings of the present meta-analysis. This research makes a novel contribution to the current literature with the input of a detailed and complete cognitive profile specific to OABD, based on a comprehensive neuropsychological assessment. In addition, the data analyses go beyond a qualitative description, meaning the quantitative analysis provides information not only about the number of cognitive domains affected but also of the magnitude of the impairment, making it easier to interpret its clinical significance.

Consequently, providing a detailed cognitive profile in OABD allows clinicians to differentiate between cognitive deficits related to bipolar disorder and deficits related to early stages of dementia. Likewise, as shown by the results of the present meta-analysis, cognitive impairment is also present in OABD, thus, a routine neuropsychological assessment should be included in clinical practice to achieve a comprehensive understanding of BD in late-life. Accordingly, results can be applied to design future intervention programs focused on this age group. Considering the cognitive profile yielded in our results, cognitive remediation interventions programs could be designed. In addition, due to the known link between cognitive impairment and poor psychosocial functioning, interventions in OABD should also be designed that would enhance psychosocial functioning. Special attention should be paid to functioning in older ages, since its impact could be greater than in younger patients

due to different factors related with older age such as comorbidities, medication, etc.

OABD might be considered a population with different needs when compared with young and middle-aged patients given to the somatic comorbidities, different clinical features, illness burden, and vulnerability to cognitive impairment. Consequently, interventions should be tailored specifically for this age group. Interventions focused at improving or maintaining cognitive performance as well as enhancing psychosocial functioning, taking into account the age, bipolar stage, and the specific needs might be designed. As a result, a detailed OABD cognitive profile is provided, showing that, compared with HC, OABD present deficits in most cognitive domains, with large effects mainly in two components of memory (verbal learning and visual and verbal delayed memory) and moderate effects in processing speed, working memory, psychomotor function, executive functions, and, finally, attention. No significant patient-control differences were detected in visuoconstruction and language domains. Cognitive flexibility, verbal fluency, and inhibition components of executive functions also achieved moderate effect-sizes as well as two components of memory such as immediate memory and recognition.

On average, OABD performance ranged from 0.52 to 0.89 standard deviations below the HC group. Reviewing the results by cognitive areas, in terms of memory function, we found that, in addition of the impairment in overall memory as a main cognitive domain, all components of memory reached significant differences, with these more pronounced in verbal learning and visual and verbal delayed memory where the largest effect sizes were found. It is important to highlight that in the case of our results of delayed memory, the recall of both verbal and visual stimuli contributed to that difference, because visual memory was assessed in only two studies.^{30,31} Consequently, we could not know for certain if this impairment is due to verbal memory, visual memory, or both. Nevertheless, the analysis of heterogeneity showed higher values (I^2) in verbal learning and in inhibition, suggesting that these results should be interpreted with caution. The funnel and forest plots inspection revealed that it could be caused by the sample focused in late-onset of Schouws et al.⁸⁵ study and secondary analyses confirmed this. As indicated in the results, the heterogeneity disappeared in both cognitive domains after running a second analysis excluding data of the late-onset BD group. Furthermore, the heterogeneity was also reduced in other cognitive domains when this group was removed. We hypothesized that this sample is contributing to heterogeneity due to the effect of the greater cognitive impairment usually observed in this group,⁸⁸ as was seen in our analyses. Besides, considering only the data excluding late-onset group, we observed that the magnitude of the effect sizes was slightly decreased when we removed late-onset data indicating that this group produced a bias in the analysis toward more pronounced cognitive impairment. This results are consistent with the previous meta-analysis of OABD.¹¹ Nevertheless these cognitive deficits will be variable from one patient to another. Both clinical practice and empirical research has shown that cognitive and psychosocial functioning heterogeneity is present in BD, while some patients are cognitively very impaired, others remain

intact or mildly affected.^{89,90} In this sense, OABD is a heterogeneous group, composed by some patients presenting with early onset and some with much later onset. Age of onset might be an important clinical indicator of the heterogeneous presentation of the disease.⁹¹ There is strong evidence that early versus late onset BD patients differ according to clinical factors, cognitive performance, somatic comorbidities, and etiology, suggesting that these may represent two different phenotypes.^{92,93} This has important clinical implications in order to address specific approaches to allow for more application of precise treatment approaches.

Furthermore, we did not find significant differences compared with HC after correcting for multiple comparisons in language and in visuoconstruction domains. However, the moderate significant effect size found in verbal fluency could may have amplified the impairments noted in the language domain if we had included it in this last domain, as it is considered by some authors.⁹⁴ In this sense, language is an area that is rarely explored in BD and could be relevant in late life according to previous results.⁹⁵ Similarly, the visuoconstruction domain did not reach significant differences in effect sizes, indicating no cognitive impairment in the BD group compared with HC, but this analysis included only four studies and it consisted of screening tests, which have a lower discriminative power and may not reflect the real performance level of this group. Finally, it also included visuospatial tasks (for example, the clock test) and planning test (ROCF), which are also considered to be part of executive function and do not specifically reflect visuoconstruction ability.

Within OABD group, there is one previous meta-analysis¹¹ analyzing cognitive performance but, in contrast to that study, in addition to providing an updated review, we only included studies that administered a comprehensive neuropsychological assessment battery as a main inclusion criteria resulting in a different sample analyzed with multiple cognitive domains analyzed. Comparing results with this previous report, we identified cognitive impairment in OABD group in nearly the same cognitive domains (executive functions, attention, delayed memory, and learning). In contrast, when comparing effect sizes, we found greater impairment in the OABD group mainly in the memory domain, but lesser impairment in the executive functions and attention.

Aside from the heterogeneity of cognitive performance within BD, previous meta-analyses have reported cognitive impairment in middle-aged patients in attention, processing speed, verbal learning, and executive functions.^{7-9,96,97} On the contrary, our results indicate significant large effects mainly in all components of memory, including verbal learning, and also in processing speed, working memory, executive functions, and attention with moderate effect sizes. In addition, in secondary meta-regression analyses, our study found no effect of illness duration or number of hospitalizations, although the latter may not have been adequately evaluated as few studies reported these data.

It is important to stress that the cognitive profile we found is likely to be somewhat different from that seen in patients with a neurodegenerative disorder (i.e Alzheimer's dementia). Even though our results identified cognitive impairment mainly in memory, the

memory impairment in patients with dementia is more pronounced and has a different profile (in AD for instance with great and rapid recall impairment). Moreover, these differences may be a result of the exclusion of comorbid dementia in the included studies. The original studies included in this meta-analysis, for methodological reasons, establish the presence of comorbid dementia as exclusion criteria. This may be an obvious and overlooked source of potential bias, producing an underestimation of the presence of cognitive impairment by excluding patients with greater cognitive impairment and neuroprogression. Besides, visuoconstruction ability is often impaired in dementia, but was preserved in the group of OABD. It is thus possible that different pathological processes are contributing to the cognitive deficits of OABD versus patients with a neurodegenerative disorder like AD.

Additionally, as specified above, one important aspect of studying cognition in OABD is that it is an approach to understanding the evolution of cognitive performance across the life-span. Previous clinical studies which investigated the effects of age on neurocognition in BD have suggested a steeper cognitive decline over the adult lifespan compared with their healthy peers. Lewandowski et al.¹⁰⁴ found a decline in the BD group especially in processing speed domain, and Seelye et al.¹⁰⁵ reported deficits in cognitive control processes seen only in the older patients. These findings are in line with findings from population-based studies showing strong evidence for increased rates of developing dementia in patients with BD compared with healthy peers^{18,19,21,22,106} and with other psychiatric populations.²³ Nevertheless, longitudinal clinical studies on the neurocognitive course in OABD^{14,74,76} do not consistently support the presence of greater cognitive dysfunction over time compared with controls; however, these are studies with a relatively short follow-up period (less than 5 years). Conversely, Gildengers et al.¹⁰⁷ found that OABD performed worse on the Dementia Rating Scale (DRS) both at baseline and at 3-year follow-up compared with controls, showing faster cognitive decline than the expected.

It has been shown that BD can reduce cognitive reserve,¹⁰⁸ which consists of the brain's ability to compensate for cognitive impairments caused by aging or neuropathology, which is measured by combination of intellectual capacity, educational levels, and occupational status. When patients with BD age, they may thus have lower capacity to compensate for illness-associated pathology and therefore undergo an accelerated cognitive decline than the "normal" aging population.

A reduced life expectancy in BD is evident.¹¹⁰ Nevertheless, in OABD, we may be studying a healthier cohort than average group, given that those who reach old age have had lower rates of death due to medical comorbidities or suicidal behaviors.^{111,112} Moreover, in recent decades, many efforts have been made to develop integral treatments for chronic BD patients, dedicated not only to address mental health, but also to optimize overall outcomes (physical health, treatment of comorbid diseases, stress management, compliance with pharmacological treatment, etc.) and this can contribute to reaching older age with better prognosis. Therefore, these factors may indicate that people with BD who reach old age could represent

a survivor cohort,⁹³ such that those patients with the worst possible outcomes (e.g., death by suicide or other severe medical comorbidities) are under-represented in an OABD cohort.

Higher heterogeneity in cognitive performance in BD has been demonstrated.^{89,109} There are different neurobiological origins of the cognitive impairments for the previously observed distinct neurocognitive subgroups of patients, which could explain such heterogeneity and the progression or not of the cognitive deficits. In addition, comorbidities such as neurodevelopmental disorders (ADHD, learning disorders, etc.), personality disorders, substance use, etc. should be also considered when assessing the neuropsychological performance of OABD patients since these variables could interfere in cognitive performance. In addition to that, medication may also be considered as a confounding factor since the cumulative effects of psychotropic medications over the life course of OABD are likely to be of particular relevance to cognition and cognitive decline with age. In one study focused in OABD, benzodiazepines were linked to worse cognitive performance but no such effect was observed with other medications (anticonvulsants, antipsychotics, or antidepressant).⁹⁸ On the contrary, there is evidence that lithium has potential long-term neuroprotective effects, increasing neuroplasticity with changes observed in white matter,⁹⁹⁻¹⁰² reducing the oxidative stress as well as increasing protective proteins such as neurotrophic factor, among others.¹⁰³ In fact, lithium has been identified as a potential protective factor for the development of dementia.¹⁹ So that, on one hand it is of special relevance to consider this variable as a confounder factor when analyzing cognitive performance since it may be producing a positive bias effect toward better cognitive performance. On the other hand, in clinical practice, it can be considered as a preventive and compensatory strategy for patients who present severe cognitive dysfunction or are in an early stage of cognitive decline.

Despite the importance of the influence of illness-specific factors in cognitive function, the number of studies in OABD is still limited. Schouws et al.,⁸⁷ who included a sample of euthymic BD patients over 60 years old, found evidence that illness factors (such as number of hospital admissions and age of onset), as well as medical conditions (vascular risk factors), were related to poorer cognitive functioning, specifically with verbal memory, executive functions, and attention. Similarly, Murri et al.¹¹³ found that the diagnosis of BD type I, lower level of education, and physical comorbidities were predictors of cognitive dysfunction among elderly patients with BD. In contrast, studies in middle-aged individuals, despite the heterogeneous evidence, suggest that the number of manic episodes, length of illness, number of hospitalizations, and psychosis history are related with poorer cognitive function, especially concerning memory and executive function domains.^{9,114,115} Contrary to reports in the literature, in the present meta-regression analysis, none of the illness characteristics (number of hospital admissions and illness duration) or demographic variables (level of education and IQ) was found to be associated with any of the cognitive domains analyzed. One explanation for that could be that, from our meta-analysis, the number of the studies that reported illness factors data were limited,

thereby preventing us from carrying out a more detailed analysis including more variables.

4.1 | Limitations

This study is not exempt of limitations that should be taken into consideration. First, the high heterogeneity found in verbal learning and inhibition suggests that the inclusion of a study including a late-onset BD group may have magnified effect sizes in those domains.⁸⁵ Even after excluding this sample from secondary analyses, an effect of late-onset may have been present, as some studies did not differentiate between early or late-onset and included patients with a relatively late mean age of onset (i.e. 38.86 ± 15.16) and this may contribute to an overestimation of group differences. In light of this, the cross-sectional design and the results of the present meta-analysis do not allow for inferences about whether bipolar disorder is a neurodevelopmental or neurodegenerative disease. For that, longitudinal or cohort studies and some measure of cognitive reserve would be necessary.^{116,117} Secondly, the small sample size available for analyses within some cognitive domains limits the interpretations of those results. Moreover, we detected a potential publication bias with regard to the inhibition domain, so this result should also be taken with caution. Additionally, although it was a secondary analysis, the lack of data on clinical variables prevented us from carrying out meta-regressions to analyze which clinical variables could be influencing cognitive performance. The high heterogeneity found between cognitive tests within a cognitive domain could decrease the overall statistical power. Besides, the approach of including studies assessing three or more cognitive domains has the disadvantage that it may have led to exclude some studies, reducing the number of studies included. Finally, the methodological quality of some of the included studies was low (i.e. not all studies matched both groups), suggesting that the results derived from these original studies could be biased and should be interpreted with caution.

4.2 | Overall conclusions about cognitive profile in OABD

In summary, our results show that OABD present lower performance in most cognitive domains, especially in verbal learning and visual and verbal delayed memory, with large effect sizes, as compared with HC. To a lesser extent, processing speed, working memory, psychomotor function, and executive functions were also found to be impaired. Finally, attention was the domain least significantly affected when compared with HC and language, and visuoconstruction were found to be unimpaired. Our main findings reinforce the idea that cognitive impairment persists in OABD, with some particularities in the cognitive profile noted in middle-age BD. Late-onset group exhibited a more pronounced cognitive impairment. These data suggest that this group may benefit from different treatment

approaches than young and middle age patients, emphasizing the need to consider age as a key component when considering assessment and treatment approaches.

To conclude, our study provides evidence that cognitive impairments are prevalent in OABD with multiple cognitive domains affected. No significant correlations between clinical illness or demographic variables and cognitive performance were found in our study. The comprehensive cognitive profile of OABD detailed here may provide a resource to consider when designing and developing therapeutic interventions adapted for this population.

4.3 | Future considerations

Although a systematic cognitive screening in BD is highly recommended and it is very useful for monitoring cognitive performance throughout life-span,²⁶ based on the present findings a comprehensive routine neuropsychological assessment should be highly indicated in the evaluation of BD, especially in those patients with older age (>50 years). The screening tools are not sensitive enough to detect neurodegenerative process in early stages. It should be considered by clinicians to explore cognition through a complete neuropsychological battery because of the complexity of differentiating the cognitive impairments in OABD from those found in various types of dementia and also to avoid false negatives.

Our systematic search of the literature revealed that many studies either did not include a cognitive assessment or only used broad screening tools. Given the heterogeneity found in the assessment tools used in the studies, there is a need to create a consensus on the best methods for neuropsychological assessment in OABD patients.^{2,118} The standardization of a reliable cognitive battery would also improve comparative and meta-analyzable data. The results from the complete neuropsychological profile should be the theoretical basis for the design of specific interventions in OABD. As cognitive impairment is pronounced across many cognitive domains in OABD, the design of specific interventions could be helpful to improve the prognosis of the illness and should be conducted not only in late-life but also in earlier stages of the disease to prevent cognitive decline.¹¹⁹ Interventions aimed at enhancing cognitive reserve may be particularly helpful for those in whom neuroprogression is a reality^{120,121} and should be applied earlier for those at risk for cognitive decline. In psychiatric illnesses, the study of AD PRS constitutes an important tool with the potential for substantial clinical utility in the disease risk detection, for specifying subtypes of disease, and even to assess treatment response.¹²² As patients with BD has been shown to have an increased risk of dementia, the potential use of AD PRS measures may help with differential diagnosis with dementia and, joint with other clinical indicators, in making a more precise treatment choice. Further, specific clinical and therapeutic approaches are needed for an older adult population because the results derived from young and middle-age BD patients could not be extrapolated to OABD.⁹³ Further research is needed to investigate whether the characteristics of cognitive performance in

OABD are due to a greater number of impaired cognitive domains, to a greater severity of cognitive impairment, or both. In addition, it is also necessary to examine the heterogeneity of neuropsychological performance within OABD analyzing the characteristics of the different subgroups that might arise in order to delineate and prescribe personalized treatments.

ACKNOWLEDGMENTS

AMA, CMB, CT, EJ, EV, and LM would like to thank the support of the Spanish Ministry of Science, the CIBER of Mental Health (CIBERSAM); the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2017 1365), the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, and Instituto de Salud Carlos III for funding through the project PI20/00060. AG declared having received grant Support from the National Institute on Aging. BPF reports having received grant support from National Institute of Aging, Rogers Family Foundation, Spier Family Foundation, Biogen and, Eli Lilly. HPB also has received supported by National Institute of Mental Health of the National Institutes of Health under Award Number R01MH113230. JR was supported by the Spanish Ministry of Science, Innovation, and Universities / Economy and Competitiveness / Instituto de Salud Carlos III (CPII19/00009, PI19/00394), co-financed by ERDF Funds from the European Commission ("A Way of Making Europe"). KWM thanks the Lundbeck Foundation for her five-year Fellowship (grant no. R215-2015-4121). LTE is supported by the VA Desert-Pacific Mental Illness Research Education and Clinical Center. REP has received grant support from National Institute of Aging, Rogers Family Foundation, Biogen and Eli Lilly pharmaceuticals.

CONFLICTS OF INTEREST

BPF participated as a consultant of Biogen and Acadia Pharmaceuticals. EV has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker unrelated to this work for the following entities: AB-Biotics, Abbott, Allergan, Angelini, Dainippon Sumitomo Pharma, Ferrer, GH Research, Gedeon Richter, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Sage, Sanofi-Aventis, Sunovion, and Takeda. JRG and REP have received support from Biogen and Eli Lilly pharmaceuticals. KWM has received consultancy fees from Lundbeck and Janssen-Cilag in the past three years. LVK has been consultant during the last 3 years for Lundbeck and Teva. PC received Royalty from UpToDate Wolters Kluwer Health.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Laura Montejo [ID https://orcid.org/0000-0003-4407-9454](https://orcid.org/0000-0003-4407-9454)
 Carla Torrent [ID https://orcid.org/0000-0003-0335-582X](https://orcid.org/0000-0003-0335-582X)
 Esther Jiménez [ID https://orcid.org/0000-0001-6929-6207](https://orcid.org/0000-0001-6929-6207)
 Anabel Martínez-Arán [ID https://orcid.org/0000-0002-0623-6263](https://orcid.org/0000-0002-0623-6263)
 Hilary P. Blumberg [ID https://orcid.org/0000-0002-6363-4698](https://orcid.org/0000-0002-6363-4698)

Katherine E. Burdick [ID https://orcid.org/0000-0003-4417-4988](https://orcid.org/0000-0003-4417-4988)
 Annemieke Dols [ID https://orcid.org/0000-0003-1964-0318](https://orcid.org/0000-0003-1964-0318)
 Lisa T. Eyler [ID https://orcid.org/0000-0002-7783-8798](https://orcid.org/0000-0002-7783-8798)
 Jennifer R. Gatchel [ID https://orcid.org/0000-0002-3892-9742](https://orcid.org/0000-0002-3892-9742)
 Ariel Gildengers [ID https://orcid.org/0000-0001-9216-988X](https://orcid.org/0000-0001-9216-988X)
 Lars V. Kessing [ID https://orcid.org/0000-0001-9377-9436](https://orcid.org/0000-0001-9377-9436)
 Kamilla W. Miskowiak [ID https://orcid.org/0000-0003-2572-1384](https://orcid.org/0000-0003-2572-1384)
 Andrew T. Olanaju [ID https://orcid.org/0000-0003-1736-9886](https://orcid.org/0000-0003-1736-9886)
 Sigfried Schouws [ID https://orcid.org/0000-0003-0591-5405](https://orcid.org/0000-0003-0591-5405)
 Joaquim Radua [ID https://orcid.org/0000-0003-1240-5438](https://orcid.org/0000-0003-1240-5438)
 Caterina del M. Bonnin [ID https://orcid.org/0000-0002-1197-1596](https://orcid.org/0000-0002-1197-1596)
 Eduard Vieta [ID https://orcid.org/0000-0002-0548-0053](https://orcid.org/0000-0002-0548-0053)

REFERENCES

1. Sajatovic M. New-onset bipolar disorder in later life. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(4):282-289. doi:10.1176/appi.ajgp.13.4.282
2. Rej S, Quayle W, Forester BP, et al. Measurement tools for assessment of older age bipolar disorder: a systematic review of the recent global literature. *Bipolar Disord*. 2018;20(4):359-369. doi:10.1111/bdi.12566
3. Nivoli AMA, Murru A, Pacchiarotti I, et al. Bipolar disorder in the elderly: a cohort study comparing older and younger patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(5):364-373. doi:10.1111/acps.12272
4. Kessing LV. Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults. *Bipolar Disord*. 2006;8(1):56-64. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00278.x
5. Sajatovic M, Eyler LT, Rej S, et al. The global aging & geriatric experiments in bipolar disorder database (GAGE-BD) project: understanding older-age bipolar disorder by combining multiple datasets. *Bipolar Disord*. 2019;1-8. doi:10.1111/bdi.12795
6. Sajatovic M, Streljivich SA, Gildengers AG, et al. A report on older-age bipolar disorder from the international society for bipolar disorders task force. *Bipolar Disord*. 2015;17(7):689-704. doi:10.1111/bdi.12331
7. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93(1-3):105-115. doi:10.1016/j.jad.2006.02.016
8. Torres JJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(SUPPL. 434):17-26. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x
9. Bora E. Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;229:125-134. doi:10.1016/j.jad.2017.12.057
10. Gildengers AG, Butters MA, Seligman K, et al. Cognitive functioning in late-life bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(4):736-738. doi:10.1176/appi.ajp.161.4.736
11. Samamé C, Martino DJ, Streljivich SA. A quantitative review of neurocognition in euthymic late-life bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013;15(6):633-644. doi:10.1111/bdi.12077
12. Comes M, Rosa A, Reinares M, Torrent C, Vieta E. Functional impairment in older adults with bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2017;205(6):443-447. doi:10.1097/NMD.0000000000000683
13. Pennarts HM, Schouws SNTM, Bongers IMB. Cognitive functioning in relation to self-care in elderly persons with a bipolar disorder. *Clin Gerontol*. 2014;37(5):419-428. doi:10.1080/07317115.2014.907589
14. Gildengers AG, Chisholm D, Butters MA, et al. Two-year course of cognitive function and instrumental activities of daily living in older adults with bipolar disorder: evidence for neuroprogression? *Psychol Med*. 2013;43(4):801-811. doi:10.1017/S0033291712001614

15. Orhan M, Korten N, Stek M, Comijs H, Schouws S, Dols A. The relationship between cognitive and social functioning in older patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2018;240:177-182. doi:10.1016/j.jad.2018.07.055
16. Kessing LV, Andersen PK. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(1):51-64. doi:10.1111/acps.12667
17. Szmulewicz A, Valerio MP, Martino DJ. Longitudinal analysis of cognitive performances in recent-onset and late-life bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2020;22(1):28-37. doi:10.1111/bdi.12841
18. Diniz BS, Teixeira AL, Cao F, et al. History of bipolar disorder and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017;25(4):357-362. doi:10.1016/j.jagp.2016.11.014
19. Velosa J, Delgado A, Finger E, Berk M, Kapczinski F, de Azevedo CT. Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand.* 2020;141(6):510-521. doi:10.1111/acps.13153
20. da Silva J, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, Mukaetova-Ladinska EB. Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2013;202(03):177-186. doi:10.1192/bjp.bp.111.101931
21. Chen M-H, Li C-T, Tsai C-F, et al. Risk of subsequent dementia among patients with bipolar disorder or major depression: a nationwide longitudinal study in Taiwan. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(6):504-508. doi:10.1016/j.jamda.2015.01.084
22. Wu K-Y, Chang C-M, Liang H-Y, et al. Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *Bipolar Disord.* 2013;15(7):787-794. doi:10.1111/bdi.12116
23. Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord.* 2003;73(3):261-269. doi:10.1016/S0165-0327(02)00004-6
24. Strauss E, Sherman EM, Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary - Esther Strauss, Elisabeth M. S. Sherman, Otfried Spreen - Google Books.* Oxford University Press; 2006. doi:10.1212/WNL.41.11.1856-a
25. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment.* Oxford University Press; 2012.
26. Miskowiak KW, Burdick KE, Martinez-Aran A, et al. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the international society for bipolar disorders targeting cognition task force recommendations for clinicians. *Bipolar Disord.* 2018;20(3):184-194. doi:10.1111/bdi.12595
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine.* 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
28. Wechsler D. *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised.* New York Psychological Corporation; 1981.
29. Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN. The repeatable battery for the assessment of neuropsychological status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1998;20(3):310-319. doi:10.1076/j.jcen.20.3.310.823
30. Vaccarino SR, Rajji TK, Gildengers AG, et al. Allostatic load but not medical burden predicts memory performance in late-life bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(3):546-552. doi:10.1002/gps.4829
31. Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, et al. Cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007;15(2):174-179. doi:10.1097/JGP.0b013e31802dd367
32. Conners CK, Staff M. *Conners' Continuous Performance Test II: Computer Program for Windows Technical Guide and Software Manual.* Mutli-Health Systems; 2000. . Accessed April 30, 2020
33. Wechsler WD. *Memory Scale.* 3rd ed. Psychological Corporation; 1997.
34. Hultsch DF, MacDonald SW, Hunter MA, Levy-Bencheton J, Strauss E. Intraindividual variability in cognitive performance in older adults: comparison of adults with mild dementia, adults with arthritis, and healthy adults. *Neuropsychology.* 2000;14(4):588-598. doi:10.1037//0894-4105.14.4.588
35. Salthouse TA, Babcock RL. Decomposing adult age differences in working memory. *Dev Psychol.* 1991;27(5):763-776. doi:10.1037/0012-1649.27.5.763
36. Reitan R, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery.* Neuropsychology Press; 1993.
37. Wechsler D. *The Wechsler Adult Intelligence Scale - III (WAIS-III).* Psychological Corporation; 1997.
38. Matthews CG, Klove K. *Instruction Manual for the Adult Neuropsychology Test Battery.* University of Wisconsin Medical School; 1964.
39. Schmand B, Lindeboom J, Schagen S, Heijt R, Koene T, Hamburger HL. Cognitive complaints in patients after whiplash injury: the impact of malingering. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(3):339-343. doi:10.1136/jnnp.64.3.339
40. Rouleau I, Salmon DP, Butters N, Kennedy C, McGuire K. Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Cogn.* 1992;18(1):70-87. doi:10.1016/0278-2626(92)90112-y
41. Shulman KI, Pushkar Gold D, Cohen CA, Zuccherro CA. Clock-drawing and dementia in the community: a longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1993;8(6):487-496. doi:10.1002/gps.930080606
42. Osterrieth P. Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory]. *Arch Psychol (Geneve).* 1944;30:206-356. <https://psycnet.apa.org/record/1946-02126-001> Accessed April 16, 2020
43. Rey A. Psychological examination of traumatic encephalopathy. *Arch Psychol.* 1941;28:286-340.
44. Goodglass H, Kaplan E. *The Assessment of Aphasia and Related Disorders.* Lea & Febiger; 1983.
45. Lindeboom J, Jonker C. *Amsterdam Dementia Screenings Test ADS6.* Swets and Zeilinger; 1989.
46. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised.* Psychological Corporation; 1955.
47. Delaloye C, Ludwig C, Borella E, Chicherio C, de Ribaupierre A. L'Empan de lecture comme épreuve mesurant la capacité de mémoire de travail : normes basées sur une population francophone de 775 adultes jeunes et âgés. *Eur Rev Appl Psychol.* 2008;58(2):89-103. doi:10.1016/j.erap.2006.12.004
48. Ivanoiu A, Adam S, Linden M, et al. Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol.* 2005;252(1):47-55. doi:10.1007/s00415-005-0597-2
49. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1989;39(9):1159-1165. doi:10.1212/wnl.39.9.1159
50. Rey A. *L'examen Clinique En Psychologie.* Presses Universitaires de France; 1964.
51. Delis DC, Freeland J, Kramer JH, Kaplan E. Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California verbal learning test. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(1):123-130. doi:10.1037/0022-006X.56.1.123
52. Signoret J, Whiteley A. A memory battery scale. *Int Neuropsychol Soc.* 1979;2:2-26.

53. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol Gen.* 1935;18:643-661.
54. Trenerry M, Crosson B, DeBoe J, Leber W. *The Stroop Neuropsychological Test.* Fla: Psychological Assessment Resources; 1989.
55. Golden C. *The Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses.* Stoelting; 1978.
56. Rogers RD, Monsell S. Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. *J Exp Psychol Gen.* 1995;124(2):207-231. doi:10.1037/0096-3445.124.2.207
57. de Ribaupierre A, Borella E, Bozon F, Delaloye C, Joly-Pottuz B, Jouffray C. *Dimensionnalité de l'Inhibition Cognitive Au Travers Du Lifespan: Descriptif Des Épreuves Utilisées.* Unpublished manuscript; 1999.
58. Benton A, Hamsher K, Sivan A. *Multilingual Aphasia Examination.* 3rd ed. AJA Associates; 1983.
59. Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia.* 1967;5(2):135-140. doi:10.1016/0028-3932(67)90015-2
60. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurol Belg.* 1990;90(4):207-217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2124031> Accessed April 16, 2020
61. Luteijn F, van der Ploeg F. *Manual Groningen Intelligence Test.* Swets and Zeitlinger; 1983.
62. Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol.* 1948;39(1):15-22. doi:10.1080/00221309.1948.9918159
63. Heaton RK. *Wisconsin Card Sorting Test Manual.* Psychological Assessment Resources; 1981.
64. Maj M, D'Elia L, Satz P, et al. Evaluation of two new neuropsychological tests designed to minimize cultural bias in the assessment of HIV-1 seropositive persons: a WHO study. *Arch Clin Neuropsychol.* 1993;8(2):123-135. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14589670> Accessed April 16, 2020
65. Wechsler D. *Wechsler Intelligence Scale for Children-- Revised, UK Edition.* NFER-Nelson; 1976.
66. Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, Emslie H, Evans JJ. *BADS: Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome.* Thames Valley Test Company; 1996.
67. Royall DR, Mahurin RK, Gray KF. Bedside assessment of executive cognitive impairment: the executive interview. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40(12):1221-1226. doi:10.1111/j.1532-5415.1992.tb03646.x
68. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston Naming Test.* Lea & Febige; 1983.
69. Baddeley A, Emslie H, Smith I. *The Speed and Capacity of Language Processing (SCOLP) Test: A Manual.* Thames Valley Test Co; 1992.
70. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
71. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.* Ottawa Hospital Research Institute; 2000. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp Accessed March 28, 2013
72. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor. *J Stat Softw.* 2010;36(3):1-48.
73. Albajes-Eizaguirre A, Solanes A, Radua J. Meta-analysis of non-statistically significant unreported effects. *Stat Methods Med Res.* 2019;28(12):3741-3754. doi:10.1177/0962280218811349
74. Schouws S, Comijs H, Dols A, Beekman ATF, Stek ML. Five-year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2016;18(2):148-154. doi:10.1111/bdi.12374
75. Delaloye C, Moy G, de Bilbao F, et al. Longitudinal analysis of cognitive performances and structural brain changes in late-life bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(12):1309-1318. doi:10.1002/gps.2683
76. Schouws SNTM, Stek ML, Comijs HC, Dols A, Beekman ATF. Cognitive decline in elderly bipolar disorder patients: a follow-up study. *Bipolar Disord.* 2012;14(7):749-755. doi:10.1111/bdi.12000
77. Meesters PD, Schouws S, Stek M, et al. Cognitive impairment in late life schizophrenia and bipolar i disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(1):82-90. doi:10.1002/gps.3793
78. Schouws SNTM, Comijs HC, Stek ML, Beekman ATF. Self-reported cognitive complaints in elderly bipolar patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20(8):700-706. doi:10.1097/JGP.0b013e31822ccd27
79. Schouws SNTM, Zoeteman JB, Comijs HC, Stek ML, Beekman ATF. Cognitive functioning in elderly patients with early onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22(9):856-861. doi:10.1002/gps.1751
80. Besga A, Gonzalez I, Echeburua E, et al. Discrimination between Alzheimer's disease and late onset bipolar disorder using multivariate analysis. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:1-9. doi:10.3389/fnagi.2015.00231
81. Canuto A, Giannakopoulos P, Moy G, et al. Neurocognitive deficits and personality traits among euthymic patients with mood disorders in late life. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):24-29. doi:10.1016/j.jns.2010.08.045
82. Delaloye C, Moy G, Baudois S, et al. Cognitive features in euthymic bipolar patients in old age. *Bipolar Disord.* 2009;11(7):735-743. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00741.x
83. Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Ais ED, Strejilevich SA. Cognitive and motor features in elderly people with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008;105(1-3):291-295. doi:10.1016/j.jad.2007.05.014
84. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Strejilevich SA. Neurocognitive heterogeneity in older adults with bipolar disorders. *Psychiatry Res.* 2017;2018(262):510-512. doi:10.1016/j.psychres.2017.09.035
85. Schouws SNTM, Comijs HC, Stek ML, et al. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17(6):508-515. doi:10.1097/JGP.0b013e31819e2d50
86. Strejilevich SA, Martino DJ. Cognitive function in adulthood and elderly euthymic bipolar patients: a comparison to test models of cognitive evolution. *J Affect Disord.* 2013;150(3):1188-1191. doi:10.1016/j.jad.2013.05.012
87. Schouws SNTM, Stek ML, Comijs HC, Beekman ATF. Risk factors for cognitive impairment in elderly bipolar patients. *J Affect Disord.* 2010;125(1-3):330-335. doi:10.1016/j.jad.2009.12.004
88. Martino DJ, Strejilevich SA, Manes F. Neurocognitive functioning in early-onset and late-onset older patients with euthymic bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(2):142-148. doi:10.1002/gps.3801
89. Burdick KE, Russo M, Frangou S, et al. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol Med.* 2014;44(14):3083-3096. doi:10.1017/S003291714000439
90. Solé B, Bonnin CM, Jiménez E, et al. Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;137(6):516-527. doi:10.1111/acps.12871
91. Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot ML, Bellivier F. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord.* 2005;7(2):111-118. doi:10.1111/j.1399-5618.2005.00181.x
92. Ljubic N, Ueberberg B, Grunze H, Assion HJ. Treatment of bipolar disorders in older adults: a review. *Ann Gen Psychiatry.* 2021;20(1):1-11. doi:10.1186/s12991-021-00367-x
93. Dols A, Beekman A. Older age bipolar disorder. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(2):281-296. doi:10.1016/j.cger.2019.11.008

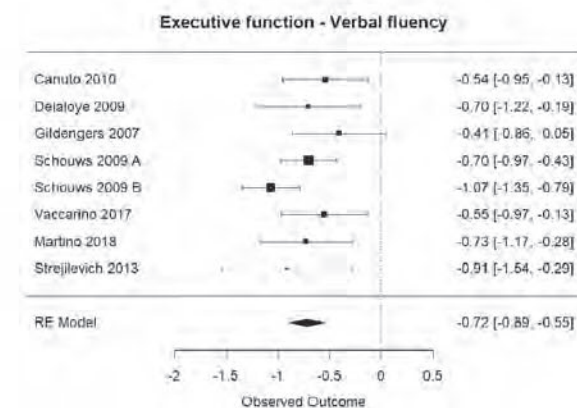
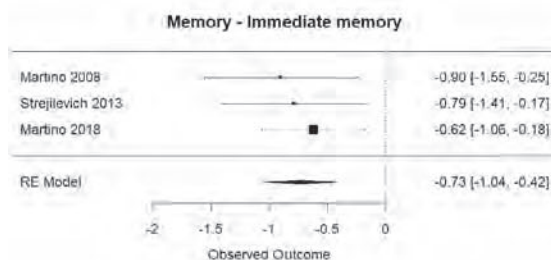
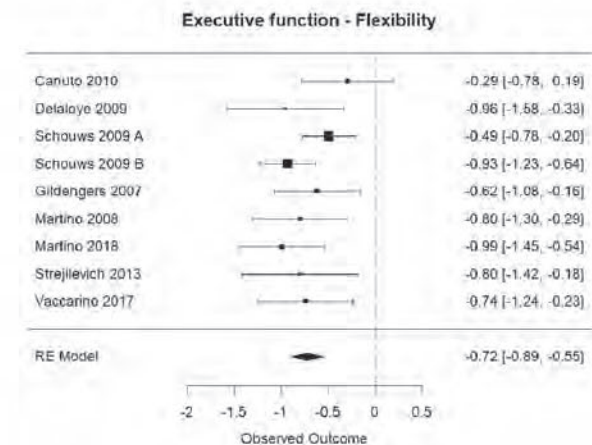
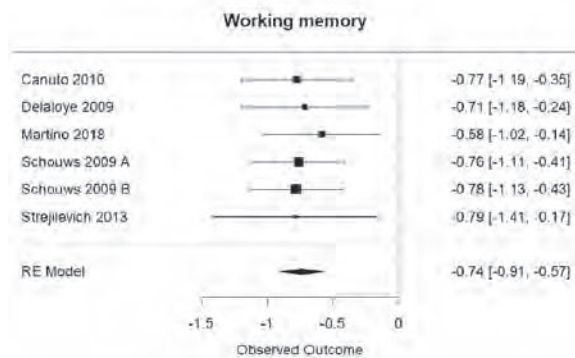
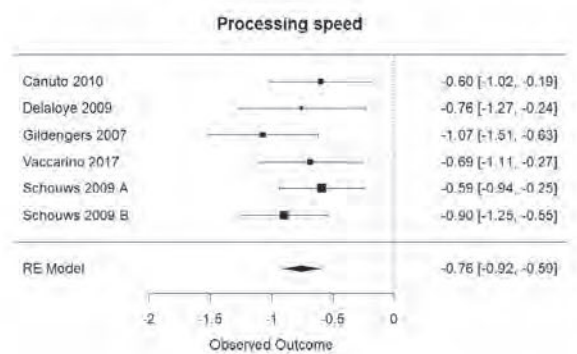
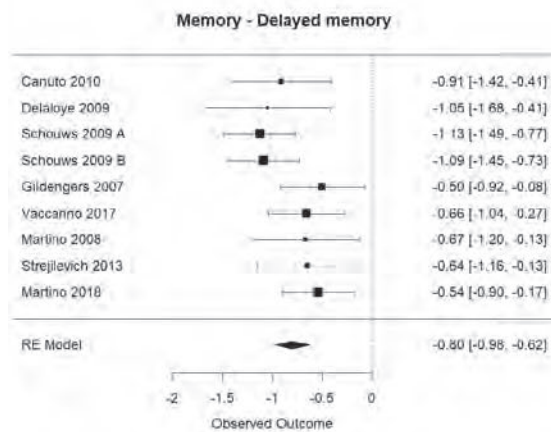
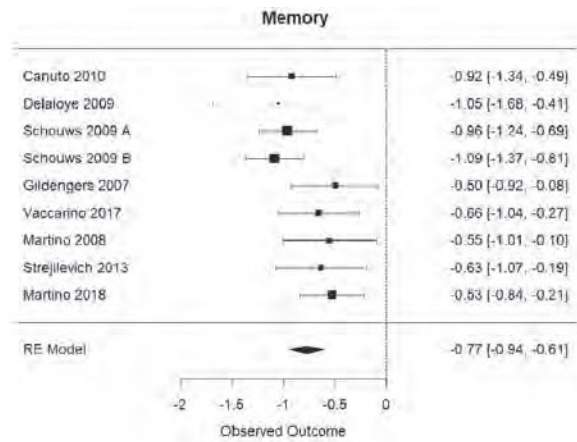
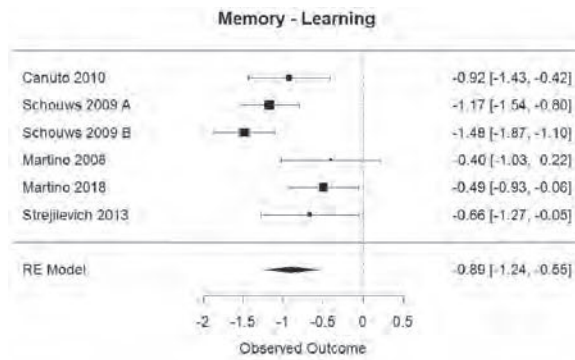
94. Whiteside DM, Kealey T, Semla M, et al. Verbal fluency: language or executive function measure? *Appl Neuropsychol Adult*. 2016;23(1):29-34. doi:10.1080/23279095.2015.1004574
95. Radanovic M, Nunes PV, Gattaz WF, Forlenza OV. Language impairment in euthymic, elderly patients with bipolar disorder but no dementia. *Int Psychogeriatrics*. 2008;20(4):687-696. doi:10.1017/S1041610208007084
96. Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord*. 2011;13(4):334-342. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x
97. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(3):149-162. doi:10.1111/acps.12133
98. Beunders AJM, Kemp T, Korten NCM, et al. Cognitive performance in older-age bipolar disorder: investigating psychiatric characteristics, cardiovascular burden and psychotropic medication. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;144(4):392-406. doi:10.1111/acps.13342
99. Espanhol JCL, Vieira-Coelho MA. Effects of lithium use on the white matter of patients with bipolar disorder—a systematic review. *Nord J Psychiatry*. 2021;1-11. doi:10.1080/08039488.2021.1921264
100. Hajek T, Kopecek M, Höschl C, Alda M. Smaller hippocampal volumes in patients with bipolar disorder are masked by exposure to lithium: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2012;37(5):333-343. doi:10.1503/jpn.110143
101. Gildengers AG, Butters MA, Aizenstein HJ, et al. Longer lithium exposure is associated with better white matter integrity in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015;17(3):248-256. doi:10.1111/bdi.12260
102. Sajatovic M, Forester BP, Gildengers A, Mulsant BH. Aging changes and medical complexity in late-life bipolar disorder: emerging research findings that may help advance care. *Neuropsychiatry (London)*. 2013;3(6):621-633. doi:10.2217/npv.13.78
103. Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder: current understanding. *CNS Drugs*. 2013;27(2):135-153. doi:10.1007/s40263-013-0039-0
104. Lewandowski KE, Sperry SH, Malloy MC, Forester BP. Age as a predictor of cognitive decline in bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(12):1462-1468. doi:10.1016/j.jagp.2013.10.002
105. Seelye A, Thuras P, Doane B, Clason C, VanVoorst W, Urošević S. Steeper aging-related declines in cognitive control processes among adults with bipolar disorders. *J Affect Disord*. 2018;209(246):595-602. doi:10.1016/j.jad.2018.12.076
106. Da Silva J, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, Mukaetova-Ladinska EB. Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2013;202(3):177-186. doi:10.1192/bjp.bp.111.101931
107. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A, et al. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11(7):744-752. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00739.x
108. Anaya C, Torrent C, Caballero FF, et al. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133(5):386-398. doi:10.1111/acps.12535
109. Jensen JH, Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Miskowiak KW. Discrete neurocognitive subgroups in fully or partially remitted bipolar disorder: associations with functional abilities. *J Affect Disord*. 2016;205:378-386. doi:10.1016/j.jad.2016.08.018
110. Kessing LV, Ziersen SC, Andersen PK, Vinberg M. A nation-wide population-based longitudinal study mapping physical diseases in patients with bipolar disorder and their siblings. *J Affect Disord*. 2021;282:18-25. doi:10.1016/j.jad.2020.12.072
111. Lala SV, Sajatovic M. Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: a literature review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;25(1):20-25. doi:10.1177/0891988712436683
112. Sajatovic M, Dols A, Rej S, et al. Bipolar symptoms, somatic burden, and functioning in older-age bipolar disorder: analyses from the global aging & geriatric experiments in bipolar disorder database project. *Bipolar Disord*. 2021;1-12. doi:10.1111/bdi.13119
113. Belvederi Murri M, Respino M, Proietti L, et al. Cognitive impairment in late life bipolar disorder: risk factors and clinical outcomes. *J Affect Disord*. 2019;257:166-172. doi:10.1016/j.jad.2019.07.052
114. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord*. 2010;127(1-3):1-9. doi:10.1016/j.jad.2010.02.117
115. Cardoso T, Bauer I, Meyer T, Kapczinski F, Soares J. Neuroprogression and cognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(9). doi:10.1007/S11920-015-0605-X
116. Vieta E, Angst J. Bipolar disorder cohort studies: crucial, but underfunded. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;47:31-33. doi:10.1016/j.euroneuro.2021.03.008
117. Amoretti S, Ramos-Quiroga JA. Cognitive reserve in mental disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;49:113-115. doi:10.1016/j.euroneuro.2021.04.011
118. Dols A, Kessing LV, Strejilevich SA, et al. Do current national and international guidelines have specific recommendations for older adults with bipolar disorder? A brief report. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(12):1295-1300. doi:10.1002/gps.4534
119. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar disorder. *N Engl J Med*. 2020;383(1):58-66. doi:10.1056/NEJMra1906193
120. Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):214-222. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.07.018
121. Amoretti S, Rosa AR, Mezquida G, et al. The impact of cognitive reserve, cognition and clinical symptoms on psychosocial functioning in first-episode psychoses. *Psychol Med*. 2020;1-12. doi:10.1017/S0033291720002226
122. Fullerton JM, Nurnberger JL. Polygenic risk scores in psychiatry: will they be useful for clinicians? *F1000Research*. 2019;8. doi:10.12688/f1000research.18491.1

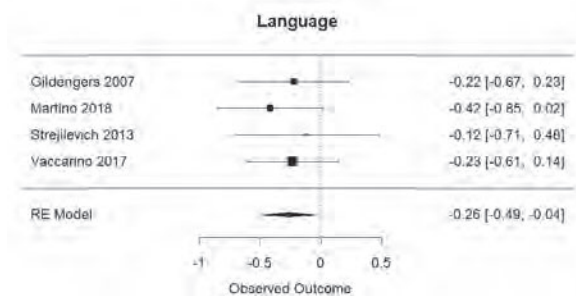
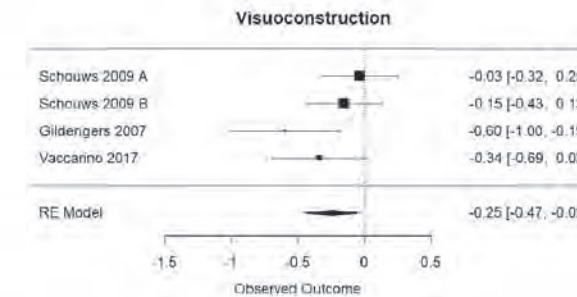
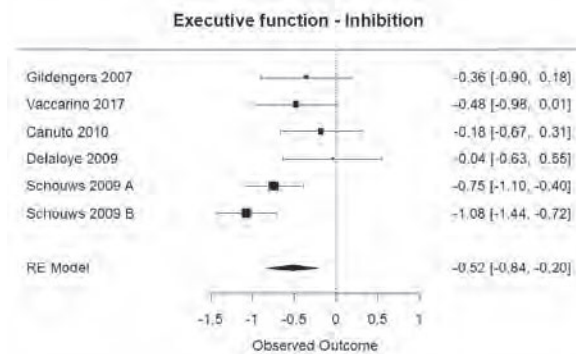
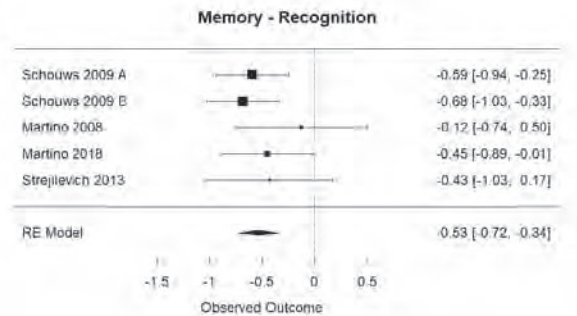
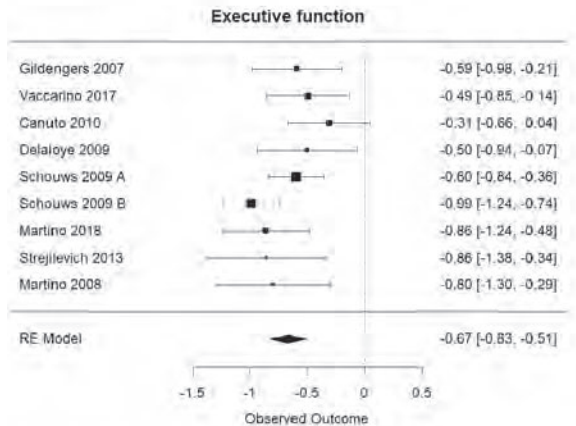
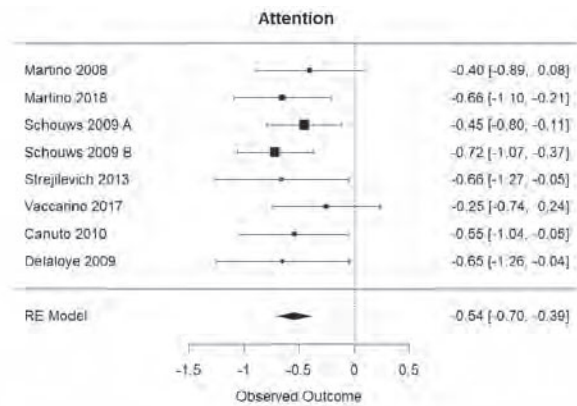
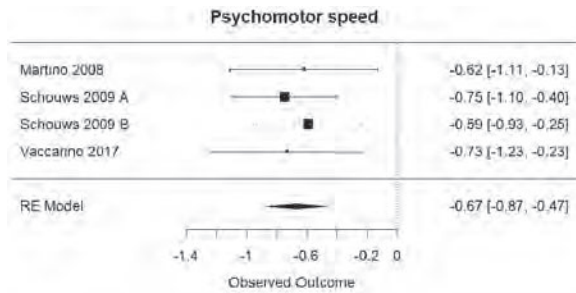
SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

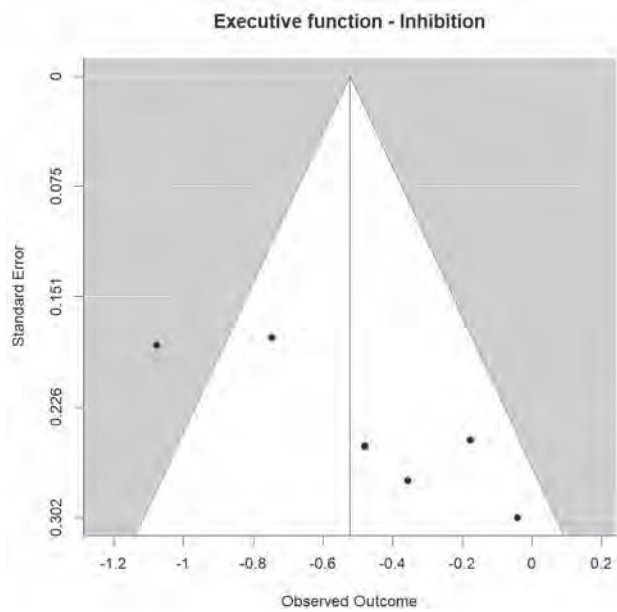
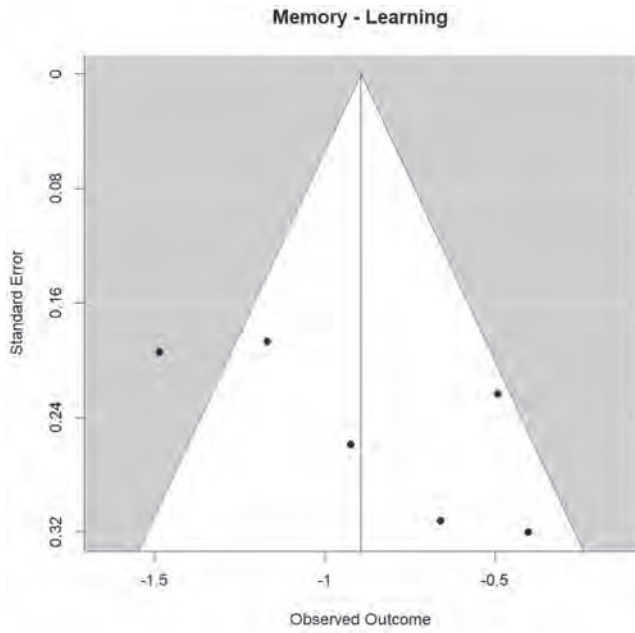
How to cite this article: Montejo L, Torrent C, Jiménez E, et al; International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Older Adults with Bipolar Disorder (OABD) Task Force. Cognition in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force systematic review and meta-analysis based on a comprehensive neuropsychological assessment. *Bipolar Disord*. 2022;00:1-22. doi:[10.1111/bdi.13175](https://doi.org/10.1111/bdi.13175)

APPENDIX 1





APPENDIX 2



ESTUDIO II

Montejo L, Jiménez E, Solé B, Murru A, Arbelo N, Benabarre A, Valentí M, Clougher D, Rodríguez MA, Borràs R, Martínez-Arán A, Vieta E, Bonnín CDM, Torrent C. **Identifying neurocognitive heterogeneity in Older Adults with Bipolar Disorder: a cluster analysis.** J Affect Disord. 2022 Feb 1;298 (Pt A):522-531. doi: 10.1016/j.jad.2021.11.028. Epub 2021 Nov 14. PMID: 34788686.

Objetivo: con este estudio se pretende cumplir con el objetivo de identificar una posible heterogeneidad en función de la gravedad de las alteraciones cognitivas en una muestra de pacientes con TBEA.

Resumen

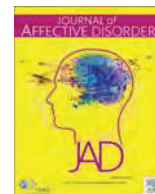
Antecedentes y objetivos: los perfiles cognitivos de los pacientes con trastorno bipolar muestran una heterogeneidad demostrada entre los pacientes jóvenes y de mediana edad, pero esta cuestión aún no se ha explorado en profundidad en los adultos mayores con trastorno bipolar (TEBA). El objetivo del presente estudio fue analizar la variabilidad cognitiva en una muestra de TBEA.

Métodos: un total de 138 pacientes con TBEA y 73 controles sanos fueron incluidos en este estudio. Se administró una evaluación neuropsicológica completa. Se realizó un método de análisis de clusters mediante el método *k-means* para detectar subgrupos heterogéneos en función del rendimiento cognitivo. Además, se compararon variables demográficas, clínicas, cognitivas y funcionales entre los grupos. Por último, se realizaron regresiones logísticas univariadas para detectar posibles variables asociadas con la gravedad del deterioro cognitivo.

Resultados: se identificaron tres grupos de pacientes diferenciados en función de la gravedad del deterioro cognitivo: (1) un grupo conservado (n = 58; 42%) con un rendimiento cognitivo similar al de la HC, (2) un grupo que mostraba déficits cognitivos leves en todos dominios cognitivos (n = 64; 46%) y, por último, (3) un grupo que presentaba alteraciones cognitivas graves (n = 16; 12%). Una mayor edad, un inicio tardío de la enfermedad, un mayor número de ingresos psiquiátricos y un menor funcionamiento psicosocial se asociaron con unas alteraciones cognitivas más graves. Una menor edad, un mayor número de años de educación y un mayor CI estimado se asociaron a un rendimiento cognitivo preservado.

Limitaciones: el pequeño tamaño de la muestra del grupo con deterioro severo.

Conclusiones: la heterogeneidad cognitiva se mantiene en el TBEA. Algunos factores demográficos y algunas variables clínicas específicas de la enfermedad están relacionados con la disfunción cognitiva. La detección de subgrupos en función del rendimiento cognitivo puede tener importantes implicaciones clínicas que ayuden al diseño de estrategias de intervención específicas adaptadas al nivel de deterioro y también para prevenir el deterioro cognitivo.



Research paper



Identifying neurocognitive heterogeneity in Older Adults with Bipolar Disorder: a cluster analysis

Laura Montejo^a, Esther Jiménez^a, Brisa Solé^a, Andrea Murru^a, Néstor Arbelo^b, Antonio Benabarre^a, Marc Valentí^a, Derek Clougher^a, Manuel Arturo Rodríguez^a, Roger Borràs^c, Anabel Martínez-Arán^{a,*}, Eduard Vieta^{a,*}, Caterina del Mar Bonnín^{a,d,1}, Carla Torrent^{a,1}

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

^b Barcelona Clínic Schizophrenia Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Department of Medicine, Neuroscience Institute, Barcelona, Catalonia, Spain

^c Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Spain

^d Psychiatry Department, Institut d'Investigació Biomèdica-Sant Pau (IIB-SANT PAU), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Cognition
Bipolar disorder
Older adults with bipolar disorder
Heterogeneity
cluster analysis
neuropsychology

ABSTRACT

Background: Cognitive profiles of BD patients show a demonstrated heterogeneity among young and middle-aged patients, but this issue has not yet deeply explored in Older Adults with bipolar disorder (OABD). The aim of the present study was to analyze cognitive variability in a sample of OABD.

Methods: A total of 138 OABD patients and 73 healthy controls were included in this study. A comprehensive neuropsychological assessment was administered. We performed a k-means cluster analysis method based on the neurocognitive performance to detect heterogeneous subgroups. Demographic, clinical, cognitive and functional variables were compared. Finally, univariate logistic regressions were conducted to detect variables associated with the severity of the cognitive impairment.

Results: We identified three distinct clusters based on the severity of cognitive impairment: (1) a preserved group ($n = 58$; 42%) with similar cognitive performance to HC, (2) a group showing mild cognitive deficits in all cognitive domains ($n = 64$; 46%) and, finally, (3) a group exhibiting severe cognitive impairment ($n = 16$; 12%). Older age, late onset, higher number of psychiatric admissions and lower psychosocial functioning were associated with the greatest cognitive impairment. Lower age, more years of education and higher estimated IQ were associated with a preserve cognitive functioning.

Limitations: The small sample size of the severely impaired group.

Conclusions: Cognitive heterogeneity remains at late-life bipolar disorder. Demographic and specific illness factors are related to cognitive dysfunction. Detecting distinct cognitive subgroups may have significant clinical implications for tailoring specific intervention strategies adapted to the level of the impairment and also to prevent cognitive decline.

1. Introduction

Cognitive impairment is well recognized in young and middle-aged euthymic patients with bipolar disorder (BD), who typically may exhibit deficits in executive functions, verbal memory, attention and processing speed (Mann-Wrobel et al., 2011; Robinson et al., 2006; Torres et al., 2007). Likewise, cognitive impairment is also prevalent in

Older Adults with Bipolar Disorder (OABD) (Gildengers et al., 2004). Recent meta-analyses focused on OABD populations show large to moderate effect sizes of cognitive deficits in a large spectrum of cognitive domains, such as verbal memory, processing speed, attention, executive functions and working memory when compared to healthy controls (HC) (Samamé et al., 2013; Montejo et al., 2021, submitted). However, despite the identification of a concrete cognitive profile, the

* Corresponding authors.

E-mail addresses: amartiar@clinic.cat (A. Martínez-Arán), vieta@clinic.cat (E. Vieta).

¹ Dr. Caterina del Mar Bonnín and Dr. Carla Torrent should be considered joint senior author.

presence, prevalence and severity of cognitive impairment are notably heterogeneous among patients with BD (Martino et al., 2008). Moreover, substantial evidence points at a further cognitive variability between the young and middle-aged euthymic BD population, including both type I and II, demonstrating the existence of three clusters differentiated by the level of cognitive impairment. In fact, these groups are commonly distributed from preserved cognitive profile, to selective and then to globally impaired where approximately more than a half exhibit some level of cognitive impairment and nearly 1 of 3 patients remains cognitively intact (Burdick and Millett, 2021). When a cluster analysis approach was carried out in adult cohorts, three cognitive subgroups were detected: an intact group (40%) with similar cognitive performance to HC, a selective group (32%) with deficits in processing speed, attention and verbal memory and, a group with global deficits (29%) across many cognitive domains (Burdick et al., 2014). Others authors also found three cluster distribution in which a 30% of patients were cognitively impaired showing deficits in verbal memory, attention, executive function and language when compared with healthy controls (Martino et al., 2014). Similar cognitive variability was also detected when considering only patients with a diagnosis of BD type II (Solé et al., 2016). As far as we know, there is only one previous report focused on cognitive heterogeneity in OABD (Martino et al., 2018), which identified three subgroups: 33.3% of patients were cognitively intact, 36.4% showed selective deficits, and 30.3% exhibited global deficits.

Several clinical features related to illness severity (i.e. type of BD, number of mood episodes, presence of psychotic symptoms, number of admissions, age of onset) have been proposed as moderators of cognitive function and might potentially explain the variability among patients with BD (Bora, 2018). When compared to younger counterparts, OABD present specific features that need to be considered and which may potentially confound or augment cognitive impairment. Among these, greater somatic comorbidities, higher rates of pharmacological treatment, longer duration of illness, age of onset, and reduced psychosocial functioning have a demonstrated effect on cognitive impairment (Murri et al., 2019; Dols and Beekman, 2020; Lewandowski et al., 2014; Rise et al., 2016). The study of these characteristics in OABD requires further examination based on empirical evidence in order to improve our understanding of possible unmet needs in this specific population.

The aims of the present study are: 1) to determine the existence of potential discrete cognitive profiles in a sample of OABD; 2) to detect the clinical and demographic variables associated with each cluster and 3) to identify clinical and demographic variables associated with the severity of cognitive impairment. We expect to find different cognitive subgroups according to the severity of the cognitive impairment.

2. Methods

2.1. Participants

The sample for the present study belongs to an OABD cohort recruited from the Bipolar and Depressive Disorders Unit of Hospital Clinic of Barcelona. This unit belongs to a University Hospital and collaborates in the context of the Spanish Biomedical Research Networking Center on Mental Health (CIBERSAM) (Salagre et al., 2019). The inclusion criteria were: 1) diagnosis of BD type I or II according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition (DSM-IV-TR); 2) being euthymic or in partial remission for at least three months prior to inclusion to the study, defined as a score ≤ 14 in the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and a score ≤ 10 in the Young Mania Rating Scale; 3) age ≥ 50 years old and 4) obtaining written informed consent. The exclusion criteria were: 1) estimated Intelligence Quotient ≤ 85 ; 2) presence of any Central Nervous System illnesses, different from psychiatric diagnosis, hampering neuropsychological performance; 3) had been treated with Electroconvulsive Therapy within the past 6 months.

A group of HC over the age of 50 without any psychiatric or

neurologic condition was also included from a pool of volunteers. Volunteers were recruited by different non-probability sampling methods (convenience sampling, voluntary sampling and snowball procedure). A clinical interview based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (First et al., 1997) was administered to all participants to determine the presence of any psychiatric diagnosis. The same exclusion criteria for the OABD sample were applied to the HC group.

This study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice and was approved by the Hospital Clinic Ethics and Research Board. All participants provided written informed consent prior to their inclusion in the study.

2.2. Demographic, clinical and psychosocial functioning assessment

A semi-structured interview was conducted to collect several demographic and clinical factors: age, gender, number of years of education, type of diagnosis, total number of affective episodes, number of each type of episode, specifiers (catatonia, rapid cycling, atypical symptoms, season pattern, etc.), age at onset, type of onset (early vs late; considering late onset when first episode occurred over 50 years (Depp and Jeste, 2004)), number of psychiatric admissions, years of illness duration, history of suicidal ideation and suicide attempts, lifetime history of psychotic symptoms, somatic comorbidities, family history of affective and psychiatric disorders, family history of suicidal behavior, and, finally, pharmacological treatment. The presence and severity of any depressive and manic symptoms were evaluated using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1960; Ramos-Brieva and Cordero-Villafañila, 1988) and the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Colom et al., 2002; Young et al., 1978), respectively. Psychosocial functioning was evaluated by means of the Functioning Assessment Short Test (FAST) (Rosa et al., 2007).

2.3. Neuropsychological assessment

A comprehensive neuropsychological battery was administered examining the following cognitive domains:

- Estimated intelligence quotient (IQ): the Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) (Wechsler, 1997).
- Attention: Continuous Performance Test-II (CPT-II) version 5 (Conners and Staff, 2000) and the Trail Making Test-part A (TMT-A) (Reitan, 1958).
- Processing speed index: composed by the Digit-Symbol coding and the Symbol Search subtests of WAIS-III (Wechsler, 1997)
- Working memory: including Arithmetic, Digits and Letter-Number Sequencing subtests of the WAIS-III (Wechsler, 1997).
- Verbal learning and verbal memory: California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis et al., 1988)
- Visual Memory: Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) (Rey, 1997)
- Executive functions: Wisconsin Card Sorting Test (WCST) computerized version (Heaton, 1993), Stroop Color-Word Interference Test (SCWT) (Golden, 1978), Trail Making Test-part B (TMT-B) (Reitan, 1958), phonemic verbal fluency (FAS) and semantic verbal fluency (animal naming) components of the Control Oral Word Association test (COWAT) (Benton and Hamsher, 1978).

This compendium of test was set following the recommendations of the International Society of Bipolar Disorder for cognitive assessment in bipolar disorder (Yatham et al., 2010).

2.4. Statistical analysis

Initial analysis was conducted to compare demographic, clinical, psychosocial and cognitive variables between OABD and HC using *t*-test and χ^2 test or Fisher's exact test, when appropriate. Neuropsychological variables using composite scores were established as the primary

outcome. Patient’s raw scores were transformed to z-scale score based on the values of the HC group. Composite scores were calculated for each cognitive domain. Thus, z-scores of the different test were summarized and averaged and were then classified in their corresponding cognitive domain. A total of six cognitive domains were calculated. The variables and subtest included in each cognitive domain were: 1) attention: the TMT-A total time score; omission, reaction time and reaction time standard error measures of the CPT-II; 2) processing speed: scores of the Digit-Symbol Coding and the Symbol Search subtests of the WAIS-III; 3) working memory: scores of Arithmetic, Digits and Letter-Number Sequencing subtests of the WAIS-III; 4) verbal memory: the total trials list A (1–5), short free recall, short cued recall, delayed free recall, and delayed cued recall scores of the CVLT-II; 5) visual memory: immediate recall of the ROCF; 6) executive functions: number of categories and perseverative errors of the WCST; the Interference score of the Stroop Test; TMT-B; the copy score of the ROCF; phonemic (FAS) and semantic (animals) verbal fluency of COWAT. The z-scores obtained from all variables of CPT-II, WCST perseverative errors, and TMT-A and TMT-B were reversed before calculating the composite scores since higher score indicates poorer performance. Missing values were imputed using principal component analysis (5.9% imputed). Effect sizes for cognitive scores between HC and OABD were calculated based on Glass’s Delta statistic. A cluster analysis was conducted across patients. A K-means clustering algorithm was applied to determine the presence of k groups based on n observations to define the severity of the cognitive impairment. The number of clusters was determined using the elbow method based on the location of a bend in the plot. In cluster analysis, the elbow method is used to decide the number of clusters based on the explained variation and choosing the point where the curve visibly bends. Then, we added the HC group to set the reference group. Following this, a one-way ANOVA was carried out to explore the differences between clusters in terms of demographic, clinical, psychosocial functioning and cognitive composites. An ANCOVA adjusted by age, sex, years of education and estimated IQ was performed to assess the differences between cognitive domains by clusters. A Bonferroni post-hoc analysis was applied to determine the pairwise differences in all significant demographic, clinical and cognitive variables when comparing HC with OABD cluster as well as within OABD clusters. Finally, a univariate logistic regression was carried out to explore the demographic and clinical factors associated with cognitive performance. Some variables that were significant in ANOVA analysis as well as those with clinical criteria to affect cognitive performance were analyzed. Statistical difference was set at $p < 0.05$. All analyses were performed using the IBM Statistical Package for Social Sciences version 22 (SPSS) and R 4.0.5 software.

3. Results

3.1. Comparisons between OABD and HC

A total of 73 HC and 138 OABD (85 type I and 53 type II) over the age of 50 were included in this analysis. The characteristics of both groups are displayed in Table 1. Regarding demographic variables, a significant difference between OABD and HC group was found in age ($p = 0.028$), being slightly increased among the HC group. Clinical comparisons between both groups revealed significant differences in overall psychosocial functioning (total FAST score) ($p < 0.001$) in which OABD exhibited a poorer functioning when compared to HC. Also, differences between both groups were found in HDRS ($p < 0.001$) and YMRS scores ($p < 0.001$), where OABD showed higher rates of depressive and hypomanic symptoms. OABD also exhibited more rates of history of suicidal ideation ($p < 0.001$), prior suicide attempts ($p < 0.001$), family history of psychiatric diagnosis ($p < 0.001$), including affective disorder ($p < 0.001$). When analyzing somatic comorbidities (S1), we detected higher rates of diabetes mellitus type 2 in the OABD group ($p = 0.049$). Conversely, the HC group experienced a higher frequency of myocardial infarction ($p =$

Table 1
Demographic, clinical and cognitive differences between HC and OABD.

	HC (n = 73)	OABD (n = 138)			
	Mean (SD)	Mean (SD)	t-test	p-value	
Age	61.73 (6.63)	59.49 (7.16)	2.22	0.028*	
Years of education	14.30 (3.81)	13.36 (3.57)	1.78	0.077	
Years of illness		26.57 (11.81)			
Age at onset		32.78 (12.76)			
Number of psychiatric admissions		1.74 (2.44)			
Total number of affective episodes		18.64 (23.97)			
Manic episodes		2.03 (3.66)			
Hypomanic episodes		5.97 (11.16)			
Depressive episodes		9.89 (12.66)			
Estimated premorbid IQ	113.77 (9.20)	109.64 (10.71)	2.77	0.006*	
YMRS total score	0.31 (0.82)	1.68 (2.02)	-6.303	<0.001*	
HDRS total score	2.14 (1.92)	5.11 (3.49)	-7.397	<0.001*	
FAST total score	3.74 (4.52)	25.18 (13.80)	-13.961	<0.001*	
Gender (female)	46 (63)	74 (53.6)	1.720	0.190	
Type of diagnostic					
BD I		85 (61.6)			
BD II		53 (38.4)			
Late onset		14 (11.3)			
Lifetime psychotic symptoms (yes)		67 (59.3)			
Catatonia		6 (5.6)			
Seasonal pattern		30 (28)			
Rapid cycling		13 (12.2)			
Melancholic symptoms		41 (38.3)			
Atypical symptoms		36 (33.6)			
Psychotic depression		25 (22.7)			
Suicide ideation (yes)		64 (56.1)			
Suicide attempts (yes)		23 (20.4)			
Somatic comorbidities (yes)	38 (62.3)	86 (75.4)	3.32	0.068	
Family history of psychiatric disorder (yes)	11 (19.3)	71 (69.6)	37.06	<0.001*	
Family history of affective disorder (yes)	10 (17.5)	62 (62)	28.9	<0.001*	
Family history of suicide attempts (yes)	4 (7)	22 (20.4)	5.01	0.025*	
Cognitive Composites*	Mean (SD)	Mean (SD)	X²	p-value	Glass’s Delta
Attention	0.44 (0.09)	-0.24 (0.06)	64.35	<0.001*	7.56
Processing Speed	0.61 (0.08)	-0.33 (0.06)	107.97	<0.001*	11.75
Working Memory	0.40 (0.09)	-0.21 (0.07)	46.45	<0.001*	6.78
Visual Memory	0.52 (0.1)	-0.28 (0.08)	50.78	<0.001*	10
Verbal Memory	0.47 (0.10)	-0.25 (0.07)	48.82	<0.001*	7.2
Executive Functions	0.4 (0.07)	-0.21 (0.05)	71.99	<0.001*	8.71

BD I: Bipolar Disorder type I; BD II: Bipolar Disorder type II; FAST: Functioning Assessment Short Test; HC: Healthy Controls; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; IQ: Intelligence Quotient; OABD: Older Adults with Bipolar Disorder; YMRS: Young Mania Rating Scale.

*The differences between both groups in cognitive composites are adjusted by age.

0.006).

Concerning neurocognition, a significant lower performance was found in the OABD group in all cognitive domains analyzed, that is, in attention ($p < 0.001$), processing speed ($p < 0.001$), working memory ($p < 0.001$), verbal memory ($p < 0.001$), visual memory ($p < 0.001$) and executive functions ($p < 0.001$). Moreover, large effect sizes were detected in all cognitive domains (from 6.78 to 11.75). Additionally, OABD presented lower estimated IQ compared to the HC group ($p = 0.006$). No differences were detected concerning the remaining explored variables.

3.2. Cluster analysis

The elbow method and the visual inspection of the plot suggested the presence of three well distinguished clusters within OABD. Taking into account the severity of the cognitive impairment based on the z-scores compared with the HC group, OABD clusters were classified into three different groups: (1) a cognitively preserved group (PG) ($n = 58$; 42%) characterized by a performance within the average range when compared with HC, (2) a second cluster ($n = 63$; 46.4%) showing mild cognitive deficits (MG) and, finally (3) a group presenting an overall severe cognitive impairment (SG) ($n = 16$; 11.6%) (Fig. 1).

3.3. Clinical and demographic characteristics by clusters and HC

There were no differences between clusters and HC in terms of gender. Significant differences were found in age across all groups ($p < 0.001$) with the exception of the comparison of HC and MG (table 2). The SG was found to be the eldest (mean age=68.38; SD=8.11). In addition, differences in terms of years of education were also found between groups. However, post-hoc comparisons revealed that these differences were only significant when comparing the SG with PG ($p = 0.003$) and with HC ($p = 0.005$) where the SG had less years of education. There were also differences in estimated IQ ($p < 0.001$); pairwise comparisons reflected differences between HC and PG with the mild and severe impaired clusters. The SG recorded a lower IQ score (mean 103.8; SD=12.67) while the HC and the preserved group achieved higher levels of IQ.

Taking into consideration the affective symptoms we found differences between clusters and HC in terms of depressive and hypomanic symptoms in the HDRS ($p < 0.001$) and YMRS ($p < 0.001$) scales, respectively. In both cases it was the HC group who differed from all OABD clusters while no differences were found across OABD groups (means and standard deviations are displayed in table 2). As expected, OABD

clusters exhibited higher depressive and hypomanic sub-threshold symptoms compared to HC. The performance in psychosocial functioning also displayed significant differences in all paired comparisons between groups ($p < 0.001$) with the exception of the comparison between PG and MG. Again, the SG exhibited the lowest psychosocial functioning.

When only considering comparisons in clinical variables within the OABD clusters, the SG presented a higher number of psychiatric admissions compared to the MG ($p < 0.001$) and the PG ($p < 0.001$). Moreover, no significant differences were found in total number of affective episodes, in type of BD, in the presence of psychotic symptoms across the lifespan and in disease specifiers (rapid cycling, season pattern, melancholic symptoms and, atypical symptoms). Although a statistical difference was found in catatonic symptoms ($p = 0.016$) pairwise comparisons demonstrated no differences between clusters. Illness duration, measured as number of years of illness since the onset of the first episode until the current age, was not different between groups. However, the age of illness onset was statistically significant ($p = 0.035$) showing differences between SG with PG ($p = 0.035$) and also with MG ($p = 0.04$). Specifically, the SG had a later illness onset than the other two clusters (age mean: 42.67, SD: 20.06). Consequently, the late onset also displayed significant differences ($p = 0.019$) between all groups, although differences group by group were not maintained in the pairwise comparison. Relative to pharmacological treatment, a large proportion of patients were currently in treatment with mood stabilizers, antipsychotics, antidepressant and anxiolytic, but no significant differences were detected within OABD clusters concerning any kind of treatment. Neurocognitive performance by clusters

Table 3 summarizes the cognitive performance through the cognitive composites between all OABD and HC group expressed in z-scores after adjusting by age, sex, years of education and estimated IQ.

Our results showed that patients of the preserved cluster (PG) were neurocognitively nearly intact (z-scores ranged from 0.26 to 0.54), showing a similar cognitive profile when compared to the HC group. When applying Bonferroni correction, no statistical differences were found between the PG and HC groups in almost every cognitive domains assessed, such as attention, visual memory, verbal memory, executive functions and, working memory. Conversely, the PG exhibited significant lower performance in processing speed ($p = 0.003$) compared to the HC group.

The second cluster, classified as mild cognitive deficits (MG), displayed intermediate cognitive scores with z-scores ranging between 0.15 and 0.61 below the average, therefore showing mild deficits across all cognitive domains. When compared with the HC group a statistically significant poorer performance was found in all cognitive domains ($p < 0.001$). Furthermore, post-hoc pairwise comparison indicated significant differences across all cognitive composites when comparing with PG ($p < 0.001$). However, when MG was compared to SG the cognitive profile displayed no differences in verbal memory ($p = 0.21$) and working memory ($p = 0.134$) while differences were found in the other cognitive domains.

Finally, the third cluster (SG) was significantly impaired displaying deficits across all cognitive domains. The z-scores means ranged from 0.74 to 1.89 below the mean, thus, showing moderate to severe cognitive impairment. Within this group attention was the most affected cognitive domain (z-score= -1.89; $p < 0.001$) and working memory the least impaired (z-score= -0.74; $p < 0.001$). Likewise, we found neurocognitive differences in all cognitive domains when compared SG with patients of PG as well as with the HC group. Fig. 2 exemplifies the cognitive profile of all groups.

3.4. Univariate logistic regressions between clusters

We also wanted to examine the potential factors that significantly contribute to distinguish between OABD patients from preserved cluster to mildly affected cluster as well as from mildly affected cluster to

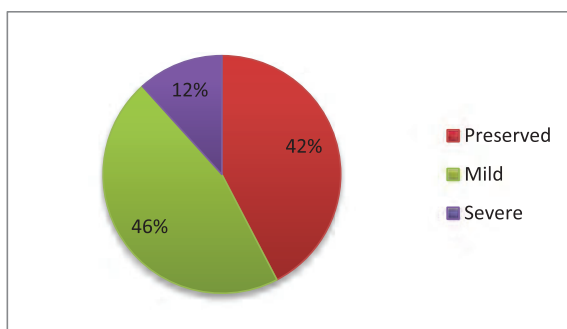


Fig. 1. Distribution of cognitive impairment in OABD patients.

Table 2
Comparisons in demographic and clinical variables between OABD clusters and HC.

	HC (n = 73)	Preserved group (PG) (n = 58)	Mild group (MG) (n = 64)	Severe group (SG) (n = 16)	Statistical analysis		Bonferroni post hoc					
	M(SD)	M(SD)	M(SD)	M(SD)	F	p-value	HC vs PG	HC vs MG	HC vs SG	PG vs MG	PG vs SG	MG vs SG
Age	61.73 (6.63)	56.09 (5.27)	60.34 (6.27)	68.38 (8.11)	18.67	<0.001*	<0.001*	1	0.001*	0.001*	<0.001*	<0.001*
Years of education	14.30 (3.81)	14.48 (2.97)	12.92 (3.41)	10.87 (4.73)	5.83	0.001*	1	0.149	0.005*	0.099	0.003*	0.272
Age at illness onset		31.09 (11.39)	31.52 (12.08)	42.67 (20.06)	3.44	0.035*				1	0.035*	0.04*
Years of illness duration		24.76 (11.80)	28.43 (11.54)	25.89 (13.14)	1.351	0.263						
Number of psychiatric admissions		1.49 (2.00)	1.47 (1.63)	5.13 (5.64)	9.554	<0.001*				1	<0.001*	<0.001*
Number of total affective episodes		22.70 (30.74)	14.49 (15.44)	18.75 (23.97)	1.285	0.282						
Number of manic episodes		1.51 (2.33)	2.18 (3.59)	4.25 (8.22)	2.052	0.134						
Number of hypomanic episodes		8.41 (15.23)	3.95 (5.52)	3.63 (2.97)	1.986	0.143						
Number of depressive episodes		11.89 (14.86)	7.91 (10.67)	9.71 (6.92)	1.139	0.324						
Number of suicide attempts		0.75 (1.16)	0.44 (0.8)	1.25 (1.26)	1.372	0.261						
YMRS total score	0.31 (0.82)	1.83 (2.01)	1.65 (2.12)	1 (1.41)	8.76	<0.001*	<0.001*	<0.001*	1	1	1	1
HDRS total score	2.14 (1.92)	4.29 (2.81)	5.72 (4.03)	6.1 (2.81)	16.29	<0.001*	0.001*	<0.001*	0.001*	0.085	0.479	1
FAST total score	3.74 (4.53)	23.76 (11.84)	23.84 (14.36)	42.29 (10.44)	57.93	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	1	<0.001*	<0.001*
Estimated IQ	113.77 (9.2)	113.33 (9.22)	107.81 (10.54)	103.08 (12.67)	7.93	<0.001*	1	0.003*	0.002*	0.016*	0.005*	0.699
Gender (females)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	p-value						
Diagnosic	46(63)	31 (53.4)	31 (48.4)	12 (75)	5.4	0.145						
BD I		33 (56.9)	43 (67.2)	9 (56.3)	1.58	0.454						
BD II		25 (43.1)	21 (32.8)	7 (43.8)								
Late onset		4 (7)	6 (10.7)	4 (36.4)	7.96	0.019*				1	0.15	0.27
Psychotic Symptoms (yes)		29 (54.7)	32 (62.7)	6 (66.7)	0.914	0.633						
Catatonic (yes)		1 (2)	3 (6.1)	2 (28.6)	8.28	0.016*				0.871	0.365	0.592
Season pattern (yes)		14 (27.5)	14 (28.6)	2 (28.6)	0.017	0.992						
Rapid Cycling (yes)		5 (9.8)	7 (14.3)	1 (14.3)	0.502	0.778						
Melancholic symptoms (yes)		23 (45.1)	16 (32.7)	2 (28.6)	1.939	0.379						
Atypical symptoms		20 (39.2)	14 (28.6)	2 (28.6)	1.36	0.508						
Medical comorbidities (yes)	38(62.3)	38 (71.7)	39 (75)	9 (100)	6.32	0.097						
Family history of psychiatric disorder		39 (78)	27 (61.4)	5 (62.5)	3.27	0.195						
Suicidal ideation (yes)		33 (63.5)	27 (50.9)	4 (44.4)	2.21	0.331						
Suicidal attempts (yes)		12 (23.5)	8 (15.1)	3 (33.3)	2.16	0.34						
Type of medication		n (%)	n (%)	n (%)	F	p-value						
Lithium		26 (57.8)	28 (58.3)	6 (60)	0.008	0.992						
Mood stabilizers and anticonvulsants		42 (89.4)	53 (98.1)	12 (100)	2.34	0.101						
Antipsychotics		32 (68.1)	39 (72.2)	11 (91.7)	1.33	0.268						
Antidepressants		25 (53.2)	24 (44.4)	5 (41.7)	0.477	0.622						
Anxiolytic		18 (38.3)	17 (31.5)	4 (33.3)	0.257	0.774						

BD I: Bipolar Disorder type I; BD II: Bipolar Disorder type II; FAST: Functioning Assessment Short Test; HC: Healthy Controls; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; IQ: Intelligence Quotient; M: mean; OABD: Older Adults with Bipolar Disorder; SD: Standard Deviation YMRS: Young Mania Rating Scale.

Table 3
Comparisons of neurocognitive performance between OABD clusters and HC.

	HC (n = 73)	Preserved group (PG) (n = 58)	Mild group (MG) (n = 63)	Severe group (SG) (n = 15)	Statistical analysis		Post Hoc test applying Bonferroni correction					
	M(SD)	M(SD)	M(SD)	M(SD)	X ²	p-value	HC vs PG	HC vs MG	HC vs SG	PG vs MG	PG vs SG	MG vs SG
Attention	0.39 (0.06)	0.27 (0.07)	-0.15 (0.07)	-1.89 (0.16)	182.9	<0.001*	1	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*
Processing Speed	0.55 (0.06)	0.21 (0.07)	-0.47 (0.07)	-1.16 (0.16)	169.48	<0.001*	0.003*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*
Working Memory	0.34 (0.06)	0.30 (0.08)	-0.33 (0.07)	-0.74 (0.17)	71.34	<0.001*	1	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	0.134
Visual Memory	0.45 (0.08)	0.54 (0.10)	-0.56 (0.09)	-1.32 (0.21)	125.77	<0.001*	1	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.003*
Verbal Memory	0.38 (0.08)	0.53 (0.10)	-0.61 (0.08)	-1.08 (0.21)	110.53	<0.001*	1	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	0.21
Executive Functions	0.31 (0.04)	0.26 (0.05)	-0.26 (0.05)	-1.21 (0.12)	181.95	<0.001*	1	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

HC: Healthy Controls; M: mean; OABD: Older Adults with Bipolar Disorder; SD: Standard deviation. Results are shown in z-scores adjusted by age, sex, years of education and IQ.

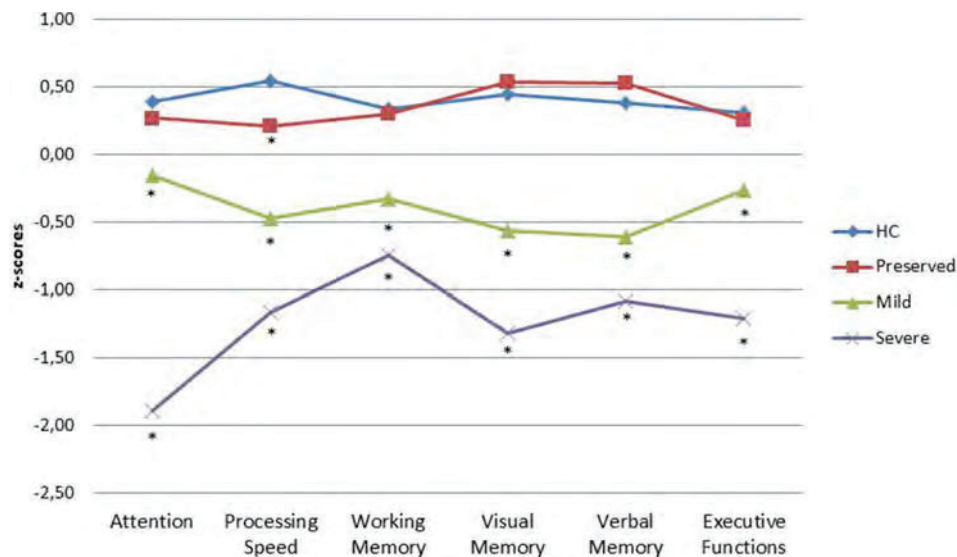


Fig. 2. Cognitive profile of OABD clusters and HC
*Significant differences compared to the control group. Values are adjusted by age, sex, years of education and IQ.

severely impaired. We introduced several demographic and clinical variables in a univariate logistic regression (table 4). We found that the predictors to mild impairment from preserved performance were an increased age (OR=1.14; $p < 0.001$), less years of education (OR=0.86; $p = 0.01$) and lower estimated IQ (OR=0.95; $p = 0.005$). Regarding the outcomes explored to be differentiating the SG from the MG clusters results showed that, in terms of demographic variables, only older age emerged as significant (OR= 1.17; $p = 0.001$) whereas a trend was found concerning years of education (OR=0.86; $p = 0.063$). In regards to clinical outcomes, late onset (OR= 4.76; $p = 0.04$) and higher number of psychiatric admissions (OR=1.43; $p = 0.02$) were significantly associated, that is, they were risk factors for cognitive impairment. Furthermore, low psychosocial functioning was also associated with higher cognitive impairment (OR= 1.11, $p = 0.01$). No further variables made a significant contribution to differences among clusters.

4. Discussion

To the best of our knowledge this is the first attempt, using a cluster analysis approach, to disentangle the heterogeneity of OABD in distinct neurocognitive profiles with prognostic implications. Our results

provide substantial evidence regarding the possibility to stratify the cognitive heterogeneity in OABD into different, neurocognitively defined subgroups. We identified three cognitive groups: a preserved group comparable to HC group in cognitive performance, a group exhibiting mild deficits in all cognitive domains and, finally, a group with moderate to severe cognitive impairment across all cognitive areas. In line with previous studies conducted on middle-aged BD cohorts, we also found three clusters differentiated by the severity of the cognitive impairment (Burdick et al., 2014; Jiménez et al., 2017; Martino et al., 2014, 2008; Solé et al., 2016). Regarding OABD, a cognitive heterogeneity has been previously detected identifying also three cognitive subgroups (Martino et al., 2018) but, instead of applying cluster analysis methods they established subgroups based on z-scores.

Notably, comparing with other reports our groups also show a similar percentage distribution across subgroups. We observed that 42% of patients have a similar cognitive performance to HC presenting an almost preserved cognitive profile, except for the lower performance in processing speed compared to HC. It is previously estimated that approximately a half of the patients with BD have an intact cognitive function. Among the few previous study focused on OABD detected that, approximately 30% of OABD patients, did not show significant deficits

Table 4
Univariate Logistic Regressions.

	Univariate Logistic Regression comparing PG and MG clusters		Univariate Logistic Regression comparing MG and SG clusters	
	Odds Ratio (Interval Confidence)	p-value	Odds Ratio (Interval Confidence)	p-value
Age	1.14 (1.06–1.22)	<0.001*	1.17 (1.07–1.29)	0.001*
Years of education	0.86 (0.77–0.97)	0.01*	0.86 (0.73 - 1.01)	0.06
Estimated IQ	0.95 (0.91–0.98)	0.005*	0.96 (0.91–1.02)	0.16
FAST	1 (0.97–1.03)	0.98	1.11 (1.03 - 1.21)	0.01*
Number of psychiatric admissions	0.99 (0.80–1.23)	0.96	1.43 (1.06- 1.93)	0.02*
Type of onset (late onset)	1.59 (0.42–5.96)	0.49	4.76 (1.07 - 21.17)	0.04*
Years of illness duration	1.03 (0.99–1.06)	0.10	0.98 (0.92 - 1.04)	0.54
Total number of affective episodes	0.98 (0.96–1.01)	0.14	1.02 (0.97 - 1.06)	0.51
Psychotic symptoms (yes)	1.39 (0.64–3.05)	0.41	0.84 (0.19 - 3.77)	0.82
Number of suicidal attempts	0.73 (0.42–1.26)	0.26	2.24 (0.81 – 6.20)	0.12

FAST: Functioning Assessment Short Test; HC: Healthy Controls; IQ: Intelligence Quotient; MG: mild group; PG: preserved group; SG: severe group.

(Martino et al., 2018). Similarly, Gildengers et al. (2004) reported that roughly 40% of patients remain cognitively preserved. The detection of this preserved group suggests that, despite having a BD diagnosis, there was a significant percentage of patients who demonstrates a similar cognitive performance in comparison to HC. This encouraging finding may have important clinical and research implications to promote the development of a framework focused on preventive intervention strategies also in OABD. Likewise, within the percentage of patients showing cognitive impairment, the literature provides evidence of a distribution in two groups depending on the level of cognitive impairment in terms of number of cognitive domains affected and the severity of the impairment (Burdick and Millett, 2021). We also found that most of the OABD patients were classified in the mildly impaired cluster while a lower percentage presented more severe cognitive impairment.

On the contrary, the main difference comparing our results with the younger cohorts lies in the intermediate group. In contrast to what reported in the aforementioned studies, while we found that the OABD intermediate group displayed deficits across all cognitive domains to a mild level of dysfunction, in other studies the intermediate group showed a selective impairment only in a few cognitive domains (i.e. processing speed, attention, verbal learning and delayed memory) (Burdick et al., 2014; Russo et al., 2017). When comparing the cognitive performance between the preserved cluster and the mild cluster it is worth highlighting the large quantitative difference in the number of cognitive domains altered. Additionally, the group with severe cognitive impairment showed deficits across all cognitive domains but with a moderate to severe impairment compared to the preserved group and the HC. On the contrary, controlling by confounding variables, no differences were found in verbal memory and working memory when comparing to the mild impaired cluster, demonstrating that both clusters cannot be differentiated by the performance in these cognitive domains. Furthermore, our results indicate that in the mild and in the severe clusters all cognitive domains were affected when compared with the HC group. Analyzing the cognitive profile belonging to each cluster based on the z-scores, we observe that the mild impaired cluster exhibited more pronounced deficits in visual and verbal memory followed by processing speed, while the severe group exhibited remarkable deficits especially in attention, followed by visual memory, executive

functions and processing speed domains. Overall, these findings enhances the question about why some patients exhibit cognitive deficits while others remain intact and also reinforce the need to explore both protective and risk factors for cognitive impairment in this specific group of patients.

In addition to these results on cognitive heterogeneity, we tried to explore the demographic and clinical outcomes associated with the severity of the cognitive impairment within OABD clusters as well as the protective factors associated with the preserved group. The univariate regression logistic analysis carried out to distinguish between the mild cluster and the severe cluster indicated that an older age, late onset, number of psychiatric admissions and, psychosocial functioning was the factors associated with higher cognitive impairment. On the contrary, the univariate logistic regression performed between the preserved and the mild impaired clusters showed that older age, fewer years of education and lower estimated IQ were correlates of mild cognitive impairment. That is, considering these last findings, it seems that the greater cognitive severity is explained by indicators of disease severity (such as number of admissions and an onset after the age of 50), while what is protecting the intact group to a mild impairment would be some factors related to cognitive reserve (such as educational level and IQ). These findings may reflect that at an early cognitive stage some components of cognitive reserve may be playing an important role in protecting against mild cognitive impairment. However, when cognitive impairment is more pronounced, the clinical indicators of disease severity have the greatest impact on hampering cognitive performance. Psychosocial functioning was significantly impaired across all clusters and it was also associated with higher cognitive impairment in the logistic regression analysis. The group exhibiting the poorest cognitive performance had also the lowest psychosocial functioning. This finding is in line with the link between neurocognition and functioning that has been widely documented across literature (Bonfin et al., 2010, 2019; Martinez-Aran et al., 2007; Sanchez-Moreno et al., 2018; Solé et al., 2018) indicating greater difficulties in psychosocial functioning as cognitive impairment increases. Moreover, since we detected a distribution of the cognitive deficits across all cognitive domains, and even with mild impairment, it is expected that the impact on psychosocial functioning will be greater than when only a few domains are affected. Likewise, the cognitive heterogeneity could be considered as a predictor of psychosocial functioning in BD patients (Burdick and Millett, 2021). However, the direction of the relationship between neurocognition and functioning could be also reciprocal and interrelated; thus, to modify the performance in psychosocial functioning could promote changes in neurocognition. Thus, it is important to pay special attention to patient's functioning in their daily activities even in OABD not only to estimate the cognitive performance but also for the assessment of relevance or need for implementing interventions in order to improve it. It is also necessary to apply functional remediation program (Torrent et al., 2013) extending the age range and including OABD, but adapting the program in order to personalize sessions to late stages (Salagre et al., 2018). This finding based on the cognitive clusters, which are very informative of heterogeneity, opens an opportunity for the design of personalized treatments adapted to the cognitive profile.

There is evidence supporting that cognitive dysfunction in BD seems to be negatively associated with specific illness factors such as number of episodes, subtype of diagnosis, number of hospitalizations, illness duration, history of psychotic symptoms, among others (Bora, 2018; Bora et al., 2010; T. Cardoso et al., 2015; Mann-Wrobel et al., 2011; Switalska, 2013). Specifically in OABD, a recent study (Beunders et al., 2021) identified that having five or more hospitalizations, a higher number of depressive episodes and later illness onset were factors associated with a worse cognitive performance. Similarly, Murri et al. (2019) explored several clinical risk factors for cognitive dysfunction in late-life BD and identified older age, fewer years of education, late onset and older age at onset as contributing variables. Furthermore, in our study, we observed that the number of years of education decreased as

the severity of cognitive impairment increased, as shown in the differences between the higher cognitively impaired group with the preserved group and with the HC. In this sense, it should be pointed out that educational level is considered as a main contributing component to cognitive reserve as well as the IQ (Amoretti and Ramos-Quiroga, 2021; Stern, 2009). The cognitive reserve plays an important role as a protective factor against cognitive decline (Stern, 2009). Although it has only been studied in middle-aged samples, the cognitive reserve has been proposed as a moderator of cognitive performance in BD (Grande et al., 2017). Specifically, it has been hypothesized that having a diagnosis of BD may hinder the performance of activities that are considered to increase cognitive reserve (leisure activities, educational level, etc.) and this could explain partially the cognitive variability (Tsapekos et al., 2020). Hence, our finding highlights the important role that cognitive reserve plays on cognitive function in OABD and research is warranted to explore this further. Concerning demographic variables we found that age was a critical factor associated with neurocognitive impairment. In line with this finding, Lewandowski et al., 2014 described the influence of older age on cognitive performance in a sample of BD I; specifically, they found a poor performance on processing speed in the geriatric population in comparison to their healthy peers. Furthermore, it has been suggested that BD illness produces accelerated aging (Rizzo et al., 2014).

Equally, the univariate logistic regression analysis also highlighted an association of late onset with the severity of cognitive impairment. The severely impaired group was the group with later illness onset revealing that this group was partially composed of a late-onset percentage of subjects. The literature supports that late-onset BD patients present higher cognitive impairment than those whose illness emerged earlier (D.J. Martino et al., 2013; Schouws et al., 2009). Studies have detected a greater presence of medical and neurological burden in late-onset BD patients (Schouws et al., 2010; Vasudev and Thomas, 2010) as well as more signs of cerebrovascular disease than HC and early-onset patients (Ramírez-Bermúdez et al., 2021) which may be increasing the magnitude of the cognitive deterioration. Therefore, it is postulated that it may be a disease with a differentiated etiology (A. Dols and Beekman, 2020; Ljubic et al., 2021). Thus, this result could be reflecting a bias towards a greater cognitive impairment.

As previously mentioned, the number of psychiatric admissions was also associated with the severity of cognitive dysfunction. The relationship between the number of hospitalizations and cognitive impairment was expected since the number of hospitalizations is a marker of the severity of the illness and, in turn, is related to cognitive dysfunction. Furthermore, the higher number of hospitalizations could indicate a greater severity of episodes (both depressive and manic), possibly a greater recurrence of episodes, longer episode duration and, consequently, a reduction in the inter-episodes recovery. Certainly, all these illness-related events may impact on the preservation of the cognitive status. Previous reports (T. Cardoso et al., 2015; Kessing and Andersen, 2004) supported that a larger number of episodes was related to higher cognitive impairment in terms of neurocognitive decline. On the contrary, another study did not find evidence supporting the association between increased number of episodes and an increased risk of cognitive decline (Martino et al., 2013b). Our results partially comport with previous studies focused on OABD by identifying almost the same clinical factors associated with cognitive function such as number of episodes, number of admissions, later age at illness onset in OABD (Beunders et al., 2021; Martino et al., 2018) and also cognitive reserve as a protective factor. In summary, our results reinforce that the heterogeneity can be classified into well-defined groups, which has important prognostic implications as it helps to define the characteristics of each group and also to design appropriate intervention strategies. Therapeutic approaches focused in clinical and demographic modifiable factors should be considered as a preventive treatment against both cognitive and functioning impairment. In that sense, interventions to enhance some modifiable factors of cognitive reserve have been

designed (de la Serna et al., 2021) and could be useful to apply in order to anticipate the appearance of a cognitive decline.

This study has a number of limitations which must be mentioned. First, the small sample size of the SG cluster suggests that results must be interpreted with caution. A larger sample size would have allowed us to make more generalized and solid conclusions. As a result of the small sample for each variable of interest, especially in the SG cluster, we could not carry out multiple logistic regressions; hence, the results of the univariate regressions analysis are limited. Secondly, despite fulfilling older age criteria, the mean age of our patients was relatively young, thus limiting the generalizability of our results to eldest population. Third, the late-onset group could be skewing the magnitude of the cognitive impairment, especially in the severely impaired group which was composed of a high percentage of these subjects due to the small sample size of that group. Finally, the potential confounding variables that could be influence cognitive performance such as pharmacological treatment and comorbid psychiatric disorder were not controlled in the analysis.

To conclude, this is the first study to detect heterogeneous subgroups in a euthymic OABD sample using a cluster method analysis as well as to identify specific factors associated with higher cognitive impairment. Our results, in line to what observed in younger cohorts, indicate that cognitive variability is still present in OABD patients. These findings highlight that cognitive heterogeneity in OABD could be organized in distinguishable clusters, thus, having outstanding clinical and functional implications. The potential value of this analysis is that it illustrates the specific demographic and clinical characteristics of each group. Understanding the cognitive heterogeneity in late ages of BD may have important clinical implications. It could be useful not only to identify underlying mechanisms of cognitive impairment but also to develop treatment strategies adjusted to patient's level impairment and, importantly, to apply preventive strategies against cognitive decline. Further studies are needed to explore the relationship between the specific clinical factors and cognitive dysfunction in OABD.

5. Contributors

LM conceptualized the study and the design, with substantial contributions from the other authors. Neuropsychological assessment and extraction of data: LM. Interpretation of data, critical revision, intellectual contributions and study supervision: AM, AMA, BS, CMB, CT, EJ, EV and LM. Substantial collaboration to participant's recruitment: AB, AM, AMA, EJ, EV, LM, MV and NA. Statistical analysis: LM and RG. Literature search and wrote de first draft: LM. All authors substantially participated in the final manuscript, which was reviewed, revised and approved by all authors.

6. Role of the funding source

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declaration of Competing Interest

EV has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker for the following entities (work unrelated to the topic of this manuscript): AB-Biotics, Abbott, Allergan, Angelini, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Dainippon Sumitomo Pharma, Farindustria, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, SAGE, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, the Brain and Behaviour Foundation, the Generalitat de Catalunya (PERIS), the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), EU Horizon 2020, and the Stanley Medical Research Institute. NA has received CME-related financing from Janssen-Cilag, Lundbeck, Adamed, Pfizer and Boston Scientific, outside the submitted work. MV has received grants from Eli Lilly & Co.; and has served as a

speaker for Abbott, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, and Lundbeck.

Acknowledgments

Authors would like to thank the support of the Spanish Ministry of Science, the CIBER of Mental Health (CIBERSAM); the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2017 1365), the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya, and Instituto de Salud Carlos III for funding through the project PI20/00060 by the Spanish Ministry of Innovation and Science.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.jad.2021.11.028](https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.028).

References

- Amoretti, S., Ramos-Quiroga, J.A., 2021. Cognitive reserve in mental disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.04.011>.
- Belvederi Murri, M., Respingo, M., Proietti, L., Bugliani, M., Pereira, B., D'Amico, E., Sangregorio, F., Villa, V., Trincherio, V., Brugnolo, A., Girtler, N., Nobili, F., Amore, M., 2019. Cognitive impairment in late life bipolar disorder: risk factors and functional outcomes. *J. Affect. Disord.* 257, 166–172. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.052>.
- Benton, A., Hamscher, K., 1978. *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City: University of Iowa.
- Beunders, A.J.M., Kemp, T., Korten, N.C.M., Oudega, M.L., Beekman, A.T.F., Kupka, R. W., Stek, M.L., Schouws, S.N.T.M., Dols, A., 2021. Cognitive performance in older-age bipolar disorder: investigating psychiatric characteristics, cardiovascular burden and psychotropic medication. *Acta Psychiatr. Scand.* <https://doi.org/10.1111/acps.13342>.
- Bonnín, C.M., Jiménez, E., Solé, B., Torrent, C., Radua, J., Reinares, M., Grande, I., Ruíz, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Vieta, E., 2019. Lifetime psychotic symptoms, subthreshold depression and cognitive impairment as barriers to functional recovery in patients with bipolar disorder. *J. Clin. Med.* 8 <https://doi.org/10.3390/jcm8071046>.
- Bonnín, C.M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J. Affect. Disord.* 121, 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.014>.
- Bora, E., 2018. Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: a meta-analysis. *J. Affect. Disord.* <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.057>.
- Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., 2010. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J. Affect. Disord.* <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.02.117>.
- Burdick, K.E., Millett, C.E., 2021. Cognitive heterogeneity is a key predictor of differential functional outcome in patients with bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 53, 4–6. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.06.008>.
- Burdick, K.E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R.J., Shanahan, M., Malhotra, A. K., 2014. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol. Med.* 44, 3083–3096. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000439>.
- Cardoso, T., Bauer, I.E., Meyer, T.D., Kapczynski, F., Soares, J.C., 2015. Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: a Systematic Review. *Curr. Psychiatry Rep.* 17, 75. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0605-x>.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., García-García, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J.M., Bantús, S., Salamero, M., 2002. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med. Clin. (Barc)*. 119, 366–371.
- Conners, C.K., Staff, M., 2000. *Conners' Continuous Performance Test II: Computer Program For Windows Technical Guide and Software Manual*. Mutli-Health Systems. North Tonawanda, NY.
- de la Serna, E., Montejo, L., Solé, B., Castro-Fornieles, J., Camprodon-Boadas, P., Sugranyes, G., Rosa-Justicia, M., Martínez-Arán, A., Vieta, E., Vicent-Gil, M., Serra-Blasco, M., Cardoner, N., Torrent, C., 2021. Effectiveness of enhancing cognitive reserve in children, adolescents and young adults at genetic risk for psychosis: study protocol for a randomized controlled trial. *Rev. Psiquiatr. y Salud Ment.* <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2021.02.003>.
- Delis, D.C., Freeland, J., Kramer, J.H., Kaplan, E., 1988. Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. *J. Consult. Clin. Psychol.* 56, 123–130. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.56.1.123>.
- Depp, C.A., Jeste, D.V., 2004. Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar Disord.* 6, 343–367. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00139.x>.
- Dols, A., Beekman, A., 2020. Older Age Bipolar Disorder. *Clin. Geriatr. Med.* <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.11.008>.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 1997. *Structured Clinical Interview For DSM-IV Axis I Disorders (SCID I)*. Biometrics Research, New York.
- Gildengers, A.G., Butters, M.A., Seligman, K., McShea, M., Miller, M.D., Mulsant, B.H., Kupfer, D.J., Reynolds, C.F., 2004. Cognitive Functioning in Late-Life Bipolar Disorder. *Am. J. Psychiatry* 161, 736–738. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.736>.
- Golden, C., 1978. *The Stroop Color and Word Test: A Manual For Clinical and Experimental Uses*. Stoelting, Chicago, Illinois.
- Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Sole, B., Jimenez, E., Torrent, C., Bonnín, C.M., Varo, C., Tabares-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Valls, E., Morilla, I., Carvalho, A.F., Ayuso-Mateos, J.L., Vieta, E., Martínez-Arán, A., 2017. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J. Affect. Disord.* 208, 621–627. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.012>.
- Hamilton, M., 1960. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56. <https://doi.org/10.1136/JNPN.23.1.56>.
- Heaton, R., 1993. *Wisconsin card sorting test: computer version 4*. Psychol. Assess. Resources.
- Jiménez, E., Solé, B., Arias, B., Mitjans, M., Varo, C., Reinares, M., Bonnín, C.D.M., Ruíz, V., Saiz, P.A., García-Portilla, M.P., Burón, P., Bobes, J., Amann, B.L., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Vieta, E., Benabarre, A., 2017. Impact of childhood trauma on cognitive profile in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 19, 363–374. <https://doi.org/10.1111/bdi.12514>.
- Kessing, L.V., Andersen, P.K., 2004. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 1662–1666. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.031773>.
- Lewandowski, K.E., Sperry, S.H., Malloy, M.C., Forester, B.P., 2014. Age as a Predictor of Cognitive Decline in Bipolar Disorder. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 22, 1462–1468. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.10.002>.
- Ljubic, N., Ueberberg, B., Grunze, H., Assion, H.J., 2021. Treatment of bipolar disorders in older adults: a review. *Ann. Gen. Psychiatry* 20, 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12991-021-00367-x>.
- Mann-Wrobel, M.C., Carreno, J.T., Dickinson, D., 2011. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord.* 13, 334–342. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x>.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Salamero, M., Malhi, G.S., Gonzalez-Pinto, A., Daban, C., Alvarez-Grandi, S., Fountoulakis, K., Kaprinis, G., Tabares-Seisdedos, R., Ayuso-Mateos, J.L., 2007. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 9, 103–113. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x>.
- Martino, D.J., Marengo, E., Igoa, A., Streljevič, S.A., 2018. Neurocognitive heterogeneity in older adults with bipolar disorders. *Psychiatry Res.* 262, 510–512. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.035>.
- Martino, D.J., Streljevič, S.A., Manes, F., 2013a. Neurocognitive functioning in early-onset and late-onset older patients with euthymic bipolar disorder. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 28, 142–148. <https://doi.org/10.1002/gps.3801>.
- Martino, D.J., Streljevič, S.A., Marengo, E., Ibañez, A., Scápola, M., Igoa, A., 2014. Toward the identification of neurocognitive subtypes in euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 167, 118–124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.059>.
- Martino, D.J., Streljevič, S.A., Marengo, E., Igoa, A., Fassi, G., Teitelbaum, J., Caravotta, P., 2013b. Relationship between neurocognitive functioning and episode recurrences in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 147, 345–351. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.037>.
- Martino, D.J., Streljevič, S.A., Scápola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E.D., Perinot, L., 2008. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 109, 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.232>.
- Montejo, L., Torrent, C., Jiménez, E., Martínez-Arán, A., Blumberg, H., Burdick, K., Pejjun, C., Dols, A., Eyler, L., Forester, B., Gatchel, J., Gildengers, A., Kessing, L., Miskowiak, K., Olagunju, A., Patrick, R., Schouws, S., Radua, J., Bonnín, C., Vieta, E., 2021. *Cognition in Older Adults With Bipolar Disorder: An ISBD Task Force Systematic Review and Meta-Analysis Based On a Comprehensive Neuropsychological Assessment*. in revision. *Bipolar Disord.* Submitted for publication.
- Ramírez-Bermúdez, J., Marruffo-Melendez, O., Berlanga-Flores, C., Guadamuz, A., Atriano, C., Carrillo-Mezo, R., Alvarado, P., Favila, R., Taboada, J., Rios, C., Yoldi-Negrete, M., Ruiz-García, R., Tohen, M., 2021. White matter abnormalities in late onset first episode mania: a diffusion tensor imaging study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2021.03.007>.
- Ramos-Brieva, J.A., Cordero-Villafafila, A., 1988. A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J. Psychiatr. Res.* 22, 21–28.
- Reitan, R., 1958. Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. *Percept. Mot. Ski.* 8, 271–276.
- Rey, A., 1997. *Test De Copia de Una Figura Compleja*, ed. Manual Adaptación Española, Ediciones, Madrid.
- Rise, I.V., Haro, J.M., Gjervan, B., 2016. Clinical features, comorbidity, and cognitive impairment in elderly bipolar patients. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* <https://doi.org/10.2147/NDT.S100843>.
- Rizzo, L.B., Costa, L.G., Mansur, R.B., Swardfager, W., Belangero, S.I., Grassi-Oliveira, R., McIntyre, R.S., Bauer, M.E., Brietzke, E., 2014. The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: implications for clinical care and research. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 42, 157–169. <https://doi.org/10.1016/j.NEUBIOREV.2014.02.004>.

- Robinson, L.J., Thompson, J.M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A.H., Ferrier, I.N., Moore, P.B., 2006. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 93, 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.016>.
- Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 3, 5. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>.
- Russo, M., Van Rheenen, T.E., Shanahan, M., Mahon, K., Perez-Rodriguez, M.M., Cuesta-Diaz, A., Larsen, E., Malhotra, A.K., Burdick, K.E., 2017. Neurocognitive subtypes in patients with bipolar disorder and their unaffected siblings. *Psychol. Med.* 47, 2892–2905. <https://doi.org/10.1017/S003329171700143X>.
- Salagre, E., Arango, C., Artigas, F., Ayuso-Mateos, J.L., Bernardo, M., Castro-Fornieles, J., Bobes, J., Desco, M., Fañanás, L., González-Pinto, A., Haro, J.M., Leza, J.C., Mckenna, P.J., Meana, J.J., Menchón, J.M., Micó, J.A., Palomo, T., Pazos, Á., Pérez, V., Saiz-Ruiz, J., Sanjuán, J., Tabarés-Seisdedos, R., Crespo-Facorro, B., Casas, M., Vilella, E., Palao, D., Olivares, J.M., Rodríguez-Jimenez, R., Vieta, E., 2019. CIBERSAM: ten years of collaborative translational research in mental disorders. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* 12, 1–8. <https://doi.org/10.1016/J.RPSM.2018.10.001>.
- Salagre, E., Dodd, S., Aedo, A., Rosa, A., Amoretti, S., Pinzon, J., Reinares, M., Berk, M., Kapczinski, F.P., Vieta, E., Grande, I., 2018. Toward Precision Psychiatry in Bipolar Disorder: staging 2.0. *Front. Psychiatry* 9, 641.
- Samamé, C., Martino, D.J., Strejilevich, S.A., 2013. A quantitative review of neurocognition in euthymic late-life bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 15, 633–644. <https://doi.org/10.1111/bdi.12077>.
- Sánchez-Moreno, J., Bonnin, C.M., González-Pinto, A., Amann, B.L., Solé, B., Balanzá-Martínez, V., Arango, C., Jiménez, E., Tabarés-Seisdedos, R., García-Portilla, M.P., Ibáñez, A., Crespo, J.M., Ayuso-Mateos, J.L., Martínez-Aran, A., Torrent, C., Vieta, E., 2018. Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatr. Scand.* 138, 145–154. <https://doi.org/10.1111/acps.12894>.
- Schouws, S.N.T.M., Comijs, H.C., Stek, M.L., Dekker, J., Oostervink, F., Naarding, P., Van Der Velde, I., Beekman, A.T.F., 2009. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 17, 508–515. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31819e2d50>.
- Schouws, S.N.T.M., Stek, M.L., Comijs, H.C., Beekman, A.T.F., 2010. Risk factors for cognitive impairment in elderly bipolar patients. *J. Affect. Disord.* 125, 330–335. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.12.004>.
- 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. <https://doi.org/10.1111/acps.12871>.
- Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., del Mar Bonnin, C., Torres, I., Reinares, M., Priego, Á., Salamero, M., Colom, F., Varo, C., Vieta, E., Martínez-Aran, A., 2016. Cognitive variability in bipolar II disorder: WHO is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disord.* 18, 288–299. <https://doi.org/10.1111/bdi.12385>.
- Stern, Y., 2009. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47, 2015–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>.
- Switalska, J., 2013. [Cognitive functioning in depression and the course of bipolar affective disorder]. *Psychiatr. Pol.* 47, 239–253.
- Torrent, C., Del Mar Bonnin, C., Martínez-Arán, A., Valle, J., Amann, B.L., González-Pinto, A., Crespo, J.M., Ibáñez, Á., García-Portilla, M.P., Tabarés-Seisdedos, R., Arango, C., Colom, F., Solé, B., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Ayuso-Mateos, J.L., Anaya, C., Fernández, P., Landín-Romero, R., Alonso-Lana, S., Ortiz-Gil, J., Segura, B., Barbeito, S., Vega, P., Fernández, M., Ugarte, A., Subirà, M., Cerrillo, E., Custal, N., Menchón, J.M., Saiz-Ruiz, J., Rodao, J.M., Isella, S., Alegría, A., Al-Halabi, S., Bobes, J., Galván, G., Saiz, P.A., Balanzá-Martínez, V., Selva, G., Fuentes-Durá, I., Correa, P., Mayoral, M., Chiclana, G., Merchan-Naranjo, J., Rapado-Castro, M., Salamero, M., Vieta, E., 2013. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am. J. Psychiatry* 170, 852–859. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070971>.
- Torres, I.J., Boudreau, V.G., Yatham, L.N., 2007. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 116, 17–26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x>.
- Tsapekos, D., Strawbridge, R., Mantingh, T., Cella, M., Wykes, T., Young, A.H., 2020. Role of cognitive reserve in cognitive variability in euthymic individuals with bipolar disorder: cross-sectional cluster analysis. *BJPsych. Open* 6, e133. <https://doi.org/10.1192/bjo.2020.111>.
- Vasudev, A., Thomas, A., 2010. Bipolar disorder in the elderly: what's in a name? *Maturitas* 66, 231–235. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.02.013>.
- Wechsler, D., 1997. The Wechsler Adult Intelligence Scale - III (WAIS-III).
- Yatham, L.N., Torres, I.J., Malhi, G.S., Frangou, S., Glahn, D.C., Bearden, C.E., Burdick, K.E., Martínez-Arán, A., Dittmann, S., Goldberg, J.F., Ozerdem, A., Aydemir, O., Chengappa, K.N.R., 2010. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord.* 12, 351–363. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00830.x>.
- 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>.

ESTUDIO III

Montejo L, Solé B, Jiménez E, Borràs R, Clougher D, Reinares M, Portella M.J, Anabel Martinez-Aran A, Vieta E, Bonnín C.M, Torrent C. Aging in bipolar disorder: course of cognitive performance and clinical factors based on an adulthood-lifespan perspective (submitted)

Objetivo: el objetivo de este último estudio fue intentar caracterizar el rendimiento cognitivo en TB a lo largo del ciclo vital en función de los diferentes grupos de edad y compararlo con un grupo control.

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: la evolución del rendimiento cognitivo a lo largo del ciclo vital en el trastorno bipolar (TB) está poco estudiada. Este estudio transversal tiene como objetivo describir el curso del rendimiento cognitivo a través de diferentes grupos de edad.

Métodos: una muestra de 654 participantes fue reclutada para este estudio (TB=432 y controles sanos =222). Se analizaron tres subgrupos, divididos según el rango de edad (18 a 35, 36 a 49 y ≥ 50 años) y se administró una batería neuropsicológica completa que incluía seis dominios cognitivos. También se analizaron los datos demográficos, clínicos y de funcionamiento psicosocial. Se llevaron a cabo modelos lineales generalizados (GLM) con la edad, el grupo de diagnóstico y la edad \times grupo como efectos principales para examinar su potencial asociación con los dominios cognitivos. Posteriormente, se realizó un GLM en la muestra de TB para analizar las interacciones de las varias variables clínicas y la edad sobre cada dominio cognitivo.

Resultados: se encontraron efectos principales del grupo de diagnóstico y de la edad, por separado, en todos los dominios cognitivos. Se encontró un efecto de interacción significativa del grupo \times edad para el dominio de la atención ($p=0.02$) demostrando una peor evolución cognitiva a medida que avanza la edad en TB, mientras que este efecto no se observó en el grupo control. También se encontraron efectos significativos de interacción entre un mayor número de episodios maníacos y la edad avanzada en la atención y la memoria verbal. La edad avanzada también se asoció con una mayor duración de la enfermedad, un mayor número de episodios, mayor número de comorbilidades médicas y un peor funcionamiento psicosocial.

Conclusiones: estos resultados sugieren que la edad avanzada se asocia con un declive cognitivo selectivo en TB, específicamente en el dominio atencional. Estos resultados ponen de relieve la importancia de desarrollar intervenciones dirigidas a la disfunción cognitiva a lo largo de la vida adulta del TB.

Aging in bipolar disorder: course of cognitive performance and clinical factors based on an adulthood-lifespan perspective.

Laura Montejo¹, Brisa Solé¹, Esther Jiménez¹, Roger Borràs², Derek Clougher¹, María Reinares¹, Maria J. Portella^{2,3}, Anabel Martínez- Aran^{1*}, Eduard Vieta^{1*}, Caterina del Mar Bonnín^{1,3 a} and Carla Torrent^{1 a}.

¹Bipolar and Depressive Disorders Unit, Institute of Neuroscience, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM

³Psychiatry Department, Institut d'Investigació Biomèdica-Sant Pau (IIBSANT PAU), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Catalonia, Spain

*Corresponding authors:

Eduard Vieta and Anabel Martínez- Aran. Bipolar and Depressive Disorders Unit, Hospital Clinic, Institute of Neuroscience, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM.

C/ Villarroel, 170, 12-0, 08036 Barcelona (Spain). Tel.: +34 93 227 54 77; fax: +34 93 227 9228.

E-mail address: Eduard Vieta (evieta@clinic.cat) and Anabel Martínez-Arán (amartiar@clinic.cat).

^aDr. Caterina del Mar Bonnín and Dr. Carla Torrent should be considered joint senior authors.

ABSTRACT

Background

The evolution of cognitive performance throughout the lifespan in bipolar disorder (BD) is understudied. This cross-sectional study aims to describe the course of cognitive performance across age groups.

Methods

A sample of 654 participants was recruited for this study (BD=432 and healthy controls -HC=222). Three subgroups, divided according to age range (18 to 35, 36 to 49, and ≥ 50 years old) were analyzed after administering a comprehensive neuropsychological battery including six cognitive domains. Demographic, clinical, and psychosocial functioning data were also analyzed. Generalized linear models (GLM) with age, diagnostic group, and age \times group as main effects were carried out to examine their potential association on cognitive domains. Subsequently, a GLM in the BD sample was conducted to analyze interactions of several clinical variables by age on each cognitive domain.

Results

Main effects of diagnostic group and age were found in all cognitive domains. Significant group \times age effect interaction was found for attention domain ($p=0.02$) demonstrating a worse cognitive evolution across age in BD, driven by older age, but not in HC. Significant interaction effects of higher number of manic episodes and older age were also found in attention and verbal memory. Older age was also associated with a longer duration of illness, higher number of episodes, more somatic comorbidities, and poorer psychosocial functioning.

Conclusions

These results suggest that older age was associated with a selective cognitive decline in BD in the attentional domain. These findings highlight the importance of developing interventions targeting cognitive dysfunction throughout the BD adulthood lifespan.

INTRODUCTION

Cognitive impairment in bipolar disorder (BD) is recognized as a core feature. Several deficits across a large spectrum of cognitive domains such as verbal memory, executive functions, attention, and processing speed have been detected even during euthymia (Robinson et al., 2006; Torres et al., 2007). These impairments negatively impact on psychosocial functioning, well-being and quality of life, contributing to disability (Bonnín et al., 2010; Sanchez-Moreno et al., 2018).

Nevertheless, while the neuropsychological performance is well described across different age groups, the course of cognitive performance across lifespan, from earlier to later stages of the disease, is relatively understudied and it remains unclear whether a cognitive decline exists as the disease course progresses. To date, the results from research on neuroprogression and neurodevelopmental processes are inconclusive. Evidence supports that cognitive performance remains stable throughout the longitudinal course of the disease (Bora and Özerdem, 2017; Samamé et al., 2021, 2014) but, on the contrary, a steeper cognitive decline has been detected with advancing age (Gualtieri and Johnson, 2008; Seelye et al., 2019), displaying deficits which deviate from the aging trajectory as would be expected in normal aging. In this regard, definitive conclusions have still not been reached as research investigates whether it is the role of neurodevelopmental factors which affect cognitive performance in BD or if it is the disease itself which affects cognitive performance, thus producing premature brain aging and favoring neuroprogression mechanisms (Cardoso et al., 2015; Kapczinski et al., 2017). Moreover, longitudinal changes in some brain structures have been identified suggesting accelerated aging processes (Abé et al., 2021), even present at early stages after illness onset (Shahab et al., 2019).

Understanding the cognitive performance across the lifespan is of clinical relevance to advance in the knowledge about BD's evolution and course. For example, cognitive deficits have been found in early stages of inpatients experiencing their first episode of BD. A meta-analysis (Lee et al., 2014) carried out in first-episode BD samples detected large and medium effect sizes in several cognitive domains such as attention, processing speed, working memory, cognitive flexibility, memory and verbal fluency when compared to a healthy control (HC) group. Furthermore, studies conducted in populations with a genetic high risk for developing BD, that is, offspring of patients with BD or schizophrenia, also displayed cognitive deficits in some cognitive domains (Bora et al., 2014), especially in processing speed and visual memory (de la Serna et al., 2017; De la Serna et al., 2016). These findings suggest that cognitive deficits are present in prodromal and early phases of the disease supporting the idea that neurodevelopmental processes underpin cognitive function. Likewise, cognition studies focusing on Older Adults with Bipolar Disorder (OABD) are consistent with findings in younger populations indicating that cognitive deficits also persist at older ages with an early onset. Recent meta-analyses have identified a worse performance in verbal memory, executive functions, attention, and processing speed in OABD when compared to HC (Montejo et al., 2022b; Samamé et al., 2013).

Longitudinal studies have provided further insight into the cognitive decline over time in patients with BD. A recent meta-analysis (Szmulewicz et al., 2019) analyzing longitudinal cognitive performance between OABD with an early onset and a young BD recent onset samples found a stable cognitive pattern with similar trajectories in both groups without a clear greater cognitive decline in the OABD at follow-up. Similarly, a meta-analysis including longitudinal studies revealed that the cognitive performance of patients with BD remained stable across 14 cognitive domains after a mean follow-up period of almost five years (Samamé et al., 2014). When cognitive performance is analyzed in terms of global cognition over a long-term follow-up period of a mean of six years, studies found a stable cognitive trajectory across time (Martino et al., 2018). This finding was also replicated even in recently diagnosed BD patients over three years of follow-up (Torres et al., 2020). Conversely, a 9-year longitudinal study comparing the neuropsychological performance of patients with BD vs HC found a stable neurocognitive performance in all cognitive domains, except for a worsening in executive functions which seemed to be related to longer illness duration and also to subsyndromal depressive symptoms (Torrent et al., 2012). However, in a recent 6.5-year retrospective study exploring heterogeneity in BD type I (BD-I), increased cognitive decline was detected from the age of 42 in the cognitive impairment group, and a significant association with density of episodes with psychotic symptoms was identified (Chen et al., 2021). When studies are conducted specifically in OABD, results remain inconclusive. While some longitudinal reports did not detect a significant cognitive decline compared to age-matched healthy controls (Delaloye et al., 2011; Schouws et al., 2016), another study identified a steeper cognitive decline at 3 year follow-up (Gildengers et al., 2009). Moreover, higher risk of developing dementia has also been identified (Diniz et al., 2017; Velosa et al., 2020).

Older age has also been identified as an important variable associated with greater cognitive impairment in BD. One study conducted in BD-I patients including participants from 18 to 85 years old, revealed that the interaction of older age and diagnosis was associated with poorer cognitive performance in one measure of processing speed (Trail Making Test-A (TMT-A)) while this effect was not found among HC (Lewandowski et al., 2014).

In summary, research has found supporting evidence for a stable cognitive pattern over time and, in some cases, a worse performance in specific cognitive functions. Although these studies are important for characterizing the evolution of the cognitive profile, certain limitations must be addressed. In terms of methodological limitations, the follow-up studies were conducted over short periods (one to three years) which make it difficult to characterize the cognitive performance and its evolution throughout the adulthood lifespan. Moreover, OABD patients are frequently omitted in many studies, thus excluding a population in which the risk of suffering cognitive decline or dementia is increased, which may lead to sampling bias when generalizing the findings and conclusions of the results.

In the present study, we aim to examine age differences in neurocognition in a large sample of BD compared to HC. This is an attempt to characterize the course of cognitive performance throughout different adult age groups in several cognitive domains in a sample of BD and age-matched HC using cross-sectional data. Secondly, in the BD sample, we aim to identify clinical variables that, associated with age, may be related to cognitive functioning.

METHODS

Participants

A large sample (n=654) collected from a pool of participants was recruited in the Bipolar and Depressive Disorders Unit of the Hospital Clinic of Barcelona. Inclusion criteria were as follows: 1) aged ≥ 18 ; 2) meeting diagnosis criteria for BD type I and II according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition (DSM-IV-TR); 3) being euthymic or in partial remission at the moment of the assessment defined as a score ≤ 14 in the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Ramos-Brieva and Cordero-Villafafila, 1988) and a score ≤ 10 in the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978). We excluded the following patients: 1) Presence of any comorbid psychiatric condition; 2) diagnosis of substance abuse disorder in the past 12 months; 3) has been treated with electroconvulsive therapy within the past 6 months; and 4) having any Central Nervous System condition, different from psychiatric diagnosis, hampering neuropsychological performance.

A group of HC was also included from a pool of volunteers recruited using non-probabilistic sample methods (via advertisements, snow-ball technique, convenience sampling, and voluntary sampling). For the present study we included the following criteria: 1) aged ≥ 18 ; and 2) absence of any psychiatric diagnosis. Exclusion criteria were: 1) the presence of any Central Nervous System illnesses that could interfere with the neuropsychological performance; 2) first-degree relatives with a diagnosis of bipolar disorder, schizophrenia or other psychotic disorders.

Both geriatric patients and HC with a diagnosis of dementia following the DSM-IV-TR criteria were excluded as well as those having a Mini Mental Status Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) score < 24 . Individuals with an estimated intelligence quotient ≤ 85 were not included in the present analysis.

All procedures were conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice and were approved by the Hospital Clinic Ethics and Research Board.

Data collection

Demographic, clinical and psychosocial functioning assessment

Several demographic and clinical variables were collected: age, sex, number of years of education, occupational status, bipolar type, total number of episodes, number of each type of episode (manic, hypomanic, depressive, and mixed episodes), specifiers (catatonia, rapid cycling, seasonal pattern, atypical symptoms, and melancholic symptoms), age at onset, type of onset (early onset (diagnosis of BD before the age of 50) vs late onset), number of psychiatric admissions, years of illness duration, history of suicide attempts, lifetime history of psychotic symptoms, somatic and psychiatric comorbidities, family history of affective and psychiatric disorders, and current pharmacological treatment. A clinical interview based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR (SCID) (First et al., 1997) was administered to all participants to determine the presence of any psychiatric diagnosis.

The presence of depressive and hypo/manic symptoms were assessed by total scores of the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1960; Ramos-Brieva and Cordero-Villafafila, 1988) and the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Colom et al., 2002; Young et al., 1978), respectively. Psychosocial functioning was measured by the total score of the Functioning Assessment Short Test (FAST) (Rosa et al., 2007).

Neuropsychological assessment

A comprehensive neuropsychological assessment following the recommendations of the International Society of Bipolar Disorder for cognitive assessment in bipolar disorder (Yatham et al., 2010) was administered examining the following cognitive domains:

- Estimated intelligence quotient (IQ): the Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) (Wechsler, 1997) and WAIS-IV (Wechsler, 2008)
- Attention: Continuous Performance Test-II (CPT-II) version 5 (Conners and Staff, 2000) and the Trail Making Test-part A (TMT-A) (Reitan, 1958).
- Processing speed index: composed by the Digit-Symbol coding and the Symbol Search subtests of WAIS-III (Wechsler, 1997) and WAIS-IV (Wechsler, 2008).
- Working memory: including Arithmetic, Digits and Letter-Number Sequencing subtests of the WAIS-III (Wechsler, 1997).
- Verbal learning and verbal memory: California Verbal Learning Test (CVLT) (Delis et al., 1988) and the word list subtest of the Wechsler Memory Scale III (WMS-III) (Wechsler, 1997).
- Visual memory: Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) (Rey, 1997).
- Executive functions: Wisconsin Card Sorting Test (WCST) computerized version (Heaton, 1993), Stroop Color-Word Interference Test (SCWT) (Golden, 1978), Trail Making Test-part B (TMT-B) (Reitan, 1958), phonemic verbal fluency (FAS) and semantic verbal fluency (animal naming) components of the Control Oral Word Association test (COWAT) (Benton and Hamsher, 1978).

Statistical Analysis

Main analysis

The sample was divided into the following three subgroups according to age: The youngest group (between 18 and 35 years old), a middle-age group (between 36 and 49 years old), and a group of older adults (≥ 50 years old). Since there is no official consensus for the age ranges for the young adult groups, the division of the age groups was established in an attempt to ensure an equitable distribution between the number of years in each group and make them more balanced for comparisons. For the older age group, we followed the recommendation of the OABD Task Force which consider older adults over the age of 50 (Sajatovic et al., 2015).

First, a Generalized Linear Model (GLM) establishing age and group condition (HC and BD patients) as the main factors was carried out to examine potential main effects between groups and age as well as their interaction with demographic, clinical, and cognitive variables. Secondly, a GLM analysis including patient's data only was carried out to analyze interaction main effects between several clinical variables by age group on each cognitive domain. GLM were chosen to explore interactions between factors and to build relationships with the dependent variable. For all models, we check the linear assumptions with residual plots.

The analyses of cognitive domains were adjusted by sex, years of education, and estimated IQ as they resulted significant in the main analysis. In addition, the differences between age groups in the BD sample concerning the demographic and clinical variables were analyzed using a one-way ANOVA test for continuous variables and X^2 test (or Fisher's exact test) for the categorical ones. For any significant interactions, post-hoc Bonferroni pairwise comparisons were applied. All analyses were performed using the IBM Statistical Package for Social Sciences version 22 (SPSS) and R 4.0.5 software. Statistical difference was set at p-value <0.05 .

Neuropsychological variables

The raw scores of each test were transformed to standardized scores (z-scores) establishing the HC as reference group. For the neuropsychological analysis composites scores were created, based on z-scores, for each cognitive domain including the following variables:

- Attention: the TMT-A total time, and the d' detectability, commission errors, omission errors, and total reaction time variables of CPT-II.
- Processing speed: Symbol Search and Digit Symbol Coding of WAIS-III and WAIS-IV.
- Working memory: Arithmetic, backward digits and letter-number sequence total scores of WAIS-III.
- Verbal Memory: List A total recall, short-delay free recall, short-delay cued recall, long-delay free recall, long-delay cued recall from CVLT test. The total recall, the immediate recall, and the delayed recall of the word list WMS-III
- Visual memory: the total score of the immediate recall of ROCF test.
- Executive functions: total number of categories and total number of perseverative errors measures of WCST; total score of ROCF copy, interference value of SCWT, FAS and Animal naming (COWAT) total scores, and TMT-B total time.

Provided that a 4.58% (N=30/654) of subjects of the younger group (18 to 35 years) were assessed using the word list of WMS-III instead of CVLT-II, we imputed the values calculating the regression value from the application of both tests to the same subjects. Similarly, as two versions of the processing speed task were administered, we first standardized z-scores and then the values were imputed to the same cognitive composite. The z-scores on measures of CPT-II, WCST perseverative errors and TMT A and B were reversed before forming the corresponding composite scores since higher scores indicate poorer performance.

RESULTS

Demographic and clinical characteristics between BD and HC by age

A total of 654 participants between 18 and 81 years old were included, 432 subjects were patients with bipolar disorder (age range 18-35: n= 105, mean age= 28.74 (5); 36-49: n=160, mean=42.94 (3.99); and age \geq 50: n=167; mean age=56.99 (5.92)) and 222 composed the healthy control group (age range 18-35: n= 107, mean age= 27.27 (4.82); 36-49: n=37, mean age= 41.06 (4.16); and \geq 50 years old: n=78, mean age= 60.67 (6.73)).

Table 1 describes the differences in demographic and clinical variables of BD and HC groups. As shown, significant effects of age were found in employment status ($b=36.5$; $p<0.001$), estimated intelligence quotient ($b=14.92$; $p<0.001$), somatic comorbidities ($b=75.92$; $p<0.001$) as well as in the FAST ($b=22.91$; $p<0.001$) and the HDRS-17 ($b=13.37$; $p<0.001$) total scores. Significant differences between group condition were detected in many variables such as in years of education ($b=4.34$; $p=0.04$), employment status ($b=7.17$; $p<0.001$), estimated IQ ($b=4.09$; $p=0.04$), and in YMRS ($b=41.09$; $p<0.001$), HDRS-17 ($b=68.32$; $p<0.001$) and FAST ($b=290.73$; $p<0.001$) total scores. The BD group reflected higher depressive and hypomanic subsyndromal symptoms and poor psychosocial functioning than the HC group. Finally, there was a significant group by age interaction for years of education ($b= 6.24$; $p= 0.002$), employment status ($b=12.88$; $p<0.001$), YMRS ($b=3.58$; $p=0.02$), HDRS-17 ($b=2.69$; $p=0.07$), and FAST ($b=4.62$; $p=0.01$) total scores. These interactions were driven by being older

in the BD group which exhibited worse results in these variables, as well as higher rates of not-working status.

Clinical variables in BD by age groups

Table 2 displays the differences regarding demographic and clinical variables between the three BD patients' age's groups. When considering only BD patients' data, no differences were found in terms of years of education and sex. Regarding occupational status, unemployment was higher in the oldest group when compared to the other two groups. Estimated IQ was also different across groups ($p < 0.001$), where the youngest group exhibited lower intelligence quotient compared to both older groups. Several significant differences were detected regarding clinical variables. BD type I diagnosis was less frequent in the young group ($p < 0.001$). Age at onset ($p < 0.001$) and, consequently, illness duration ($p < 0.001$) differed across groups. While the young groups have an earliest mean age of onset, the oldest group, as expected, exhibited a higher duration of illness. The oldest group also had a higher number of episodes ($p < 0.001$) when compared to both younger groups. However, when analyzing the type of episodes, we found that only hypomanic and depressive episodes produced these differences where the older age group experienced a greater number of both episodes compared to young and middle-aged groups. Similarly, the oldest group also reached higher scores of HDRS but only when compared with the youngest ones. Despite the trend found in the number of suicide attempts ($p = 0.05$), when the presence of lifetime suicide attempts was analyzed in a dichotomous way, we detected that the middle age group had higher rates of lifetime suicidal attempts when compared with both, the youngest ($p = 0.02$) and oldest group ($p < 0.001$). No differences were found in other specifiers of the disease.

In terms of somatic comorbidities, the oldest group exhibited higher number of medical comorbidities. Current pharmacological treatment also showed differences, in which the prescription of benzodiazepines seems to be less frequent in younger population compared to the other two age's groups, while post-hoc comparison did not detect differences between middle and the oldest group.

Finally, regarding psychosocial functioning, the total FAST score was found to be different across all groups. Bonferroni post-comparisons showed highest psychosocial impairment in the oldest group but only when compared to the youngest group ($p < 0.001$). When FAST components were analyzed, differences in occupational, cognitive, and leisure domains were detected. Pairwise comparisons showed better functioning in occupation and cognition in the youngest group when compared to middle and the oldest age groups while no differences were found between the middle and the oldest group. The leisure domain displayed differences between the middle-age and the oldest group, with more difficulties in the latter.

Neurocognitive performance across the lifespan

The GLM exploring cognitive function between groups revealed a significant main effect of group across the six cognitive domains was detected. The BD group exhibited a poorer performance than the HC group in attention ($F = 55.26$; $p < 0.001$), verbal memory ($F = 22.47$; $p < 0.001$), visual memory ($F = 33.62$; $p < 0.001$), executive functions ($F = 29.90$; $p < 0.001$), processing speed ($F = 107.63$; $p < 0.001$), and working memory ($F = 34.09$; $p < 0.001$). Also, a main effect of age across all groups was observed in all cognitive domains: attention ($F = 37.65$;

$p < 0.001$), verbal memory ($F = 42.13$; $p < 0.001$), visual memory ($F = 40.38$; $p < 0.001$), executive functions ($F = 9.46$; $p < 0.001$), processing speed ($F = 87.28$; $p < 0.001$), and working memory ($F = 40.75$; $p < 0.001$), being the older the range presenting the poorest performance. As expected, the older age group (≥ 50 years) displayed lower than average scores in all cognitive domains. The GLM exploring cognitive decline across lifespan, based on age, revealed a significant main effects of group by age interactions in attention domain ($F = 4.01$; $p = 0.02$), driven by a poor performance as the age advanced in the BD group. Despite a significant effect of age by group interactions was also found in working memory domain ($F = 4.57$; $p = 0.01$), in pair wise comparisons we observed significant differences between HC and BD aged less than 35 ($F = 5.50$; $p < 0.001$) as well as between HC and BD aged between 36 and 49 years old ($F = 3.15$; $p < 0.02$) while no differences were found between the older groups ($F = 1.68$, $p = 0.54$), suggesting no worst performance with increasing age.

No significant group by age interactions were found in verbal memory ($F = 0.33$; $p = 0.72$), visual memory ($F = 0.68$; $p = 0.51$), executive functions ($F = 0.01$; $p = 0.98$) and processing speed ($F = 0.70$; $p = 0.50$). **Table 3** shows the adjusted mean of each group (BD and HC) and age's group for the cognitive composites as well as the statistic value. **Figure 1** draws the main effects of group by age.

Secondly, including only BD sample, after adjusting for years of education, sex and IQ, main effect interactions of several clinical factors and age were calculated to measure the association with neurocognitive function. **Table 4** shows those interactions effects. Significant main effect interactions of number of manic episodes for age were detected in attention ($F = 3.28$; $p = 0.04$; $b = -0.10$) and verbal memory ($F = 3.21$; $p = 0.04$; $b = -0.06$). This indicates that BD patients over 50 years with a greater number of manic episodes displayed poorer cognitive performance in those cognitive domains. No differences regarding the remaining clinical variables were observed on any cognitive domain.

DISCUSSION

The present work describes the neuropsychological performance throughout the adulthood lifespan, established by age groups, in a large sample of patients with bipolar disorder compared to healthy controls based on cross-sectional data. We examined the effects of age on several cognitive domains as an approach to describe the characteristics of cognitive performance in BD across lifespan. This large sample, ranged from 18 to 81 years, provides an opportunity to study the associations between cognitive performance and age, covering six cognitive domains, and also its relationship with specific illness factors, throughout the BD adulthood lifespan based on age groups. In this sense, we believe that our present work adds an accurate analysis in terms of a relatively large sample, factors associated with age and a comprehensive neuropsychological assessment. Summarizing, when compared to HC, OABD exhibited lower psychosocial functioning and higher subsyndromic symptoms, while this effect was not found in younger BD groups. Within BD group, we also found differences in several clinical variables by age groups, such as duration of illness, number of episodes, lifetime presence of psychotic symptoms and medical comorbidities, indicating that the oldest group had higher burden of the disease. In addition, BD sample performed worse in all cognitive domains compared to HC, and also an effect of age was observed in cognitive function driven by poor performance in the oldest group. Importantly, we also found that older age and BD

was associated with lower performance in attention domain, while this effect was not found in HC group. This effect was not observed in other cognitive domains.

The main finding was the presence of a significant group by age interaction effect in the attention domain. In this domain, we observed a significant different evolution between the two group conditions driven by worse cognitive performance with increasing age in patients with BD. This finding suggests that there is a steeper cognitive decline with age in the BD group in the attention domain, whereas this effect is not observed in the HC group. Therefore, we postulate that this decline on attentional domain is not only due to age, but also to the burden of disease, suggesting a potential underpinning neuroprogressive process (Passos et al., 2016). In contrast, we found no evidence of age related cognitive decline in the remaining cognitive domains such as processing speed, verbal memory, visual memory, and executive functions. Regarding the working memory domain, we observed an opposite effect in which the age by group interaction revealed a convergent direction. This could be explained by the significant high performance observed among young and middle HC groups compared to BD. Therefore, it is expected that the decline in working memory at advanced ages would be greater in this HC group.

The cognitive profile across the adulthood lifespan described in the present work provides evidence of the existence of a selective cognitive impairment instead of a generalized cognitive impairment. To date, the results of several cross-sectional and longitudinal studies focused on analyzing the evolution of cognitive function are frequently addressed by overall neuropsychological performance using a dichotomous approach, that is, cognitive impairment vs no cognitive impairment. In contrast, the present work provides a detailed approach of the cognitive profile across adult lifespan by analyzing the six cognitive domains that are typically studied in BD (Burdick et al., 2019). The results of this study suggest that some cognitive domains, especially attention, are likely to have a worse outcome driven by the age and disease burden. This finding underlines the importance of considering the attention domain as a special target for assessment and intervention to prevent cognitive decline by setting early cognitive interventions.

Cognitive decline is already known to be part of a "normal aging" process, but it is not still clear whether specific factors related to BD induce an accelerating effect of aging and, thus, triggering a more pronounced cognitive decline (Buoli et al., 2017). Our results differ from some previous findings in which a steeper cognitive decline with age in BD patients was not observed both in longitudinal data (Bora and Özdemir, 2017; Knorr et al., 2021; Samamé et al., 2021) and cross-sectional designs comparing the late stages of the disease with recent onsets (Szmulewicz et al., 2019). Conversely, our main finding is partially consistent with a previous report which analyzed neuropsychological performance in BD I considering age as the main factor. In this work it was found a worse evolution in the BD group compared with HC group in the processing speed domain (Lewandowski et al., 2014). Similarly, a steeper cognitive decline has also been found in cognitive flexibility in OABD compared to HC group, indicating poor evolution on this measure of executive function as the age progresses in BD group (Seelye et al., 2019). In addition, although we did not find a worse evolution in most cognitive domains since any interaction effects were detected, with the exception of attention capacity, it is worth noting that the BD group exhibited a lower cognitive performance than HC in all cognitive domains yielded by the significant main effects of group. Likewise, we also found a significant main effect of age displayed in all cognitive domains.

Nevertheless, cognitive performance should also be framed in terms of cognitive heterogeneity (Burdick and Millett, 2021). Different subgroups have been detected demonstrating heterogeneity in the cognitive profiles in BD with substantial effect on functioning (Millett and Burdick, 2021). This heterogeneity has been explored separately in different age groups: middle age (Burdick et al., 2014), early stages of the disease (Amoretti et al., 2021) and also, in older age (Montejo et al., 2022a), therefore, it is assumed to be present across the lifespan. In fact, this heterogeneity has also been seen in the longitudinal trajectory of cognitive performance, which underlines the need to implement intervention strategies detecting inflection points ranging from early stages to longer chronicity (Miskowiak and Lewandowski, 2020). Since the present study is based on the cognitive mean scores of the pooled sample, we may have disregarded certain data useful for our understanding of this heterogeneity, and a certain percentage of more impaired patients escape from a detailed analysis. Thus, taking into consideration the heterogeneity of cognitive performance, different cognitive trajectories and evolution may be expected.

When solely focusing on the BD group, the relationship among age and clinical variables with cognitive outcomes detected a significant effect interaction of number of manic episodes by age in attention and verbal memory, while interactions of other clinical factors were not found in any cognitive domain. As our results showed, a higher number of manic episodes together with older age may induce greater cognitive difficulties in attention and verbal memory, thus, patients with older age and higher number of manic episodes could be at risk to present worse cognitive evolution in those cognitive domains. This is probably due to greater neurotoxicity effect produced by manic episodes, which may have a long-term negative impact on the evolution of cognitive function (López-Jaramillo et al., 2010). Manic episodes have been associated with poorer cognitive function in different cognitive domains. A study observed that patients with a predominant manic polarity showed greater cognitive impairment, especially in attention and verbal memory when compared to depressive predominant polarity patients (Belizario et al., 2017). A meta-analysis also found a worse evolution of cognitive performance, especially in verbal memory, associated with a greater number of manic episodes, greater length of illness and higher number of psychiatric admissions (Robinson and Ferrier, 2006). In another study, although evidence of a worse evolution in cognitive function was not found, the authors demonstrated higher number of manic episodes had a negative impact on working memory and visual memory at five years follow-up (Sánchez-Morla et al., 2019). These results about the negative impact of number of manic episodes on some cognitive domains, highlights the importance of interventions aimed at relapse prevention.

It is also postulated that several pathophysiological mechanisms involved in BD disease manifestations could contribute to an accelerated aging (Rizzo et al., 2014) producing a premature cognitive dysfunction unexpected for the age of the subject. Some longitudinal structural brain changes have been also observed in BD, specifically a faster ventricular enlargement and abnormal frontocortical thinning which was significantly association with manic episodes (Abé et al., 2021), results that comport with our finding regarding the role of manic episodes as a jeopardizing factor of cognitive decline. All this data highlights the need for early identification of BD and the introduction of adjunctive psychological interventions that have shown to prevent relapses (Reinares et al., 2014)

The secondary analysis carried out exclusively with BD data regarding clinical factors by age groups also yielded relevant information. We observed significant differences in several clinical variables between age groups. As expected, the older group had a higher duration of illness, given that the onset of the disease frequently occurs at younger age. The finding that higher age of onset of the disease was found in the oldest group could be explained by the fact that a small proportion of patients in this group had presented a late-onset (after the age of 50) which would increase the mean age of onset disease debut. Consequently, and associated with longer illness duration, it is to be expected that the oldest group have experienced a greater number of episodes throughout their lifespan compared to both younger groups. An attenuation of affective symptoms as advancing age has been postulated, where the data indicates lower levels of depressive symptoms (Sajatovic et al., 2021); our findings are in the opposite line to this literature, since we observed a greater presence of subsyndromic depressive symptoms in the OABD group. We should point out that our criteria contemplated the inclusion of patients with subsyndromic symptomatology that may be increasing this value. Higher lifetime suicidal attempts were detected in the middle age group even though they did not report a higher number of depressive episodes or longer duration of illness. However, this result that must be interpreted with caution, since we did not collect the age of the first suicide attempt, representing just previous attempts, so that the attempt could have occurred at a younger age. Risk factors frequently associated with suicidal behaviors have been postulated, such as younger age (< 35 years old) and older age (>75), younger age of illness onset, psychiatric comorbidities (Beyer and Weisler, 2016; Latalova et al., 2014; Miller and Black, 2020), and a diagnosis of BD I and higher number of repeated severe depressive episodes (Tondo et al., 2021, 2003). Fewer rates of suicidal behavior could have been produced in the younger cohort since that group has not yet experienced the long-term burden of the disease associated with specific illness factors (lower duration of illness and fewer episodes). OABD has been referred to as a survival cohort (Dols and Beekman, 2020), displaying greater resilience against disease and developing more protective factors to cope with the disease, therefore, lower rates of suicidal behavior throughout their lifespan are expected. Higher subsyndromic symptoms had been observed in the oldest group. Additionally, the OABD group exhibited a greater number of medical comorbidities than middle and young groups. Across the existing literature OABD patients exhibit a greater number of comorbid illnesses compared to control groups including metabolic syndrome, hypertension, diabetes mellitus, and cardiovascular disease among others (Almeida et al., 2022; Dols and Beekman, 2020). Significant differences were observed regarding medication, as the younger group had the lowest prescription of benzodiazepines compared with the older groups. The negative relationship between benzodiazepines consumption and cognitive performance, especially at older ages must be considered and should be essential for clinicians to weigh up the prescription of benzodiazepines at advanced ages (Beunders et al., 2021). Long-term medication side effects and bad lifestyle habits may contribute to medical complications (Sajatovic et al., 2013), and while the effect of age may play an important role, it is also postulated that BD has a negative impact across the lifespan producing a premature death (Sajatovic et al., 2015). On another note, we also found poor psychosocial functioning as the patient's age increases, especially in occupational, cognitive and leisure areas of the FAST scale. Thus, disease burden, medical comorbidities, subsyndromic depressive symptoms, and

cognitive deficits, among other clinical factors accumulated in later life, produce a negative impact on functioning across the lifespan (Sajatovic et al., 2021; Sheffield et al., 2018).

The results of the present study should be considered in the presence of some **limitations**. The cross-sectional data analysis prevents us from making solid conclusions about the longitudinal course of cognitive performance in BD (Vieta and Angst, 2021). Moreover, regarding age ranges of groups, despite there is a consensus to consider older adults (Sajatovic et al., 2015), on the contrary, there is not a well-established criteria for considering young or middle-aged people, so the determination of these groups according to age could limit the results and conclusions. Although we controlled the analysis by potential confounders, both, depressive and hypomanic subsyndromal symptoms were not controlled in this study and could have been associated with cognitive impairment (Carvalho et al., 2020). Although type of medication data was collected, in absence of the type of prescription and dosage, the potential effects of medication in neurocognitive performance were not controlled. The sample sizes within groups were not rigorously balanced, as seen by the large differences in sample sizes, especially in the middle age groups (less number of HC), limiting the interpretation of the results. Finally, some factors frequently associated with cognitive performance have not been explored, for example social and emotional cognition and cognitive reserve using objective instruments (Amoretti and Ramos-Quiroga, 2021; Varo et al., 2021), so that, it should be addressed in future studies.

To conclude, our main findings provide evidence of a steeper cognitive decline in attention capacity in advanced age in patients with BD compared to age-matched HC while the other cognitive domains remain stable regardless of age. Thus, a selective cognitive decline throughout adult lifespan, mainly affecting attentional domain, has been detected rather than a global cognitive deterioration. The impact of BD and age-associated attentional decline should be established as a special target in the designing of early interventions and the performance in this cognitive domain may be considered as a warning sign of possible cognitive and functional deterioration. Furthermore, a higher number of manic episodes throughout the lifespan may enhance an accelerated cognitive decline in verbal memory and attention domains. Finally, older age was associated with several clinical factors that contribute to disease burden such as longer duration of illness, higher number of episodes and medical comorbidities as well as poor psychosocial functioning. Longitudinal studies should investigate if this fact is primarily explained by age or the burden of the disease. This population may be negatively impacted in their functioning by a combination of age-related factors and the cumulative illness factors throughout the lifespan. Also, the role of the negative association of cognitive impairment on psychosocial functioning may become more relevant with advancing age. Therefore, our results highlight the importance of relapse prevention and the design of interventions targeting cognitive dysfunction in order to prevent a potential cognitive and functional decline and, importantly, to consider age as a crucial factor in dealing with BD patients.

REFERENCES

Abé, C., Ching, C.R.K., Liberg, B., Lebedev, A. V., Agartz, I., Akudjedu, T.N., Alda, M., Alnæs, D., Alonso-Lana, S., Benedetti, F., Berk, M., Bøen, E., Bonnin, C. del M., Breuer, F., Brosch, K., Brouwer, R.M., Canales-Rodríguez, E.J., Cannon, D.M., Chye, Y., Dahl, A., Dandash, O., Dannlowski, U., Dohm, K., Elvsåshagen, T., Fisch, L., Fullerton, J.M., Goikolea, J.M., Grotegerd, D., Haatveit, B., Hahn, T., Hajek, T., Heindel, W., Ingvar, M., Sim, K., Kircher, T.T.J., Lenroot, R.K., Malt, U.F., McDonald, C.,

- McWhinney, S.R., Melle, I., Meller, T., Melloni, E.M.T., Mitchell, P.B., Nabulsi, L., Nenadić, I., Opel, N., Overs, B.J., Panicelli, F., Pfarr, J.K., Poletti, S., Pomarol-Clotet, E., Radua, J., Repple, J., Ringwald, K.G., Roberts, G., Rodriguez-Cano, E., Salvador, R., Sarink, K., Sarró, S., Schmitt, S., Stein, F., Suo, C., Thomopoulos, S.I., Tronchin, G., Vieta, E., Westlye, L.T., White, A.G., Yatham, L.N., Zak, N., Thompson, P.M., Andreassen, O.A., Landén, M., 2021. Longitudinal Structural Brain Changes in Bipolar Disorder: A Multicenter Neuroimaging Study of 1232 Individuals by the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Biol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.09.008>
- Almeida, O.P., Dols, A., Blanken, M.A.J.T., Rej, S., Blumberg, H.P., Villa, L., Forester, B.P., Forlenza, O. V., Gildengers, A., Vieta, E., Jimenez, E., Mulsant, B., Schouws, S., Tsai, S., Korten, N.C.M., Sutherland, A., Briggs, F.B.S., Flicker, L., Eyler, L.T., Sajatovic, M., 2022. Physical Health Burden Among Older Men and Women With Bipolar Disorder: Results From the Gage-Bd Collaboration. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2021.12.006>
- Amoretti, S., Rabelo-da-Ponte, F.D., Rosa, A.R., Mezquida, G., Sánchez-Torres, A.M., Fraguas, D., Cabrera, B., Lobo, A., González-Pinto, A., Pina-Camacho, L., Corripio, I., Vieta, E., Torrent, C., de la Serna, E., Bergé, D., Bioque, M., Garriga, M., Serra, M., Cuesta, M.J., Bernardo, M., PEPs Group, 2021. Cognitive clusters in first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 237, 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.08.021>
- Amoretti, S., Ramos-Quiroga, J.A., 2021. Cognitive reserve in mental disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.04.011>
- Belizario, G.O., Gigante, A.D., de Almeida Rocca, C.C., Lafer, B., 2017. Cognitive impairments and predominant polarity in bipolar disorder: a cross-sectional study. *Int. J. bipolar Disord.* 5, 15. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0085-5>
- Benton, A., Hamsher, K., 1978. *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City: University of Iowa.
- Beunders, A.J.M., Kemp, T., Korten, N.C.M., Oudega, M.L., Beekman, A.T.F., Kupka, R.W., Stek, M.L., Schouws, S.N.T.M., Dols, A., 2021. Cognitive performance in older-age bipolar disorder: Investigating psychiatric characteristics, cardiovascular burden and psychotropic medication. *Acta Psychiatr. Scand.* <https://doi.org/10.1111/acps.13342>
- Beyer, J.L., Weisler, R.H., 2016. Suicide Behaviors in Bipolar Disorder: A Review and Update for the Clinician. *Psychiatr. Clin. North Am.* 39, 111–23. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.09.002>
- Bonnín, C.M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., 2010. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J. Affect. Disord.* 121, 156–60. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.014>
- Bora, E., Lin, A., Wood, S.J., Yung, A.R., McGorry, P.D., Pantelis, C., 2014. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 130, 1–15. <https://doi.org/10.1111/acps.12261>
- Bora, E., Özerdem, A., 2017. Meta-Analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: Comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychol. Med.* 47, 2753–2766. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001490>
- Buoli, M., Serati, M., Caldiroli, A., Cremaschi, L., Altamura, A.C., 2017. Neurodevelopmental versus neurodegenerative model of schizophrenia and bipolar disorder: Comparison with physiological brain development and aging. *Psychiatr. Danub.* <https://doi.org/10.24869/psyd.2017.24>
- Burdick, K.E., Millett, C.E., 2021. Cognitive heterogeneity is a key predictor of differential functional outcome in patients with bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 53, 4–6. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.06.008>
- Burdick, K.E., Millett, C.E., Bonnín, C. del M., Bowie, C.R., Carvalho, A.F., Eyler, L.T., Gallagher, P., Harvey,

- P.D., Kessing, L. V., Lafer, B., Langenecker, S.A., Lewandowski, K.E., López-Jaramillo, C., Marshall, D.F., Martínez-Aran, A., McInnis, M.G., McIntyre, R.S., Miskowiak, K.W., Porter, R.J., Purdon, S.E., Ryan, K.A., Sumiyoshi, T., Torres, I.J., Van Rheenen, T.E., Vieta, E., Woodward, N.D., Yatham, L.N., Young, A., 2019. The International Consortium Investigating Neurocognition in Bipolar Disorder (ICONIC-BD). *Bipolar Disord.* <https://doi.org/10.1111/bdi.12748>
- Burdick, K.E., Russo, M., Frangou, S., Mahon, K., Braga, R.J., Shanahan, M., Malhotra, A.K., 2014. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol. Med.* 44, 3083–96. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000439>
- Cardoso, T., Bauer, I., Meyer, T., Kapczinski, F., Soares, J., 2015. Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Curr. Psychiatry Rep.* 17. <https://doi.org/10.1007/S11920-015-0605-X>
- Carvalho, A.F., Firth, J., Vieta, E., 2020. Bipolar disorder. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
- Chen, W.Y., Huang, M.C., Lee, Y.C., Chang, C.E., Lin, S.K., Chiu, C.C., Liu, H.C., Kuo, C.J., Weng, S.H., Chen, P.Y., Kuo, P.H., 2021. The Heterogeneity of Longitudinal Cognitive Decline in Euthymic Bipolar I Disorder With Clinical Characteristics and Functional Outcomes. *Front. Psychiatry* 12, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.684813>
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., García-García, M., Reinares, M., Torrent, C., Goikolea, J.M., Banús, S., Salamero, M., 2002. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med. Clin. (Barc.)* 119, 366–71.
- Conners, C.K., Staff, M., 2000. *Conners' Continuous Performance Test II: Computer Program for Windows Technical Guide and Software Manual*. Mutli-Health Systems, North Tonwanda, NY.
- de la Serna, E., Sugranyes, G., Sanchez-Gistau, V., Rodriguez-Toscano, E., Baeza, I., Vila, M., Romero, S., Sanchez-Gutierrez, T., Penzol, M.J., Moreno, D., Castro-Fornieles, J., 2017. Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Schizophr. Res.* 183, 110–115. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.007>
- De la Serna, E., Vila, M., Sanchez-Gistau, V., Moreno, D., Romero, S., Sugranyes, G., Baeza, I., Llorente, C., Rodriguez-Toscano, E., Sánchez-Gutierrez, T., Castro-Fornieles, J., 2016. Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with bipolar disorder. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 65, 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbbp.2015.08.014>
- Delaloye, C., Moy, G., De Bilbao, F., Weber, K., Baudois, S., Haller, S., Xekardaki, A., Canuto, A., Giardini, U., Lövsblad, K.O., Gold, G., Giannakopoulos, P., 2011. Longitudinal analysis of cognitive performances and structural brain changes in late-life bipolar disorder. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 26, 1309–1318. <https://doi.org/10.1002/gps.2683>
- Delis, D.C., Freeland, J., Kramer, J.H., Kaplan, E., 1988. Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: Construct validation of the California Verbal Learning Test. *J. Consult. Clin. Psychol.* 56, 123–130. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.56.1.123>
- Diniz, B.S., Teixeira, A.L., Cao, F., Gildengers, A., Soares, J.C., Butters, M.A., Reynolds, C.F., 2017. History of Bipolar Disorder and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 25, 357–362. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.11.014>
- Dols, A., Beekman, A., 2020. Older Age Bipolar Disorder. *Clin. Geriatr. Med.* <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.11.008>
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 1997. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I)*. Biometrics Research, New York.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state." *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.

[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

- Gildengers, A.G., Mulsant, B.H., Begley, A., Mazumdar, S., Hyams, A. V., Reynolds, C.F., Kupfer, D.J., Butters, M.A., 2009. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 11, 744–752. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00739.x>
- Golden, C., 1978. *The Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses.* Stoelting, Chicago, Illinois.
- Gualtieri, C.T., Johnson, L.G., 2008. Age-related cognitive decline in patients with mood disorders. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 32, 962–967. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.12.030>
- Hamilton, M., 1960. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56. <https://doi.org/10.1136/JNPNP.23.1.56>
- Heaton, R., 1993. *Wisconsin card sorting test: Computer version 4.* Psychological Assessment Resources.
- Kapczinski, N.S., Mwangi, B., Cassidy, R.M., Librenza-Garcia, D., Bermudez, M.B., Kauer-Sant’anna, M., Kapczinski, F., Passos, I.C., 2017. Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. *Expert Rev. Neurother.* <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1240615>
- Knorr, U., Miskowiak, K., Akhøj, M., Vinberg, M., Forman, J., Kessing, L.V., 2021. The impact of the trajectory of bipolar disorder on global cognitive function: A one-year clinical prospective case-control study. *J. Affect. Disord.* 278, 189–198. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.055>
- Latalova, K., Kamaradova, D., Prasko, J., 2014. Suicide in bipolar disorder: a review. *Psychiatr. Danub.* 26, 108–14.
- Lee, R.S.C., Hermens, D.F., Scott, J., Redoblado-Hodge, M.A., Naismith, S.L., Lagopoulos, J., Griffiths, K.R., Porter, M.A., Hickie, I.B., 2014. A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. *J. Psychiatr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.06.019>
- Lewandowski, K.E., Sperry, S.H., Malloy, M.C., Forester, B.P., 2014. Age as a Predictor of Cognitive Decline in Bipolar Disorder. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 22, 1462–1468. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.10.002>
- López-Jaramillo, C., Lopera-Vásquez, J., Gallo, A., Ospina-Duque, J., Bell, V., Torrent, C., Martínez-Arán, A., Vieta, E., 2010. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord.* 12, 557–67. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00835.x>
- Martino, D.J., Igoa, A., Marengo, E., Scápola, M., Strejilevich, S.A., 2018. Longitudinal relationship between clinical course and neurocognitive impairments in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 225, 250–255. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.011>
- Miller, J.N., Black, D.W., 2020. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr. Psychiatry Rep.* 22, 6. <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1130-0>
- Millett, C.E., Burdick, K.E., 2021. Defining Heterogeneous Cognitive Trajectories in Bipolar Disorder: A Perspective. *Harv. Rev. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000297>
- Miskowiak, K.W., Lewandowski, K.E., 2020. Trajectory of cognitive functions in bipolar disorder: for better or worse? *Acta Psychiatr. Scand.* 141, 95–97. <https://doi.org/10.1111/acps.13144>
- Montejo, L., Jiménez, E., Solé, B., Murru, A., Arbelo, N., Benabarre, A., Valentí, M., Clougher, D., Rodríguez, M.A., Borràs, R., Martínez-Arán, A., Vieta, E., Bonnín, C. del M., Torrent, C., 2022a. Identifying neurocognitive heterogeneity in Older Adults with Bipolar Disorder: a cluster analysis. *J. Affect. Disord.* 298, 522–531. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.028>

- Montejo, L., Torrent, C., Jiménez, E., Martínez-Arán, A., Blumberg, H.P., Burdick, K.E., Chen, P., Dols, A., Eyler, L.T., Forester, B.P., Gatchel, J.R., Gildengers, A., Kessing, L. V., Miskowiak, K.W., Olagunju, A.T., Patrick, R.E., Schouws, S., Radua, J., Bonnín, C. del M., Vieta, E., 2022b. Cognition in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force systematic review and meta-analysis based on a comprehensive neuropsychological assessment. *Bipolar Disord.* <https://doi.org/10.1111/bdi.13175>
- Passos, I.C., Mwangi, B., Vieta, E., Berk, M., Kapczinski, F., 2016. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* <https://doi.org/10.1111/acps.12581>
- Ramos-Brieva, J.A., Cordero-Villafafila, A., 1988. A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J. Psychiatr. Res.* 22, 21–8.
- Reinares, M., Sánchez-Moreno, J., Fountoulakis, K.N., 2014. Psychosocial interventions in bipolar disorder: What, for whom, and when. *J. Affect. Disord.* <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.017>
- Reitan, R., 1958. Validity of the trail making test as a indication of organic brain damage. *Percept Mot Ski.* 8, 271–276.
- Rey, A., 1997. Test de Copia de Una Figura Compleja. Manual Adaptación Española, Ediciones . ed. Madrid.
- Rizzo, L.B., Costa, L.G., Mansur, R.B., Swardfager, W., Belangero, S.I., Grassi-Oliveira, R., McIntyre, R.S., Bauer, M.E., Brietzke, E., 2014. The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: Implications for clinical care and research. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 42, 157–169. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2014.02.004>
- Robinson, L.J., Ferrier, I.N., 2006. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord.* 8, 103–116. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x>
- Robinson, L.J., Thompson, J.M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A.H., Ferrier, I.N., Moore, P.B., 2006. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 93, 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.016>
- Rosa, A.R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E., 2007. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 3, 5. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>
- Sajatovic, M., Dols, A., Rej, S., Almeida, O.P., Beunders, A.J.M., Blumberg, H.P., Briggs, F.B.S., Forester, B.P., Patrick, R.E., Forlenza, O. V., Gildengers, A., Jimenez, E., Vieta, E., Mulsant, B., Schouws, S., Paans, N., Strejilevich, S., Sutherland, A., Tsai, S., Wilson, B., Eyler, L.T., 2021. Bipolar symptoms, somatic burden, and functioning in older-age bipolar disorder: Analyses from the Global Aging & Geriatric Experiments in Bipolar Disorder Database project. *Bipolar Disord.* 1–12. <https://doi.org/10.1111/bdi.13119>
- Sajatovic, M., Forester, B.P., Gildengers, A., Mulsant, B.H., 2013. Aging changes and medical complexity in late-life bipolar disorder: Emerging research findings that may help advance care. *Neuropsychiatry (London).* <https://doi.org/10.2217/npv.13.78>
- Sajatovic, M., Strejilevich, S.A., Gildengers, A.G., Dols, A., Al Jurdi, R.K., Forester, B.P., Kessing, L.V., Beyer, J., Manes, F., Rej, S., Rosa, A.R., Schouws, S.N.T.M., Tsai, S.Y., Young, R.C., Shulman, K.I., 2015. A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. *Bipolar Disord.* <https://doi.org/10.1111/bdi.12331>
- Samamé, C., Cattaneo, B.L., Richaud, M.C., Strejilevich, S., Aprahamian, I., 2021. The long-term course of cognition in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of patient-control differences in test-score changes. *Psychol. Med.* <https://doi.org/10.1017/S0033291721004517>

- Samamé, C., Martino, D.J., Strojilovich, S.A., 2014. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J. Affect. Disord.* 164, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.028>
- Samamé, C., Martino, D.J., Strojilovich, S.A., 2013. A quantitative review of neurocognition in euthymic late-life bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 15, 633–644. <https://doi.org/10.1111/bdi.12077>
- 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-Arán, A., Torrent, C., Vieta, E., Alegría, A., Al-Halabi, S., Alonso-Lana, S., Anaya, C., López, P., Bobes, J., Chiclana, G., Cerrillo, E., Correa, P., Custal, N., Fernández, P., García, S., Fuentes-Durá, I., Galván, G., González-Ortega, I., Isella, S., Landín-Romero, R., Menchón, M., Merchan-Naranjo, J., Ortiz-Gil, J., Pacchiarotti, I., Reyes, R., Rapado-Castro, M., Reinares, M., Rodao, M., Saiz, P.A., Segura, B., Selva-Vera, G., Saiz-Ruiz, J., Soria, V., Zorrilla, I., Valle, J., Valls, E., Varo, C., 2018. Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatr. Scand.* 138, 145–154. <https://doi.org/10.1111/acps.12894>
- Sánchez-Morla, E.M., López-Villarreal, A., Jiménez-López, E., Aparicio, A.I., Martínez-Vizcaíno, V., Roberto, R.J., Vieta, E., Santos, J.L., 2019. Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: A 5-year follow-up study. *Psychol. Med.* 49, 1299–1307. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001885>
- Schouws, S., Comijs, H., Dols, A., Beekman, A.T.F., Stek, M.L., 2016. Five-year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 18, 148–154. <https://doi.org/10.1111/bdi.12374>
- Seelye, A., Thuras, P., Doane, B., Clason, C., VanVoorst, W., Urošević, S., 2019. Steeper aging-related declines in cognitive control processes among adults with bipolar disorders. *J. Affect. Disord.* 246, 595–602. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.076>
- Shahab, S., Mulsant, B.H., Levesque, M.L., Calarco, N., Nazeri, A., Wheeler, A.L., Foussias, G., Rajji, T.K., Voineskos, A.N., 2019. Brain structure, cognition, and brain age in schizophrenia, bipolar disorder, and healthy controls. *Neuropsychopharmacology* 44, 898–906. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0298-z>
- Sheffield, J.M., Karcher, N.R., Barch, D.M., 2018. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol. Rev.* <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9388-2>
- Szmulewicz, A., Valerio, M.P., Martino, D.J., 2019. Longitudinal analysis of cognitive performances in recent-onset and late-life Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* <https://doi.org/10.1111/bdi.12841>
- Tondo, L., Isacson, G., Baldessarini, R., 2003. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs* 17, 491–511. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317070-00003>
- Tondo, L., Vázquez, G.H., Baldessarini, R.J., 2021. Prevention of suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 23, 14–23. <https://doi.org/10.1111/bdi.13017>
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., del Mar Bonnin, C., Reinares, M., Daban, C., Solé, B., Rosa, A.R., Tabarés-Seisdedos, R., Popovic, D., Salamero, M., Vieta, E., 2012. Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 73, e899–905. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07471>
- Torres, I.J., Boudreau, V.G., Yatham, L.N., 2007. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 116, 17–26. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01055.x>
- Torres, I.J., Qian, H., Basivireddy, J., Chakrabarty, T., Wong, H., Lam, R.W., Yatham, L.N., 2020. Three-

- year longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 141, 98–109. <https://doi.org/10.1111/acps.13141>
- Varo, C., Kjærstad, H.L., Poulsen, E., Meluken, I., Vieta, E., Kessing, L.V., Vinberg, M., Miskowiak, K.W., 2021. Emotional cognition subgroups in mood disorders: Associations with familial risk. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 51, 71–83. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.05.003>
- Velosa, J., Delgado, A., Finger, E., Berk, M., Kapczinski, F., de Azevedo Cardoso, T., 2020. Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and meta-analyses. *Acta Psychiatr. Scand.* <https://doi.org/10.1111/acps.13153>
- Vieta, E., Angst, J., 2021. Bipolar disorder cohort studies: Crucial, but underfunded. *Eur. Neuropsychopharmacol.* <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.008>
- Wechsler, D., 1997. *The Wechsler Adult Intelligence Scale - III (WAIS-III)*.
- Wechsler, D., 1997. *Wechsler Memory Scale. (3rd edn), 3rd ed.* Psychological Corporation, San Antonio, Texas.
- Yatham, L.N., Torres, I.J., Malhi, G.S., Frangou, S., Glahn, D.C., Bearden, C.E., Burdick, K.E., Martínez-Arán, A., Dittmann, S., Goldberg, J.F., Ozerdem, A., Aydemir, O., Chengappa, K.N.R., 2010. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord.* 12, 351–363. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00830.x>
- 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>

Table 1. Comparisons across groups in demographic and clinical variables

	HC (n=222)			BD (n= 432)			Effect					
	Age 18-35 (n= 107)	Age 36-49 (n=37)	Age ≥50 (n=78)	Age 18-35 (n= 105)	Age 36-49 (n=160)	Age ≥50 (n=167)	Age		Group		Group*age	
	Mean (IC 95%)	Mean (IC 95%)	Mean (IC 95%)	Mean (IC 95%)	Mean (IC 95%)	Mean (IC 95%)	Statistic	p	Statistic	p	Statistic	p
Years of education	15.7 (15.1-16.3)	14.2 (13.2-15.3)	14.1 (13.4-14.8)	13.9 (13.3-14.5)	14.7 (14.2-15.2)	14.1 (13.6-14.6)	3.02	0.05	4.34	0.04*	6.24	0.002*
YMRS	0.96 (0.62-1.31)	0.65 (0.11-1.20)	0.26 (0.12-0.64)	1.44 (1.11-1.76)	1.62 (1.36-1.88)	1.63 (1.38-1.89)	1.32	0.26	41.09	<0.001*	3.58	0.02*
HDRS-17	1.79 (1.21-2.36)	2.34 (1.43-3.26)	1.93 (1.30-2.56)	3.24 (2.69-3.79)	4.12 (3.69-4.56)	4.65 (4.22-5.08)	13.37	<0.001*	68.32	<0.001*	2.69	0.07*
FAST total score	4.11 (1.71-6.52)	5 (1.36-8.64)	4.11 (1.46-6.75)	17.96 (15.91-20.11)	21.47 (19.74-23.20)	24.92 (23.14-26.69)	22.91	<0.001*	290.73	<0.001*	4.62	0.01*
IQ	108 (106-110)	108 (105-112)	113 (111-116)	105 (103-107)	109 (107-110)	111 (109-113)	14.92	<0.001*	4.09	0.04*	0.93	0.39
	Prevalence (IC 95%)	Prevalence (IC 95%)	Prevalence (IC 95%)	Prevalence (IC 95%)	Prevalence (IC 95%)	Prevalence (IC 95%)						
Sex (males)	45.8 (36.6 - 55.3)	43.2 (28.4-59.4)	41 (30.7-52.2)	49.5 (40.1-59)	45 (37.5-52.8)	40.7 (33.5-48.3)	2.18	0.33	0.16	0.68	0.17	0.92
Employment status (working)	60.7 (50.2-70.2)	88.2 (72.5-95.5)	36.9 (26.1-49.2)	60 (49.9-69.3)	49.7 (41.8-57.6)	30.1 (22.9-38.4)	36.5	<0.001*	7.17	<0.001*	12.88	<0.001*
Axis III (yes)	16.7 (8-31)	30.4 (15.3-51.5)	64.9 (51.8-76.1)	26.5 (18.7-36.1)	43.8 (36.2-51.7)	69.7 (62.2-76.2)	75.92	<0.001*	3	0.08	0.62	0.73

BD: Bipolar Disorder. IC: Confidence Interval. IQ: Intelligence Quotient. HC: Healthy controls. HDRS-17: Hamilton Depression Rating Scale. YMRS: Young Mania Rating Scale

Table 2. Demographic and clinical differences between age BD groups

	BD (n=432)					<i>Post-hoc bonferroni</i>			
	Age 18-35 (n=105)	Age 36-49 (n=160)	Age ≥50 (n=167)			A vs B	A vs C	B vs C	
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	F	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>	<i>p-value</i>	
Years of education	13.92 (2.83)	14.72 (3.14)	14.12 (3.46)	2.32	0.10				
Estimated IQ	105 (9.95)	109 (9.80)	111 (10.83)	9.28	<0.001*	0.027*	<0.001*	0.178	A<B;C
Age at onset	21.21 (5.23)	25.42 (7.79)	30.61 (11.01)	38.16	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	A<B;C
Years of illness duration	7.98 (5.96)	17.44 (8.26)	26.25 (11.36)	127.15	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	A<B;C
Number of admissions	1.61 (1.88)	2.07 (2.14)	2.01 (2.64)	1.35	0.26				
Number of episodes	6.87 (5.71)	10.13 (9.04)	18.51 (20.82)	22.46	<0.001*	0.24	<0.001*	<0.001*	C>A;B
Manic	1.99 (2.03)	2.07 (2.44)	2.25 (4.10)	0.24	0.79				
Hypomanic	1.59 (2.71)	2.88 (4.49)	5.41 (9.56)	10.80	<0.001*	0.40	<0.001*	<0.001*	C>A;B
Depressive	2.79 (3.17)	4.56 (5.00)	10.04 (12.04)	27.89	<0.001*	0.27	<0.001*	<0.001*	C>A;B
Mixed	0.3 (0.84)	0.57 (1.18)	0.47 (1.29)	1.64	0.20				
Number of suicide attempts	0.37 (0.96)	0.66(1.28)	0.37 (1.13)	2.97	0.05				
YMRS	1.44 (1.78)	1.62 (1.81)	1.63 (1.91)	0.38	0.68				
HDRS-17	3.24 (2.80)	4.12 (3.03)	4.65 (3.23)	6.34	<0.001*	0.08	<0.001*	0.39	C>A
Total FAST score	17.96 (12.09)	21.47 (12.90)	24.92 (13.27)	8.86	<0.001*	0.10	<0.001*	0.06	C>A
FAST Autonomy	2.17 (2.40)	2.25 (2.41)	2.47 (2.82)	0.48	0.62				
FAST Occupational	5.86 (6.04)	8.12 (6.32)	9.42 (6.55)	9.04	<0.001*	0.02*	<0.001*	0.23	A<B; C
FAST Cognitive	3.70 (2.87)	5.12 (5.10)	5.56 (3.54)	6.09	<0.001*	0.03*	<0.001*	1.00	A<B; C
FAST Financial	0.89 (1.37)	0.77 (1.39)	0.88 (1.52)	0.33	0.72				
FAST Interpersonal	3.53 (3.34)	3.99 (3.14)	4.54 (3.40)	2.79	0.06				
FAST Leisure	1.56 (1.56)	1.51 (1.55)	2.05 (1.79)	4.62	0.01*	1.00	0.08	0.01*	B<C
	n (%)	n (%)	n (%)	x2	<i>p-value</i>				
Sex (females)	53 (22.1)	88 (36.67)	99 (41.39)	2.06	0.36				
Employment (not working)	38 (18.4)	76 (36.7)	93 (44.9)	21.88	<0.001*	0.11	<0.001*	<0.001*	C>A;B
Diagnosis (BDI)	91 (28.7)	118 (37.2)	108 (34.1)	18.44	<0.001*	<0.001*	<0.001*	0.07	A<B;C
Admissions (yes)	77 (25.9)	114 (38.4)	106 (35.7)	3.86	0.15				
Psychotic symptoms (yes)	75 (26.6)	115 (40.8)	92 (32.6)	12.31	<0.001*	0.81	0.01*	<0.001*	A<C, B; C<B
Catatonia (yes)	3 (15.8)	7 (36.8)	9 (47.4)	0.948	0.62				
Seasonal Pattern (yes)	39 (26.9)	59 (40.7)	47 (32.4)	3.508	0.17				
Rapid cycling (yes)	10(20)	19 (38)	21 (42)	0.527	0.77				

Melancholic symptoms (yes)	30 (21)	49 (34.3)	64 (44.8)	3.89	0.14					
Atypical symptoms (yes)	45 (28.7)	58 (36.9)	54 (34.4)	4	0.14					
Axis I	30 (27.8)	38 (35.2)	40 (37)	1.05	0.59					
Axis II	13 (17.1)	37 (48.7)	26 (34.2)	5.7	0.06					
Axis III	26 (12.5)	67 (32.2)	115 (55.3)	49.56	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*		A<B;C
Family history of affective disorder	74 (28.2)	92 (35.1)	96 (36.6)	4.26	0.19					
Suicidal attempts (yes)	19 (19.2)	50 (50.5)	30 (30.3)	9.91	0.01*	0.02*	0.88	<0.001*		B>A;C
Current medication										
Mood stabilizers and anticonvulsants	87 (24.2)	138 (38.3)	135 (37.5)	1.64	0.44					
Antipsychotics	71 (24.6)	106 (36.7)	112 (38.8)	1.88	0.39					
Antidepressants	34 (19.2)	74 (41.8)	69 (39)	5.82	0.05					
Benzodiazepines	25 (16.8)	62 (41.6)	62 (41.6)	8.72	0.01*	0.01*	<0.001*	0.77		A<B;C

BD: Bipolar Disorder.

Table 3. Main effects of age, group and interaction on cognitive domains

	HC (n=222)			BD (n= 432)			Effect					
	Age 18-35 (n= 107)	Age 36-49 (n=37)	Age ≥50 (n=78)	Age 18-35 (n= 105)	Age 36-49 (n=160)	Age ≥50 (n=167)	Age		Group		Group*age	
	Adjusted Mean (IC 95%)	Adjusted Mean (IC 95%)	Adjusted Mean (IC 95%)	Adjusted Mean (IC 95%)	Adjusted Mean (IC 95%)	Adjusted Mean (IC 95%)	F	p	F	p	F	p
Attention	0.36 (0.02 - 0.70)	-0.05 (-0.53 - 0.43)	-0.34 (-0.67 - -0.01)	-0.20 (-0.50 - 0.09)	-0.87 (-1.10 - -0.64)	-1.74 (-1.97 - -1.50)	37.65	<0.001*	55.26	<0.001*	4.01	0.02*
Verbal Memory	0.40 (0.14 - 0.66)	0.08 (-0.29 - 0.45)	-0.72 (-0.98 - -0.47)	-0.17 (-0.40 - 0.06)	-0.43 (-0.61 - -0.25)	-1.11 (-1.3 - -0.93)	42.13	<0.001*	22.47	<0.001*	0.33	0.72
Visual Memory	0.48 (0.21 - 0.74)	-0.06 (-0.41 - 0.29)	-0.66 (-0.90 - -0.43)	-0.26 (-0.48 - -0.04)	-0.56 (-0.73 - -0.39)	-1.15 (-1.32 - -0.98)	40.38	<0.001*	33.62	<0.001*	0.68	0.51
Executive Functions	0.11 (-0.13 - 0.35)	0.15 (-0.20 - 0.49)	-0.29 (-0.53 - -0.06)	-0.43 (-0.64 - -0.21)	-0.37 (-0.54 - -0.20)	-0.80 (-0.97 - -0.63)	9.46	<0.001*	29.90	<0.001*	0.01	0.98
Processing Speed	0.58 (0.34 - 0.83)	0.19 (-0.13 - 0.51)	-0.78 (-1.00 - -0.56)	-0.34 (-0.54 - -0.14)	-0.90 (-1.06 - -0.75)	-1.61 (-1.77 - -1.46)	87.28	<0.001*	107.63	<0.001*	0.70	0.50
Working Memory	0.52 (0.32 - 0.71)	0.03 (-0.25 - 0.31)	-0.58 (-0.77 - -0.39)	-0.22 (-0.39 - -0.04)	-0.47 (-0.61 - -0.34)	-0.78 (-0.91 - -0.64)	40.75	<0.001*	34.09	<0.001*	4.57	0.01*

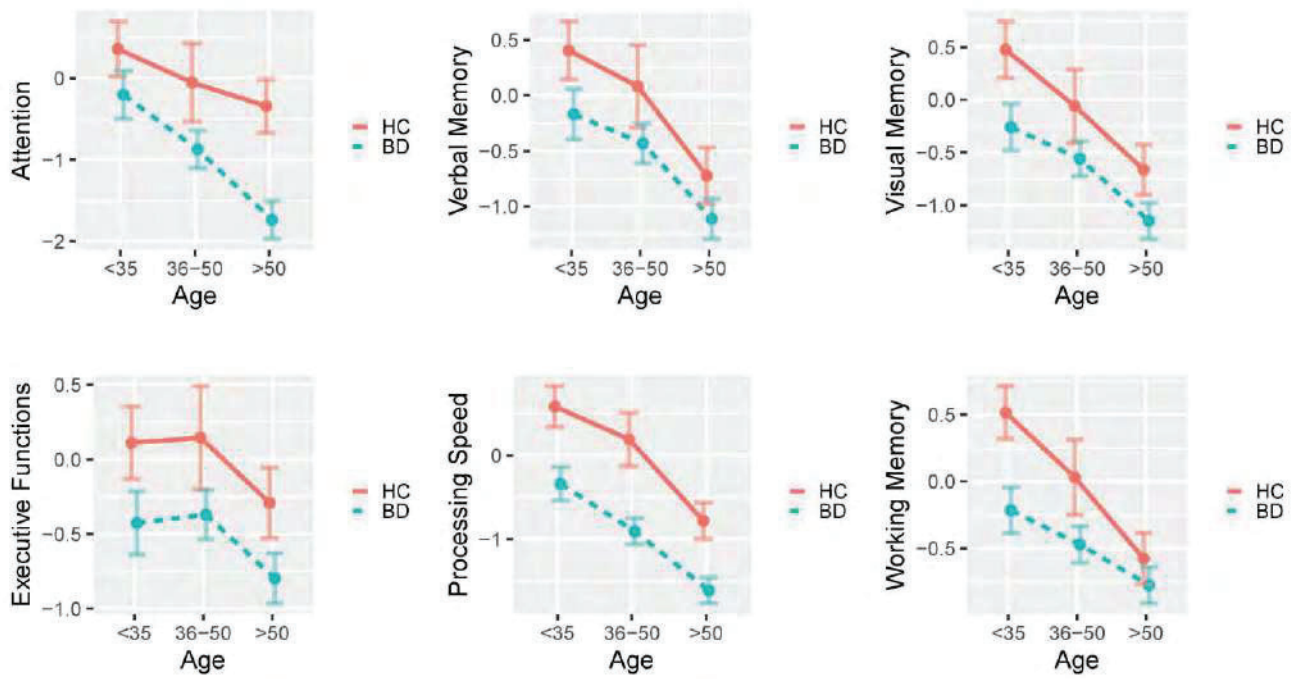
This analysis was controlled by sex, years of education and estimated IQ.

BD: Bipolar Disorder. IC: Confidence Interval. HC: Healthy controls.

Table 4. Main interaction effects of clinical variables by age in BD on cognitive domains

Interaction between Clinical variables*Age	Attention		Verbal Memory		Visual Memory		Executive Function		Processing Speed		Working Memory	
	F	<i>p-value</i>	F	<i>p-value</i>	F	<i>p-value</i>	F	<i>p-value</i>	F	<i>p-value</i>	F	<i>p-value</i>
Age of onset	0.18	0.82	0.15	0.86	0.32	0.72	0.01	0.99	0.02	0.98	0.69	0.5
Total number of episodes	1.01	0.36	0.27	0.76	1.85	0.15	1.04	0.35	0.13	0.88	0.08	0.92
Manic episodes	3.28	0.04*	3.21	0.04*	2.88	0.06	0.65	0.52	2.59	0.08	0.04	0.96
Hypomanic episodes	0.28	0.75	0.88	0.41	1.40	0.25	0.73	0.48	0.32	0.73	0.13	0.88
Depressive episodes	0.44	0.64	0.36	0.69	2.79	0.06	0.74	0.47	0.00	1	0.09	0.91
Mixed episodes	0.21	0.80	2.59	0.08	2.92	0.06	1	0.36	0.54	0.59	1.40	0.25
Psychotic symptoms	0.25	0.77	2.11	0.12	0.43	0.65	1.08	0.34	0.24	0.78	1.55	0.21
Suicide attempts	0.92	0.39	0.70	0.50	0.38	0.68	0.18	0.83	0.61	0.54	1.04	0.35
Diagnosis (BD I)	0.56	0.57	1.89	0.15	1.58	0.20	0.13	0.88	0.29	0.74	0.98	0.37
Admissions (yes)	0.33	0.72	1.07	0.34	1.44	0.24	1.01	0.37	0.82	0.44	0.39	0.68
Number of admissions	2.38	0.09	1.46	0.23	1.21	0.30	0.51	0.6	0.26	0.77	1.43	0.24

Fig 1. Main effect interactions of age and group in cognitive domains



ESTUDIO IV

Montejo L, Jiménez E, Torrent C, Bonnín CM, Solé B, Martínez-Arán A, Vieta E, Sánchez Moreno J. Functional Remediation for Older Adults with Bipolar Disorder (FROA-BD): Study protocol for a randomized controlled trial. Revista de Psiquiatría y Salud Mental, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2022.01.004>.

Objetivo: se pretende la adaptación de un programa de rehabilitación funcional para pacientes con TB mayores de 60 años y demostrar su eficacia en la mejora del funcionamiento psicosocial.

Resumen

Antecedentes y objetivos: Los pacientes con trastorno bipolar en edad avanzada (TBEA) muestran alteraciones cognitivas que suponen un impacto negativo en el funcionamiento psicosocial y en la calidad de vida. Sin embargo, hasta la fecha no se ha desarrollado ninguna intervención para la mejora del funcionamiento psicosocial en TBEA. El presente proyecto tiene como objetivo demostrar la eficacia del programa de rehabilitación funcional (FR) adaptado a pacientes con trastorno bipolar (TB) mayores de 60 años en la mejora del funcionamiento psicosocial.

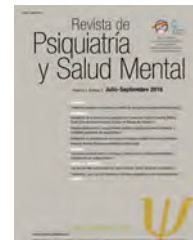
Métodos: Se trata de un ensayo clínico experimental, aleatorizado y controlado. Se incluirán dos grupos: el grupo experimental (n = 42) que recibirá una intervención de 4 meses con un total de en 32 sesiones de tratamiento, y el grupo control que recibirá el tratamiento habitual (TAU) (n = 42). La intervención (FROA-BD) será el resultado de la adaptación a TBEA del programa de FR que ya ha demostrado su eficacia para mejorar el funcionamiento psicosocial en pacientes con TB. Se realizarán evaluaciones clínicas, neuropsicológicas y de funcionamiento al inicio de la intervención, después y en el seguimiento (un año después de la evaluación inicial). Nuestra hipótesis es que los pacientes que han recibido la intervención FROA-BD mejorarán en el funcionamiento psicosocial, rendimiento cognitivo, calidad de vida y bienestar. También se hipotetiza que todos estos cambios se mantendrán estables en el periodo de seguimiento (ocho meses tras la intervención).

Conclusiones: Los resultados proporcionarán evidencia de la eficacia de FROA-BD en la mejora del funcionamiento psicosocial, en el rendimiento cognitivo y en la calidad de vida de los pacientes con TBEA. Este proyecto supone un primer intento de adaptar el programa de FR a los adultos mayores con TB, población que requiere abordajes y enfoques específicos. La novedad de esta contribución representa un avance en el marco del tratamiento psicológico en el TBEA.



Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



CLINICAL TRIALS AND PROTOCOLS

Functional Remediation for Older Adults with Bipolar Disorder (FROA-BD): Study protocol for a randomized controlled trial

Laura Montejo^{a,1}, Esther Jiménez^{a,1}, Carla Torrent^a, Caterina del Mar Bonnín^b, Brisa Solé^a, Anabel Martínez-Arán^{a,*}, Eduard Vieta^{a,*}, Jose Sánchez Moreno^a

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

^b Psychiatry Department, Institut d'Investigació Biomèdica-Sant Pau (IIB-SANT PAU), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

Received 16 December 2021; accepted 25 January 2022

KEYWORDS

Older adults with bipolar disorder;
Functional remediation;
Cognition;
Functioning;
Interventions

Abstract

Background: Older Adults with Bipolar Disorder (OABD) show cognitive impairments with a negative impact on psychosocial functioning and quality of life. However, to date any intervention for the improvement of functioning has been developed for OABD. The current project aims to demonstrate the efficacy of the Functional Remediation program (FR) specifically adapted to OABD, over 60 years old, for improving functional outcome.

Methods: This is an experimental, randomized-controlled trial. Two groups will be included: the experimental group ($n=42$) will receive a 4-month intervention consisting of 32 sessions of treatment and the control group which will receive treatment as usual (TAU) ($n=42$). The intervention will result from the adaptation of the Functional Remediation program for OABD (FROA-BD), that has already proven its efficacy at improving psychosocial functioning in patients with bipolar disorder. Clinical, neuropsychological and functional evaluations will be carried out at baseline, post-intervention and follow-up (one year after baseline evaluation). We hypothesized that patients who have undergone the intervention FROA-BD will improve their psychosocial functioning, cognitive performance, quality of life and well-being. We also hypothesized that all these changes will remain stable after eight month follow-up.

* Corresponding authors.

E-mail addresses: AMARTIAR@clinic.cat (A. Martínez-Arán), VIETA@clinic.cat (E. Vieta).

¹ The first two authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2022.01.004>

1888-9891/© 2022 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Please cite this article as: L. Montejo, E. Jiménez, C. Torrent et al., Functional Remediation for Older Adults with Bipolar Disorder (FROA-BD): Study protocol for a randomized controlled trial, Revista de psiquiatría y salud mental (Barcelona), <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2022.01.004>

Conclusions: The results will provide evidence of the efficacy in improving psychosocial functioning, cognitive performance and quality of life applying the FROA-BD. This project consists in the first attempt to adapt the FR program to OABD population who needs specific needs and approaches. The novelty of this contribution represents an advance in the framework of psychological treatment in later-life bipolar disorder.

© 2022 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

PALABRAS CLAVE

Trastorno bipolar en edad avanzada;
Rehabilitación funcional;
Cognición;
Funcionamiento psicosocial;
Intervención

Rehabilitación funcional para pacientes con trastorno bipolar en edad avanzada (FROA-BD): protocolo para un ensayo clínico aleatorizado y controlado

Resumen

Antecedentes: Los pacientes con trastorno bipolar en edad avanzada (TBEA) muestran alteraciones cognitivas que suponen un impacto negativo en el funcionamiento psicosocial y en la calidad de vida. Sin embargo, hasta la fecha no se ha desarrollado ninguna intervención para la mejora del funcionamiento psicosocial en TBEA. El presente proyecto tiene como objetivo demostrar la eficacia del programa de rehabilitación funcional (RF) adaptado a pacientes con trastorno bipolar (TB) mayores de 60 años en la mejora del funcionamiento psicosocial.

Métodos: Se trata de un ensayo clínico experimental, aleatorizado y controlado. Se incluirán dos grupos: el grupo experimental (n = 42) que recibirá una intervención de 4 meses con un total de 32 sesiones de tratamiento, y el grupo control que recibirá el tratamiento habitual (TAU) (n = 42). La intervención (FROA-BD) será el resultado de la adaptación a TBEA del programa de RF que ya ha demostrado su eficacia para mejorar el funcionamiento psicosocial en pacientes con TB. Se realizarán evaluaciones clínicas, neuropsicológicas y de funcionamiento al inicio de la intervención, después y en el seguimiento (un año después de la evaluación inicial). Nuestra hipótesis es que los pacientes que han recibido la intervención FROA-BD mejorarán en el funcionamiento psicosocial, rendimiento cognitivo, calidad de vida y bienestar. También se hipotetiza que todos estos cambios se mantendrán estables en el periodo de seguimiento (ocho meses tras la intervención).

Conclusiones: Los resultados proporcionarán evidencia de la eficacia de FROA-BD en la mejora del funcionamiento psicosocial, en el rendimiento cognitivo y en la calidad de vida de los pacientes con TBEA. Este proyecto supone un primer intento de adaptar el programa de RF a los adultos mayores con TB, población que requiere abordajes y enfoques específicos. La novedad de esta contribución representa un avance en el marco del tratamiento psicológico en el TBEA.

© 2022 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Bipolar Disorder (BD) is a chronic and severe mental illness characterized by the emergence of alternating mood episodes which range from extreme depression to manic states. Beyond affective episodes, there is consensus considering that cognitive and functional impairment are also core features in a substantial proportion of patients suffering from this mental condition, being both of them responsible of a negative impact on perceived quality of life (QoL).¹ Despite the association between cognitive performance, clinical and functioning outcomes in patients with BD has been largely explored among adult and middle-aged patients, there is a dearth of research about aging process among older adults with bipolar disorder (OABD) as well as in the design of tailored intervention targeting older individuals. Due to the longer life expectancy and subsequent aging of the world's population, is becoming increasingly

common that people presenting with chronic health condition, including BD, survives longer. Currently, it has been estimated roughly the 25% of whole BD population is over 60 years old² and it is expected that this percentage will increase up to 50% by 2030.³ Consequently, there is an urgent need not only to explore specific implication in clinical and neurocognitive course and to investigate symptom development throughout this vital stage elder-life phase, but also to design specific interventions aimed to cope with special needs in this specific population.

In this sense, is strongly advocated that OABD should be considered as a specific population since they present intrinsic clinical, psychosocial and neurocognitive characteristics, in addition to higher rates of physical comorbidity when compared to younger patients.^{4,5} Functional impairment as well as clinical features, cognitive impairment and physical comorbidities are usual among OABD and all contribute to the burden of this disease.^{6,7} Results from different studies

indicate that the severity of clinical manifestations in OABD differ from those observed among younger patients with BD. In this regard, in a recent work based on the Global Aging & Geriatric Experiments in Bipolar Disorder (GAGE-BD) led by Sajatovic and colleagues² using a large sample of OABD ($n=1377$), the authors conclude that higher presence of either manic and depressive symptomatology was associated to poorer functioning, especially in older individuals.

Cognitive performance in this group of patients should be considered as a core variable, since roughly 50% of these patients would present cognitive impairment,⁸ mainly, concerning memory, processing speed and executive functions⁹ when compared to healthy controls. Likewise, a recent meta-analysis focused on neuropsychological performance of a sample of OABD¹⁰ concluded, that the OABD group showed a significant poorer performance compared to healthy controls across many cognitive domains, especially in verbal learning and memory, and also in processing speed, working memory, psychomotor speed, executive functions, and attention. These results reinforce the idea that cognitive impairment persists in late-life in BD, presenting some particularities compared to those results focused on middle-aged patients with BD.

In addition to that, through a cluster analysis method, a cognitive heterogeneity has been detected in OABD finding three distinctive groups. A 42% of OABD patients had similar cognitive performance than HC while 46% showed mild cognitive impairment and, finally, 12% displayed severe cognitive impairment across many cognitive domains.¹¹ In fact, it is postulated that the cognitive heterogeneity frequently found in BD could be considered as a predictor of functioning disability, despite further longitudinal studies are needed.¹² Apart from this heterogeneity, other approaches have been proposed from a dimensional approach, rather than categories, to understand the severity of the impairment in severe mental disorders. Thus, clinical staging models have been developed, although their validity in daily clinical practice has not yet been demonstrated.¹³

There are discrepancies among studies concerning the concept of cognitive decline due to aging. On the one hand, some studies did not observed significant differences in cognitive profile when comparing with younger patients.¹⁴⁻¹⁶ However, these studies have some limitations, such as small sample sizes and a restricted follow-up period. On the other hand, results from other studies indicate the presence of a significant cognitive decline among OABD¹⁷ and some studies sustain the idea of a higher risk of developing dementia.¹⁸⁻²⁰ Overall, all the aforementioned results reinforce the need for the design of specific intervention for OABD, avoiding simple extrapolation of those programs whose design was based on evidence obtained with younger population.²¹

To the best of our knowledge, only one group of researchers, led by Schouws et al.,²² has carried out a pilot study with an intervention specifically aimed to enhance cognitive function as well as social functioning in OABD, which was tested in a small sample ($n=18$) of patients with BD aged over 50 years. This intervention, called "Braintrain", was based on the Functional Remediation program (FR) by Torrent et al.,²³ and consisted of 12 sessions of cognitive training, also including physical exercise, as well as fostering social encounters with peers. The results presented by the authors do not suggest significant

changes after completion the program may be due to the small sample size included in the first pilot study.²² Other study of Tyler and colleagues,²⁴ after explored a recovery-focused therapy (RfT) for OABD report that certain adaptations were needed for older ages. A study that applied a cognitive remediation intervention in patients with BD identified the hypo-activity in the prefrontal cortex during a working memory task as the best predictor of the efficacy of the CR treatment in executive function domain.²⁵

So far, to date implemented psychological interventions for this group of patients present some limitations: firstly, their design has been focused on BD distinctive characteristics but omitting specificities associated to older ages BD population. Secondly, while there are some programs that have been designed for this specific range of age, they are addressed to a wide range of psychiatric conditions without focusing on BD intrinsic features. Another limitation is related to the fact that older-aged participants are usually discharged for participation in clinical trial due to exclusion criteria, especially those participants over 60 years old. Besides, there are some other interventions, non-specific for BD, targeted at older-aged population with severe mental-illness whose main purpose is the improvement of psychosocial functioning which have been demonstrated to exert a positive impact on several psychosocial domain outcomes.^{26,27} It follows that to increase the therapeutic benefits in patients belonging to this age group, specific intervention should be designed, adapting them specifically to their needs.²⁸

In the last years, the Bipolar and Depressive Disorder Unit has designed and successfully implemented the FR program (FR). This group-format intervention is specifically targeted to patients diagnosed with bipolar disorder which is, nowadays, being adapted to its administration to First-Episode Psychosis (FEP). The original program has demonstrated its efficacy at improving either psychosocial functional outcome,²³ subthreshold affective symptomatology,²⁹ as well as, verbal memory performance in those patients with a moderate to severe cognitive impairment.³⁰ Bearing in mind that there is a need to avoid cognitive decline among OABD in order to guarantee an optimal functional outcome and to diminish the burden associate to this mental illness, the next major step involves the adaptation of FR program to be applied to this specific population. In this sense, it should be remarked that a recent systematic review, results suggest that five out of six FR studies carried out reported a clearly benefit in functional outcome, with a moderate size-effect (Cohen's $d=0.45$), very similar to those obtained with Cognitive Remediation in schizophrenia.³¹ Therefore, taking into account that the FR intervention specifically designed for adult patients have demonstrate their efficacy at cognitive and functional outcomes, it seems likely that future design and implementation of specific intervention for OABD would yield similar results.

Aims and hypothesis

This study aims to adapt and evaluate the efficacy of a psychological intervention targeted for OABD (older than 60 years old) for improving functional outcome. This intervention is intended not only to improve psychosocial

functioning, but also to reduce clinical symptomatology, which, in turn, may improve autonomy, quality of life and well-being in OABD population. Therefore, our main goals are, (I) to characterize a representative sample of OABD (>60 years old) concerning main demographic, clinical and neurocognitive variables, (II) to test the efficacy of the Functional Remediation for Older Adults with Bipolar Disorder (FROA-BD) versus a Treatment as Usual (TAU) for enhancing functional outcome, and (III) to assess whether the observed improvement remain stable over the eight-month follow-up period (one year after study inclusion). Our secondary outcomes are the (I) improvement of cognitive performance, quality of life and subsyndromal symptoms in the group receiving the intervention compared to TAU group.

As primary outcome, we hypothesize that OABD individuals participating in FROA-BD program will improve their functional outcome as measured by the Functioning Assessment Short Test (FAST)³² when compared to those individuals receiving TAU. Besides, we expect that this improvement will remain stable at least one year after study inclusion. Secondly, we hypothesize that OABD patients receiving the FROA-BD intervention would also increase their neurocognitive performance, especially regarding attention, memory and executive functioning domains. In the same vein, we expect that patients participating in the FROA-BD protocol would experience an improvement or their subjective perception of cognitive performance assessed by means of the COBRA; a reduction of affective symptomatology as measured by the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)³³ and the Young Mania Rating Scale (YMRS),³⁴ as well as an improvement of perceived quality of life and well-being compared to the TAU group.

Methods

Study design

This is a single-center, single-blind, randomized, controlled test-retest clinical study to evaluate the efficacy of the FROA-BD in a representative sample of patients with BD over 60 years old. This study will be carried out in the Bipolar and Depressive Disorders Unit at the Hospital Clinic of Barcelona, which takes part of the Spanish network Center for Biomedical Research in Mental Health (CIBERSAM).³⁵ It will include two parallel arms (1:1) in order to assess the efficacy of a new psychological intervention as add-on therapy compared with treatment as usual to enhance functional outcome in OABD. This project has been approved by the Ethical Committee of the Hospital Clinic of Barcelona and it will be carried up in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice in compliance with the data protection law in force and anonymization of the collected information.

Participants

The sample will consist of 84 patients with bipolar disorder aged over 60 years that will be recruited at the Bipolar and Depressive Disorder Unit at the Hospital Clinic of Barcelona.

All participants will have to fulfill the following criteria:

1. Inclusion criteria will be: (a) meeting diagnostic criteria according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) for bipolar disorder, either subtype I or II; (b) being aged over 60 years old; (c) being in full or partial remission Young Mania Rating Scale (YMRS) ≤ 10 , Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) ≤ 14 at the time of the inclusion and assessment; (d) presence of mild to moderate functional impairment as measured by the Functional Assessment Short Test (FAST) ≥ 11 ; and (e) providing written informed consent to participate.
2. Exclusion criteria will be: (a) presenting an Intelligence Quotient (IQ) lower than 85; (b) having been received any kind of structured psychological intervention in the six previous months; (c) presence of central nervous system (CNS) condition, other than psychiatric, that may influence neurocognitive performance, (such as neurological diseases) or any physical condition that may hamper participation or correct assimilation of the contents of the intervention, (such as severe visual and/or hearing impairment); (d) presenting any other comorbid psychiatric condition except for sleep and/or anxiety disorders, and (e) having received electroconvulsive therapy in the prior six months.

All participants will receive information about the study and relevant questions, if any, will be answered by a member of the research team involved in the study. In order to compensate for time spent on assessment visits and travel, all included patients will receive a financial compensation.

Procedure

All participants will be examined at baseline prior to inclusion in the study, using an extensive battery of questionnaires and tools aimed to assess main demographic, clinical, functioning, quality of life, well-being, and neurocognitive variables. Once the baseline assessment has been carried out, patients will be randomly allocated into the experimental group, which will receive the FROA-BD programme, or to the control group, which will be treated as usual (TAU). Four months later, when the intervention will be finished, all study participants will be assessed, especially on those areas that are supposed to be targeted by the FROA-BD programme (functional outcome as the main outcome, and neurocognitive performance, clinical symptoms, and quality of life and well-being as secondary outcomes), trying to avoid potential re-assessment learning effect by using alternative versions or tests. Finally, one year after inclusion (8 months after completion of the intervention), a complete assessment, mostly identical to which was used at baseline, will be performed (see Fig. 1). In addition to the aforementioned assessment visits, all participants will also be followed up pharmacologically at the Bipolar and Depressive Disorder Unit of the Hospital Clinic of Barcelona, following the guidelines of good clinical practice. Research members involved in assessment will be blind to condition group (FROA-BD or TAU). Two clinical neuropsychologist (therapist and co-therapist) blind to baseline assessment results will conduct the FROA-BD intervention (Table 1).

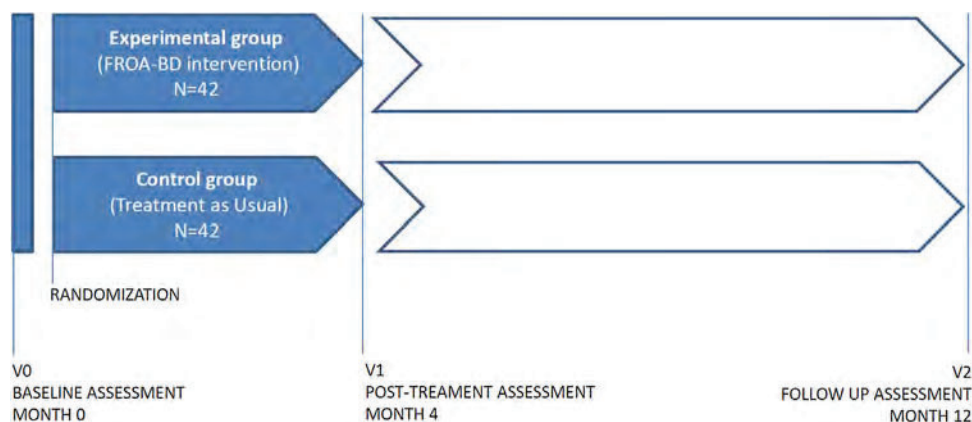


Figure 1 Study design.

Table 1 Outcome measures and assessment time-points.

		Baseline (V0)	Post-treatment (V1-month 4)	Follow-up (V2-month 12)
Clinical	HDRS			
	YMRS			
Comorbidity	CIRS-G			
Functioning	FAST			
Well-being and quality of life	SF-36			
	WHO-5			
Cognitive reserve	CRASH			
	MMSE			
Cognition	SCIP-S			
	Vocabulary (WAIS-III)			
	Arithmetic (WAIS-III)			
	Symbol Search (WAIS-III)			
	Digit-Symbol coding (WAIS-III)			
	Digits (WAIS-III)			
	Letter-Number Sequencing (WAIS-III)			
	WSCT			
	SCWT			
	ROCF			
	CPT-II			
	TMT-A			
	TMT-B			
	CVLT			
	F-A-S (COWAT)			
	Animal Naming (COWAT)			
	Boston Naming Test			
	Juice Line Orientation-form H			
	COBRA			

CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics; COBRA: Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment; COWAT: Controlled Oral Word Association Test; CPT: Continuous Performance Test; CRASH: Cognitive Reserve Assessment Scale in Health; CVLT: California Verbal Learning test; FAST: Functional Assessment Short Test; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; ROCF: Rey Osterrieth Copy figure; SCIP: Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry; SCWT: Stroop Color Word Test; SF-36: Short Form-36 Health Survey; TMT-A: Trail Making Test part A; TMT-B: Trail Making Test part B; YMRS: Young Mania Rating Scale; WAIS-III: Wechsler Adults Intelligence Scale 3rd edition; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; WHO-5: World Health Organisation-Five Well-Being Index.

Data collection

a) Demographic, clinical variables and comorbidity

A semi-structured clinical interview based on the SCID-5³⁶ will be administered to gather main demographic and clinical variables. The HDRS and the YMRS will be used to evaluate the presence of depressive and manic symptomatology, respectively. The Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics (CIRS-G) Spanish version³⁷ will be administered in order to assess the presence of any somatic

comorbid condition. Medical records will be also reviewed and considered.

b) Psychosocial functioning, quality of life and well-being

Functional outcome will be assessed by the means of the FAST.³² This interviewer-administered brief scale, which comprises 24 items, was specifically designed to explore functional difficulties in psychiatric population among six specific functional domains (autonomy, occupational functioning, cognitive functioning, financial issues, interpersonal

relationships and leisure time). Overall scores range from 0 to 72, being higher scores indicators of a worse functional impairment.

Quality of life and well-being will be assessed using the Spanish version of the Short Form-36 Health Survey (SF-36)³⁸ and the Spanish version of the World Health Organisation-Five Well-Being Index (WHO-5),¹ respectively. The SF-36 is self-administered questionnaire which consists of 36 questions measuring eight separate dimensions related to quality of life (physical functioning, role limitation-physical, role limitation-emotional, vitality, mental health, social functioning, pain, and general health). Higher scores indicate better quality of life. WHO-5 is a self-administered short test consisting of 5 items rated on a 6-point scale assessing how the individual has been feeling over the last two weeks. Raw score ranges from 0 to 25. The higher scores the better perceived subjective well-being. In order to obtain the feedback from the patients, we also will consider the patient's satisfaction with the intervention through a self-applied instrument measured in likert scale (from 0 to 10) where the maximum score corresponds to completely satisfied.

c) Cognitive reserve

The Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH)³⁹ is an interviewer-administered, quick and easy-to-apply tool which was designed to evaluate cognitive reserve in psychiatric patients, especially in those suffering from severe mental conditions. This 23-item scale assess the three domains: education, occupation and intellectual and leisure activities, which are the main domains involved in cognitive reserve. This scale provides an overall score as well as a score for each assessed domain. The maximum score is 90. Higher scores indicate higher cognitive reserve.

d) Neuropsychological assessment

In this study, we will to assess cognitive performance both from the subjective and objective perspective. For gathering data regarding subjective cognitive complaints, we will use the Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment (COBRA).⁴⁰ This self-administered instrument consist of 16 items which are rated on a 4-point scale ((0) never; (1) sometimes; (2) frequently; (3) always). COBRA total score results is calculated by totaling all item scores and higher scores indicate a worse subjective cognitive performance.

For the objective assessment of neurocognitive function two different batteries of tests have been selected depending of time-point assessment:

(I) Extended battery

Overall cognition will be assessed by means of the Mini Mental Status Examination (MMSE)⁴¹ and the Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S).⁴² Both of these brief scales were specifically designed for detecting cognitive deficits, being the latter specific for psychiatric population. The SCIP-S has three alternative forms as three different time-points of the study in order to avoid learning effect bias.

The **estimated Intelligence quotient (IQ)** will be calculated based on the results in the Vocabulary subtest from the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III).⁴³

The **Executive functions** will be measured through the computerized Wisconsin Card Sorting Test (WCST),⁴⁴ the Stroop Color-Word Test (SCWT)⁴⁵; the Phonemic (F-A-S) component of the Controlled Oral Word Association Test (COWAT)⁴⁶ the copy of the Rey Osterrieth Complex Figure (ROCF)⁴⁷ and the Trail Making Test-Part B (TMT-B).⁴⁸

Attention will be assessed by using the computerized version of the Continuous Performance Test (CPT-II)⁴⁹ and the Trail Making Test-Part A (TMT-A).⁴⁸

The **Working memory index (WM)** will be calculated based on the performance in three subtest from the WAIS-III: Arithmetic, Digits, and Letter-Number sequencing.⁴³

The assessment of the **Processing speed** index will comprise two subtests of the WAIS-III: the Symbol Search and the Digit-symbol Coding subtests from the WAIS-III.⁴³

Verbal Learning and Memory performance will be evaluated through the California Verbal Learning Test (CVLT).⁵⁰

To examine **visual memory** The Rey Osterrieth Complex Figure-immediate recall (ROCF)⁴⁷ will be administered.

Language domain will be examined by means of the Boston Naming Test (BNT)⁵¹ and the Categorical (Animal Naming) component of the COWAT.⁴⁶

Visuospatial domain will be assessed by the Juice Line Orientation (JLO).⁵²

This battery will be administered at baseline visit (V0) and 12-month follow-up visit after inclusion (V2), with the exception of vocabulary subtest which only will be applied at baseline visit since it is a measure of estimated IQ.

(II) Brief cognitive battery

In order to avoid potential learning effects, we selected a brief cognitive battery consisting of the SCIP-S form 2, the SCWT, the TMT part A and B, the CPT-II, and the semantic and phonemic components of the COWAT. This brief battery of test will be administered at post-intervention visit (V1), four months after inclusion.

Intervention

In the FROA-BD trial, patients will be allocated in a 1:1 ratio to receive 16 weeks of FROA-BD intervention, or treatment as usual, stratified by age, sex and educational level. Randomization will be accomplished with the use of a computer-generated sequence.

The FROA-BD is an adaptation of the Functional Remediation Program.²³ The original FR program, which has been implemented in our institution, consists of 21 sessions in a 90 min weekly format. The content of the sessions includes psychoeducation about cognitive deficits, their impact on daily life with the objective of providing strategies to cope with cognitive deficits. Last sessions are focused at improving communication skills, autonomy and giving coping strategies to deal with stress. However, based on the intrinsic characteristics of OABD population and our expertise in the field, we consider that both duration and contents of sessions are unsuited to this specific population. Therefore, we propose an adaptation that involves modifications

concerning duration, specific contents and frequency of the sessions. In the same line as in its original version, we will maintain its ecological nature, using an attractive and adapted material which could be applicable in daily life. The present intervention (FROA-BD), aimed to improve functioning in daily life, also addresses, in line with original FR program, neurocognitive issues such as attention, memory, and executive functions, but also new additional domains, such as language and visuospatial skills, since those have been reported to be affected in advanced ages and in OABD population. All the intervention is based on ecological tasks that could be easily transported from clinical setting to home and activities of daily living. Patients will be also trained in some skills and techniques targeting most affected cognitive domains in this group of age in order to enhance their functional outcome. Most of the techniques will be based on paper-and-pencil tasks. Activities could be carried out individually or involving the whole group. Audiovisual material and mobile apps will be also used.

As a general rule, the sessions will begin with an explanation by the therapists of the theoretical basis, followed by individual and group practice of what has been explained throughout the session. At the end of each session, participants will be invited to do some "homework" aimed to reinforce the strategies worked on during the session. These tasks will be optional and will be adjusted to the individual profile of the patient if needed.

This intervention will consist of 32 face-to-face group sessions (30 for patients and 2 for relatives) lasting 90 min that will be performed twice a week. Table 2 describes the content of the sessions. The content will focus on the following domains: Cognitive impairment and bipolar disorder (2 sessions), healthy lifestyle habits (2 sessions), attention (4 sessions), visual and verbal memory (6 sessions), executive functions and its components (6 sessions), language (2 sessions), visuospatial skills and orientation (1 session), analogical and digital strategies for everyday life (2 sessions), emotional management and social skills (2 sessions), autonomy (2 sessions) that will be conducted by the social worker of our unit, and a final session to sum up the contents of the program, obtain feedback and to evaluate patients' satisfaction. In addition to these 30 patient-oriented sessions, two sessions will be carried out with one or two relatives per patient. The aim of these latter sessions would be to introduce the FROA-BD intervention to the family as well as to give some advice on how they can help their relatives to enhance practice and reinforce them. Sessions with relatives will be run out without patients being present.

Outcome measures

The primary outcome measure will be changes in functioning assessed by means of the FAST from baseline to endpoint, post-intervention. Other secondary outcomes will be changes in (a) cognitive performance assessed by the neuropsychological tests included in the aforementioned cognitive batteries, (b) indexes of quality of life and well-being assessed by SF-36 and WHO-5, (c) clinical symptomatology using the HDRS and the YMRS, and (d) subjective cognitive complaints by means of the COBRA. Objective and

subjective stability in the aforementioned outcome will be also analyzed.

Statistical analyses

The data will be analyzed using the IBM SPSS statistical package (version 23). First, a descriptive analysis of the sample will be carried out to detect potential differences between both groups (experimental group and TAU). Continuous variables will be expressed as means, standard deviations and ranges. For the description of categorical variables, frequencies and/or percentages will be used. For the comparison of categorical and continuous variables between groups, Chi-square, Student's *t*-test or analysis of variance tests will be used, as appropriate, for each type of variable to be analyzed. Secondly, for the longitudinal analysis, a repeated measures ANOVA analysis will be carried out to evaluate the differences between those patients who have received the FROA-BD intervention (experimental group) and those who have not received it (TAU control group). The level of significance will be set at $p < 0.05$. For the main statistical analysis, mixed models for repeated measures will be used to minimize the effect of dropout rates at 12 months follow-up. For each primary and secondary outcomes, results for each group, and the estimated effect size and its precision (95% confidence interval) will be reported.

Based on the previous study of the efficacy of functional rehabilitation in patients with bipolar disorder type I and type II^{29,53} where a minimum decrease in the FAST scale of 6 points ($d=6$) was found, it is estimated that to find a difference of at least 5 points, considering an alpha significance level of 5% and a statistical power (1-beta) of 80%, a total sample of 72 patients (36 per branch) is required, which adjusted by 15% of estimated dropouts results in a total sample of 84 (42 per branch) (calculated with GRANMO software).

Discussion

Population ageing has been increasing in the last decades and the number of older patients with bipolar disorder is expected to significantly increase throughout next years. However, there is a scarcity of specifically targeted interventions in this group of patients. As far as we know, this is the first study intended to adapt and evaluate the efficacy of a psychological intervention specifically tailored for elder patients with BD for improving functional outcome. The purpose of the FROA-BD goes beyond enhancing functioning and also aims to increase autonomy, cognitive performance, sub-syndromal symptoms as well as quality of life of this group of patients. In addition, this study would also try to shed light about potential liability factors that may be associated with a poorer daily life adjustment among this population. Specific psychological interventions used in this group of patients are so far virtually non-existent and most of available treatments applied to OABD are simply exportations of therapeutic resources that have been proved to be effective in younger samples or were designed for other psychiatric diagnosis, such as schizophrenia or major depression, or a wider spectrum of them.

Table 2 Summary of the FROA-BD intervention.

Sessions	Content
Sessions 1 and 2	<p>Cognitive impairment and bipolar disorder Explanation and definition of cognitive functions and how they affect in bipolar disorder Factors that are influencing cognitive performance How cognitive impairment affects daily life Dementia, risk factors and warning signs of cognitive impairment Psychoeducation of BD and specifically in OABD</p>
Sessions 3 and 4	<p>Healthy lifestyle habits Importance of maintaining a healthy and balanced diet. Promotion of physical exercise Sleep disturbances and sleep hygiene Substance misuse Late-life medical comorbidities Late-life pharmacological management Leisure activities Practical and ecological tasks focused on this content</p>
Sessions 5, 6, 7 and 8	<p>Attention Explanation of attention and its different types (sustained, selective, divided, focused, etc) How it is affected in daily live Learning and practicing attention techniques Exercises for improvement attention ability Strategies and useful tools for daily improvement</p>
Sessions 9, 10, 11, 12, 13 and 14	<p>Memory Description of the functioning of memory and its components (encoding, learning, short and long term memory, verbal and visual memory) Exercises for improving encoding, learning and memory abilities Useful resources and strategies to promote its functioning in daily life</p>
Sessions 15, 16, 17, 18, 19 and 20	<p>Executive functions and its components Explanation of executive functions and their different components: planning, time management, inhibition, problem solving, cognitive flexibility, verbal fluency. Strategies to promote their functioning Explanation and application of problem solving technique Tasks and exercise for their improvement and maintenance</p>
Sessions 21 and 22	<p>Language How language is affected with age. Normal and abnormal signs (anomie, tip of tongue effect, etc.) Task for training verbal fluency, comprehension, naming, description, narrative language, etc</p>
Session 23	<p>Visuospatial ability and orientation Description of visuospatial ability and space orientation Orientation in unfamiliar and familiar places Orientation to time Strategies for improving these skills</p>
Sessions 24 and 25	<p>Strategies for everyday life Provide resources that can be easily used on a daily life. Combining physical/analogical resources (agendas, notes, organizers, etc.) and electronic resources (apps, mobile, etc.) Introduction to the use of apps and other IT resources</p>
Sessions 26 and 27	<p>Emotional management and social skills Social and emotional cognition training Metacognition Cognitive distortions, attribution biases, etc. Detection and understanding of emotions How to improve social communication Social skills, communication, assertiveness, etc.</p>
Sessions 28 and 29	<p>Autonomy Explanation of social and community resources for these ages provided by government agencies Dependency and disability laws In people with medical comorbidities, vision problems, hearing, mobility, among others, provide information of some resources (wheelchairs, importance of enabling housing, etc)</p>

Table 2 (Continued)

Sessions	Content
Sessions 30 and 31	Sessions for the relatives/caregivers Explanation of cognition and how it is affected in BD. Specificities of advanced ages. Importance of the role of the family and caregiver Caregiver burden Resources and strategies for the disease management
Session 32	Resume. Q&A about the contents of the intervention Session dedicated to summarize all the content previously learned and give the opportunity to resolve doubts Promote that the strategies learned in the intervention can be applied on a daily basis

These are the cases of both the FR Program²³ and the integrative psychotherapy for BD.⁵⁴ The FR Program has been proved to enhance not only functional outcome in adult patients with BD, but also ameliorates subsyndromal symptomatology in patients with BDII.²⁹ However, despite the improvement of psychosocial functioning in patients who received FR or psychoeducation interventions, no effects were found on peripheral brain derived neurotrophic factor in one-year follow up study.⁵⁵ Positive results improving subsyndromal depressive symptoms have also been reported regarding the integrative psychotherapy.⁵⁴ This multicomponent therapy combines different evidence-based treatments, such as psychoeducation for patient and caregivers, mindfulness and cognitive and functional remediation.

Concerning younger ages, multiple preventive interventions strategies have been also developed. For instance, in populations which are at high risk for developing bipolar disorder or schizophrenia due to genetic conditions,⁵⁶ and also for patients experiencing their first psychotic episode. However, since these interventions are more characteristic of earlier stages of the disease, these are mainly focused on enhancing modifiable strategies to promote an increase in cognitive reserve. However, staging models should be considered in interventional trials,⁵⁷ since probably patients in earlier stages may need shorter interventions, whereas more chronic patients with multiple episodes, in later stages, might need longer or at least more intensive treatments to improve their functioning.

A cognitive remediation program has been applied in BD patients showing that the improvement in cognitive abilities had positive effects on functioning,⁵⁸ contributing to the improvement of daily-live activities. It is well recognized the straight link between cognitive performance and psychosocial functioning in BD spectrum. Indeed, the cognitive performance is considered as a good long-term predictor of functional outcome. Previous studies have demonstrated the significant impact of cognitive impairment in the functioning in activities of daily living, especially those of memory, attention and executive functions.⁵⁹⁻⁶¹ Therefore, based in the widely reported link between and the efficacy of the original FR program²³ in decreasing functional impairment among patients with BD, even in the follow-up period,⁶² we consider that training and reinforcement of different cognitive abilities among older patient would enhance not only functional outcome but also quality of

life and clinical improvement. Furthermore, we are aimed to design and adapt the FR program format to older age characteristics, all from the perspective of an ecological approach, providing strategies that could be easily applied in daily- life activities and, thus, facilitating the transference to everyday situations. We expect a direct impact on the improvement of daily functioning, on well-being and on quality of life. Apart from the benefits that could be obtained on functioning, the longitudinal follow-up will provide an opportunity to further identify risk factors that may increase the cognitive impairment. Secondly, it lets a strategy to get a close monitoring of these patients who, due to the age and BD disease, are at increased risk of developing a progressive cognitive decline, thus, it is also a potential tool to make a preventive strategy in terms of cognitive decline.

Concerning the age for the inclusion criteria, note that, in contrast to the last ISBD task force consensus⁶³ in which the age to consider OABD was established at 50, we will include patients at 60 or older. This is due to the fact that the original FR program on which we have inspired as well as other intervention programs commonly carried out, used to establish the cut-off point below the age of 60; therefore, we tried to cover that age range that has been traditionally excluded in clinical trials.

Differently from the original FR program, the present adaptation differs in terms of length and frequency (21 sessions/weekly during 6 months vs 32 sessions, twice a week for 4 months). On the one hand, this will allow the creation of a more in-depth and tailored content of the sessions to be more easily assimilated by this specific group of elder participants. Due to the aging process itself, this group will have different needs when it comes to assimilating and consolidating information. Therefore, the content as well as number of sessions dedicated to each cognitive domain will be adapted and structured according to this group of age characteristics. On the other hand, the intensive format of the FROA-BD, with shorter length of the treatment and increased number of sessions per week for a reduced number of participants, would enhance recruitment and make easier to be implemented in all kind of clinical sites. It also would enhance the monitoring and follow-up of possible changes in clinical symptomatology and, thus, early detection of potential relapses among participants. Despite the frequency of sessions per week is high, we expect high attendance rates since patients in this range of age are more free from work commitments and have more free time,

facilitating compliance to the therapy. Finally, due to the higher rates of disability observed in this group of patients, we believe that this intervention may be a cost-effective tool to enhance autonomy and to reduce consumption of public health and social resources by this population.

This study is not exempt from limitations. One of the possible limitations is the potential loss of subjects during the intervention or the follow-up period. It is also possible that drop-outs from therapy may occur due to the frequent presence of different medical comorbidities among this group of patients. However, since the majority of patients will be followed in our program, we expect the number of withdrawals to be lower than expected (around 15%). On the other hand, the inclusion of patients in clinical remission (and not with strict criteria of euthymia) could have a confounding effect on the results, but at the same time it would allow us to broaden the population to be treated and may be more representative of daily clinical practice real-world population. Nevertheless, when the analysis of the results will be carried out, the impact of these confounding variables will be taken into account, following the recommendations of the ISBD Cognition Task Force. All important adverse events or unintended effects in each group will be reported. Finally, although it would be interesting to explore the stability of the results after the intervention over a longer period of time, we have chosen to adjust the study design to the time frame requested by the characteristics of the funding call (3 years per project).

Authors' contributions

LM, EJ, AMA and EV conceived the study with substantial contributions from the other authors. LM and EJ wrote the first draft with critical and intellectual contributions from AMA, BS, CT, CMB and EV. All authors substantially participated in and approved the final draft for submission to the journal.

Funding

This study is funded by the Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III through FIS-Proyectos de Investigación en salud (PI20/00060).

Conflict of interest

All the authors declare no conflict of interest related to this manuscript.

Acknowledgments

The authors of this study would like to thank the support of the Spanish Ministry of Science and Innovation (PI20/0060) integrated into the Plan Nacional de I+D+I and co-financed by the ISCIII-Subdirección General de Evaluación and the Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); the Instituto de Salud Carlos III; the CIBER of Mental Health (CIBERSAM); the Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2017 SGR 1365) and the CERCA Programme.

References

1. Bonnín CM, Yatham LN, Michalak EE, Martínez-Arán A, Dhanoa T, Torres I, et al. Psychometric properties of the well-being index (WHO-5) spanish version in a sample of euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2018;228:153–9.
2. Sajatovic M, Dols A, Rej S, Almeida OP, Beunders AJM, Blumberg HP, et al. Bipolar symptoms, somatic burden, and functioning in older-age bipolar disorder: analyses from the Global Aging & Geriatric Experiments in Bipolar Disorder Database project. *Bipolar Disord.* 2021:1–12.
3. Jeste DV, Alexopoulos GS, Bartels SJ, Cummings JL, Gallo JJ, Gottlieb GL, et al. Consensus statement on the upcoming crisis in geriatric mental. Research agenda for the next 2 decades. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:848–53.
4. Kessing LV. Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults. *Bipolar Disord.* 2006;8:56–64.
5. Nivoli AMA, Murru A, Pacchiarotti I, Valenti M, Rosa AR, Hidalgo D, et al. Bipolar disorder in the elderly: a cohort study comparing older and younger patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130:364–73.
6. Gildengers A, Tatsuoaka C, Bialko C, Cassidy KA, Dines P, Emanuel J, et al. Correlates of disability in depressed older adults with bipolar disorder. *Cut Edge Psychiatry Pract.* 2013;2013:332–8.
7. Lala SV, Sajatovic M. Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: a literature review. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2012;25:20–5.
8. Gildengers AG, Butters MA, Seligman K, McShea M, Miller MD, Mulsant BH, et al. Cognitive functioning in late-life bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161:736–8.
9. Samamé C, Martino DJ, Streljevič SA. A quantitative review of neurocognition in euthymic late-life bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2013;15:633–44.
10. Montejo L, Torrent C, Jiménez E, Blumberg HP, Martínez-Arán A, Burdick KE, et al. Cognition in older adults with bipolar disorder: an ISBD task force systematic review and meta-analysis based on a comprehensive neuropsychological assessment. *Bipolar Disord.* 2021.
11. Montejo L, Jiménez E, Solé B, Murru A, Arbelo N, Benabarre A, et al. Identifying neurocognitive heterogeneity in Older Adults with Bipolar Disorder: a cluster analysis. *J Affect Disord.* 2022;298:522–31.
12. Burdick KE, Millett CE. Cognitive heterogeneity is a key predictor of differential functional outcome in patients with bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;53:4–6.
13. de la Fuente-Tomas L, Sánchez-Autet M, García-Álvarez L, González-Blanco L, Velasco Á, Sáiz Martínez PA, et al. Clinical staging in severe mental disorders; bipolar disorder, depression and schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2019;12:106–15.
14. Delaloye C, Moy G, De Bilbao F, Weber K, Baudois S, Haller S, et al. Longitudinal analysis of cognitive performances and structural brain changes in late-life bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26:1309–18.
15. Schouws S, Comijs H, Dols A, Beekman ATF, Stek ML. Five-year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2016;18:148–54.
16. Streljevič SA, Martino DJ. Cognitive function in adulthood and elderly euthymic bipolar patients: a comparison to test models of cognitive evolution. *J Affect Disord.* 2013;150:1188–91.
17. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A, Mazumdar S, Hyams AV, Reynolds CF, et al. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009;11:744–52.
18. Wu KY, Chang CM, Liang HY, Wu CS, Chia-Hsuan Wu E, Chen CH, et al. Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *Bipolar Disord.* 2013;15:787–94.

19. Velosa J, Delgado A, Finger E, Berk M, Kapczynski F, de Azevedo Cardoso T. Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand*. 2020.
20. Diniz BS, Teixeira AL, Cao F, Gildengers A, Soares JC, Butters MA, et al. History of bipolar disorder and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25:357-62.
21. Dols A, Beekman A. Older age bipolar disorder. *Clin Geriatr Med*. 2020;36:281-96.
22. Schouws SNTM, Orhan M, Korten N, Zyto S, Beekman ATF, Kupka RW, et al. Evaluating feasibility and satisfaction of a group intervention for mild cognitive impairment in older age bipolar disorder: «Brain train». *Bipolar Disord*. 2021.
23. Torrent C, Del Mar Bonnin C, Martínez-Arán A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*. 2013;170:852-9.
24. Tyler E, Lobban F, Long R, Jones SH. Developing a recovery-focused therapy for older people with bipolar disorder: a qualitative focus group study. *BMJ Open*. 2021;11:1-10.
25. Miskowiak KW, Møller AB, Ott CV. Neuronal and cognitive predictors of improved executive function following action-based cognitive remediation in patients with bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;47:1-10.
26. Mueser KT, Pratt SI, Bartels SJ, Swain K, Forester B, Cather C, et al. Randomized trial of social rehabilitation and integrated health care for older people with severe mental illness. *J Consult Clin Psychol*. 2010;78:561-73.
27. Patterson TL, Mausbach BT, McKibbin C, Goldman S, Bucardo J, Jeste DV. Functional Adaptation Skills Training (FAST): a randomized trial of a psychosocial intervention for middle-aged and older patients with chronic psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2006;86:291-9.
28. Corbera S, Wexler BE, Poltorak A, Thime WR, Kurtz MM. Cognitive remediation for adults with schizophrenia: does age matter? *Psychiatry Res*. 2017;247:21-7.
29. Solé B, Bonnin CM, Mayoral M, Amann BL, Torres I, González-Pinto A, et al. Functional remediation for patients with bipolar II disorder: improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25:257-64.
30. Bonnin CM, Reinares M, Martínez-Arán A, Balanzá-Martínez V, Solé B, Torrent C, et al. Effects of functional remediation on neurocognitively impaired bipolar patients: enhancement of verbal memory. *Psychol Med*. 2016;46:291-301.
31. Tsapekos D, Seccomandi B, Mantingh T, Cella M, Wykes T, Young AH. Cognitive enhancement interventions for people with bipolar disorder: a systematic review of methodological quality, treatment approaches, and outcomes. *Bipolar Disord*. 2019.
32. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007;3:5.
33. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56.
34. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.
35. Salagre E, Arango C, Artigas F, Ayuso-Mateos JL, Bernardo M, Castro-Fornieles J, et al. CIBERSAM: ten years of collaborative translational research in mental disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019;12:1-8.
36. First MB. SCID-5-CV: structured clinical interview for DSM-5 disorders, clinician version, vol. 95; 2016.
37. Rosas-Carrasco O, González-Flores E, Brito-Carrera AM, Vázquez-Valdez OE, Peschard-Sáenz E, Gutiérrez-Robledo LM, et al. Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49:153-62.
38. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc)*. 1995;104:771-6.
39. Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Bonnin CDM, Mezquida G, Garriga M, et al. Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH): its validity and reliability. *J Clin Med*. 2019;8:586.
40. Rosa AR, Mercadé C, Sánchez-Moreno J, Solé B, Mar Bonnin C, Del, et al. Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). *J Affect Disord*. 2013;150:29-36.
41. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
42. Pino O, Guilera G, Rojo JE, Gómez-Benito J, Bernardo M, Crespo-Facorro B, et al. Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;99:139-48.
43. Wechsler D. Wechsler memory scale. 3rd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1997.
44. Heaton RK. Wisconsin card sorting test manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1981.
45. Golden C. The stroop color and word test: a manual for clinical and experimental uses. Chicago, IL: Stoelting; 1978.
46. Benton A, Hamsher K. Multilingual aphasia examination. Iowa City: University of Iowa; 1978.
47. Rey A. Test de Copia de Una Figura Compleja. Manual Adaptación Española. Ediciones. Madrid; 1997.
48. Reitan R. Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Ski*. 1958;8:271-6.
49. Conners CK, Staff M. Conners' continuous performance test II: computer program for windows technical guide and software manual. North Tonawanda, NY: Mutli-Health Systems; 2000.
50. Delis DC, Freeland J, Kramer JH, Kaplan E. Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56:123-30.
51. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. The Boston naming test. Philadelphia: Lea & Febige; 1983.
52. Benton AL, Varney NR, Hamsher KD. Visuospatial judgment: a clinical test. *Arch Neurol*. 1978;35:364-7.
53. Torrent C, Bonnin C del M, Martínez-Arán A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*. s.f.;170:852-9.
54. Valls E, Bonnin CM, Torres I, Brat M, Prime-Tous M, Morilla I, et al. Efficacy of an integrative approach for bipolar disorder: preliminary results from a randomized controlled trial. *Psychol Med*. 2021.
55. Bonnin C, del M, Valls E, Rosa AR, Reinares M, Jimenez E, et al. Functional remediation improves bipolar disorder functioning with no effects on brain-derived neurotrophic factor levels. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29:701-10.
56. de la Serna E, Montejo L, Solé B, Castro-Fornieles J, Camprodón-Boadas P, Sugranyes G, et al. Effectiveness of enhancing cognitive reserve in children, adolescents and young adults at genetic risk for psychosis: study protocol for a randomized controlled trial. *Rev Psiquiatr y Salud Ment*. 2021.
57. Guidi J, Rafanelli C, Fava GA. The clinical role of well-being therapy. *Nord J Psychiatry*. 2018;72:447-53.
58. Tsapekos D, Strawbridge R, Cella M, Young AH, Wykes T. Does cognitive improvement translate into functional changes? Exploring the transfer mechanisms of cognitive remediation therapy for euthymic people with bipolar disorder. *Psychol Med*. 2021.

59. Solé B, Bonnín CM, Radua J, Montejo L, Hogg B, Jimenez E, et al. Long-term outcome predictors after functional remediation in patients with bipolar disorder. *Psychol Med.* 2020.
60. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord.* 2009;116:37–42.
61. Tsapekos D, Strawbridge R, Cella M, Wykes T, Young AH. Predictors of psychosocial functioning in euthymic patients with bipolar disorder: a model selection approach. *J Psychiatr Res.* 2021;143:60–7.
62. Bonnín CM, Torrent C, Arango C, Amann BL, Solé B, González-Pinto A, et al. Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *Br J Psychiatry.* 2016;208:87–93.
63. Sajatovic M, Strejilevich SA, Gildengers AG, Dols A, Al Jurdi RK, Forester BP, et al. A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. *Bipolar Disord.* 2015;17:689–704.



5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. Discusión de todos los resultados

A pesar de que en los últimos años se ha producido una creciente investigación sobre los factores clínicos, cognitivos y de funcionamiento en TBEA que ha implicado progresos en el avance científico sobre esta población, existen todavía cuestiones sustanciales sin clarificar como por ejemplo la caracterización, la severidad, el impacto y la evolución de los perfiles cognitivos así como los factores que se ven asociados al mismo.

La presente tesis doctoral se ha centrado en esclarecer, definir y caracterizar esta muestra no solo en cuanto al rendimiento cognitivo sino también en los factores clínicos, demográficos y de funcionamiento que constituyen esta población, contribuyendo, así, a la aportación de datos científicos de calidad a este campo de investigación en auge. Los resultados principales se fundamentan en la descripción de un perfil cognitivo representativo de TBEA (**estudio I**), en la identificación de una heterogeneidad establecida en base a la severidad de los déficits cognitivos (**estudio II**), en trazar la evolución del rendimiento cognitivo a lo largo de la enfermedad en función de diferentes grupos de edad (**estudio III**) así como en la identificación de los factores que podrían estar asociados al rendimiento cognitivo (**estudio I, II, III**). Además, también se ha elaborado el diseño de una intervención psicológica adaptada a estos pacientes con TB mayores de 60 años (**estudio IV**) para la promoción de la mejora del funcionamiento psicosocial y cognitivo en una población cuyo riesgo de padecer un deterioro cognitivo se ve incrementado. Estas contribuciones científicas suponen un avance en el conocimiento de este campo y permiten no solo describir en mayor profundidad y detalle esta muestra en un número relevante de variables implicadas sino que de manera implícita promueven estrategias de prevención y detección precoz del deterioro cognitivo radicando en una aplicabilidad clínica esencial para favorecer la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

A continuación se procede a detallar, explicar y justificar por apartados los resultados principales de los diferentes estudios que computan esta tesis doctoral:

Diferencias clínicas y sociodemográficas entre TBEA y grupo control

Los resultados sociodemográficos de los diferentes estudios nos muestran cierta consistencia en los resultados. Los pacientes con TBEA exhibían menor CI estimado en comparación con el grupo control (**estudio I y II**), efecto que también se observó sobre el grupo TB sin considerar la edad (**estudio III**), es decir, tanto los pacientes con TB como los pacientes con TB en edad avanzada exhiben menor CI estimado respecto al grupo control sano. Estos hallazgos van en línea de la literatura donde se ha observado un menor CI estimado en el grupo de pacientes con TB (189). Es importante destacar que, a pesar de haber hallado diferencias significativas entre grupos, la media del grupo de CI estimado se halla en parámetros dentro de la normalidad en el grupo de pacientes con TBEA. Asimismo, en relación con el número de años de estudio, ambos grupos TBEA y controles sanos mostraban similar nivel educativo (**estudios I y II**), mientras que el grupo de TB mostró menor número de años de estudio respecto al grupo control y se detectó un efecto de la edad y grupo donde un menor nivel educativo se halló en

pacientes jóvenes con TB (**estudio III**). En cuanto a la situación laboral se observaron efectos de edad, grupo e interacción (**estudio III**) significativos en los que el grupo de TBEA presentaba menores tasas de situación laboral en activo. En este sentido, hay que destacar que no se ha podido discernir entre las causas de la ausencia de actividad laboral, por lo que se desconoce si éstas son debidas a una situación de desempleo temporal, a una incapacidad laboral o a la jubilación en el caso de pacientes de edad avanzada. A pesar de que se pretendió el equilibrio en la edad entre ambos grupos, algunas muestras no eran equiparables desde el punto de vista de la edad, observándose una media de edad más baja en el grupo de pacientes (**estudios I y II**).

En cuanto a la presencia de síntomas subsindrómicos, hemos observado mayor presencia manifestaciones subsindrómicas depresivas e hipomaníacas, medidas mediante las escalas Young Mania Rating Scale (YMRS) y Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), en el grupo de TBEA respecto al grupo control (**estudios II y III**). Cabe señalar que los criterios de inclusión propuestos en estos estudios incluían la posibilidad de presencia de síntomas subclínicos, por lo que este criterio podría influir en un aumento de este efecto. No obstante, la presencia de estos síntomas subsindrómicos, que persisten más allá de los episodios agudos, son una de las variables más destacadas que suponen un alto impacto sobre la funcionalidad, el rendimiento cognitivo y la calidad de vida y bienestar de los pacientes con TB (74). Además de suponer una recuperación parcial tras un episodio, también aumentan el riesgo de recurrencia de episodios sucesivos posteriores resultando así en un potencial factor que incide sobre un peor curso de la enfermedad (19). Dado el alto impacto que suponen, su presencia dificulta una adaptación completamente funcional al entorno y a la capacidad de desempeñar adecuadamente las diferentes actividades sociales, laborales, de ocio o de autonomía en el día a día (85,190). Por último, aunque está reportado que el grupo de TBEA exhibe mayores tasas de comorbilidades médicas en comparación con el grupo control (113), nosotros no hallamos diferencias significativas en esa variable (**estudio II**) ni encontramos un efecto de grupo ni interacción, pero sí de la edad (**estudio III**) reflejando que a mayor edad, independientemente de la condición de grupo, existe una mayor presencia de comorbilidades médicas.

Rendimiento neurocognitivo en TBEA

Si bien es cierto que la neurocognición en adultos jóvenes ha sido más explorada, la descripción del perfil cognitivo a partir de la segunda mitad del ciclo vital ha recibido menor atención. De hecho, la población con TBEA de manera general ha sido excluida de los protocolos de investigación, los cuales reportan una media de edad en torno a los 40 años cuando se describen resultados sobre el rendimiento cognitivo transversal, longitudinal y de su trayectoria evolutiva. Al abordar una revisión bibliográfica sobre el rendimiento cognitivo (**estudio I**) y los dominios cognitivos afectados en TBEA se detectó gran disparidad de resultados, observándose hallazgos muy heterogéneos en cuanto a la cantidad y severidad de los déficits cognitivos, que impide la caracterización del perfil cognitivo representativo de este grupo de pacientes. Esta variabilidad de resultados puede deberse a la propia heterogeneidad frecuentemente encontrada en TB (47,48), a la variedad de instrumentos neuropsicológicos utilizados (191), al tipo de muestra analizada o a los criterios de edad escogidos. Además, dado

que esta población representa un porcentaje menor dentro del TB, los diferentes estudios muestran resultados fundamentados en muestras de relativo pequeño tamaño muestral. Ante estas potenciales limitaciones, surge la necesidad de unificar estos resultados que arroja la literatura con el objetivo de clarificar y determinar este perfil cognitivo.

Los resultados del meta-análisis del **estudio I** demuestran un perfil cognitivo con afectación en un gran número de dominios cognitivos en comparación con el grupo control, encontrándose un tamaño del efecto grande y significativo en memoria, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo y un tamaño del efecto moderado en funciones ejecutivas, velocidad psicomotora y atención. Por el contrario, en los dominios de lenguaje y capacidad visuoespacial además de hallarse un tamaño del efecto pequeño, estas diferencias no fueron significativas entre los grupos. Con la intención de realizar un análisis más en detalle y profundidad del perfil cognitivo, aquellos dominios cognitivos susceptibles de dividirse en componentes se analizaron por separado, este fue el caso de la memoria y las funciones ejecutivas. Este procedimiento nos mostró cómo algunos componentes de memoria tales como aprendizaje verbal y memoria inmediata y diferida obtenían tamaños del efecto grandes así como los componentes de flexibilidad cognitiva y fluencias verbales de las funciones ejecutivas que obtuvieron tamaños del efecto moderados-grandes, mientras que el componente de inhibición obtuvo un tamaño del efecto medio. De esta manera, se ha podido representar que, según nuestros resultados, el perfil cognitivo de TBEA sugiere una afectación predominantemente mnésica, seguida de alteración en velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, velocidad psicomotora, funciones ejecutivas y por último, atención. Similares resultados han sido reportados en un estudio cuantitativo previo que analizó meta-analíticamente la función cognitiva en TBEA (57). Aunque este estudio muestra ligeras diferencias metodológicas en los criterios de inclusión de los estudios, en el análisis de los datos y en la composición de los dominios cognitivos respecto a nuestro estudio, los autores también reportaron déficits cognitivos en el grupo de TBEA en similares dominios cognitivos que nuestros resultados, aunque hallaron diferentes tamaños del efecto, con un déficit más pronunciado en funciones ejecutivas. Los meta-análisis llevados a cabo en adultos más jóvenes muestran resultados similares con una afectación en un amplio espectro de dominios cognitivos y principalmente en memoria, funciones ejecutivas, atención y velocidad de procesamiento (9,32,64). Parece, por tanto, que aunque los tamaños del efecto sean heterogéneos entre los diferentes estudios, existe una similitud en los dominios cognitivos afectados en TBEA en comparación con adultos más jóvenes. Igualmente, en comparación con el grupo control, el **estudio II** también mostró alteraciones cognitivas en todos los dominios cognitivos analizados tales como la capacidad atencional, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria verbal, memoria visual y funciones ejecutivas, encontrándose tamaños del efecto grandes en todos los dominios cognitivos, y principalmente en velocidad de procesamiento, memoria visual y funciones ejecutivas seguido de atención y memoria verbal. Estos mismos resultados se hallaron en el **estudio III** donde se objetivó un efecto principal de grupo en todos los dominios cognitivos, es decir, estas diferencias se encontraron en la muestra total entre TB y sujetos controles sanos, sin considerar la edad. También se objetivó un efecto principal de la edad a lo largo de todos los dominios cognitivos, en los que los grupos de mayor edad (en HC y TB) exhibían un peor rendimiento cognitivo (**estudio III**).

Por tanto, se han hallado diferencias en los perfiles cognitivos en cuanto a los dominios afectados y su nivel de alteración entre nuestros diferentes estudios. Estos resultados confirmarían nuestra hipótesis de que los pacientes con TBEA exhiben alteraciones cognitivas en un amplio número de dominios cognitivos, especialmente en memoria, atención y funciones ejecutivas en comparación con un grupo control sano. Con estos primeros resultados, si tuviéramos que realizar un diagnóstico neuropsicológico uniforme característico de TBEA sugeriríamos la existencia de un perfil cognitivo multidominio con afectación en un amplio abanico de dominios cognitivos, aunque principalmente en el área mnésica, velocidad de procesamiento, atención y funciones ejecutivas (**estudios I y II**) en comparación con un grupo control sano. Este perfil cognitivo es compatible con los déficits asociados a TB que, a nivel neuroanatómico, correlacionaría clínico-topográficamente con una afectación difusa cortico-subcortical prefrontal y temporal.

Analizando el perfil neuropsicológico por dominios cognitivos en los resultados de los diferentes estudios, observamos que el dominio que mide capacidad atencional, en los **estudios II y III** es bastante discriminatorio ya que contribuye significativamente a la diferenciación del nivel de afectación de los diferentes clústeres, siendo el dominio que mayor afectación obtiene en el clúster de mayor gravedad cognitiva y, además, la capacidad atencional fue la única que se encontró con una peor evolución significativa según los diferentes grupos de edad (**estudio III**). En este sentido y congruente con nuestros hallazgos, la capacidad atencional, particularmente la atención sostenida, ha sido uno de los dominios más susceptibles de verse afectados en TB, que si bien es cierto que es muy dependiente del estado de ánimo (192), parece ser bastante específica de la enfermedad incluso en periodos de (193) eutimia. De hecho, junto con la velocidad de procesamiento (194), puede considerarse como un endofenotipo cognitivo (195,196) aportando mayor información al diagnóstico diferencial desde una aproximación del análisis neuropsicológico. Además, la capacidad atencional representa un sustrato neuroanatómico muy enriquecido ya que se caracteriza por necesitar de la involucración de la integración de áreas cerebrales distribuidas, más que depender de áreas cerebrales localizadas (197). Por el contrario, observamos que el área mnésica era la que más afectada estaba en el **estudio I** en el grupo de TBEA en comparación con el grupo control. Esto puede deberse no solo por las diferencias de las muestras estudiadas, sino también por los instrumentos utilizados para su evaluación. Cabe destacar la diferencia de edad entre el **estudio I** y los **estudios II y III**, mientras que la media de edad era mayor en el **estudio I** (70 años), esta media disminuyó ligeramente en los otros dos estudios (60 años), por lo que el efecto de la edad podría tener una relación con la diferencia de los perfiles cognitivos hallados, especialmente en el área mnésica donde el propio proceso de envejecimiento supone un peor rendimiento en esta función incluso en población general (198,199). En relación con los test neuropsicológicos aplicados para determinar el rendimiento en los dominios cognitivos, mientras que nosotros utilizamos principalmente el Continuous Performance Test (CPT) como medida atencional (**estudios I y III**), en el **estudio I** las pruebas utilizadas, además del CPT, eran Dígitos en orden Directo en diferentes versiones. El CPT es una prueba con una carga de medida atencional muy alta ya que obtiene correlaciones altas con esta capacidad (200), por lo que la introducción de otras medidas de este dominio en el **estudio I** podría estar disminuyendo este tamaño del efecto.

Por último, es importante destacar que algunas funciones cognitivas usualmente asociadas a un proceso de deterioro cognitivo neurodegenerativo, en el sentido de demencia, en nuestro perfil cognitivo del **estudio I** permanecían intactas en comparación con el grupo control, tal es el caso de la capacidad de lenguaje y la capacidad visuoespacial. Estos dominios no se analizaron por separado en los **estudios II y III**, sino que se incluyeron dentro de las funciones ejecutivas ya que se evaluaron mediante la prueba COWAT de fluencias verbales y la Figura de Rey que son categorizadas como medidas de función ejecutiva (200,201).

Sin embargo, a pesar de que la metodología de estos resultados (**estudio I**) es de alta calidad científica, puesto que es un análisis basado en la media global, se puede haber producido una pérdida de sensibilidad a la hora de detectar las diferencias en el rendimiento cognitivo dentro del grupo de pacientes, eludiendo la heterogeneidad cognitiva que se presenta frecuentemente en TB y que dibuja diferentes niveles de rendimiento cognitivo en comparación con las puntuaciones estandarizadas provenientes de un grupo control sano.

Heterogeneidad en el rendimiento cognitivo

En los últimos años, dado que en la práctica clínica diaria frecuentemente se encuentran pacientes que apenas exhiben alteración cognitiva mientras que otros presentan déficits graves, la identificación de la heterogeneidad en función de la gravedad de los déficits cognitivos ha suscitado interés científico. Para ello, se han llevado a cabo diferentes estrategias metodológicas para tratar de detectar subgrupos de alteración cognitiva en un intento de huir de un único perfil homogéneo. La importancia de esta tipificación de los perfiles cognitivos radica en su elevada relación con el funcionamiento psicosocial y podría ser una variable explicativa de los diferentes niveles de funcionalidad en los pacientes (36,80). Estudios recientes han identificado varios subgrupos de pacientes en función del grado de alteración cognitiva. Específicamente se ha encontrado: un subgrupo de pacientes que muestran un *perfil cognitivo preservado*, similar al de sujetos controles sanos, que representa alrededor de un 30-40% en la mayoría de los estudios; otro subgrupo de pacientes con *alteraciones cognitivas selectivas* en un número limitado de dominios cognitivos y, por último, un grupo de pacientes que presentan *déficits cognitivos graves* a lo largo de un sustancial número de dominios cognitivos (44,47,48,202). Sin embargo, estos estudios han sido llevados a cabo con población adulta menor de 50 años, dejando al margen a población de mayor edad, por lo que la caracterización de esta heterogeneidad cognitiva permanece inexplorada en esta población. Únicamente encontramos un estudio llevado a cabo con TBEA donde se identificaron tres subgrupos de pacientes: un primer grupo (33%) cognitivamente intacto, un grupo con alteración selectiva (36%) y un tercer grupo con alteración cognitiva global en todos los dominios cognitivos (30%) (203). Sin embargo, este estudio fue llevado a cabo sin la utilización de técnicas estadísticas robustas que permitan clasificar a los pacientes mediante métodos y algoritmos específicos para ello, ya que la clasificación del nivel de alteración cognitiva se estableció en función de la puntuación media estandarizada (z-score). Tras los resultados obtenidos del **estudio I** donde se mostraba un perfil cognitivo “general” para todos los pacientes con TBEA en comparación con un grupo control, nos planteamos si dentro de este grupo de pacientes podría existir también esa heterogeneidad cognitiva frecuentemente

encontrada en población más joven. Para ello, se llevó a cabo un análisis de clústeres (**estudio II**) con el objetivo de identificar la existencia de diferentes perfiles cognitivos, estratificar la muestra TBEA en función del grado de afectación cognitiva y caracterizar cada subgrupo en sus variables clínicas y sociodemográficas. Los hallazgos de este estudio nos mostraron la presencia de tres subgrupos: un grupo (42%) con un perfil cognitivo similar al de sujetos controles a excepción de una alteración encontrada en el dominio de velocidad de procesamiento; un grupo intermedio con una alteración leve (46%) en todos los dominios cognitivos y, finalmente, un tercer grupo (12%) que mostraba déficits cognitivos más graves en todos los dominios cognitivos. Estos hallazgos confirmarían nuestra hipótesis de la presencia de heterogeneidad cognitiva en TBEA. A diferencia de los resultados de los estudios llevados a cabo con población adulta joven, nuestros resultados con TBEA muestran algunas diferencias. Por un lado, mientras que aquellos estudios identifican una distribución prácticamente equitativa entre los subgrupos (40% preservados, 30% déficits selectivos y 30% déficits globales) (44,47,48,204), nosotros observamos que solamente un 12% mostraba déficits severos y un 46% exhibía déficits más atenuados. Por otro lado, a diferencia de los estudios conducidos en adultos jóvenes que sugieren un grupo intermedio con alteraciones selectivas únicamente en algunos dominios cognitivos, nosotros observamos que el grupo intermedio obtiene alteraciones leves en todos los dominios cognitivos en comparación con el grupo control sano, mientras que el grupo más afectado también demuestra alteraciones en todos los dominios cognitivos, pero con una gravedad mayor. Por tanto, se podría deducir que en TBEA la diferenciación entre ambos subgrupos o clústeres se debe dirigir a prestar atención a este nivel de afectación más que al número de dominios alterados. En definitiva, la comparación de nuestros hallazgos sobre heterogeneidad con aquellos resultados de otros estudios llevados a cabo con población más joven con TB, sugieren que la heterogeneidad cognitiva en TBEA viene dada por una afectación del perfil cognitivo más generalizada en todos los dominios cognitivos con alteraciones leves o moderadas, pero, por el contrario, un menor porcentaje de pacientes exhiben déficits graves. Estas diferencias encontradas respecto a los estudios enfocados en población más joven constituyen una prueba más hacia la conceptualización de los pacientes con TBEA como una subpoblación específica (1,102) ya que exhiben un perfil cognitivo con diferencias sutiles en cuanto al número de dominios cognitivos afectados y su gravedad. Una posible explicación a estas diferencias podría darse desde la hipótesis que conceptualiza TBEA como una *cohorte superviviente* (99). Esta sostiene que los pacientes con TB que llegan a edades avanzadas ya poseen unas peculiaridades que favorecen que alcancen esas edades habiendo “sobrevivido” al impacto negativo de la enfermedad, desarrollando mayor capacidad de resiliencia y estrategias de afrontamiento frente a la misma; o bien que el impacto de la enfermedad ha sido menor y por eso alcanzan mayor edad con unas condiciones más óptimas. Ante este planteamiento, por tanto, podemos esperar que un menor porcentaje de pacientes llegue a edades avanzadas exhibiendo mayor deterioro cognitivo y que, por el contrario, mayor porcentaje de pacientes exhiban unos déficits cognitivos más leves o moderados. El perfil cognitivo más generalizado, pero con afectaciones leves, puede representar que este grupo de pacientes esté utilizando ciertos mecanismos compensatorios que puedan favorecer la función cognitiva. Además, cabe destacar también, que un 36% de los pacientes del grupo de mayor afectación cognitiva estaba compuesto por pacientes con TBEA con inicio tardío de la enfermedad. Esto podría explicar el incremento en la severidad de los déficits cognitivos en este clúster ya que, como apunta alguna evidencia, los

pacientes con un inicio tardío presentan mayor alteración cognitiva respecto a los pacientes con un inicio temprano (128).

Otro hallazgo importante a destacar es la identificación de un grupo con TBEA intacto cognitivamente de casi la mitad de los pacientes con TBEA (**estudio II**). Es decir, a pesar de la carga de enfermedad y de su proceso de envejecimiento, la función cognitiva no se ve afectada en comparación con un grupo control en un porcentaje sustancial de pacientes (42%). Esta heterogeneidad cognitiva también se ha reportado en pacientes con un primer episodio psicótico o de manía (205,206) e incluso en población de alto riesgo genético de desarrollar esquizofrenia o trastorno bipolar, como en hijos de pacientes con estos diagnósticos (207). Esto suscita que en fases iniciales de la enfermedad otros factores no directamente relacionados con la enfermedad, podrían estar jugando un papel mediador protector frente al daño cognitivo, como por ejemplo los componentes asociados a la reserva cognitiva (208–210).

El hallazgo de esta heterogeneidad en edades avanzadas sugiere una mayor comprensión del proceso evolutivo de la enfermedad y del impacto de los factores asociados a la función cognitiva a largo plazo dado que este grupo de pacientes presenta una doble carga de la enfermedad y de la edad (89), exhibiendo frecuentemente mayor duración de la enfermedad, mayores tasas de ingresos y mayor número de episodios respecto a los pacientes más jóvenes (99,101,116). Además, esta heterogeneidad también sugiere una presencia parcial de ciertos mecanismos neuroprogresivos con impacto negativo sobre la función cognitiva en algunos pacientes, mientras que en otros pacientes no se observa dicha progresión. Esta identificación de la heterogeneidad contribuye no solo a estimar la prevalencia de los déficits cognitivos y su severidad en TBEA, sino también a identificar los mecanismos que subyacen al grado de afectación cognitiva. La identificación de estos factores de riesgo y protectores favorecen la implantación de estrategias de tratamiento preventivas destinadas a impedir un potencial progreso negativo en la función cognitiva. Además, el conocimiento de esta variabilidad en los perfiles cognitivos en TBEA ayuda al diseño de intervenciones psicosociales y cognitivas que se adapten al nivel de rendimiento cognitivo de cada grupo de pacientes.

Evolución del perfil cognitivo en función de la edad

La evolución del perfil cognitivo a lo largo del ciclo vital adulto ha recibido un marcado interés científico puesto que ayuda a comprender el efecto de la enfermedad sobre la función cognitiva a largo plazo. En el **estudio III** se incluyó una cohorte muy amplia de pacientes con TB desde los 18 años de edad hasta edades avanzadas y se dividió la muestra en tres subgrupos de edad con el fin de caracterizar no solo la evolución cognitiva en función de la edad en un intento de aproximarnos a la comprensión de esta trayectoria cognitiva desde que inicia la enfermedad hasta las edades avanzadas, sino también de especificar las variables clínicas y sociodemográficas asociadas a cada grupo de edad. A nivel neuropsicológico, el hallazgo más relevante del **estudio III** es el efecto de interacción grupo y edad que se observó en el dominio de atención, sosteniendo que los pacientes con TB a lo largo de su curso evolutivo demuestran una peor evolución en este dominio respecto a los sujetos controles sanos, en los cuales no se observa este declive significativo en este proceso de envejecimiento. Nuestros resultados

(estudio III) sugieren que más que observarse un deterioro cognitivo globalizado se observa un declive selectivo asociado a TB y mayor edad en algunas funciones cognitivas, especialmente en la capacidad atencional, mientras que el resto de dominios cognitivos mantienen una evolución estable. Este hallazgo es consistente con un estudio previo de similares características metodológicas, pero llevado a cabo con una muestra de TB tipo I, donde también se encontró una peor evolución en una medida de la velocidad de procesamiento o atencional (TMT-A) (171). Otro estudio transversal similar, mostró un efecto interacción en la capacidad de flexibilidad cognitiva de las funciones ejecutivas, donde los pacientes con TBEA mostraron un declive más pronunciado relacionado con la edad en comparación con el grupo control (172). Estos hallazgos indican la posible presencia de un riesgo incrementado de deterioro funcional y cognitivo en TBEA (211).

Si bien es cierto que gran parte de los estudios longitudinales demuestran que el rendimiento cognitivo se mantiene estable a lo largo de la enfermedad, observándose un curso favorable de la función cognitiva al menos en cohortes de adultos jóvenes y de mediana edad (41,151,161,162)(41,151,161,212,213), los resultados longitudinales llevados a cabo en pacientes con TBEA demuestran resultados opuestos. Por un lado, se ha descrito una evolución cognitiva similar a la encontrada en pacientes jóvenes (170) así como una trayectoria estable tanto a corto como a largo plazo (156,166,168). Por otro lado, también existe evidencia que apoya un declive cognitivo significativo en TBEA respecto a controles sanos emparejados por edad en algunas funciones cognitivas (169,171–173), indicando una posible aceleración del deterioro cognitivo relacionado con la edad en los pacientes con TB. De hecho, a nivel de estructura cerebral se ha demostrado un aceleramiento del envejecimiento cerebral en adultos con TB soportado por un aumento en el tamaño de los ventrículos y un adelgazamiento frontocortical anómalo asociado a mayor número de episodios de manía (214), demostrando que el impacto de diferentes manifestaciones de la enfermedad comporta cambios en la expresión neuroanatómica. La mayoría de estos resultados apoyan que el deterioro cognitivo asociado a los adultos mayores con TB parece deberse a procesos neuroprogresivos de larga duración agravados por el envejecimiento cognitivo normal, más que a una pérdida cognitiva acelerada en la vejez. Resulta llamativo, cuanto menos, que a pesar de que gran parte de la literatura no apoya una evolución progresiva de los déficits cognitivos, sí se ha reportado un incremento en el riesgo de recibir un diagnóstico de demencia en pacientes con TB y trastornos afectivos mayores (174,179,215,216) aumentado incluso ante la presencia de algunos factores específicos de la enfermedad como número de episodios y hospitalizaciones psiquiátricas (60,137). Estas discrepancias entre los resultados podrían explicarse en el contexto de la presencia de varias limitaciones presentes en los citados estudios. Por un lado, los estudios longitudinales analizan la evolución cognitiva en un periodo relativamente corto de tiempo por lo que la comprensión de la evolución de la función cognitiva a largo plazo resulta limitada. Por otro lado, algunos estudios excluyen a esta cohorte de pacientes de edad avanzada que constituye una población cuyo riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo se ve incrementado (174). Y, por último, la frecuente presencia de criterios que excluyen a pacientes con TB y demencia comórbida podría estar sesgando los resultados hacia un menor nivel de afectación cognitiva de la esperada, de manera que las conclusiones podrían estar fundamentadas en el estudio de una población “más sana” y podrían no ser representativas del curso real de TB. Por tanto, aunque está fuertemente documentado que

las alteraciones cognitivas están presentes en un alto porcentaje de pacientes con TB, las causas, correlatos y su trayectoria evolutiva aún permanecen sin esclarecerse y se observan resultados opuestos entre los diferentes estudios. Realizar estudios amplios longitudinales reconociendo la heterogeneidad cognitiva podría ayudar a una mejor comprensión de estas trayectorias (63).

Conjuntamente, el análisis neuropsicológico realizado en estos estudios demuestra que (1) los pacientes con TBEA exhiben déficits cognitivos moderados y graves en la mayoría de dominios cognitivos en comparación con controles sanos (**estudio I, II y III**), la (2) confirmación de la existencia de una heterogeneidad en el rendimiento cognitivo en TBEA distribuida entre tres subgrupos que muestran déficits selectivos, leves y graves (**estudio II**) y (3) la presencia de cierta progresión cognitiva selectiva en la capacidad atencional asociada a mayor edad y TB (**estudio III**).

Factores relacionados con el rendimiento cognitivo

Hasta la fecha no hay un acuerdo homogéneo sobre la identificación de unos factores clínicos concretos que se asocien negativamente a la función cognitiva, sino que la literatura arroja resultados muy heterogéneos identificando multitud de factores asociados. Existe evidencia que demuestra la relación entre diferentes factores específicos de la enfermedad con el rendimiento cognitivo, tales como número de episodios, número de hospitalizaciones debido a causas psiquiátricas, duración de la enfermedad, subtipo diagnóstico o historia de síntomas psicóticos, entre otros (9,59,60,217,218). Específicamente, estudios conducidos en TBEA han encontrado relación entre un mayor número de hospitalizaciones, un inicio tardío de la enfermedad y mayor número de episodios (138,139) con la disfunción cognitiva.

A lo largo de los diferentes estudios incluidos en la presente tesis doctoral se ha tratado de identificar factores clínicos y sociodemográficos asociados a la disfunción cognitiva con el fin de comprender los mecanismos que subyacen al mismo específicamente en esta población con TBEA. Para ello, se han empleado diferentes tipos de análisis estadísticos en los diferentes estudios y se han considerado diferentes variables clínicas susceptibles de poder estar asociadas al rendimiento cognitivo en TB con el objetivo de conocer el alcance e impacto que estas suponen sobre la función cognitiva. En el **estudio I**, no se observó efecto de ninguna de las variables clínicas sobre la función cognitiva. Si bien es cierto que se encontró que la historia de presencia de síntomas psicóticos estaba asociada a un peor rendimiento en memoria verbal y un menor CI se asoció con memoria diferida y flexibilidad cognitiva, estos resultados no fueron superiores a la significación requerida tras la corrección de Bonferroni en las metarregresiones aplicadas. De manera que, a través de un análisis estadístico riguroso, ningún factor se asoció con el rendimiento cognitivo en esa muestra de pacientes. Hay que destacar que la muestra pequeña en estos datos clínicos impidió realizar un análisis de un mayor número de variables y puede limitar los resultados. A pesar de este hallazgo negativo, la presencia de síntomas psicóticos se ha asociado frecuentemente a un peor rendimiento cognitivo al menos en adultos jóvenes (217,219,220). Sin embargo, los resultados del **estudio III** confirmaron la asociación entre un mayor número de manías con un peor rendimiento en los dominios de memoria verbal y atención en aquellos pacientes con TB de mayor edad, es

decir, haber presentado un mayor número de episodios maníacos estaba asociado a una peor evolución en esos dominios cognitivos conforme avanza la edad, mientras que otras variables clínicas no se vieron relacionadas con el rendimiento cognitivo en ningún dominio cognitivo. Aunque la progresión del declive cognitivo parece no ser una regla general en TB, sí se ha encontrado que los pacientes que han presentado un mayor número de episodios de manía o hipomanía constituyen un subgrupo caracterizado por una progresión neurocognitiva (221). La presencia de múltiples episodios, especialmente los de manía, se han identificado como uno de los factores principales que afectan negativamente al funcionamiento cognitivo y supone uno de los principales marcadores robustamente asociados a la neuroprogresión (160). Concretamente, los episodios de manía producen una serie de procesos neurobiológicos de tipo inflamatorio y neurotóxico que tiene especial impacto a nivel cerebral (65,140), afectando, así, en mayor medida al aumento de la disfunción cognitiva y favoreciendo los procesos neuroprogresivos (159,160,222). De hecho, un mayor número de episodios de manía a lo largo de la enfermedad se ha asociado con una serie de cambios negativos a nivel neuroanatómico, especialmente con una disminución en el grosor cortical frontal (214).

No obstante, cuando se realiza un análisis estableciendo la heterogeneidad en los perfiles cognitivos de TBEA, la identificación de aquellos factores asociados al rendimiento cognitivo alcanza mayor especificidad. En concreto, se observó que lo que diferenciaba el subgrupo intacto cognitivamente del subgrupo con alteraciones leves-moderadas eran una menor edad, mayor número de años de educación y una mayor capacidad intelectual estimada (**estudio II**). Es decir, en el análisis de regresión estos componentes resultaron ser un factor protector frente a alteraciones cognitivas leves. Algo que nos llamó la atención es que el primer hallazgo se caracteriza por la presencia de unos de los principales componentes que se incluyen en la conceptualización de la reserva cognitiva (CI y años educativos) (223), a pesar de que no se cuantificó directamente mediante la aplicación de una escala que mide reserva cognitiva. Es decir, esto sugiere que disponer de aquellas características que favorecen la reserva cognitiva podría estar protegiendo frente al daño cognitivo, teniendo un mayor efecto en un estadio inicial del déficit cognitivo. Asimismo, una alta capacidad intelectual premórbida se ha relacionado con un mejor funcionamiento cognitivo y psicosocial (224). De hecho, la reserva cognitiva puede anular los efectos del envejecimiento, amortiguando los efectos sobre el deterioro cognitivo mediante la utilización de mecanismos de compensación, y esto podría explicar las inconsistencias en los resultados cognitivos dentro del grupo de pacientes (225). El término de *reserva cognitiva*, inicialmente acuñado por el neurólogo Yaakov Stern, se introdujo en el ámbito de las demencias para explicar aquellas diferencias que se observan entre pacientes diagnosticados de demencia que exhibían similar daño cerebral, pero que presentaban manifestaciones clínicas de la enfermedad de diferentes niveles de gravedad. De manera que aquellos pacientes que disponían de una alta reserva cognitiva podían hacer frente a ese daño con mayor capacidad en las primeras fases de la enfermedad, mientras que los pacientes con menor reserva cognitiva exhibían unos déficits cognitivos más pronunciados y una menor funcionalidad en la vida diaria (226). Los componentes que se han teorizado que contribuyen a la creación de la reserva cognitiva se pueden dividir entre los no modificables (capacidad intelectual) y modificables (nivel educativo y actividades de ocio y tiempo libre). En los últimos años este supuesto se ha ido introduciendo e investigando en el ámbito de salud mental (227). Una alta reserva cognitiva se ha propuesto como un potencial factor que actúa

de manera protectora frente al daño cerebral, asociándose no solo a una mejor función cognitiva (209,228,229), sino también a un mejor curso y pronóstico de la enfermedad (208,210) y a un mejor funcionamiento psicosocial (224,230,231). Además, es también la enfermedad en sí misma la que dificulta disponer de una alta reserva cognitiva (208), especialmente en aquellos componentes modificables que la constituyen como los años de estudios o actividades de ocio y tiempo libre. Por el contrario, otro de los hallazgos derivados del análisis de regresión fue que disponer de una edad mayor, un peor funcionamiento psicosocial, mayor número de hospitalizaciones psiquiátricas y un inicio tardío de la enfermedad constituían factores de riesgo hacia una alteración cognitiva más grave (**estudio II**). El número de hospitalizaciones, junto con el número de episodios y duración de la enfermedad, constituyen la triada central desencadenante de procesos neuroprogresivos (58,60). Hay que tener en cuenta que, dado que estamos estudiando una cohorte de adultos mayores y que el TB debuta normalmente en adultos jóvenes (6), esta muestra presenta ya una larga duración de la enfermedad como para que sea considerada otro marcador de gravedad a pesar de no haber encontrado diferencias significativas entre los clústeres puesto que las muestras son muy homogéneas entre sí en esta variable. Estos resultados del **estudio II**, en cierto modo, sugieren que un porcentaje sustancial de pacientes con TBEA presentan un curso de la enfermedad más “benigno” y esto favorece la preservación de la función cognitiva, mientras que aquellos pacientes que han experimentado un peor curso de la enfermedad muestran alteraciones cognitivas graves, lo que apoyaría que ciertos mecanismos neuroprogresivos están subyaciendo (160).

Otro hallazgo a tener en consideración es la presencia del efecto de la edad de inicio de la enfermedad en el grupo de TBEA sobre la función cognitiva, distinguiendo entre pacientes con inicio temprano (< 50 años) y un inicio tardío de la enfermedad (> 50 años). En el **estudio I**, tras comprobar que ciertos dominios cognitivos presentaban una alta heterogeneidad, como aprendizaje verbal e inhibición, detectamos que esta presencia podría deberse a la inclusión en la muestra total de un porcentaje de pacientes con un inicio tardío de la enfermedad. Una vez suprimida, los resultados del **estudio I** mostraban una ligera disminución del tamaño del efecto y originó un perfil con mayor carga de afectación mnésica donde los dominios de aprendizaje verbal y memoria tanto inmediata como diferida obtenían tamaños del efecto grandes. Esta diferenciación por edad de inicio no se llevó a cabo en los **estudios II y III**, pero sí se observó un efecto de esta variable sobre la función cognitiva. En el **estudio II**, el clúster de pacientes con alteración cognitiva grave estaba compuesto por un porcentaje alto y significativo de pacientes con inicio tardío y, de hecho, el análisis de regresión univariada identificó un inicio tardío de la enfermedad como factor de riesgo de una alteración cognitiva grave. Ante estos resultados hipotetizamos que esta submuestra de TBEA puede estar contribuyendo a incrementar la gravedad de los déficits cognitivos y supone un factor de riesgo hacia una alteración cognitiva más grave. Tal y como se ha reportado en otros estudios, los pacientes con TBEA de inicio tardío, dadas sus características clínicas diferenciadas respecto a los pacientes con TBEA de inicio temprano, podrían constituir una población que presenta una fisiopatología diferente (1,102,125), aunque es cierto que otros estudios no apoyan tal distinción (99,122,232). Así, un inicio de la enfermedad más temprano implica implícitamente un mayor número de episodios, mayor número de hospitalizaciones y mayor duración de la enfermedad, por tanto, mayor presencia de indicadores de gravedad de la enfermedad afectando así, en

mayor medida a la función cognitiva (233). Contrario a este razonamiento, parece ser que este subgrupo de pacientes con un inicio tardío de la enfermedad presenta mayor afectación cognitiva (57,128,138,139,234). Este hallazgo es sorprendente y a la vez contradictorio, ya que un inicio tardío presenta, por definición, una menor carga de la enfermedad de TB y de los factores asociados que puedan afectar a la función cognitiva, por tanto lo esperable sería una menor alteración de las funciones cognitivas. Una posible explicación podría venir dada por el efecto de la edad y el envejecimiento cerebral, es decir, un cerebro envejecido tiene menos recursos para hacer frente y/o compensar el daño, así como una menor capacidad de recuperación tras eventos estresantes y adversos. Este supuesto podría explicar el hallazgo de mayores déficits cognitivos en aquellos pacientes con TBEA que inician la enfermedad de manera tardía. Sin embargo, también es cierto que se ha hallado mayor presencia de signos cerebrovasculares en los pacientes con un inicio tardío, caracterizados por la presencia de signos cerebrales que suponen un riesgo de accidente cerebrovascular y anomalías en la materia blanca (124,126) así como mayores tasas de comorbilidades neurológicas y médicas (125,127). Todos estos factores también pueden tener importantes implicaciones sobre el desempeño adecuado de la función cognitiva, aumentando la magnitud del déficit cognitivo. Esto supone que el riesgo cerebrovascular es un factor importante en la expresión del trastorno bipolar en edad avanzada, aunque la etiología de tales anomalías cerebrales, no explicadas por la edad, queda aún por clarificar.

En conclusión, entre los factores clínicos analizados se han identificado que las variables clínicas de número de hospitalizaciones y un inicio de la enfermedad tardío constituyen un factor de riesgo para presentar una mayor alteración cognitiva (**estudio II**), que un mayor número de manías se vio asociado a un peor rendimiento conforme avanza la edad en los dominios de atención y memoria verbal (**estudio III**), mientras que otras variables clínicas de interés no resultaron estar relacionadas con el rendimiento cognitivo (**estudio I, II y III**), tales como duración de la enfermedad, síntomas psicóticos o número total de episodios. En definitiva, mientras que una mayor reserva cognitiva supondría un importante factor protector frente a una alteración cognitiva leve, la “progresión” hacia una alteración cognitiva más grave vendría explicada por algunos factores clínicos asociados o específicos de la enfermedad. Por tanto, estos resultados apoyan parcialmente nuestra hipótesis sobre los factores clínicos de la enfermedad asociados al rendimiento cognitivo, ya que únicamente se ha encontrado esta asociación con el número de manías y con el número de hospitalizaciones, pero no con la presencia de síntomas psicóticos. De estos hallazgos se puede extraer que al analizar la totalidad de la muestra de TBEA existe una dificultad a la hora de encontrar asociaciones significativas entre variables clínicas y la función cognitiva (**estudio I y III**), sin embargo, en la medida en que se va considerando la heterogeneidad de los diferentes perfiles cognitivos aumenta la capacidad de detección de la influencia de los factores clínicos sobre la función cognitiva (**estudio II**).

Efecto de la edad sobre factores clínicos

Otro de los objetivos importantes de la presente tesis doctoral es analizar no solo la influencia de la enfermedad sobre diferentes factores clínicos, sociodemográficos y cognitivos, sino

también analizar el efecto de la edad sobre estas variables en una aproximación de esclarecer el proceso de envejecimiento a lo largo del curso de TB. Se han identificado ciertos cambios en la expresión clínica de la enfermedad conforme avanza la edad y se han descrito diferencias en los perfiles clínicos así como cambios en las manifestaciones clínicas en función de las diferentes etapas de edad (101). De hecho, se ha especulado que el TB puede ser un importante modificador del efecto de la edad sobre algunas variables clínicas y sobre el funcionamiento (90). Como hemos descrito anteriormente, las diferencias encontradas entre TBEA y un grupo control sano emparejado por edad en algunas variables clínicas y sociodemográficas indican que el impacto negativo de la enfermedad permanece también a edades avanzadas (**estudios I, II y III**).

En el **estudio III** observamos que el grupo mayor de 50 años exhibía una mayor duración de la enfermedad así como la presencia de un mayor número de episodios a lo largo de la enfermedad, especialmente los de tipo depresivo e hipomaníaco. Por definición, esta mayor duración de la enfermedad ya expone a una mayor probabilidad de presentar más número de episodios. Además, TBEA también mostraba mayores síntomas subsindrómicos depresivos respecto al grupo más joven. Este hallazgo también se ha comprobado en otros estudios que indican una agravación de los síntomas depresivos conforme avanza la edad (104,235) mientras que se da una disminución de la gravedad y prevalencia de los episodios de manía y síntomas psicóticos (27,88), pero también es contrapuesto a otros estudios que indican una disminución de los síntomas depresivos subsindrómicos en pacientes de mayor edad respecto a los más jóvenes (101). En este sentido, es importante destacar que en el **estudio III** se incluyeron tanto pacientes eutímicos como con síntomas subclínicos sin llegar a cumplir criterios de episodio agudo ($HDRS < 14$) y esto podría estar incrementando estas diferencias. Por otro lado, encontramos que el grupo de edad intermedia (36-49 años) había presentado mayores tasas de síntomas psicóticos respecto al grupo con TBEA y este último, a su vez, mostró más prevalencia de síntomas psicóticos respecto al grupo más joven. Hay que tener en cuenta que en esta variable estamos considerando la presencia (a lo largo del ciclo vital) de síntomas psicóticos a lo largo del curso de la enfermedad más que a la prevalencia de estos síntomas en los diferentes grupos de edad. No obstante, es cierto que el grupo intermedio de edad tenía una alta representación significativa de diagnóstico de TB tipo I, aunque solamente respecto al grupo más joven, y esto podría explicar también parcialmente este resultado. También se halló que el grupo de edad intermedia había presentado mayores tasas de intentos autolíticos en comparación con los otros dos grupos de edad, mientras que no se observaron diferencias entre el grupo joven y TBEA. En el caso de TBEA esto se podría explicar por la hipótesis comentada previamente de la *cohorte superviviente* por la cual este grupo de pacientes de mayor edad pueden presentar unas características de mayor resiliencia para hacer frente a los posibles efectos de la edad, mientras que la cohorte más joven todavía no ha experimentado esos factores que contribuyen a la carga de la enfermedad y por eso pueden exhibir menores ratios de intentos autolíticos. Por último, las comorbilidades médicas, aunque no se diferenciaron por tipos, eran más frecuentes en el grupo de TBEA respecto a ambos grupos más jóvenes. Esto es congruente con el aumento de comorbilidades médicas asociado al propio proceso de envejecimiento, pero también con mayor presencia de estas enfermedades en TB. De hecho, no solo se han encontrado mayores tasas de comorbilidades médicas en TBEA (118), sino que existe una correlación positiva entre las comorbilidades médicas, la edad

y la duración de la enfermedad (236). Por tanto, los pacientes mayores con TB podrían estar exhibiendo mayores tasas de enfermedades médicas debido a un doble efecto de carga, el asociado a la edad unido a los efectos de la enfermedad (114). Esto supone una complicación en el manejo clínico de esta población así como la necesidad de realizar abordajes específicos para intentar disminuir la carga e impacto de estas comorbilidades médicas (237).

Funcionamiento psicosocial

En relación con el funcionamiento psicosocial, es notable la asociación que tiene con el rendimiento cognitivo en TB (82,85,238) que también se ha demostrado en adultos mayores (148,153). En el presente trabajo, no solo se ha observado que los pacientes con TBEA muestran un peor funcionamiento psicosocial en diferentes áreas, medido mediante la escala FAST, en comparación con controles sanos (**estudios II y III**) sino que, además, este funcionamiento presenta características diferenciadas en función de las diferentes edades (**estudio III**) y está fuertemente relacionado con el rendimiento cognitivo (**estudio II**). Así, los pacientes que obtenían un peor rendimiento cognitivo también exhibían un peor funcionamiento psicosocial de manera significativa en comparación con ambos grupos que presentaban una menor alteración cognitiva (**estudio II**). En este mismo estudio, sorprendentemente, el grupo de pacientes clasificados como cognitivamente “preservados” mostraban un peor funcionamiento psicosocial respecto al grupo control. Este hallazgo es opuesto a algunos estudios que indican similitud en el rendimiento psicosocial entre aquel grupo de pacientes que mostraban un perfil cognitivo preservado con el grupo control (203). Esta heterogeneidad en el funcionamiento psicosocial también se ha descrito previamente en adultos, encontrándose tres subgrupos de pacientes con TB que exhibían diferentes niveles de funcionamiento psicosocial, que a su vez, estaba asociado al rendimiento cognitivo (80). También se detectó que una mayor puntuación global de la escala FAST actuaba como factor de riesgo hacia una mayor afectación cognitiva (**estudio II**). No obstante, en ausencia de mecanismos que infieran la causalidad, es posible que esta relación entre neurocognición y funcionamiento sea bidireccional. Es decir, presentar mayores déficits cognitivos tiene un impacto negativo real sobre el funcionamiento psicosocial en diferentes ámbitos de la vida diaria (239), y a su vez, un menor desempeño en las actividades diarias puede estar favoreciendo una peor función cognitiva dado que impide la activación de ciertos procesos cerebrales. En este sentido, una menor autonomía y/o la ausencia de realización de actividades más complejas dificulta, en cierto modo, unos niveles adecuados de estimulación cognitiva y actividad cerebral. Ambos mecanismos podrían retroalimentarse, resaltando esa relación bidireccional e incrementando, así, las dificultades en ambos constructos simultáneamente. Por último, también se ha observado un efecto de la edad sobre el funcionamiento psicosocial (**estudio III**). En concreto, encontramos que el que el grupo más joven presentaba mejor funcionamiento psicosocial global y específicamente en las áreas laboral y cognitiva. El funcionamiento en las actividades de ocio y tiempo libre fue peor en el grupo de mayor edad respecto al grupo de mediana edad.

Esta confirmación de la relación entre neurocognición y el funcionamiento psicosocial en TBEA pone de manifiesto la necesidad de implementar estrategias clínicas estableciendo el tratamiento de las alteraciones cognitivas como un elemento clave para la mejora del funcionamiento psicosocial. La prevención de estas alteraciones cognitivas así como de la aparición de diferentes factores modificables de la enfermedad (como manifestaciones subsindrómicas depresivas, episodios de manía, ingresos, etc) suponen una diana estratégica central que ayudará a un mejor manejo de la enfermedad, de su curso y de su pronóstico.

Intervención sobre el funcionamiento psicosocial en TBEA

Otra de las grandes aportaciones del presente trabajo que supone una traslación a la práctica clínica de los resultados obtenidos consiste en el diseño de un programa de intervención adaptado especialmente para personas con TB mayores de 60 años con el objetivo de mejorar el funcionamiento psicosocial, el rendimiento cognitivo y, en última instancia, que esta mejoría logre tener un impacto positivo sobre calidad de vida y bienestar de estos pacientes y que se mantenga a largo plazo. Está demostrado que las personas con TBEA presentan déficits cognitivos con importante repercusión en el funcionamiento psicosocial y en la calidad de vida (107,136,203). Sin embargo, a pesar de que se ha demostrado esta relación, actualmente no existen abordajes terapéuticos específicos para TBEA que pretendan mejorar la función cognitiva y el funcionamiento diario. Como hemos visto hasta ahora, dado que los pacientes con TBEA presentan características clínicas, sociodemográficas, cognitivas y de funcionamiento bien diferenciadas respecto a población más joven, unido al hecho de que esta población es excluida frecuentemente de los diferentes ensayos clínicos y estudios observacionales, consideramos que era esencial solventar este asunto e intensificar los esfuerzos para dar una respuesta a una demanda creciente. Dado que existe la necesidad de evitar el declive cognitivo en TBEA para garantizar un buen funcionamiento psicosocial y disminuir los costes que están asociados a los trastornos mentales graves, el siguiente paso sería adaptar el programa actual de FR para ser aplicado en pacientes en edad avanzada. Para este propósito, se ha realizado la adaptación del programa original de Rehabilitación Funcional (FR) (186) a pacientes con TBEA (FROA-BD) mayores de 60 años (**estudio IV**). La intervención FR original establece la edad máxima de inclusión en los 59 años, por ese motivo, la presente adaptación pretende cubrir esa ausencia de intervención en los pacientes mayores de 60 años. El **estudio IV** constituye los parámetros de un ensayo clínico experimental aleatorizado con grupo control para la mejora del funcionamiento psicosocial en este grupo de edad, proyecto que ha sido aprobado y financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III (FIS PI20/00060).

De manera resumida, el diseño consistirá en el tratamiento del grupo experimental que recibirá una intervención de 4 meses de duración y un total de 32 sesiones, mientras que el grupo control recibirá el tratamiento habitual (TAU). Se realizarán evaluaciones a nivel basal, post-intervención y a un año de seguimiento, desde la evaluación basal, en diferentes variables clínicas, de funcionamiento y cognitivas. La medida de eficacia principal será la mejora en el funcionamiento psicosocial medida mediante la escala FAST. Se prevé que el grupo que reciba la intervención FROA-BD mejore en el nivel de funcionamiento psicosocial, rendimiento

cognitivo, calidad de vida y bienestar respecto al grupo TAU que no recibirá dicha intervención, manteniéndose estables los cambios a lo largo del periodo de seguimiento. El marco conceptual en el que se sustenta esta intervención se basa en el supuesto de que la alteración cognitiva es uno de los principales responsables de un peor funcionamiento psicosocial en TB, afectando así en gran medida a la calidad de vida de los pacientes (240). Bajo este marco teórico, el contenido de la intervención estará fundamentalmente centrado en el entrenamiento de todas las áreas cognitivas que se ven afectadas en TBEA, conclusiones extraídas de la literatura y de los **estudios I, II y III**. No obstante, ya que existen otras dimensiones que también afectan al funcionamiento diario, consideramos oportuno incluir también contenidos de índole no puramente cognitiva como por ejemplo el entrenamiento en habilidades sociales, cognición emocional, manejo de comorbilidades médicas, psicoeducación específica para esas edades, hábitos de vida saludable, etc.

El programa FR original ha demostrado mejorar el funcionamiento psicosocial (186), la sintomatología subsindrómica en pacientes con TB tipo II (241) así como el rendimiento en memoria verbal en pacientes con marcada disfunción neurocognitiva (242) e incluso se ha demostrado que estos efectos se mantienen a largo plazo (243). En una revisión sistemática reciente, se señaló que un 83% de los estudios realizados con FR reportaron beneficios significativos en el funcionamiento psicosocial, con un tamaño del efecto moderado, muy similar a los obtenidos con remediación cognitiva en esquizofrenia (244). Estos resultados positivos han sido obtenidos, principalmente, en muestras de pacientes con TB de mediana edad con una larga evolución de la enfermedad. En adultos jóvenes con TB se ha demostrado que un mejor rendimiento cognitivo, específicamente en memoria verbal, así como una menor sintomatología subsindrómica y la ausencia de síntomas psicóticos son los factores que demuestran mejor predicción de eficacia del programa de rehabilitación funcional sobre el funcionamiento psicosocial, incluso a largo plazo (85,231,245). Con la presente intervención de FR adaptada a TBEA también se pretenderá identificar aquellas variables que mejor expliquen el éxito del tratamiento específicamente en esta población.

Aunque las terapias de remediación cognitiva (CR), principalmente llevadas a cabo en pacientes con esquizofrenia, no evidencian grandes mejorías en el rendimiento cognitivo (246), estos cambios en cognición son capaces de producir mejorías en el funcionamiento psicosocial, teniendo un impacto positivo en la vida diaria de los pacientes. Incluso se ha encontrado que las terapias de rehabilitación psicosocial y de remediación cognitiva pueden facilitar el aumento de la efectividad de otro tipo de intervenciones (adherencia al tratamiento farmacológico, psicoterapéuticas, etc) así como prevenir recaídas, reducir el número de hospitalizaciones y de la presencia de síntomas (247). Además, la remediación cognitiva es capaz de producir cambios estructurales, funcionales y volumétricos a nivel cerebral, tales como un aumento de la conectividad interhemisférica, mayor activación funcional cortical, cambios sinápticos o mayor eficiencia de las redes neuronales (248–250) que se pueden traducir en una mejoría sustancial de la función cognitiva con el impacto positivo que supone sobre el funcionamiento.

En relación con los efectos de la edad sobre la eficacia de las intervenciones psicológicas, los estudios que comparan la eficacia entre población joven y adultos mayores, muestran mayor

respuesta en el grupo de sujetos jóvenes (184), pero en este punto hay que destacar que dichas intervenciones no estaban adaptadas a población de edad avanzada, por lo que se deduce que para aumentar los beneficios terapéuticos en pacientes de este grupo de edad se deberían de diseñar programas específicos, adaptándolos específicamente a sus necesidades (185). Por tanto, dado que los programas de intervención diseñados para adultos han demostrado su eficacia para la mejoría de sintomatología clínica, en el rendimiento neurocognitivo y en el nivel de funcionamiento psicosocial, es probable que el diseño e implantación de programas específicos para pacientes con TBEA arrojen resultados similares.

5.2. Limitaciones y fortalezas

Los resultados de los estudios que conforman la presente tesis doctoral no están exentos de limitaciones. Principalmente, el diseño transversal de estos estudios impide realizar inferencias de causalidad entre las variables estudiadas y el funcionamiento cognitivo. Especialmente en el **estudio III** el diseño transversal impide extraer conclusiones sólidas y extrapolar los resultados a la comprensión de la evolución cognitiva en TB en un sentido longitudinal. Además, este diseño también impide extraer conclusiones robustas sobre la evolución del rendimiento neuropsicológico a lo largo del ciclo vital de la enfermedad. Tampoco se puede descartar el efecto de confusión de las diferentes cohortes analizadas.

Aunque en líneas generales las muestras estudiadas constituyen un tamaño muestral grande dada la población que se está estudiando, algunos subanálisis de determinados estudios no se pudieron realizar con la rigurosidad estadística que se hubiera deseado debido al pequeño tamaño muestral de algún subgrupo o variable. Específicamente, en el **estudio I** no se pudo realizar un análisis descriptivo meta-analítico de algunas variables de interés como funcionamiento psicosocial, comorbilidades médicas o algunos dominios cognitivos, entre otros, debido a los pocos estudios que reportaban estos datos. En el **estudio II** la baja muestra del clúster de mayor afectación cognitiva en algunas variables de interés no permitió realizar regresiones multivariadas, por lo que haber introducido en el modelo varias variables simultáneamente nos habría proporcionado información de la variable que mejor predecía el modelo en lugar de sus pesos de estimación de riesgo de manera aislada.

La edad media que conforma la muestra en los diferentes estudios puede considerarse relativamente baja, impidiendo caracterizar a los pacientes de mayor edad dentro del grupo de TBEA (por ejemplo, mayores de 70 años), por lo que se podría estar perdiendo cierta representatividad de la muestra. Además, el establecimiento de los rangos de edad en el **estudio III** no siguió las directrices de algún consenso, ya que no está oficialmente establecido, por lo que las interpretaciones de las conclusiones en función de la edad en este estudio deben tomarse con precaución y teniendo en cuenta que una variación de estos rangos de edad podría haber dado lugar a resultados diferentes.

No se controló el efecto de la medicación en ninguno de los estudios por lo que el efecto de este tratamiento sobre la función cognitiva queda inexplorado. Si bien es cierto, la mayor parte de los pacientes de estas muestras tienen una hoja de tratamiento farmacológico combinado, por lo que esta pauta de plurimedicación resulta difícil de separar para analizar el impacto de

los diferentes fármacos sobre la función cognitiva. Por tanto, no podemos descartar el posible papel modulador del tratamiento farmacológico, sobre el rendimiento cognitivo tanto en sus efectos beneficiosos como perjudiciales sobre la función cognitiva.

Igualmente, a pesar de que la inclusión de criterios más amplios en cuanto a sintomatología subsindrómica depresiva e hipomaniaca (HDRS<14 y YMRS<10) supone una mayor representatividad de la muestra, cabe destacar que los resultados no se controlaron por estas variables (**estudios II y III**), por lo que los efectos sobre la función cognitiva quedan inexplorados.

Aunque en el **estudio I** sí se realizó un subanálisis excluyendo la muestra de TB de inicio tardío, este procedimiento no se llevó a cabo en el resto de estudios (**estudio II y III**). Tal y como reportan algunos resultados de la literatura, esta muestra de inicio tardío podría estar incrementando la magnitud de la gravedad de las alteraciones cognitivas y nuestros resultados podrían estar sesgados en este sentido. Igualmente, no se ha separado la muestra para analizar el rendimiento cognitivo en función del tipo de diagnóstico (TB tipo I o II), por lo que los resultados, no solo sobre el rendimiento cognitivo sino sobre la influencia de variables clínicas específicas de cada subtipo diagnóstico, quedan inexplorados.

En lo que respecta a los instrumentos de evaluación, cabe destacar que, en ausencia de un consenso firme que fije las directrices de la evaluación neuropsicológica en TBEA, se aplicaron pruebas neuropsicológicas siguiendo las recomendaciones de ISBD Cognition Task Force (251) las cuales están dirigidas a pacientes adultos jóvenes o de mediana edad. Por esta razón, algunos dominios que pueden verse afectados en TBEA han podido quedar fuera de la evaluación y, por tanto, de los resultados. Asimismo, la escala FAST no está todavía validada en esta población con TBEA en lengua castellana, por lo que algunos ítems pueden no ser característicos de esta población y otros de mayor interés o específicos de estas edades no han sido evaluados. Además, no hemos objetivado la medida de algunos factores protectores sobre la función cognitiva, como puede ser la medida cuantitativa de la reserva cognitiva. Otra limitación para la representación del funcionamiento diario viene dada por la ausencia de herramientas específicas que no solo evalúen el funcionamiento psicosocial sino que permitan también abordar el nivel de independencia en las actividades avanzadas, instrumentales y básicas de la vida diaria. De esta manera, al clínico no le queda otro remedio que acudir a escalas que han sido diseñadas para adultos mayores y que frecuentemente se utilizan en el diagnóstico de demencia, pero que no son representativas de TBEA, por lo que obtener información que discrimine entre la alteración del funcionamiento psicosocial adherido a TB en edades avanzadas y unas dificultades mayores susceptibles de un proceso neurodegenerativo con repercusión en la vida diaria resulta limitante. Tampoco se han objetivado mediante escalas estandarizadas otras variables de interés que también atañan a esta población como pueden ser las comorbilidades médicas – aunque se ha recogido por historia clínica –, la calidad de vida o el bienestar. Para solventar estas cuestiones, en proyectos futuros (como en el estudio IV) se ha introducido en el protocolo de evaluación instrumentos de medida que cubran estas carencias. Así, en el protocolo de exploración neuropsicológica se ha introducido el MMSE (252) para valorar la cognición global en adultos mayores y descartar posible demencia, la SCIP-S (253) para el screening de déficits cognitivos en salud mental, el Boston Naming test (254) y el Juicio de Orientación de Líneas (255), test que miden la lenguaje-

denominación visuoverbal y capacidad visuoespacial respectivamente, dominios que pueden ser más susceptibles de verse alterados en adultos mayores. Por otro lado, se está aplicando la escala *Cognitive Reserve Assessment Scale in Health* (CRASH) (223) para valorar la reserva cognitiva, el cuestionario de salud SF-36 (256), la escala *Well-Being Index* (WHO-5)(257) para valorar calidad de vida y bienestar y la escala *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric* (CIRS-G) (258) para la cuantificación de las comorbilidades médicas. Unido a esta ausencia de consenso en la evaluación neuropsicológica en TBEA, la gran heterogeneidad encontrada en los instrumentos neuropsicológicos en el **estudio I** en comparación con los **estudios II y III** puede explicar gran parte de las diferencias encontradas en el perfil cognitivo y puede limitar, en cierto modo, las conclusiones del perfil cognitivo hallado en TBEA. Igualmente, la revisión de la literatura refleja una gran heterogeneidad de instrumentos de evaluación neuropsicológica en esta población, y se encuentra una dicotomización entre la aplicación de medidas específicas de TB y medidas de detección de demencia. Esto dificulta la extracción de conclusiones robustas y subraya la necesidad de homogeneizar las baterías neuropsicológicas que se aplican así como de diseñar instrumentos específicos en TBEA (191).

Entre las **fortalezas** a destacar de los diferentes estudios que constituyen la presente tesis doctoral cabe señalar la inclusión de una amplia muestra homogénea de pacientes con TB mayores de 50 años así como una base de datos extensa que incluía multitud de variables. Esto ha permitido el análisis en profundidad del rendimiento cognitivo y de los factores clínicos y de funcionamiento de esta población.

Los métodos científicos empleados, la recogida de datos y los procedimientos seguidos se han llevado a cabo desde la máxima rigurosidad metodológica. Además, los análisis estadísticos empleados en los diferentes estudios constituyen unos métodos estadísticos de alta calidad científica que aseguran la fiabilidad de las conclusiones. La variedad de los diferentes tipos de análisis estadísticos de la presente tesis doctoral adecuados a los objetivos de cada estudio (meta-análisis, meta-regresiones, análisis de clústeres, regresiones logísticas, modelos lineares generalizados, corrección de comparaciones múltiples, entre otros), suponen la capacidad de haber podido asegurar los objetivos desde diferentes aproximaciones estadísticas.

Los resultados de los diferentes estudios se han realizado incorporando un amplio número de variables que se han recogido con rigurosidad científica para así poder caracterizar con mayor exactitud el trastorno. Cabe destacar también la evaluación cognitiva a través de una exploración neuropsicológica completa y exhaustiva que incluye la medición objetiva de todos los dominios cognitivos susceptibles de verse afectados en TB utilizando, además, instrumentos de evaluación eficaces y firmemente validados.

La posibilidad de haber detectado factores asociados al rendimiento cognitivo en TBEA, ya sean protectores o de riesgo, potencian la creación de estrategias de intervención específicamente dirigidas a poder prevenir el deterioro cognitivo en TBEA permitiendo ampliar los esfuerzos a tratar aquellos factores potencialmente modificables que contribuyan a mejorar el rendimiento cognitivo en estos pacientes así como su funcionamiento y calidad de vida.

La identificación de diferentes grupos en función de la heterogeneidad en el rendimiento cognitivo (**estudio II**) motiva el diseño de posibles intervenciones futuras adaptadas a cada

nivel de alteración así como destinadas a prevenir el deterioro cognitivo habiendo identificado aquellos factores asociados al mismo. Igualmente, este hallazgo abre nuevas preguntas sobre la evolución del rendimiento cognitivo en TB incentivando la necesidad de ampliar el conocimiento sobre las variables que intervienen en la progresión o no de los déficits cognitivos.

Otra de las fortalezas que recae en el **estudio IV** es la propuesta innovadora de diseñar, implementar y validar un programa de intervención específico para TBEA, hasta la fecha inexistente. Con esta propuesta, se pretende no solo incluir en los proyectos de intervención a esta cohorte frecuentemente excluida de los diferentes protocolos de investigación, sino también que se puedan beneficiar de aproximaciones no farmacológicas que favorezcan la función cognitiva y la adaptabilidad al entorno. Además, la ampliación de los criterios de inclusión en cuanto a las manifestaciones subsindrómicas en el protocolo FROA-BD permitiendo la incorporación de pacientes que manifiesten síntomas subclínicos, sin llegar a cumplir criterios de episodio agudo, permitirá no solo mayor representatividad de la muestra sino que también un mayor número de pacientes se pueda beneficiar de este tratamiento y puedan optar a la mejoría de este tipo de síntomas.

5.3. Implicaciones en la práctica clínica de los hallazgos

En base a los resultados obtenidos en los diferentes estudios de la presente tesis doctoral podemos considerar la traslación de estos resultados a la práctica clínica en varios aspectos.

Análisis neuropsicológico del TBEA: la identificación del perfil cognitivo característico de pacientes con TBEA (**estudio I**) arroja grandes oportunidades que pueden considerarse en la práctica clínica diaria. Por un lado, se ha demostrado que este grupo de pacientes presenta ciertas características diferenciadoras respecto a adultos más jóvenes y se ha comprobado también que, efectivamente, estos déficits se mantienen en el trascurso de la enfermedad, exhibiendo alteraciones moderadas y graves respecto a la población general que afectan a la funcionalidad diaria de los pacientes. Este hallazgo, pone de manifiesto la necesidad de incluir la exploración neuropsicológica completa como rutina en la práctica clínica diaria en este grupo de pacientes, no limitándose exclusivamente a elementos de screening que, si bien son prácticos en su utilidad por ser breves, pueden generar cierta minusvaloración o infradetección de los déficits cognitivos y del posible deterioro cognitivo. Por otro lado, dada la alta prevalencia del déficit cognitivo en TBEA este hallazgo suscita la necesidad de diseñar, realizar y aplicar programas de remediación cognitiva con el objetivo de compensar o atenuar las alteraciones cognitivas y también de prevenir el deterioro cognitivo en una población que, por el propio proceso de envejecimiento y la carga de enfermedad acumulada, es más sensible a poder sufrir un proceso neurodegenerativo. Además, la identificación de este perfil, habiendo determinado la gravedad y el alcance de los déficits cognitivos “típicos” que puede presentar esta población, puede aportar información sustancial al diagnóstico diferencial respecto a la etiología de los déficits cognitivos (asociados a trastorno mental vs presencia de enfermedad neurodegenerativa incipiente en pacientes con trastorno mental previo). Teniendo ya “tipificado” el perfil cognitivo asociado a TB y el establecimiento de los dominios cognitivos que se ven alterados, nos puede proporcionar cierta base teórica para fundamentar

el diseño de intervenciones enfocadas a la mejora de la función cognitiva en esta población así como la consideración de su impacto en la ejecución de las actividades cotidianas de los pacientes y en su funcionamiento psicosocial.

Además, como se ha subrayado en la presente tesis doctoral, otro de los hallazgos importantes ha sido la detección de diferentes grupos heterogéneos entre sí en base a la gravedad de los déficits cognitivos (**estudio II**). La identificación de un grupo de pacientes con TBEA que muestran un perfil cognitivo preservado mientras que otro grupo exhibe déficits leves o moderados y un tercer grupo presenta alteraciones graves, pone de manifiesto la especificidad de los déficits cognitivos y abre la posibilidad de considerar los déficits cognitivos no solo en un sentido dicotómico sino a la conceptualización de los mismos como un continuo dentro de su gravedad. Dado que casi la mitad de los pacientes demostró un perfil cognitivo preservado o con alteraciones leves este hallazgo arroja ideas esperanzadoras encaminadas a la posibilidad de realizar estrategias terapéuticas para prevenir el deterioro cognitivo. Asimismo, la identificación de cierto declive cognitivo selectivo asociado a mayor edad y a la enfermedad (**estudio III**) pone de manifiesto la necesidad de monitorizar los potenciales cambios a nivel neuropsicológico para favorecer una detección precoz del deterioro cognitivo y también la importancia de aplicar estrategias preventivas enfocadas a prevenir no solo el deterioro cognitivo sino a favorecer la prevención de los factores clínicos asociados. Haber detectado que la capacidad atencional es más susceptible de verse deteriorada en pacientes mayores con TB promueve el establecimiento de este dominio como un target especial a considerar no lo solo en la evaluación neuropsicológica sino también en el diseño de programas de intervención. Conocer la evolución del rendimiento cognitivo en función de la edad y la identificación de los factores específicos de la enfermedad asociados ayuda a plantear posibles escenarios en cuanto al pronóstico y curso de los déficits cognitivos.

Factores clínicos asociados: la identificación de los factores asociados a las alteraciones cognitivas abre la puerta a establecer programas terapéuticos enfocados a dotar de importancia aquellos factores modificables que tienen impacto sobre la función cognitiva, como por ejemplo potenciar la reserva cognitiva, prevenir recaídas, evitar hospitalizaciones, manejo y prevención de comorbilidades médicas, reducción de los síntomas subsindrómicos o lograr la estabilidad del estado de ánimo en el curso de la enfermedad.

El esclarecimiento de los factores demográficos, clínicos y de funcionamiento que están asociados a cada rango de edad sugiere también la importancia de considerar la etapa vital en la que se encuentra el paciente para generar una comprensión holística e individualizada del paciente y del trastorno. Además, la detección de ciertas características pertenecientes a los pacientes con TBEA (como mayor duración de la enfermedad, mayor presencia de síntomas subsindrómicos depresivos, mayor número de comorbilidades médicas, peor funcionamiento psicosocial, mayor severidad de los déficits cognitivos, etc) permite considerarlos como una población diferenciada y esto, a su vez, promueve que el abordaje clínico y terapéutico de estos pacientes se realice desde una perspectiva individualizada y personalizada con el impacto positivo que supondría sobre su calidad de vida y bienestar.

Por último, el diseño de la *adaptación del programa FR* para pacientes mayores de 60 años supone el primer intento terapéutico enfocado en la mejora del funcionamiento psicosocial

para este grupo. Esto entraña que, si el programa resulta eficaz, esta intervención podrá formar parte del cuadro de programas terapéuticos del ámbito de salud público y radica, finalmente, en que un porcentaje alto y creciente de esta población, hasta ahora desatendida en este sentido, podrá beneficiarse de las mejoras que plantea esta intervención. De manera secundaria, la aplicación de esta intervención permitirá el seguimiento y monitorización de posibles cambios clínicos y cognitivos de este grupo de pacientes e incluso la detección y prevención de nuevos eventos (comorbilidades médicas, episodios, pérdida de funcionalidad, deterioro cognitivo, etc), por tanto, se podrá proporcionar una atención más personalizada y precisa.

5.4. Líneas futuras de investigación

A partir de la presente tesis doctoral, se han intensificado en la unidad los esfuerzos dedicados a estudiar esta población con TBEA. Así, se han iniciado diferentes estudios que abordan esta población de manera específica y desde una perspectiva multidimensional que incluyen aspectos neuropsicológicos, funcionamiento psicosocial, neuroimagen y tratamiento. Hasta el momento, la población de pacientes con TBEA quedaba excluida en los diferentes protocolos de investigación. Por tanto, los resultados de la presente tesis doctoral suponen la incorporación y ampliación del conocimiento sobre TB abarcando la totalidad del ciclo vital adulto.

La implementación del programa de FR a TBEA constituye una primera oportunidad no solo para la mejora del funcionamiento psicosocial y del rendimiento cognitivo para estos pacientes, sino también para identificar y describir aquellos factores de predicción de eficacia de este tratamiento. Además de favorecer la vinculación de estos pacientes, el seguimiento propuesto tras un año de intervención facilitará la monitorización de los cambios a nivel clínico, cognitivo y del funcionamiento posibilitando la implementación de estrategias preventivas.

Se ha solicitado un proyecto de investigación competitivo convocado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III, que incorpora medidas de resonancia magnética funcional para la detección de posibles cambios funcionales y estructurales cerebrales en aquellos pacientes que han recibido la intervención FR-OABD. Esto supone también una oportunidad para introducir técnicas de neuroimagen que identifiquen posibles alteraciones cerebrales en este grupo de pacientes e intensificar, así, la investigación en este campo.

Ante la ausencia de instrumentos específicos que aborden la evaluación del funcionamiento psicosocial en TBEA, en nuestro equipo se está desarrollando y llevando a cabo la validación de la escala FAST en pacientes con TB en edad avanzada mediante un proyecto CIBER Intramural que ya ha sido concedido. Esto supone una posibilidad para conocer el funcionamiento psicosocial característico en TBEA así como la posibilidad de poder detectar las dificultades específicas en el funcionamiento en estas edades. Además, la autora de la presente tesis doctoral, actualmente está dirigiendo y coordinando un grupo de trabajo internacional sobre funcionamiento psicosocial formado por miembros de la ISBD donde se han establecido los

objetivos de caracterizar el funcionamiento psicosocial en TBEA, diseñar herramientas de evaluación del funcionamiento psicosocial especialmente dirigidas a TBEA y detectar potenciales limitaciones que existen hasta la fecha en cuanto a su evaluación, intervención y conceptualización.

En relación con la edad de inicio de los pacientes con TBEA, en colaboración con un grupo de investigación de Múnich (IPPG), se investigará la asociación del inicio temprano y tardío de la enfermedad con variables clínicas, cognitivas y genéticas para definir diferentes perfiles entre estos pacientes. En este mismo estudio, de manera innovadora, se va a introducir un modelo de Polygenic Risk Scores con el fin de caracterizar neurobiológicamente y mediante biomarcadores ambos grupos según la edad de inicio y detectar posibles diferencias.

Se pretende también obtener más información acerca de los factores protectores frente al deterioro cognitivo, específicamente se intentará hallar el papel de la reserva cognitiva, medida mediante la escala CRASH (223), sobre la función cognitiva en TBEA, aspecto inexplorado hasta la fecha.

Dado que los resultados de la presente tesis doctoral impiden extraer conclusiones sólidas sobre la evolución del perfil cognitivo en TBEA, se pretende realizar medidas longitudinales con el fin de caracterizar la evolución del rendimiento cognitivo a nivel longitudinal así como identificar variables moduladoras del mismo. Los resultados derivados del estudio II también abren una puerta a identificar la posible heterogeneidad en el rendimiento cognitivo entre los pacientes con TBEA no solo a nivel transversal, sino que plantea la hipótesis que la evolución de la función cognitiva dibuje trayectorias evolutivas separadas (62,160).

Por último, se pretenderá aumentar la muestra hasta ahora reclutada, intentando alcanzar mayor número de pacientes de mayor edad, especialmente mayores de 70 años, para cubrir el intervalo más alto y seguir caracterizando la enfermedad en las últimas etapas vitales. Como consecuencia de esta ampliación, también se podrá realizar un análisis que determine posibles diferencias clínicas y cognitivas en los diferentes rangos de edad dentro de TBEA.



6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

La presente tesis doctoral ha contribuido a esclarecer el rendimiento cognitivo y sus factores clínicos asociados en un grupo de pacientes con trastorno bipolar mayores de 50 años así como a identificar el curso de la función cognitiva a lo largo del ciclo vital en TB en función de la edad. Estos hallazgos aportan mayor evidencia científica y mayor conocimiento a un campo de investigación actualmente en auge y permiten describir en mayor profundidad una población específica.

Las principales conclusiones que dan respuesta a las hipótesis planteadas en la presente tesis doctoral son las siguientes:

1. El grupo con TBEA muestra significativamente peor rendimiento neurocognitivo en comparación con el grupo control sano, mostrando un perfil cognitivo con alteraciones cognitivas principalmente en memoria verbal, memoria visual, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, atención y funciones ejecutivas.
2. Existe una heterogeneidad cognitiva en TBEA comprobada mediante la presencia de tres subgrupos diferenciados en función de la gravedad de las alteraciones cognitivas: un subgrupo con las funciones cognitivas preservadas, un subgrupo que exhibe alteraciones moderadas y otro subgrupo que muestra alteraciones cognitivas más graves en todos los dominios cognitivos incluidos.
3. Los años de educación y un mayor CI estimado constituyen factores protectores frente a las alteraciones cognitivas. Una mayor edad, mayor número de hospitalizaciones y un inicio tardío de la enfermedad son factores de riesgo para presentar alteraciones cognitivas de mayor gravedad.
4. El diagnóstico de TB y una mayor edad indican una peor evolución de la capacidad atencional, mientras que este efecto no se observó en el grupo control sano. El resto de funciones cognitivas se mantendrían estables a lo largo del ciclo vital.
5. Un mayor número de episodios de manía y una mayor edad están asociados a un peor rendimiento cognitivo en las capacidades de memoria verbal y atención.
6. Los pacientes con TBEA muestran peor funcionamiento psicosocial significativo en comparación con el grupo control sano. La edad también es un factor relacionado con el funcionamiento psicosocial. El grupo de TBEA exhibe peor funcionamiento psicosocial global en comparación con pacientes más jóvenes.
7. Entre los pacientes con TB existen diferencias en el perfil clínico en función de la edad. El grupo mayor de 50 años se caracteriza por haber presentado mayor duración de la enfermedad, mayor número de episodios de hipomanía y depresivos así como mayor número de comorbilidades médicas respecto a los grupos de menor edad. El grupo de edad intermedia, entre 36 y 49 años, se caracteriza por haber presentado mayor número de intentos autolíticos y de síntomas psicóticos.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sajatovic M, Strejilevich SA, Gildengers AG, Dols A, Al Jurdi RK, Forester BP, et al. A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. Vol. 17, *Bipolar Disorders*. Blackwell Publishing Inc.; 2015. p. 689–704.
2. Sajatovic M, Eyler LT, Rej S, Almeida OP, Blumberg HP, Forester BP, et al. The Global Aging & Geriatric Experiments in Bipolar Disorder Database (GAGE-BD) project: Understanding older-age bipolar disorder by combining multiple datasets. *Bipolar Disord*. 2019;1–8.
3. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar;68(3):241–51.
4. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Feb 24];72(4):334–41. Available from: /pmc/articles/PMC4461039/
5. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness [Internet]. Vol. 3, *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd; 2016 [cited 2022 Feb 15]. p. 171–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26851330/>
6. Baldessarini RJ, Bolzani L, Cruz N, Jones PB, Lai M, Lepri B, et al. Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *J Affect Disord* [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 Feb 15];121(1–2):143–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560827/>
7. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder [Internet]. Vol. 387, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016 [cited 2022 Feb 24]. p. 1561–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388529/>
8. Bourne C, Aydemir O, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JTO, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: An individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2020 Jul 20];128(3):149–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acps.12133>
9. Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Jun 25];13(4):334–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21843273>
10. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Mar 17];113(1–2):1–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684514>
11. Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15 year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2010 Dec [cited 2022 Feb 15];122(6):499–506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20637012/>
12. Zarate CA, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q* [Internet]. 2000 [cited 2021 Feb 25];71(4):309–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025910>
13. Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 17];25(3):544–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31907381>
14. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder [Internet]. Vol. 149, *American Journal of Psychiatry*. Am J Psychiatry; 1992 [cited 2022 Feb 16]. p. 999–1010. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1353322/>

15. Weiss RB, Stange JP, Boland EM, Black SK, LaBelle DR, Abramson LY, et al. Kindling of life stress in bipolar disorder: Comparison of sensitization and autonomy models. *J Abnorm Psychol* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 Feb 16];124(1):4–16. Available from: [/pmc/articles/PMC4332547/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23477848/)
16. Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A, Morana B, Dell’Osso MC, et al. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Mar 17];148(2–3):161–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23477848>
17. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar disorder [Internet]. Vol. 383, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2020 [cited 2020 Sep 10]. p. 58–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32609982/>
18. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Prim*. 2018 Mar;4:18008.
19. Radua J, Grunze H, Amann BL. Meta-analysis of the risk of subsequent mood episodes in bipolar disorder. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Feb 24];86(2):90–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28183076/>
20. Bonnín CM, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Solé B, Reinares M, Rosa AR, et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: Impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord* [Internet]. 2012 Feb [cited 2020 Sep 25];136(3):650–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22051075/>
21. Sanchez-Moreno J, Bonnin CM, González-Pinto A, Amann BL, Solé B, Balanzá-Martinez V, et al. Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Oct 7];138(2):145–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29726004/>
22. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2000 [cited 2022 Feb 24];101(5):374–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10823297/>
23. Grunze H, Born C. The Impact of Subsyndromal Bipolar Symptoms on Patient’s Functionality and Quality of Life. *Front psychiatry* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 25];11:510. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32595531>
24. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review [Internet]. Vol. 18, *Bipolar Disorders*. Blackwell Publishing Inc.; 2016 [cited 2022 Feb 15]. p. 389–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27530107/>
25. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, H Moreno D, Turecki G, Reis C, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2021 Oct 18];17(1):1–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12271>
26. Kalman JL, Olde Loohuis LM, Vreeker A, McQuillin A, Stahl EA, Ruderfer D, et al. Characterisation of age and polarity at onset in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Feb 22];219(6):659–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35048876>
27. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord* [Internet]. 2000 Jun [cited 2021 Oct 15];58(3):215–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10802130>

28. Ernst CL, Goldberg JF. Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2004 Oct 1 [cited 2021 Oct 15];82(1):21–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15465573>
29. Soni A, Singh P, Kumar S, Shah R, Batra L, Verma M. Role of age at onset in the clinical presentation of bipolar disorder in Indian population. *Ind Psychiatry J* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 15];30(1):41–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34483523>
30. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M, Mortensen PB. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: A register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2007 [cited 2022 Feb 16];68(6):899–907. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17592915/>
31. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno DH, Sinyor M, Lars Vedel K, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder [Internet]. Vol. 49, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. SAGE Publications Inc.; 2015 [cited 2022 Feb 16]. p. 785–802. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26185269/>
32. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(SUPPL. 434):17–26.
33. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2004 Feb [cited 2021 Feb 25];161(2):262–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14754775>
34. Tsapekos D, Strawbridge R, Cella M, Wykes T, Young AH. Cognitive impairment in euthymic patients with bipolar disorder: Prevalence estimation and model selection for predictors of cognitive performance. *J Affect Disord* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Apr 4];294:497–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34330045/>
35. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, et al. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord* [Internet]. 2009 Jul [cited 2021 Nov 4];116(1–2):37–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19033081/>
36. Burdick KE, Millett CE. Cognitive heterogeneity is a key predictor of differential functional outcome in patients with bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Sep 29];53:4–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34256309/>
37. Valerio MP, Lomastro J, Martino DJ. Neurocognitive predictors of long-term clinical course in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2020 [cited 2022 Mar 17];54(11):1101–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32772724>
38. Solé B, Jiménez E, Torrent C, Reinares M, Del Mar Bonnin C, Torres I, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: Treatment and prevention strategies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(8):670–80.
39. Miskowiak KW, Mariegaard J, Jahn FS, Kjørstad HL. Associations between cognition and subsequent mood episodes in patients with bipolar disorder and their unaffected relatives: A systematic review [Internet]. Vol. 297, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V.; 2022 [cited 2022 Feb 16]. p. 176–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34699850/>
40. Mackala SA, Torres IJ, Kozicky J, Michalak EE, Yatham LN. Cognitive performance and quality of life early in the course of bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2022 Feb 16];168:119–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043323/>

41. Samamé C, Cattaneo BL, Richaud MC, Strejilevich S, Aprahamian I. The long-term course of cognition in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of patient-control differences in test-score changes [Internet]. *Psychological Medicine*. Cambridge University Press; 2021 [cited 2022 Jan 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34763735/>
42. Savitz JB, Solms M, Ramesar RS. Neurocognitive function as an endophenotype for genetic studies of bipolar affective disorder [Internet]. Vol. 7, *NeuroMolecular Medicine*. *Neuromolecular Med*; 2005 [cited 2022 Feb 11]. p. 275–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16391385/>
43. Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Aran A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, et al. Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognities) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(8):1426–38.
44. Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;109(1–2):149–56.
45. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2006 Jul [cited 2020 Mar 31];93(1–3):105–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677713>
46. Cotrena C, Damiani Branco L, Ponsoni A, Samamé C, Milman Shansis F, Paz Fonseca R. Executive functions and memory in bipolar disorders I and II: new insights from meta-analytic results [Internet]. Vol. 141, *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2022 Apr 4]. p. 110–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697843/>
47. Burdick KE, Russo M, Frangou S, Mahon K, Braga RJ, Shanahan M, et al. Empirical evidence for discrete neurocognitive subgroups in bipolar disorder: clinical implications. *Psychol Med* [Internet]. 2014 Oct [cited 2021 May 26];44(14):3083–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25065409>
48. Solé B, Jiménez E, Torrent C, del Mar Bonnin C, Torres I, Reinares M, et al. Cognitive variability in bipolar II disorder: WHO is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disord*. 2016;18(3):288–99.
49. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: Comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls [Internet]. Vol. 41, *Schizophrenia Bulletin*. Oxford University Press; 2015 [cited 2021 Dec 13]. p. 1095–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616505/>
50. Lee RSC, Hermens DF, Scott J, Redoblado-Hodge MA, Naismith SL, Lagopoulos J, et al. A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders [Internet]. Vol. 57, *Journal of Psychiatric Research*. Elsevier Ltd; 2014 [cited 2021 Dec 13]. p. 1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25016347/>
51. Bora E, Lin A, Wood SJ, Yung AR, McGorry PD, Pantelis C. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 13];130(1):1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24611632/>
52. de la Serna E, Sugranyes G, Sanchez-Gistau V, Rodriguez-Toscano E, Baeza I, Vila M, et al. Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2017;183:110–5.
53. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia - An Overview [Internet]. Vol. 77, *JAMA Psychiatry*. American Medical Association; 2020 [cited 2022 Apr 4]. p. 201–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31664453/>

54. Lewandowski KE, Cohen BM, Öngür D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. 2011;41(2):225–41.
55. Luperdi SC, Tabarés-Seisdedos R, Livianos L, Vieta E, Cuesta MJ, Balanzá-Martínez V. Neurocognitive endophenotypes in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review of longitudinal family studies [Internet]. Vol. 210, *Schizophrenia Research*. Elsevier B.V.; 2019 [cited 2022 Apr 5]. p. 21–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31272906/>
56. Gildengers AG, Butters MA, Seligman K, McShea M, Miller MD, Mulsant BH, et al. Cognitive Functioning in Late-Life Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):736–8.
57. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. A quantitative review of neurocognition in euthymic late-life bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013;15(6):633–44.
58. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*. 2006;8(2):103–16.
59. Bora E. Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis [Internet]. Vol. 229, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V.; 2018 [cited 2020 Jul 20]. p. 125–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29306692/>
60. Cardoso T, Bauer IE, Meyer TD, Kapczinski F, Soares JC. Neuroprogression and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2015 Sep 11 [cited 2021 Jul 23];17(9):75. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11920-015-0605-x>
61. Martínez-Aran A, Torrent C, Tabarés-Seisdedos R, Salamero M, Daban C, Balanza-Martínez V, et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2008 [cited 2022 Feb 15];69(2):233–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18232725/>
62. Millett CE, Burdick KE. Defining Heterogeneous Cognitive Trajectories in Bipolar Disorder: A Perspective. *Harv Rev Psychiatry*. 2021 May;
63. Van Rheenen TE, Lewandowski KE, Bauer IE, Kapczinski F, Miskowiak K, Burdick KE, et al. Current understandings of the trajectory and emerging correlates of cognitive impairment in bipolar disorder: An overview of evidence [Internet]. Vol. 22, *Bipolar Disorders*. Blackwell Publishing Inc.; 2020 [cited 2022 Apr 4]. p. 13–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31408230/>
64. Bora E, Yücel M, Pantelis C, Berk M. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2020 Jul 20];123(3):165–74. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.2010.01638.x>
65. Borgelt L, Strakowski SM, DelBello MP, Weber W, Eliassen JC, Komoroski RA, et al. Neurophysiological effects of multiple mood episodes in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2019;21(6):503–13.
66. Bellivier F. [Cognitions and functioning in euthymic bipolar patients: screening and treatment]. *Encephale* [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Mar 17];38 Suppl 4:S151-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395229>
67. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord* [Internet]. 2010 Aug [cited 2021 Dec 23];12(5):557–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20712758>
68. Gama CS, Kunz M, Magalhães PVS, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. 2013 Mar [cited

- 2022 Mar 17];35(1):70–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567604>
69. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Færden A, et al. Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophr Bull* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Feb 15];37(1):73–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19443616/>
 70. Selva G, Salazar J, Balanzá-Martínez V, Martínez-Arán A, Rubio C, Daban C, et al. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: Do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res* [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 Feb 15];41(3–4):265–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16762369/>
 71. Solé B, Martí-Nez-Arán A, Torrent C, Bonnin CM, Reinares M, Popovic D, et al. Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review [Internet]. Vol. 41, *Psychological Medicine*. Psychol Med; 2011 [cited 2022 Apr 4]. p. 1791–803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21275085/>
 72. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, et al. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: Differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord* [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Apr 4];10(2):245–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18271903/>
 73. Zarate CA, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q* [Internet]. 2000 [cited 2022 Apr 4];71(4):309–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025910/>
 74. Samalin L, de Chazeron I, Vieta E, Bellivier F, Llorca P-M. Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Oct 31];18(2):164–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26946486>
 75. MacQueen GM, Trevor Young L, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. Vol. 103, *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2001. p. 163–70.
 76. Léda-Rêgo G, Bezerra-Filho S, Miranda-Scippa Â. Functioning in euthymic patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis using the Functioning Assessment Short Test [Internet]. Vol. 22, *Bipolar Disorders*. Blackwell Publishing Inc.; 2020 [cited 2022 Feb 24]. p. 569–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243046/>
 77. Bonnín C del M, Martínez-Arán A, Reinares M, Valentí M, Solé B, Jiménez E, et al. Thresholds for severity, remission and recovery using the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;240(July):57–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.045>
 78. Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sánchez-Moreno J, et al. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord* [Internet]. 2009 [cited 2022 Feb 15];11(4):401–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19500093/>
 79. Reinares M, Papachristou E, Harvey P, Mar Bonnín C, Sánchez-Moreno J, Torrent C, et al. Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disord* [Internet]. 2013;144(1–2):65–71. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=22862890&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum
 80. Solé B, Bonnin CM, Jiménez E, Torrent C, Torres I, Varo C, et al. Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(6):516–27.

81. Tse S, Chan S, Ng KL, Yatham LN. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2014 May [cited 2022 Mar 17];16(3):217–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219657>
82. Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, et al. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Feb 25];121(1–2):156–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19505727>
83. Bonnín C del M, González-Pinto A, Solé B, Reinares M, González-Ortega I, Alberich S, et al. Verbal memory as a mediator in the relationship between subthreshold depressive symptoms and functional outcome in bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2014 May [cited 2021 Feb 25];160:50–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24709022>
84. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarre J, Vieta E. Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of remitted bipolar patients. *Psychopathology* [Internet]. 2009 [cited 2021 Feb 25];42(3):148–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19276630>
85. Sanchez-Moreno J, Bonnín CM, González-Pinto A, Amann BL, Solé B, Balanzá-Martínez V, et al. Factors associated with poor functional outcome in bipolar disorder: sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 25];138(2):145–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29726004>
86. Sala-Llonch R, Bartrés-Faz D, Junqué C. Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies [Internet]. Vol. 6, *Frontiers in Psychology*. Frontiers Media S.A.; 2015 [cited 2022 Apr 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26052298/>
87. Sajatovic M, Blow FC, Ignacio R V, Kales HC. Age-related modifiers of clinical presentation and health service use among veterans with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2004 Sep [cited 2022 Feb 22];55(9):1014–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15345761>
88. Oostervink F, Boomsma MM, Nolen WA, EMBLEM Advisory Board. Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset. *J Affect Disord* [Internet]. 2009 Aug [cited 2022 Feb 22];116(3):176–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19087895>
89. Weisenbach SL, Marshall D, Weldon AL, Ryan KA, Vederman AC, Kamali M, et al. The double burden of age and disease on cognition and quality of life in bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 26];29(9):952–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24677268/>
90. Cacilhas AA, Magalhães PV da S, Ceresér KM, Walz JC, Weyne F, Rosa AR, et al. Bipolar disorder and age-related functional impairment. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 Feb 22];31(4):354–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462009000400012&lng=en&tlng=en
91. Mutz J, Young AH, Lewis CM. Age-related changes in physiology in individuals with bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 22];296:157–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34601303>
92. Sajatovic M, Blow FC, Kales HC, Valenstein M, Ganoczy D, Ignacio R V. Age comparison of treatment adherence with antipsychotic medications among individuals with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2007 Oct [cited 2022 Feb 22];22(10):992–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17323327>
93. Thomas KR, Puig O, Twamley EW. Age as a moderator of change following compensatory cognitive training in individuals with severe mental illnesses. *Psychiatr Rehabil J* [Internet]. 2017 [cited 2022 Apr 8];40(1):70–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27547856>

94. Kapczinski F, Magalhães PVS, Balanzá-Martínez V, Dias V V., Frangou S, Gama CS, et al. Staging systems in bipolar disorder: An International Society for Bipolar Disorders Task Force Report [Internet]. Vol. 130, *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Blackwell Publishing Ltd; 2014 [cited 2022 Apr 5]. p. 354–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24961757/>
95. Kupka R, Duffy A, Scott J, Almeida J, Balanzá-Martínez V, Birmaher B, et al. Consensus on nomenclature for clinical staging models in bipolar disorder: A narrative review from the International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Staging Task Force [Internet]. Vol. 23, *Bipolar Disorders*. John Wiley and Sons Inc; 2021 [cited 2022 Apr 5]. p. 659–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34174130/>
96. Salagre E, Dodd S, Aedo A, Rosa A, Amoretti S, Pinzon J, et al. Toward Precision Psychiatry in Bipolar Disorder: Staging 2.0. *Front psychiatry* [Internet]. 2018;9:641. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=30555363&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum
97. OMS. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2015. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/186466>
98. Hirschfeld RMA, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2003 Jan [cited 2018 May 30];64(1):53–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12590624>
99. Depp CA, Jeste D V. Bipolar disorder in older adults: A critical review. *Bipolar Disord*. 2004;6(5):343–67.
100. Jeste D V., Alexopoulos GS, Bartels SJ, Cummings JL, Gallo JJ, Gottlieb GL, et al. Consensus statement on the upcoming crisis in geriatric mental. Research agenda for the next 2 decades. Vol. 56, *Archives of General Psychiatry*. 1999. p. 848–53.
101. Sajatovic M, Dols A, Rej S, Almeida OP, Beunders AJM, Blumberg HP, et al. Bipolar symptoms, somatic burden, and functioning in older-age bipolar disorder: Analyses from the Global Aging & Geriatric Experiments in Bipolar Disorder Database project. *Bipolar Disord*. 2021;1–12.
102. Dols A, Beekman A. Older Age Bipolar Disorder. Vol. 41, *Psychiatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. p. 95–110.
103. Kessing LV. Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults. *Bipolar Disord*. 2006 Feb;8(1):56–64.
104. Nivoli AMA, Murru A, Pacchiarotti I, Valenti M, Rosa AR, Hidalgo D, et al. Bipolar disorder in the elderly: A cohort study comparing older and younger patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Nov 1;130(5):364–73.
105. Kessing L V. Recurrence in affective disorder. II. Effect of age and gender. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1998 Jan [cited 2021 Oct 18];172:29–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9534828>
106. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2004 Nov [cited 2021 Oct 18];185:372–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516544>
107. Orhan M, Korten N, Stek M, Comijs H, Schouws S, Dols A. The relationship between cognitive and social functioning in older patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;240(July):177–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.055>
108. Strojilevich S, Szmulewicz A, Igoa A, Marengo E, Caravotta P, Martino D. Episodic density,

- subsyndromic symptoms, and mood instability in late-life bipolar disorders: A 5-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 18];34(7):950–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30864181>
109. Depp CA, Lindamer LA, Folsom DP, Gilmer T, Hough RL, Garcia P, et al. Differences in clinical features and mental health service use in bipolar disorder across the lifespan. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2005 Apr [cited 2021 Oct 18];13(4):290–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845754>
 110. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 23];22(2):6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31955273>
 111. Schaffer A, Isometsä ET, Azorin J-M, Cassidy F, Goldstein T, Rihmer Z, et al. A review of factors associated with greater likelihood of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder: Part II of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Aust New Zeal J Psychiatry* [Internet]. 2015 Nov 14 [cited 2019 Jan 30];49(11):1006–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175498>
 112. Aizenberg D, Olmer A, Barak Y. Suicide attempts amongst elderly bipolar patients. *J Affect Disord* [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Feb 2];91(1):91–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434107>
 113. Lala S V., Sajatovic M. Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: A literature review. Vol. 25, *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2012. p. 20–5.
 114. Dols A, Rhebergen D, Beekman A, Kupka R, Sajatovic M, Stek ML. Psychiatric and medical comorbidities: Results from a bipolar elderly cohort study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014 Nov 1;22(11):1066–74.
 115. Goldstein BI, Herrmann N, Shulman KI. Comorbidity in bipolar disorder among the elderly: results from an epidemiological community sample. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2006 Feb [cited 2022 Feb 2];163(2):319–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449489>
 116. Dols A, Beekman A. Older Age Bipolar Disorder [Internet]. Vol. 36, *Clinics in Geriatric Medicine*. W.B. Saunders; 2020 [cited 2020 Oct 13]. p. 281–96. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.sire.ub.edu/32222302/>
 117. Tsai S-Y, Kuo C-J, Chung K-H, Huang Y-L, Lee H-C, Chen C-C. Cognitive dysfunction and medical morbidity in elderly outpatients with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2009 Dec [cited 2021 Oct 18];17(12):1004–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20104057>
 118. Rise IV, Haro JM, Gjervan B. Clinical features, comorbidity, and cognitive impairment in elderly bipolar patients. Vol. 12, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Dove Medical Press Ltd.; 2016. p. 1203–13.
 119. Beunders AJM, Kok AAL, Kosmas PC, Beekman ATF, Sonnenberg CM, Schouws SNTM, et al. Physical comorbidity in Older-Age Bipolar Disorder (OABD) compared to the general population - a 3-year longitudinal prospective cohort study. *J Affect Disord* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 22];288:83–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33845328>
 120. Bauer IE, Gálvez JF, Hamilton JE, Balanzá-Martínez V, Zunta-Soares GB, Soares JC, et al. Lifestyle interventions targeting dietary habits and exercise in bipolar disorder: A systematic review. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Apr 4];74:1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724541/>
 121. Ljubic N, Ueberberg B, Grunze H, Assion HJ. Treatment of bipolar disorders in older adults: a review. *Ann Gen Psychiatry*. 2021;20(1):1–11.

122. Depp CA, Jin H, Mohamed S, Kaskow J, Moore DJ, Jeste D V. Bipolar disorder in middle-aged and elderly adults: Is age of onset important? *J Nerv Ment Dis.* 2004;192(11):796–9.
123. Orsolini L, Menculini G, Tempia Valenta S, Fiorani M, Rocchetti D, Salvi V, et al. Depressive and Anxious Temperaments as Predictors of Late Onset Bipolar Disorder? Preliminary Results of a “Real World” Exploratory Study. *Front Psychiatry [Internet].* 2022 Feb 17 [cited 2022 Feb 17];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.836187/full>
124. Subramaniam H, Dennis MS, Byrne EJ. The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007 Aug;22(8):733–7.
125. Vasudev A, Thomas A. “Bipolar disorder” in the elderly: What’s in a name? *Maturitas.* 2010;66(3):231–5.
126. Ramírez-Bermúdez J, Marrufo-Melendez O, Berlanga-Flores C, Guadamuz A, Atriano C, Carrillo-Mezo R, et al. White Matter Abnormalities in Late Onset First Episode Mania: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Am J Geriatr Psychiatry [Internet].* 2021 Mar 26 [cited 2021 Oct 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33879344>
127. Schouws SNTM, Stek ML, Comijs HC, Beekman ATF. Risk factors for cognitive impairment in elderly bipolar patients. *J Affect Disord [Internet].* 2010;125(1–3):330–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2009.12.004>
128. Schouws SNTM, Comijs HC, Stek ML, Dekker J, Oostervink F, Naarding P, et al. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry [Internet].* 2009;17(6):508–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/JGP.0b013e31819e2d50>
129. Almeida OP, Fenner S. Bipolar disorder: Similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. *Int Psychogeriatrics.* 2002 Sep;14(3):311–22.
130. Tsai SY, Lee HC, Chen CC, Huang YL. Cognitive impairment in later life in patients with early-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007;9(8):868–75.
131. Schouws SNTM, Zoeteman JB, Comijs HC, Stek ML, Beekman ATF. Cognitive functioning in elderly patients with early onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007 Sep;22(9):856–61.
132. Delaloye C, Moy G, Baudois S, de Bilbao F, Remund CD, Hofer F, et al. Cognitive features in euthymic bipolar patients in old age. *Bipolar Disord.* 2009 Nov;11(7):735–43.
133. Canuto A, Giannakopoulos P, Moy G, Rubio MM, Ebbing K, Meiler-Mititelu C, et al. Neurocognitive deficits and personality traits among euthymic patients with mood disorders in late life. *J Neurol Sci [Internet].* 2010;299(1–2):24–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2010.08.045>
134. Delaloye C, De Bilbao F, Moy G, Baudois S, Weber K, Campos L, et al. Neuroanatomical and neuropsychological features of euthymic patients with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17(12):1012–21.
135. Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Ais ED, Strejilevich SA. Cognitive and motor features in elderly people with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008;105(1–3):291–5.
136. Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, Rogers JC, Holm MB, Bhalla RK, et al. Cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry [Internet].* 2007;15(2):174–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/JGP.0b013e31802dd367>
137. Kessing L V, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet].* 2004 Dec 1 [cited 2018 Nov 6];75(12):1662–6. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548477>

138. Belvederi Murri M, Respino M, Proietti L, Bugliani M, Pereira B, D'Amico E, et al. Cognitive impairment in late life bipolar disorder: Risk factors and clinical outcomes. *J Affect Disord* [Internet]. 2019;257(April):166–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.052>
139. Beunders AJM, Kemp T, Korten NCM, Oudega ML, Beekman ATF, Kupka RW, et al. Cognitive performance in older-age bipolar disorder: Investigating psychiatric characteristics, cardiovascular burden and psychotropic medication. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2021 Jun 24 [cited 2021 Aug 3]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34166526>
140. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Vol. 35, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Pergamon; 2011. p. 804–17.
141. Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, Anderson SJ, Begley A, Holm M, et al. Cognition in older adults with bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord*. 2012;14(2):198–205.
142. Depp CA, Moore DJ, Sitzler D, Palmer BW, Eyler LT, Roesch S, et al. Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: Comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *J Affect Disord* [Internet]. 2007 Aug [cited 2022 Feb 4];101(1–3):201–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17224185/>
143. Belleville S, Fouquet C, Hudon C, Zomahoun HTV, Croteau J, Consortium for the Early Identification of Alzheimer's disease-Quebec. Neuropsychological Measures that Predict Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's type dementia in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 2017 [cited 2022 Mar 17];27(4):328–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29019061>
144. Joubert S, Gardy L, Didic M, Rouleau I, Barbeau EJ. A Meta-Analysis of Semantic Memory in Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 17];31(2):221–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32815030>
145. Simjanoski M, McIntyre A, Kapczinski F, Azevedo T de. Cognitive impairment in bipolar disorder in comparison to mild cognitive impairment and dementia: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 18]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34374270/>
146. Silva D, Santana I, Simo F. Cognitive deficits in middle-aged and older adults with bipolar disorder and cognitive complaints : Comparison with mild cognitive impairment. 2009;(August 2008):624–31.
147. Besga A, Gonzalez I, Echeburua E, Savio A, Ayerdi B, Chyzyk D, et al. Discrimination between Alzheimer's disease and late onset bipolar disorder using multivariate analysis. *Front Aging Neurosci*. 2015;7(DEC):1–9.
148. Comes M, Rosa A, Reinares M, Torrent C, Vieta E. Functional Impairment in Older Adults With Bipolar Disorder. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2017 Jun [cited 2020 Apr 2];205(6):443–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28459727>
149. Depp CA, Davis CE, Mittal D, Patterson TL, Jeste D V. Health-related quality of life and functioning of middle-aged and elderly adults with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(2):215–21.
150. Spitzer R, Gibbon MJ, Williams J, Endicott J. Global Assessment of Functioning (GAF) Scale. Sederer LJ, Dickey B, ed. *Outcome Assessment in Clinical Practice*. 1st ed. Williams & Wilkins. 1996.

151. Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Strejilevich SA. Longitudinal relationship between clinical course and neurocognitive impairments in bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 7];225:250–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28841488>
152. Bartels SJ, Pratt SI. Psychosocial rehabilitation and quality of life for older adults with serious mental illness: recent findings and future research directions. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2009 Jul [cited 2021 Oct 18];22(4):381–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19417666>
153. Orhan M, Huijser J, Korten N, Paans N, Regeer E, Sonnenberg C, et al. The influence of social, psychological, and cognitive factors on the clinical course in older patients with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36(2):342–8.
154. van Liempt S, Dols A, Schouws S, Stek ML, Meesters PD. Comparison of social functioning in community-living older individuals with schizophrenia and bipolar disorder: a catchment area-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Oct 19];32(5):532–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27121916/>
155. Paans NP, Korten N, Orhan M, Ensing A, Schouws SN, Kupka R, et al. Is social functioning in older age patients with bipolar disorder associated with affective and/or non-affective cognition? *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2022 Feb [cited 2022 Feb 8];37(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34997778>
156. Gildengers A., Chisholm D, Butters M., Anderson S., Begley A, Holm M, et al. Two-year course of cognitive function and instrumental activities of daily living in older adults with bipolar disorder: evidence for neuroprogression? *Psychol Med* [Internet]. 2013 Apr [cited 2019 Nov 18];43(4):801–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846332>
157. Orhan M, Korten N, Kupka R, van Oppen P, Stek M, Vieta E, et al. Reliability and validity of the functioning assessment short test for older adults with bipolar disorder (FAST-O). *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2020 Nov 30];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33006669/>
158. Sajatovic M, Forester BP, Gildengers A, Mulsant BH. Aging changes and medical complexity in late-life bipolar disorder: Emerging research findings that may help advance care [Internet]. Vol. 3, *Neuropsychiatry*. *Neuropsychiatry* (London); 2013 [cited 2021 Nov 10]. p. 621–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24999372/>
159. Kapczinski NS, Mwangi B, Cassidy RM, Librenza-Garcia D, Bermudez MB, Kauer-Sant’anna M, et al. Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder [Internet]. Vol. 17, *Expert Review of Neurotherapeutics*. Taylor and Francis Ltd; 2017 [cited 2022 Feb 18]. p. 277–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27659841/>
160. Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder [Internet]. Vol. 134, *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Blackwell Publishing Ltd; 2016 [cited 2022 Feb 21]. p. 91–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27097559/>
161. Torres IJ, Qian H, Basivireddy J, Chakrabarty T, Wong H, Lam RW, et al. Three-year longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Oct 26];141(2):98–109. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31840225/>
162. Bora E, Özerdem A. Meta-Analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: Comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychol Med*. 2017;47(16):2753–66.
163. Torrent C, Martínez-Arán A, del Mar Bonnin C, Reinares M, Daban C, Solé B, et al. Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2012 Jul [cited

2020 Jun 26];73(7):e899-905. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901360>

164. Santos JL, Aparicio A, Bagnéy A, Sánchez-Morla EM, Rodríguez-Jiménez R, Mateo J, et al. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Feb 8];16(7):722–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12215>
165. Chen WY, Huang MC, Lee YC, Chang CE, Lin SK, Chiu CC, et al. The Heterogeneity of Longitudinal Cognitive Decline in Euthymic Bipolar I Disorder With Clinical Characteristics and Functional Outcomes. *Front Psychiatry*. 2021;12(July):1–11.
166. Delaloye C, Moy G, De Bilbao F, Weber K, Baudois S, Haller S, et al. Longitudinal analysis of cognitive performances and structural brain changes in late-life bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(12):1309–18.
167. Schouws SNTM, Stek ML, Comijs HC, Dols A, Beekman ATF. Cognitive decline in elderly bipolar disorder patients: A follow-up study. *Bipolar Disord*. 2012;14(7):749–55.
168. Schouws S, Comijs H., Dols A, Beekman ATF, Stek ML. Five-year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2016;18(2):148–54.
169. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A, Mazumdar S, Hyams A V., Reynolds CF, et al. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11(7):744–52.
170. Szmulewicz A, Valerio MP, Martino DJ. Longitudinal analysis of cognitive performances in recent-onset and late-life Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2019 Oct 2;
171. Lewandowski KE, Sperry SH, Malloy MC, Forester BP. Age as a Predictor of Cognitive Decline in Bipolar Disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Apr 2];22(12):1462–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262287>
172. Seelye A, Thuras P, Doane B, Clason C, VanVoorst W, Urošević S. Steeper aging-related declines in cognitive control processes among adults with bipolar disorders. *J Affect Disord*. 2019;246(July 2018):595–602.
173. Gualtieri CT, Johnson LG. Age-related cognitive decline in patients with mood disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2008;32(4):962–7.
174. Velosa J, Delgado A, Finger E, Berk M, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T. Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2020 Jan 18 [cited 2020 Jan 29]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31954065>
175. Forlenza OV, Aprahamian I. Cognitive impairment and dementia in bipolar disorder. *Front Biosci (Elite Ed)* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2018 Nov 6];5:258–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23276987>
176. Forlenza O V., Aprahamian I, Radanovic M, Talib LL, Camargo MZA, Stella F, et al. Cognitive impairment in late-life bipolar disorder is not associated with Alzheimer’s disease pathological signature in the cerebrospinal fluid. *Bipolar Disord*. 2016;18(1):63–70.
177. Baez S, Pinasco C, Roca M, Ferrari J, Couto B, García-Cordero I, et al. Brain structural correlates of executive and social cognition profiles in behavioral variant frontotemporal dementia and elderly bipolar disorder. *Neuropsychologia* [Internet]. 2019;126(September 2016):159–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.02.012>
178. Ochoa ELM. Lithium as a Neuroprotective Agent for Bipolar Disorder: An Overview [Internet]. Vol. 42, *Cellular and Molecular Neurobiology*. Springer; 2022 [cited 2022 Feb 24]. p. 85–97.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34357564/>

179. Wu KY, Chang CM, Liang HY, Wu CS, Chia-Hsuan Wu E, Chen CH, et al. Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: A nested matched case-control study. *Bipolar Disord* [Internet]. 2013 Nov [cited 2020 Oct 13];15(7):787–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992521/>
180. Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: Methodology and effect sizes. Vol. 168, *American Journal of Psychiatry*. 2011. p. 472–85.
181. Golas AC, Kalache SM, Tsoutsoulas C, Mulsant BH, Bowie CR, Rajji TK. Cognitive remediation for older community-dwelling individuals with schizophrenia: A pilot and feasibility study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Nov 1;30(11):1129–34.
182. Mueser KT, Pratt SI, Bartels SJ, Swain K, Forester B, Cather C, et al. Randomized trial of social rehabilitation and integrated health care for older people with severe mental illness. *J Consult Clin Psychol*. 2010 Aug;78(4):561–73.
183. Patterson TL, Mausbach BT, McKibbin C, Goldman S, Bucardo J, Jeste D V. Functional Adaptation Skills Training (FAST): A randomized trial of a psychosocial intervention for middle-aged and older patients with chronic psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2006;86(1–3):291–9.
184. McGurk SR, Mueser KT. Response to cognitive rehabilitation in older versus younger persons with severe mental illness. *Am J Psychiatr Rehabil*. 2008 Jan;11(1):90–105.
185. Corbera S, Wexler BE, Poltorak A, Thime WR, Kurtz MM. Cognitive remediation for adults with schizophrenia: Does age matter? *Psychiatry Res*. 2017 Jan 1;247:21–7.
186. Torrent C, Del Mar Bonnin C, Martínez-Arán A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: A multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*. 2013 Aug 1;170(8):852–9.
187. Schouws SNTM, Orhan M, Korten N, Zyto S, Beekman ATF, Kupka RW, et al. Evaluating feasibility and satisfaction of a group intervention for mild cognitive impairment in older age bipolar disorder: “Brain train.” *Bipolar Disord*. 2021;
188. Tyler E, Lobban F, Long R, Jones SH. Developing a recovery-focused therapy for older people with bipolar disorder: A qualitative focus group study. *BMJ Open*. 2021;11(8):1–10.
189. Vreeker A, Abramovic L, Boks MPM, Verkooijen S, van Bergen AH, Ophoff RA, et al. The relationship between brain volumes and intelligence in bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2017 [cited 2022 Mar 4];223:59–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28728036>
190. Bonnín CM, Jiménez E, Solé B, Torrent C, Radua J, Reinares M, et al. Lifetime psychotic symptoms, subthreshold depression and cognitive impairment as barriers to functional recovery in patients with bipolar disorder. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Oct 7];8(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31323795/>
191. Rej S, Quayle W, Forester BP, Dols A, Gatchel J, Chen P, et al. Measurement tools for assessment of older age bipolar disorder: A systematic review of the recent global literature. *Bipolar Disord*. 2018;20(4):359–69.
192. Harmell AL, Mausbach BT, Moore RC, Depp CA, Jeste D V, Palmer BW. Longitudinal study of sustained attention in outpatients with bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Apr 8];20(2):230–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468127>
193. Maalouf FT, Klein C, Clark L, Sahakian BJ, LaBarbara EJ, Versace A, et al. Impaired sustained

- attention and executive dysfunction: Bipolar disorder versus depression-specific markers of affective disorders. *Neuropsychologia* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2022 Apr 8];48(6):1862–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028393210000692>
194. Luperdi SC, Correa-Ghisays P, Vila-Francés J, Selva-Vera G, Salazar-Fraile J, Cardoner N, et al. Is processing speed a valid neurocognitive endophenotype in bipolar disorder? Evidence from a longitudinal, family study. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Apr 8];141:241–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002239562100426X>
 195. Barreiros AR, Breukelaar IA, Chen W, Erlinger M, Antees C, Medway M, et al. Neurophysiological markers of attention distinguish bipolar disorder and unipolar depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 8];274:411–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32663971>
 196. Sepede G, Chiacchiarretta P, Gambi F, Di Iorio G, De Berardis D, Ferretti A, et al. Bipolar disorder with and without a history of psychotic features: fMRI correlates of sustained attention. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 8];98:109817. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31756418>
 197. Baggio HC, Segura B, Junque C, De Reus MA, Sala-Llonch R, Van Den Heuvel MP. Rich club organization and cognitive performance in healthy older participants. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 2015 [cited 2022 Apr 5];27(9):1801–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25941870/>
 198. Old SR, Naveh-Benjamin M. Differential effects of age on item and associative measures of memory: a meta-analysis. *Psychol Aging* [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Mar 16];23(1):104–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18361660>
 199. Verhaeghen P, Salthouse TA. Meta-analyses of age-cognition relations in adulthood: estimates of linear and nonlinear age effects and structural models. *Psychol Bull* [Internet]. 1997 Nov [cited 2022 Mar 16];122(3):231–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9354147>
 200. Strauss E, Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* - Esther Strauss, Elisabeth M. S. Sherman, Otfried Spreen - Google Books [Internet]. Oxford University Press; 2006 [cited 2019 Nov 15]. 122 p. Available from: <https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=jQ7n4QVw7-0C&oi=fnd&pg=PR11&dq=compendium+of+neuropsychological+tests&ots=F67VVGKAZ2&sig=L Gmi6G2RAuODMN4nslox6GUXRCM#v=onepage&q=compendium of neuropsychological tests&f=false>
 201. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press; 2012. 1161 p.
 202. Martino DJ, Strejilevich SA, Marengo E, Ibañez A, Scápola M, Igoa A. Toward the identification of neurocognitive subtypes in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014;167:118–24.
 203. Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Strejilevich SA. Neurocognitive heterogeneity in older adults with bipolar disorders. *Psychiatry Res* [Internet]. 2018;262(September 2017):510–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.035>
 204. Rheenen TE Van, Lewandowski KE, Tan EJ, Ospina LH, Ongur D, Neill E, et al. Characterizing cognitive heterogeneity on the schizophrenia–bipolar disorder spectrum. *Psychol Med* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Oct 7];47(10):1848–64. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/characterizing-cognitive-heterogeneity-on-the-schizophreniabipolar-disorder-spectrum/AF9981F5C89EE7EA0E5E7D9635DD4893>
 205. Amoretti S, Verdolini N, Mezquida G, Rabelo-da-Ponte FD, Cuesta MJ, Pina-Camacho L, et al.

- Identifying clinical clusters with distinct trajectories in first-episode psychosis through an unsupervised machine learning technique. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2021;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.01.095>
206. Amoretti S, Rabelo-da-Ponte FD, Rosa AR, Mezquida G, Sánchez-Torres AM, Fraguas D, et al. Cognitive clusters in first-episode psychosis. *Schizophr Res* [Internet]. 2021 Nov [cited 2021 Dec 22];237:31–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34481203>
 207. Valli I, Serna ED La, Borràs R, Ilzarbe D, Baeza I, Picouto MD, et al. Cognitive heterogeneity in the offspring of patients with schizophrenia or bipolar disorder: a cluster analysis across family risk. *J Affect Disord*. 2021;282(June 2020):757–65.
 208. Tsapekos D, Strawbridge R, Mantingh T, Cella M, Wykes T, Young AH. Role of cognitive reserve in cognitive variability in euthymic individuals with bipolar disorder: cross-sectional cluster analysis. *BJPsych open* [Internet]. 2020 Oct 30 [cited 2021 Feb 25];6(6):e133. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33121561>
 209. Grande I, Sanchez-Moreno J, Sole B, Jimenez E, Torrent C, Bonnin CM, et al. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment. *J Affect Disord* [Internet]. 2017 Jan 15 [cited 2018 May 30];208:621–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032716313301>
 210. Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, et al. Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(5).
 211. Aprahamian I, Nunes P V., Forlenza O V. Cognitive impairment and dementia in late-life bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(1):120–3.
 212. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J Affect Disord* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2021 Dec 13];164:130–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24856566/>
 213. Bora E, Özerdem A. Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychol Med* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Jun 26];47(16):2753–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28585513>
 214. Abé C, Ching CRK, Liberg B, Lebedev A V., Agartz I, Akudjedu TN, et al. Longitudinal Structural Brain Changes in Bipolar Disorder: A Multicenter Neuroimaging Study of 1232 Individuals by the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 31]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34809987/>
 215. Silva J, Gonc M, Xavier M, Mukaetova-ladinska EB. Affective disorders and risk of developing dementia : systematic review. 2013;177–86.
 216. Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord* [Internet]. 2003 Feb [cited 2020 Oct 6];73(3):261–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12547295/>
 217. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: A meta-analytic study. Vol. 127, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier; 2010. p. 1–9.
 218. Switalska J. [Cognitive functioning in depression and the course of bipolar affective disorder]. *Psychiatr Pol* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 23];47(2):239–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23888758>
 219. Bowie CR, Best MW, Depp C, Mausbach BT, Patterson TL, Pulver AE, et al. Cognitive and functional deficits in bipolar disorder and schizophrenia as a function of the presence and history of psychosis. *Bipolar Disord* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Mar 7];20(7):604–13.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29777563/>

220. Nehme E, Obeid S, Hallit S, Haddad C, Salame W, Tahan F. Impact of psychosis in bipolar disorder during manic episodes *. *Int J Neurosci* [Internet]. 2018 Dec 2 [cited 2022 Mar 7];128(12):1128–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29888994/>
221. Sánchez-Morla EM, López-Villarreal A, Jiménez-López E, Aparicio AI, Martínez-Vizcaíno V, Roberto RJ, et al. Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: A 5-year follow-up study. *Psychol Med* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Oct 26];49(8):1299–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30043716/>
222. Post RM, Fleming J, Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders [Internet]. Vol. 46, *Journal of Psychiatric Research*. Elsevier Ltd; 2012 [cited 2022 Mar 7]. p. 561–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22444599/>
223. Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Bonnín CDM, Mezquida G, Garriga M, et al. Cognitive Reserve Assessment Scale in Health (CRASH): Its Validity and Reliability. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Apr 28 [cited 2020 Apr 15];8(5):586. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/5/586>
224. Martino DJ, Valerio MP, Szmulewicz AG, Strejilevich SA. The effect of premorbid intelligence on neurocognitive and psychosocial functioning in bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Mar 4];210:226–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032716322832?via%3Dihub>
225. Van Rheen TE, Cropley V, Fagerlund B, Wannan C, Bruggemann J, Lenroot RK, et al. Cognitive reserve attenuates age-related cognitive decline in the context of putatively accelerated brain ageing in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychol Med* [Internet]. 2019 Jul 5 [cited 2020 Jul 10];1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31274065>
226. Stern Y. Cognitive reserve☆. *Neuropsychologia* [Internet]. 2009 Aug [cited 2018 May 30];47(10):2015–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467352>
227. Barnett JH, Salmond CH, Jones PB, Sahakian BJ. Cognitive reserve in neuropsychiatry [Internet]. Vol. 36, *Psychological Medicine*. *Psychol Med*; 2006 [cited 2020 Oct 13]. p. 1053–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16854246/>
228. de la Serna E, Andrés-Perpiñá S, Puig O, Baeza I, Bombin I, Bartrés-Faz D, et al. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2013 Jan [cited 2018 May 30];143(1):125–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996412005981>
229. Hinrichs KH, Easter RE, Angers K, Pester B, Lai Z, Marshall DF, et al. Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in bipolar disorder: Findings from a 5-year longitudinal study. *Bipolar Disord*. 2017;19(1):50–9.
230. Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2015;25(2):214–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.018>
231. Anaya C, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Bonnín CDM, Ayuso-Mateos JL, et al. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2016 May [cited 2018 May 30];133(5):386–98. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12535>
232. Chen PH, Chang CJ, Liu HC, Chiu WC, Lu ML, Chen CH, et al. Homocysteine , rather than age of onset , is a better predictor for cognitive function in older adults with bipolar disorder. 2019;(January):1473–80.

233. Meeks S. Bipolar disorder in the latter half of life: Symptom presentation, global functioning and age of onset. *J Affect Disord*. 1999;52(1–3):161–7.
234. Martino DJ, Strejilevich SA, Manes F. Neurocognitive functioning in early-onset and late-onset older patients with euthymic bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2020 Jun 30];28(2):142–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/gps.3801>
235. Kessing LV. Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults. *Bipolar Disord* [Internet]. 2006 Feb [cited 2019 Nov 13];8(1):56–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16411981>
236. Soreca I, Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Thompson WK, Kupfer DJ. Relationship of general medical burden, duration of illness and age in patients with bipolar I disorder. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2008;42(11):956–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=18076906&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum
237. Dols A, Kessing LV, Strejilevich SA, Rej S, Tsai S, Gildengers AG, et al. Do current national and international guidelines have specific recommendations for older adults with bipolar disorder? A brief report. 2016;(July):1295–300.
238. Martínez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, et al. Functional outcome in bipolar disorder: The role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord*. 2007 Feb;9(1–2):103–13.
239. Tsapekos D, Strawbridge R, Cella M, Wykes T, Young AH. Predictors of psychosocial functioning in euthymic patients with bipolar disorder: A model selection approach. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2021 Nov 4];143:60–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34455193/>
240. Vieta E, Torrent C. Functional remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder. *World Psychiatry* [Internet]. 2016 Oct [cited 2021 Feb 25];15(3):288–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717267>
241. Solé B, Bonnin CM, Mayoral M, Amann BL, Torres I, González-Pinto A, et al. Functional remediation for patients with bipolar II disorder: Improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):257–64.
242. Bonnin CM, Reinares M, Martínez-Arán A, Balanzá-Martínez V, Solé B, Torrent C, et al. Effects of functional remediation on neurocognitively impaired bipolar patients: enhancement of verbal memory. *Psychol Med* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Jan 21];46(2):291–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26387583>
243. Bonnin CM, Torrent C, Arango C, Amann BL, Solé B, González-Pinto A, et al. Functional remediation in bipolar disorder: 1-year follow-up of neurocognitive and functional outcome. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Jan 21];208(1):87–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26541692>
244. Tsapekos D, Seccomandi B, Mantingh T, Cella M, Wykes T, Young AH. Cognitive enhancement interventions for people with bipolar disorder: A systematic review of methodological quality, treatment approaches, and outcomes. *Bipolar Disorders*. Blackwell Publishing Inc.; 2019.
245. Sánchez-Moreno J, Bonnin C, González-Pinto A, Amann BL, Solé B, Balanzá-Martínez V, et al. Do patients with bipolar disorder and subsyndromal symptoms benefit from functional remediation? A 12-month follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2017;27(4):350–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&DbFrom=pubmed&Cmd=Link&LinkName=pubmed_pubmed&LinkReadableName=RelatedArticles&IdsFromResult=27717267&ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum

me=pubmed_pubmed&LinkReadableName=Related
Articles&IdsFromResult=28126401&ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed
d_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum

246. Tsapekos D, Strawbridge R, Cella M, Young AH, Wykes T. Does cognitive improvement translate into functional changes? Exploring the transfer mechanisms of cognitive remediation therapy for euthymic people with bipolar disorder. *Psychol Med* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 4]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34140055/>
247. Yildiz M. Psychosocial Rehabilitation Interventions in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Noro Psikiyatr Ars* [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 16];58(Suppl 1):S77–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34658639>
248. Ott C V., Macoveanu J, Bowie CR, Fisher PM, Knudsen GM, Kessing L V., et al. Change in prefrontal activity and executive functions after action-based cognitive remediation in bipolar disorder: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Mar 7];46(6):1113–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33168945/>
249. Penadés R, Segura B, Inguanzo A, García-Rizo C, Catalán R, Masana G, et al. Cognitive remediation and brain connectivity: A resting-state fMRI study in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res - Neuroimaging* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2022 Apr 5];303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32693320/>
250. Penadés R, Pujol N, Catalán R, Masana G, García-Rizo C, Bargalló N, et al. Cortical thickness in regions of frontal and temporal lobes is associated with responsiveness to cognitive remediation therapy in schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Apr 5];171(1–3):110–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777884/>
251. Miskowiak KW, Burdick KE, Martínez-Aran A, Bonnín CM, Bowie CR, Carvalho AF, et al. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disord*. 2018;20(3):184–94.
252. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state.” *J Psychiatr Res* [Internet]. 1975 Nov [cited 2020 Apr 17];12(3):189–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1202204>
253. Pino O, Guilera G, Rojo JE, Gómez-Benito J, Bernardo M, Crespo-Facorro B, et al. Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): Psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2008 Feb [cited 2021 Nov 4];99(1–3):139–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17959358/>
254. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febige; 1983.
255. Benton AL, Varney NR, Hamsher K Des. *Visuospatial Judgment: A Clinical Test*. *Arch Neurol* [Internet]. 1978 [cited 2021 Nov 4];35(6):364–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/655909/>
256. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 1995 [cited 2021 Nov 4];104(20):771–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7783470/>
257. Bonnín CM, Yatham LN, Michalak EE, Martínez-Arán A, Dhanoa T, Torres I, et al. Psychometric properties of the well-being index (WHO-5) spanish version in a sample of euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 25];228:153–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29248821>
258. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: Application of the Cumulative Illness

Rating Scale. Psychiatry Res. 1992;41(3):237–48.

259. Yatham LN, Torres IJ, Malhi GS, Frangou S, Glahn DC, Bearden CE, et al. The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). Bipolar Disord. 2010;12(4):351–63.

Signat electrònicament
per: MONTEJO EGIDO,
LAURA (FIRMA
CENTRALIZADA) (AC DNIE
005) Data: 30.04.2022
11:30:06