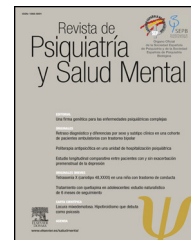




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



ORIGINAL

Los costos y consumo de recursos sanitarios asociados a episodios maníacos en la práctica clínica diaria: el estudio MANACOR



Diego Hidalgo-Mazzei^a, Juan Undurraga^{a,b}, María Reinares^a,
Caterina del Mar Bonnín^a, Cristina Sáez^c, María Mur^d, Evaristo Nieto^e y Eduard Vieta^{a,*}

^a Programa de Trastornos Bipolares, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Universidad de Barcelona, Barcelona, Cataluña, España

^b Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^c Hospital Psiquiátrico Universitario, Instituto Pere Mata, CIBERSAM, Reus, Cataluña, España

^d Servicio de Salud Mental, Hospital Santa María, Instituto de Investigación Biomédica (IRB) Lleida, Universidad de Lleida, Lleida, Cataluña, España

^e Althaia, Red Asistencial Universitaria de Manresa, Manresa, Catalonia, España

Recibido el 11 de diciembre de 2014; aceptado el 13 de enero de 2015

Disponible en Internet el 6 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Trastorno bipolar;
Manía;
Coste;
Carga

Resumen

Introducción: El Trastorno Bipolar (TB) es una enfermedad con frecuentes recaídas y remisiones que afecta a aproximadamente el 1 al 2% de la población mundial. Aún con la eficacia de los tratamientos disponibles actualmente, las recaídas son frecuentes. Por tanto, el costo y consumo de recursos asociados a cada nuevo episodio tienen un impacto importante en el sistema sanitario. El principal objetivo de este estudio fue el de estimar los costos directos y recursos sanitarios empleados durante el tratamiento de episodios maníacos en la práctica clínica diaria, teniendo en cuenta además variables clínicas.

Métodos: Fueron incluidos de manera consecutiva pacientes quiénes hayan presentado recientemente un episodio maníaco agudo según los criterios del DSM-IV. Se recogieron de manera retrospectiva variables sociodemográficas y durante los siguientes 6 meses se realizaron evaluaciones clínicas sistemáticas que incluían YMRS, HDRS-17, FAST and CGI-BP-M. El consumo de recursos sanitarios y los costos asociados fueron estimados a partir de los días de hospitalización, el tratamiento farmacológico, las visitas a urgencias y ambulatorias.

Resultados: Se incluyeron 169 pacientes de 4 hospitales universitarios de Cataluña, España. El costo directo medio de cada episodio maníaco fue de €4771. De estos, 77% (€3651) correspondía a los costos de hospitalización, 14% (€684) al tratamiento farmacológico, 8% (€386) a las visitas ambulatorias y solo 1% (€50) a visitas en urgencias. Los días de hospitalización

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evieta@clinic.ub.es (E. Vieta).

KEYWORDS

Bipolar disorder;
Mania;
Cost;
Burden

fueron el mayor componente del costo total. Un puntaje inicial de FAST >41 predijo de forma significativa un mayor costo directo.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran el elevado costo y consumo de recursos sanitarios asociados al TB y reflejan la necesidad de diseñar más y mejores estrategias costo-efectivas en el manejo y prevención de episodios maníacos a fin de evitar ingresos hospitalarios. Un peor estado funcional basal es predictivo de mayores costos, indicando la importancia de realizar una evaluación funcional en el TB de manera sistemática.

© 2014 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The real world cost and health resource utilization associated to manic episodes: The MANACOR study

Abstract

Introduction: Bipolar disorder is a relapsing-remitting condition affecting approximately 1-2% of the population. Even when the treatments available are effective, relapses are still very frequent. Therefore, the burden and cost associated to every new episode of the disorder have relevant implications in public health. The main objective of this study was to estimate the associated health resource consumption and direct costs of manic episodes in a real world clinical setting, taking into consideration clinical variables.

Methods: Bipolar I disorder patients who recently presented an acute manic episode based on DSM-IV criteria were consecutively included. Sociodemographic variables were retrospectively collected and during the 6 following months clinical variables were prospectively assessed (YMRS, HDRS-17, FAST and CGI-BP-M). The health resource consumption and associate cost were estimated based on hospitalization days, pharmacological treatment, emergency department and outpatient consultations.

Results: One hundred sixty-nine patients from 4 different university hospitals in Catalonia (Spain) were included. The mean direct cost of the manic episodes was €4,771. The 77% (€3,651) was attributable to hospitalization costs while 14% (€684) was related to pharmacological treatment, 8% (€386) to outpatient visits and only 1% (€50) to emergency room visits. The hospitalization days were the main cost driver. An initial FAST score > 41 significantly predicted a higher direct cost.

Conclusions: Our results show the high cost and burden associated with BD and the need to design more cost-efficient strategies in the prevention and management of manic relapses in order to avoid hospital admissions. Poor baseline functioning predicted high costs, indicating the importance of functional assessment in bipolar disorder.

© 2014 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trastorno bipolar afecta a cerca del 1-2% de la población mundial^{1,2}. Tiene un gran impacto sobre el funcionamiento, la calidad de vida y la mortalidad del paciente^{3,4}. El trastorno bipolar constituye la segunda causa de los años de vida ajustados por discapacidad dentro de los trastornos de la salud mental, y la octava causa si consideramos todas las situaciones médicas, con arreglo a la Organización Mundial de la Salud⁵. Este trastorno crónico y consiste en episodios recurrentes de manía, depresión, y la coexistencia de ambas fases, a los que normalmente se denomina estados mixtos, así como síntomas subsindrómicas entre los episodios^{6,7}.

Debido a la necesidad de programas sostenibles de atención sanitaria, existe un interés creciente en relación con la carga económica de los trastornos mentales⁸. En Europa, el coste total (directo, indirecto y no médico) de los trastornos mentales se ha estimado en 461 billones de euros,

un tercio de los cuales está relacionado con los costes de atención sanitaria directa⁹. En lo relativo al trastorno bipolar, la estimación del coste anual es de 21,4 billones y 111 billones de euros (151 billones de dólares) en Europa y en EE. UU., respectivamente. Los costes indirectos, tales como la jubilación anticipada, el desempleo, el absentismo laboral y la productividad, suponen alrededor del 75-86% de los costes totales^{10,11}. La diferencia de los costes asociados al trastorno bipolar en Europa y EE. UU. podría deberse fundamentalmente a las diferentes metodologías utilizadas entre los diversos estudios en cada región¹², y no a los distintos patrones de gestión de la enfermedad anteriormente propuestos (por ejemplo, duración de la estancia hospitalaria) y sistemas de atención sanitaria¹³.

El cálculo de la carga del trastorno bipolar desde una perspectiva económica es una tarea complicada, ya que existen muchas variables a tener en cuenta tales como: centro clínico (ambulatorio frente a hospitalario), sistemas de

atención sanitaria y método de estimación del coste, entre otros, según han reportado Kleine-Budde et al. en una entrevista reciente¹².

El distintivo característico del trastorno bipolar es la manía¹⁴, que además está asociada a la alteración de las funciones sociales y ocupacionales del individuo. Las recurrencias maníacas están asociadas también a una morbilidad y a un consumo elevado de los recursos sanitarios¹⁵⁻¹⁸. Sin embargo, los estudios que abordan los costes asociados a los episodios maníacos son escasos, a pesar del hecho de que más del 50% de los ingresos por trastorno bipolar se deben a este tipo de episodios, y de que las hospitalizaciones constituyen uno de los impulsores más importantes de los costes¹⁹⁻²³.

Los datos clínicos sobre los costes asociados a la manía ayudarán a diseñar unas estrategias de tratamiento personalizadas y costo-efectivos para los pacientes maníacos. Por tanto, el principal objetivo de este estudio fue el cálculo del consumo de recursos sanitarios y de los costes directos asociados a los episodios maníacos en la práctica clínica habitual, teniendo en cuenta las variables clínicas.

Métodos

Diseño y participantes

Este estudio combinó la recogida y el análisis de los datos prospectivos y retrospectivos. Los datos clínicos se recogieron de manera prospectiva, como parte de la evaluación clínica del Programa de Trastornos Bipolares de Barcelona²⁴, cuyo modelo fue adoptado también por los demás hospitales implicados en el estudio.

El Programa de Trastornos Bipolares de Barcelona consiste en un programa especializado de atención multidisciplinaria, cuyo principal objetivo se centra en el diagnóstico de los trastornos bipolares mediante evaluaciones estandarizadas, así como en tratamientos farmacológicos y psicológicos personalizados y basados en la evidencia, durante un seguimiento sistemático. Por ello, independientemente de la unidad en la que el paciente recibe asistencia (hospitalaria o ambulatoria), se llevan a cabo una serie de exámenes comunes, cuyos resultados son registrados por especialistas expertos.

El estudio de la cohorte naturalista incluyó a 169 pacientes adultos provenientes de 4 hospitales psiquiátricos y centros ambulatorios diferentes de Cataluña, España que otorgaron su consentimiento y a quienes se realizó un seguimiento sistemático, provenientes de 4 hospitales psiquiátricos y centros ambulatorios diferentes de Cataluña, España. El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética del cada respectivo hospital. Los pacientes seleccionados tenían 18 años o más, con un trastorno bipolar de tipo I con arreglo a los criterios DSM-IV-TR²⁵, quienes ya formaban parte, al menos durante 6 meses, del un programa de seguimiento del trastorno bipolar en sus respectivos hospitales. El criterio de inclusión principal fue el de padecer un episodio maníaco, definido según los criterios DSM-IV-TR para la manía, y una puntuación ≥ 15 en la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS)²⁶. Este episodio índice podría haber sido tratado en un centro hospitalario o ambulatorio, dependiendo de la severidad

clínica y de los criterios psiquiátricos del paciente. Los datos se analizaron retrospectivamente, para garantizar que no se había producido ningún sesgo financiero en la elección de la medicación. Los pacientes fueron reclutados entre enero de 2011 y diciembre de 2013.

Procedimiento y recolección de datos

Se solicitó a los psiquiatras especialistas de los centros hospitalarios y ambulatorios que identificaran y facilitaran un listado de los pacientes que pudieran satisfacer los criterios de inclusión durante este periodo de tiempo. Teniendo en cuenta dichos criterios, cada uno de los psiquiatras a cargo del estudio en los centros implicados evaluó cada posible caso con carácter previo a la inclusión. Se proporcionó la explicación y participación en el estudio a los pacientes seleccionados, tras la remisión de los síntomas agudos. En caso de que acordaran participar, se les solicitó un informe consentido para poder acceder a sus historias médicas y registrar sus datos clínicos.

Los datos sociodemográficos se extrajeron de las historias médicas y psiquiátricas. La información relevante sobre el curso del trastorno bipolar consistió en: edad de inicio, número y tipo del primer y siguientes episodios, tentativas de suicidio, hospitalizaciones previas y polaridad predominante (definida basándonos en al menos el doble de exceso de una de las polaridades). Junto con la información clínica relativa al episodio índice, se recogieron datos sobre la situación laboral-funcional, el centro clínico (ambulatorio frente a hospitalario) y el tratamiento recibido. Los tratamientos individuales fueron determinados clínicamente por el psiquiatra de cada uno de los pacientes, e incluían litio, anticonvulsivos, antipsicóticos, antidepresivos y terapia electroconvulsiva. Se realizaron valoraciones clínicas adicionales al cabo de uno y 6 meses de seguimiento.

Valoraciones clínicas

Se evaluó a los pacientes al inicio y durante el seguimiento, mediante escalas clínicas estandarizadas incluidas en el protocolo del programa de trastornos bipolares de cada hospital. El seguimiento sistemático consistió en citas periódicas con su psiquiatra, e incluyó una entrevista clínica y una valoración de los síntomas maníacos mediante la versión española de la YMRS^{26,27}, y de los síntomas depresivos mediante la Escala de 17 ítems de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HDRS-17^{28,29}). Se utilizó de forma sistematizada la versión española de la subescala para la manía de la versión modificada de la impresión clínica global para el trastorno bipolar (CGI-BP-M^{30,31}) para valorar la situación clínica global del paciente. El Functioning Assessment Short Test (FAST³²) fue la medición seleccionada para evaluar la funcionalidad psicosocial. El desempeño neurocognitivo de los pacientes se valoró mediante la escala SCIP-S³³, en algunos aunque no en todos los centros, dependiendo de la disponibilidad de neuropsicólogos. La adherencia al tratamiento se valoró utilizando la versión española del test de 4 cuestiones de Morisky-Green^{34,35}. Para definir los resultados específicos del episodio índice, y caracterizar mejor la historia individual de la enfermedad, utilizamos las definiciones operativas de la respuesta

sintomática (un 50% de mejora de la severidad de los síntomas maníacos utilizando la YMRS), la remisión sintomática (YMRS < 8), la recuperación (remisión sostenida $\geq$ 8 semanas), las recaídas (nuevo episodio de manía DSM-IV-TR dentro de las 12 semanas posteriores a la remisión) y recurrencia (nuevo episodio maníaco > 12 semanas tras la remisión) conforme a las recomendaciones recientemente publicadas por el equipo de trabajo de la International Society for Bipolar Disorders³⁶.

Aun cuando el seguimiento estandarizado sugiere una visita de seguimiento al menos cada 3 meses para los pacientes estables, y mensual tras un ingreso hospitalario, la frecuencia y número de las visitas ambulatorias, así como de los tratamientos prescritos, fueron variables dependiendo de las circunstancias clínicas de cada paciente. Del mismo modo, los pacientes podían concertar visitas ambulatorias adicionales, o acudir a la unidad de urgencias, si lo consideraban necesario.

Estimaciones de costes

Adoptamos un enfoque ascendente para calcular los costes asociados a los episodios maníacos, desde la perspectiva del pagador. Incluso teniendo en cuenta que los centros implicados pertenecen al sistema público español de atención sanitaria, los costes de los servicios individuales no estaban estandarizados, aunque no se produjeron grandes diferencias. Esto se debe probablemente a que el sistema cuenta con una agencia reguladora común a nivel regional. Por ello, la utilización de los recursos sanitarios se calculó considerando un coste medio para cada servicio sanitario ofertado (es decir, días de hospitalización, consultas ambulatorias y visitas a la unidad de urgencias) y los precios finales registrados en los centros implicados. Dichos precios registrados incluían los costes hospitalarios diarios, las pruebas de laboratorio, las consultas profesionales (psiquiatra, psicólogo y asistente social), aunque excluían los gastos asociados al tratamiento farmacológico administrado durante el ingreso. Los costes del tratamiento farmacológico se calcularon teniendo en cuenta el precio minorista del fármaco para 2012 registrado por la Agencia de Productos Sanitarios y Farmacológicos más el IVA por miligramo, multiplicado por la dosis media diaria recibida por el paciente durante el ingreso y el seguimiento. El coste total directo se definió como la utilización del recurso sanitario más el coste del tratamiento farmacológico. No se añadió al cálculo la tasa de inflación, dado el breve tiempo transcurrido entre la realización del estudio y el análisis de los datos (un máximo de 12 meses de diferencia).

Análisis de los datos

Únicamente se incluyó en el análisis a los individuos con un mínimo de 2 evaluaciones de seguimiento. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico para ciencias sociales versión 18.0. Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas. La historia del trastorno bipolar incluyó la edad de aparición, el número y tipo de los episodios, y las tentativas de suicidio. La puntuación basal de las escalas de evaluación utilizadas se comparó con las puntuaciones posteriores durante el

seguimiento, utilizando la prueba de T dependiente. Se realizaron las correlaciones de Pearson para analizar la posible relación entre el consumo y el coste directo de los recursos y las variables clínicas. Posteriormente, aquellas variables que reflejaron unas asociaciones relevantes se incluyeron en los análisis de la regresión múltiple y el análisis de la covarianza (ANCOVA), para explorar la relación entre las variables sociodemográficas o clínicas y la utilización y coste de los recursos. Para comparar la situación laboral entre el episodio índice y el seguimiento a los 6 meses se hizo un análisis de χ^2 . Todos los análisis se realizaron de manera bilateral, estableciéndose el valor de alfa en $p < 0,05$.

Resultados

Descripción de la muestra

Se reclutó a 169 pacientes con trastorno bipolar I de los 4 centros participantes, del modo siguiente: 59 de Reus, 40 de Barcelona, 37 de Manresa y 33 de Lérida. La edad media fue de 42,5 años (DE = 12,8), con un 46,2% de mujeres. Como la gran mayoría de los pacientes ya estaban sometidas a seguimiento a través de sus programas respectivos de atención especializada, todos los pacientes acordaron participar en el estudio, y otorgaron su consentimiento informado. Se perdieron 15 sujetos (8,8%) para la fase de seguimiento.

En cuanto a su estado civil, 70 (41,4%) eran solteros, 63 (37,3%) casados, 30 (17,8%) divorciados/separados y 6 (3,6%) viudos. Cerca de las 3 cuartas partes de los participantes eran pacientes hospitalarios ($n = 133$, 78,7%) en el momento de la inclusión, y únicamente 36 (21,3%) eran ambulatorios.

Cerca de una cuarta parte de los participantes estaban en situación de baja permanente por enfermedad ($n = 43$; 25,7%), 28 (16,8%) de baja parcial, 41 (24,6%) desempleados y 11 (6,6%) jubilados. Únicamente 44 (26,3%) sujetos estaban en situación laboral activa en el momento de la inclusión. Otras variables sociodemográficas de la muestra se reflejan en la [tabla 1](#).

En cuanto a las características clínicas, el 58,9% de la muestra tenía una historia familiar de trastornos psiquiátricos, donde el 22,5% eran de trastorno bipolar. La edad media de diagnóstico del trastorno bipolar fue de 14,2 años (DE = 11,5). La edad media de inicio fue de 28 años (DE = 9,8). La polaridad maníaca predominante fue más frecuente (40,5%) que la polaridad depresiva predominante (23,8%). En el 35,5% de la muestra, la polaridad predominante fue inespecífica. Casi el 90% de los pacientes tenía historia de ingresos relacionados con el trastorno bipolar, y la mitad de la muestra (51,5%) reflejó una comorbilidad debida a un trastorno por consumo de drogas.

Al inicio, la puntuación media de la YMRS fue de 30,6 (DE = 9,2), mientras que la puntuación media de la HDRS-17 fue de 8,45 (DE = 4,7). La CGI-BP-M reflejó una puntuación media de 5 (DE = 1,6). El resto de las características clínicas se detalla en la [tabla 2](#).

Tratamiento farmacológico

La gran mayoría de los pacientes (98,2%) fueron tratados inicialmente con antipsicóticos que incluían aripiprazol (8,9%), asenapina (34,9%), olanzapina (24,3%), quetiapina (24,3%)

Tabla 1 Características sociodemográficas de la muestra

	Media	DE
Edad	42,53	12,78
	N	%
Sexo		
Varones	91	53,8
Mujeres	78	46,2
Estado civil		
Solteros	70	41,4
Casados	63	37,3
Separados/Divorciados	30	17,8
Viudos	6	3,6
Nivel educativo		
Bajo	93	55,4
Medio	31	18,4
Alto	44	26,2
Situación laboral		
Activos	44	26
Desempleados	41	24,6
Baja parcial	28	16,8
Discapacidad	43	25,7
Jubilados	11	6,6
Situación familiar		
Con la familia	74	43,8
Con los padres	51	30,2
Solos	29	17,2
Otros	15	8,9

Tabla 2 Características clínicas basales de la muestra

	Media	DE
Edad de inicio	28,38	9,89
Años desde el diagnóstico	14,15	11,52
Edad del primer ingreso	32,60	12,2
Episodios		
Total	7,41	6,54
Manía	3,12	2,72
Hipomanía	1,16	2,33
Depresión	2,63	2,45
Características mixtas	0,50	1,42
Tentativas de suicidio	0,10	0,36
	N	%
Comorbilidad TCD	87	51,5
Otras comorbilidades psiquiátricas	41	24,7
Comorbilidades no psiquiátricas	53	31,4
Antecedentes familiares de historial psiquiátrico	99	58,6
Historial de tentativa de suicidio	39	23,2
Historial de ciclo rápido	8	4,7

TCD: trastorno por consumo de drogas.

Tabla 3 Porcentaje de los fármacos más frecuentes utilizados inicialmente para el tratamiento del episodio maniaco

Clase de fármaco	N (%)
Antipsicótico	166 (98,2)
Asenapina	59 (34,9)
Risperidona	43 (25,4)
Quetiapina	41 (24,3)
Olanzapina	41 (24,3)
Clotiapina	17 (10,1)
Aripiprazol	15 (8,9)
Haloperidol	12 (7,1)
Estabilizador del estado de ánimo	142 (84,0)
Litio	74 (43,8)
Ácido valproico	61 (36,1)
Lamotrigina	13 (7,7)
Oxcarbamazepina	7 (4,1)
Benzodiazepinas	107 (63,3)
Clonazepam	54 (32)
Lormetazepam	45 (26,6)
Diazepam	14 (8,3)
Lorazepam	8 (4,7)
Anticolinérgicos (biperiden)	20 (11,8)
Antidepresivos	10 (5,9)

y risperidona (25,4%). La mayoría de ellos se utilizaron en combinación con estabilizadores del estado de ánimo. El fármaco más comúnmente descrito fue el litio (43,8%), seguido del ácido valproico (36,1%). En total, al 84% de los pacientes se le administraba al menos un estabilizador del estado de ánimo. Los datos adicionales sobre el tratamiento farmacológico se incluyen en la [tabla 3](#).

Utilización de los recursos sanitarios

Tres cuartas partes de los pacientes fueron hospitalizados durante el episodio índice. En todos ellos, el principal motivo del ingreso fue el episodio maniaco en sí mismo. La hospitalización media fue de 19,8 días (DE = 11,6). Únicamente 2 variables predijeron el incremento de la estancia hospitalaria: el tener una YMRS inicial más elevada ($\beta = 0,419$; $p < 0,001$), y el presentar con cualquier tipo de situación médica comórbida ($\beta = 0,166$; $p < 0,05$). Durante el episodio maniaco índice se utilizaba una media de 3,5 (DE = 1,2) fármacos simultáneos, tanto en pacientes hospitalarios como ambulatorios. Utilizando un análisis de regresión múltiple con un método escalonado ($F(2, 115) = 215,307$; $p < 0,001$; $\text{adj } R^2 = 0,786$), el número de fármacos utilizados durante el seguimiento estaba determinado por un mayor número de tratamientos inicialmente prescritos ($\beta = 0,862$; $p < 0,001$) y la presencia de una situación médica comórbida ($\beta = 0,133$; $p = 0,003$). Otras variables no significativas incluidas en el modelo fueron la edad, las características psicóticas y la presencia de otras situaciones psiquiátricas comórbidas. Aunque los pacientes que presentaban síntomas psicóticos durante el episodio maniaco índice empleaban mucho más tiempo hospitalario que aquellos que no padecían dichos síntomas (27 frente a 14 días, respectivamente, $p < 0,001$), esta tendencia no fue estadísticamente significativa ($\beta = 0,11$;

$p=0,208$) cuando se controlaban la edad y las comorbilidades psiquiátricas y médicas.

Los pacientes ambulatorios necesitaron una media de 1,83 (DE=2) visitas a sus psiquiatras durante el primer mes posterior al episodio índice, y una media de 4,20 (DE=3,4) visitas durante los 5 meses siguientes (0,84 visitas/mes). Tras el alta, el grupo hospitalario necesitó más visitas ambulatorias (7,7; DE=5,2) que el primer grupo ($T=3,8$; $p<0,001$). Los pacientes con comorbilidad debida a trastorno por consumo de drogas precisaron 1,3 veces más visitas ($T=-2,38$; $p=0,01$). Dichos resultados fueron los mismos tras controlar las variables con potencialidad de confusión tales como la edad y otras situaciones de comorbilidad médica o psiquiátrica.

El 80% de la muestra ($n=134$) precisó al menos un ingreso hospitalario durante el estudio, y el 9,4% ($n=11$) tuvo que ser reingresado al menos una vez. Durante los 6 meses siguientes al episodio índice, el número medio de visitas a la unidad de urgencias fue de 7,4 (DE=5,11). El 13% de la muestra precisó al menos una consulta de urgencias, aunque no existieron diferencias significativas entre los grupos y tampoco se detectaron variables clínicas predictivas de las visitas a la unidad de urgencias.

Costes directos

El coste directo medio de los episodios maniáticos fue de 4.771€ (DE=6.402). El 77% (3.651€) fue atribuible a los costes de hospitalización, mientras que solo el 14% (684€) tuvo relación con el tratamiento farmacológico, el 8% (386€) con las visitas ambulatorias, y únicamente el 1% (50€) con las visitas a la unidad de urgencias (fig. 1). En otros términos, los costes diarios del tratamiento por paciente hospitalario fue de 43,47€, de los cuales casi 34,57€ fueron atribuibles a los costes de hospitalización, mientras que los pacientes ambulatorios tuvieron un coste diario de 16,58€, de los cuales 6,85€ correspondían a los costes asociados al tratamiento.

Los costes de la atención sanitaria directa de los pacientes que requirieron hospitalización durante el episodio maniaco fueron casi 2,5 veces superiores a los del grupo ambulatorio ($T=2,6$; [IC 95%=760-5510], $p<0,01$). El número de días de hospitalización ($\beta=0,891$; $t=25,75$; $p<0,001$) constituyó el mayor factor predictivo del coste directo total tras controlar el número de medicamentos recibidos ($\beta=0,103$; $t=2,9$; $p=0,004$) y las visitas a la unidad de urgencias ($\beta=0,100$; $t=2,9$; $p=0,005$), aplicando un análisis de regresión múltiple que utiliza un modelo escalonado ($F(3, 151)=228,8$; $p<0,001$; $\text{adj } R^2=0,819$) que excluyó el número de visitas ambulatorias ($\beta=-0,037$; $t=-1,05$; $p=0,294$).

Como el coste por hospitalización constituyó claramente el principal impulsor del coste, exploramos las posibles variables clínicas que podrían predecir el coste total dentro del subgrupo de pacientes que habían sido hospitalizados al menos una vez durante el periodo del estudio. El análisis de la covarianza (ANCOVA) para controlar el número de tratamientos farmacológicos recibidos, la puntuación YMRS y la estancia hospitalaria reflejaron que aquellos con una puntuación FAST inicial >41 tenían una diferencia considerable de más de 1.000€ en comparación a aquellos con una puntuación FAST <29 (6.418€ frente a 5.123€, $F[2,110]=2,166$; $p<0,05$). Es decir, los pacientes con mayor disfunción funcional generaban un coste económico superior (fig. 2).

Adherencia y efectividad del tratamiento

La adherencia al tratamiento farmacológico prescrito fue aceptable durante el seguimiento, con arreglo a la prueba de 4 cuestiones de Morisky-Green, donde casi el 60 y el 91% de la muestra reflejaron una adherencia alta y media respectivas, y solo un pequeño porcentaje de los pacientes reportaron una baja adherencia a la medicación (9%) al final del seguimiento.

El consumo de alcohol se asoció a más del doble de riesgo de baja adherencia al tratamiento ($RO=2,45$

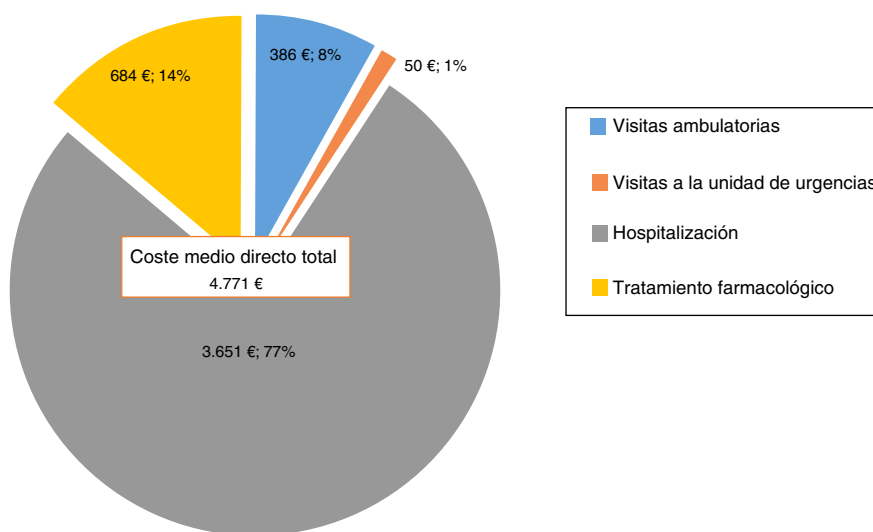


Figura 1 Distribución media de los costes sanitarios directos totales asociados al episodio maniaco. La figura muestra la distribución entre los componentes de los costes sanitarios directos asociados al episodio maniaco durante el estudio.

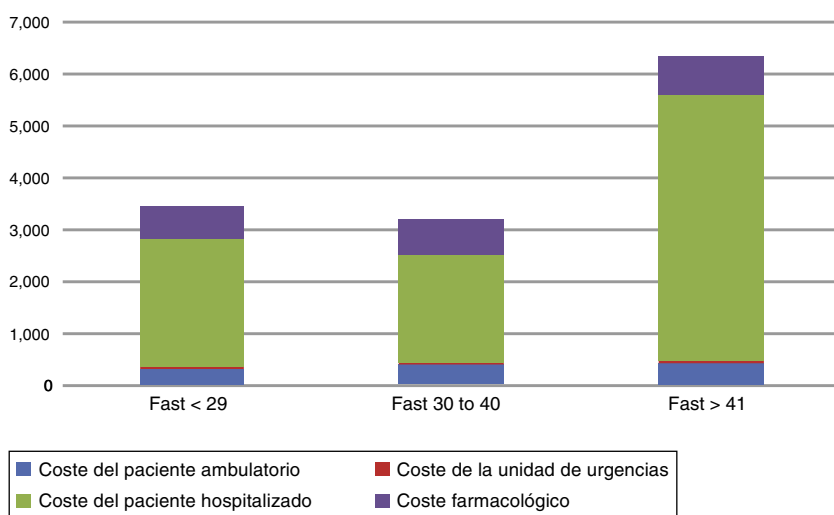


Figura 2 Distribución y costes sanitarios directos totales entre las categorías iniciales de la puntuación FAST. La figura muestra la distribución entre los componentes del coste sanitario directo asociados a los diferentes niveles de la puntuación inicial FAST. La puntuación de corte se basó en los percentiles de la puntuación FAST en la totalidad de la muestra. FAST: Functional Assessment Short Test.

[IC 95%=1,5-5,3], $p=0,01$) en una regresión logística multivariada. Otras variables no significativas incluidas en el modelo fueron los síntomas psicóticos, el número de episodios previos y el cambio rápido de ciclo.

Un mes después de la primera valoración, la YMRS media se había reducido en 22,9 puntos, lo que supone una mejora de alrededor del 75% ($T=30,95$; $p<0,001$), mientras que la HDRS-17 media se redujo en 4,4 puntos ($T=11,6$; $p<0,001$). Se observó una mejora de más del 50% en la CGI-BP-M, con una reducción media de 2,6 puntos en la puntuación de síntomas maníacos ($T=27,3$; $p<0,001$). La puntuación de la escala FAST mejoró en al menos el 25% ($T=9,6$; $p<0,001$), aunque solo el 28,4% ($n=48$) había logrado una remisión funcional ($FAST \geq 11$). Por otro lado, el cambio global en los campos neurocognitivos no fue significativo al considerar las puntuaciones SCIP ($T=1,18$; $p=0,243$). Estos hallazgos siguieron siendo significativos tras el control de las variables con potencial de confusión: edad,

años desde el diagnóstico y número de episodios previos (fig. 3).

Durante el seguimiento se mantuvo la mejora sintomática, con una reducción adicional de 3,9 puntos en la escala YMRS ($T=7,7$; $p=0,002$); 1,35 puntos en la escala CGI-BP-M ($T=10,7$; $p<0,001$) y una reducción media de 2,5 puntos en la escala FAST ($T=3,1$; $p=0,002$). Se produjo un ligero incremento de 1,13 puntos en la escala HDRS-17 ($T=-3,23$; $p<0,01$). El desempeño neurocognitivo medido por la prueba SCIP permaneció sin cambios.

Por último, en lo referente a la situación laboral, un porcentaje significativo de pacientes retornó a la vida activa a la finalización del estudio, con un 30% de baja parcial por enfermedad durante el episodio índice y un 10,6% a los 6 meses ($\chi^2=17,13$; $p<0,001$).

Los enfoques específicos del tratamiento farmacológico y el detalle de los resultados de respuesta van más allá de los objetivos específicos de este artículo.

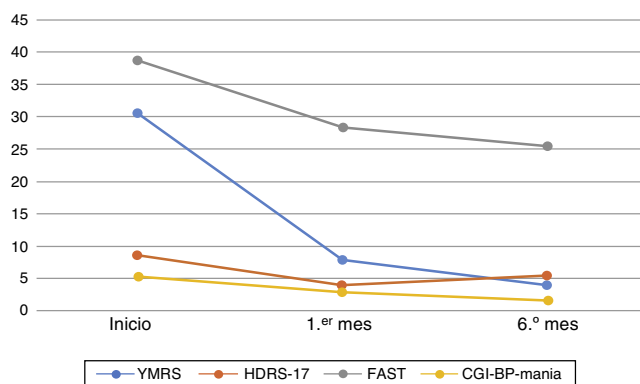


Figura 3 Progresión de la cognición, síntomas psiquiátricos y funcionalidad al inicio y durante el seguimiento. La figura muestra los resultados medios de las valoraciones realizadas al inicio y durante el seguimiento, teniendo en cuenta la totalidad de la muestra. CGI-BP-Manía: subescala para la manía de la versión modificada de la impresión clínica global para el trastorno bipolar; FAST: Functional Assessment Short Test; HDRS-17: Escala de 17 cuestiones de Hamilton para la Evaluación de la Depresión; YMRS: Escala de Young para la Evaluación de la Manía.

Discusión

En consistencia con otros estudios, este estudio subraya la elevada carga económica asociada a la manía, en términos de costes directos y utilización de los recursos sanitarios en la práctica clínica habitual. El coste más elevado está asociado a la hospitalización, seguido del tratamiento farmacéutico, las visitas ambulatorias y las visitas a la unidad de urgencias.

El coste directo total y estimado de la atención sanitaria por episodios maníacos, asciende a 4.771 €, que es similar al de un estudio previamente publicado³⁷. Tafalla et al. estimaron un coste de cerca de 4.500 € utilizando un enfoque ascendente similar, del que el 56% correspondió a gastos de hospitalización, el 10% a atención ambulatoria especializada, el 14% al tratamiento antipsicótico, el 15% a otros fármacos psicoactivos, y alrededor del 3,6% a los costes asociados a la atención primaria. Nuestros cálculos reflejaron que cerca del 77% del importe total correspondía a los costes asociados a la hospitalización, mientras que únicamente el 14% podría atribuirse al tratamiento farmacológico. Las pequeñas diferencias entre ambos estudios podrían explicarse por diversos factores, tales como el hecho de que el primer estudio fue realizado en un único centro, con menor número de pacientes, y no considerando las variables clínicas. Otro motivo podría deberse a las políticas sobre cuidados sanitarios y a las diferencias administrativas entre las regiones donde se realizaron cada uno de los estudios.

A pesar de los diferentes enfoques y resultados entre el resto de los estudios que evalúan los costes directos asociados al trastorno bipolar, existen datos y consenso suficientes para identificar la hospitalización como uno de los principales propulsores del coste más importantes. Los costes de hospitalización asociados a los episodios maníacos oscilan entre el 50 y el 80% de los gastos directos totales^{19,20,22,23}. Además, en nuestro estudio, los pacientes que habían sido hospitalizados precisaron más visitas ambulatorias tras el alta.

La mayor cohorte utilizada, incluida en un estudio realizado por Gou et al. (2008), que reclutó a 67.862 pacientes con trastorno bipolar, reportó que el 31% de los costes de la atención sanitaria correspondían al de los pacientes hospitalarios, y que cerca del 20% de los mismos eran originados por las comorbilidades médicas o psiquiátricas³⁸. Esto concuerda con nuestros hallazgos, ya que observamos que tanto la severidad de los síntomas maníacos como las situaciones médicas comórbidas eran importantes factores predictivos del aumento de la estancia hospitalaria y del incremento de los costes directos.

Otro estudio ligeramente similar a nuestro enfoque fue realizado en 2002 por Olié y Levy en Francia³⁹. El estudio consistía en el coste asociado a los episodios maníacos que requerían hospitalización, con un seguimiento de 3 meses durante los cuales hallaron un porcentaje cercano al de nuestros resultados (98%), en relación con los costes de hospitalización, y donde únicamente un importe insignificante pertenecía a la medicación y a las consultas médicas. Sin embargo, el coste sanitario total directo reportado, de 22.297 €, era muy superior y diferente a nuestros resultados, incluso cuando la duración de su seguimiento era 3 meses menor. De nuevo, ciertas diferencias entre

ambos estudios pueden explicar estos resultados discrepantes, aunque probablemente la mejor explicación puede ser que el estudio de Francia solo incluía a los pacientes hospitalizados, y nosotros consideramos también la atención ambulatoria, que tenía un coste mucho menor (2.322 €) en comparación a la atención hospitalaria (5.457 €). Un motivo adicional que debería considerarse al interpretar estos hallazgos es la diferencia entre los sistemas sanitarios y la mayor duración de la estancia hospitalaria media (47 d), en comparación con nuestros resultados (20 d).

La funcionalidad ha demostrado ser una importante variable predictiva⁴⁰⁻⁴², y en nuestro estudio solo el 28,4% logró una remisión funcional a los 6 meses, lo cual es consistente con los estudios anteriores^{42,43}. Un hallazgo interesante es el valor predictivo potencial de la puntuación FAST inicial sobre el coste total de la manía. Aun cuando es prematuro considerar la escala FAST como una herramienta fidedigna para estimar los costes del episodio maníaco, se trata de un hallazgo prometedor que garantiza una investigación adicional para evaluar esta cuestión. El contar con este tipo de herramientas clínicas podría ser de una importancia primordial para diseñar estrategias de intervención con eficacia de costes.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Una de las más importantes es el hecho de que los 4 hospitales implicados eran centros de referencia del trastorno bipolar, lo que puede implicar una muestra más severa o inestable, y el alto porcentaje de pacientes hospitalarios. Este hecho podría haber contribuido también a unos costes más elevados en comparación a otros centros de cuidados mentales generales, debido a la atención sanitaria más intensiva para este grupo específico de pacientes. En segundo lugar, al ser un estudio de múltiples centros, esto incrementa la posibilidad de variaciones en relación con la gestión clínica y al tratamiento, así como con los costes respectivos. En tercer lugar, los recursos y servicios disponibles en cada centro eran diversos, lo que limitó la posibilidad de considerar uniformemente otros costes sanitarios asociados (es decir, grupos y visitas psicológicas ambulatorias, visitas de trabajo social e ingresos en hospitales de día, fármacos no psicotrópicos, visitas al médico general). Parte de los datos clínicos se recogieron retrospectivamente. Además, la periodicidad de las valoraciones y del seguimiento fue corta, teniendo en cuenta que el trastorno bipolar es una enfermedad crónica con recaídas frecuentes. Estos hechos podrían limitar la generalización de los resultados a otros centros.

A pesar de las limitaciones anteriores, existen ciertos puntos fuertes de nuestro estudio que son dignas de mención. El estudio fue realizado en centros especializados, por parte de psiquiatras altamente cualificados, y por tanto la precisión de los diagnósticos y de las valoraciones está casi garantizada, al igual que un manejo similar con relación al tratamiento durante un episodio maníaco. Los costes unitarios no se basaron en los supuestos de la prevalencia, sino de manera individual. Además, una de las principales fortalezas fue la posibilidad de controlar los componentes del coste teniendo en cuenta variables clínicas bajo circunstancias clínicas reales, a diferencia de los ensayos clínicos en los que, por ejemplo, casi la mitad de nuestra muestra debería haberse excluido debido a la comorbilidad de los trastornos de consumo de drogas o a las situaciones clínicas. Por último, la valoración de los resultados funcionales, que es

una pieza esencial de la valoración clínica hoy en día⁴⁴, se realiza raramente en los estudios sobre la eficacia de los costes, luego el estudio MANACOR es el primero en reportar una asociación importante entre la función psicosocial basal y los costes de la atención sanitaria directa.

Principalmente a causa de las metodologías diversas y heterogéneas entre los diferentes estudios acerca de los costes del trastorno bipolar, las comparaciones son controvertidas, difíciles y probablemente imprecisas, especialmente en lo relativo a los costes. Por tanto, la varianza de los costes es sustancial entre los estudios disponibles, siendo este el motivo principal por el que se precisan con urgencia unos métodos internacionales estandarizados de estimación de los costes¹². Las iniciativas futuras deberían concentrar sus esfuerzos en buscar estos métodos estandarizados, a fin de generalizar debidamente los resultados entre los centros y evaluar las estrategias de tratamiento eficaces, desde la perspectiva de los costes⁴⁵. Entretanto, los cálculos de los costes directos pueden aportar una importante información para determinar el manejo del trastorno bipolar en los sistemas de atención sanitaria.

Como conclusión, nuestros resultados son consistentes con los hallazgos de otros estudios en relación con los elevados costes y cargas asociados al trastorno bipolar, aunque también resaltan la necesidad de diseñar unas estrategias sobre costes más eficaces para prevenir y tratar las recaídas, a fin de evitar los ingresos hospitalarios, ya que estas siguen constituyendo el principal impulsor de los costes, y sustentan también el uso de estrategias específicas para prevenir dichas recaídas, tales como la psicoeducación y la atención ambulatoria intensiva. De particular relevancia, y como novedad en el campo, el hallazgo de que un gran factor predictivo de los costes de la atención sanitaria es la funcionalidad basal, medida con el indicador FAST, refleja que la valoración minuciosa de la funcionalidad y las intervenciones tales como la recuperación funcional⁴⁶ podrían ser de particular ayuda para reducir los costes asociados a la manía en el contexto del trastorno bipolar.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Este estudio fue financiado por Lundbeck. Respaldado por una beca Emili Letang del Hospital Clínic de Barcelona (a DH), una beca de investigación de la Clínica Alemana,

Universidad del Desarrollo de Santiago (a JU), una beca de Beatriu de Pinós, Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement, de la Generalitat de Catalunya y del programa COFUND de las Acciones Marie Curie del 7.º Programa marco de recerca i desenvolupament tecnològic de la Unió Europea (a MR), y por el Instituto Carlos III a través del Centro para la Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), así como los Grups Consolidats de recerca 2014 SGR 398 (a EV.).

Conflicto de intereses

El Prof. Vieta es asesor o recibe financiación de: Almirall, Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Elan, Eli Lilly, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck, Novartis, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi, Servier, Schering-Plough, Shire, Sunovion, Takeda, Teva, y United Biosource Corporations. El Dr. Undurraga ha sido ponente de Janssen-Cilag. El Dr. Hidalgo-Mazzei ha recibido subvenciones para desplazamientos por parte de Lundbeck, para la asistencia a conferencias. El resto de los autores no tiene conflictos de intereses que declarar.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Lorena Moreno, psiquiatra, su colaboración en este estudio.

Bibliografía

1. Merikangas KR, Jin R, He JP, 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;68:241–51.
2. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15:425–34.
3. Catala-Lopez F, Genova-Maleras R, Vieta E, Tabares-Seisdedos R. The increasing burden of mental and neurological disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23:1337–9.
4. Vieta E, Popovic D, Rosa AR, Sole B, Grande I, Frey BN, et al. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2013;28:21–9.
5. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382:1575–86.
6. Bonnin Cdel M, Gonzalez-Pinto A, Sole B, Reinares M, Gonzalez-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*. 2014;160:50–4.
7. Vieta E, Valenti M. Mixed states in DSM-5: Implications for clinical care, education, and research. *J Affect Disord*. 2013;148:28–36.
8. Knapp M. Mental health in an age of austerity. *Evid Based Ment Health*. 2012;15:54–5.
9. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21:718–79.

10. Dilsaver SC. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *J Affect Disord*. 2011;129:79–83.
11. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jonsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012;155–62.
12. Kleine-Budde K, Touil E, Moock J, Bramesfeld A, Kawohl W, Rossler W. Cost of illness for bipolar disorder: A systematic review of the economic burden. *Bipolar Disord*. 2014;16:337–53.
13. Begley CE, Annegers JF, Swann AC, Lewis C, Coan S, Schnapp WB, et al. The lifetime cost of bipolar disorder in the US: An estimate for new cases in 1998. *Pharmacoeconomics*. 2001;19 5 Pt 1:483–95.
14. Belmaker RH, Bersudsky Y. Bipolar disorder: Mania and depression. *Discov Med*. 2004;4:239–45.
15. Young AH, Rigney U, Shaw S, Emmas C, Thompson JM. Annual cost of managing bipolar disorder to the UK healthcare system. *J Affect Disord*. 2011;133:450–6.
16. Reed C, Goetz I, Vieta E, Bassi M, Haro JM. Work impairment in bipolar disorder patients—results from a two-year observational study (EMBLEM). *Eur Psychiatry*. 2010;25:338–44.
17. Bonnin CM, Torrent C, Goikolea JM, Reinares M, Sole B, Valenti M, et al. The impact of repeated manic episodes and executive dysfunction on work adjustment in bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264:247–54.
18. Hong J, Reed C, Novick D, Haro JM, Windmeijer F, Knapp M. The cost of relapse for patients with a manic/mixed episode of bipolar disorder in the EMBLEM study. *Pharmacoeconomics*. 2010;28:555–66.
19. Fajutrao L, Locklear J, Prialux J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2009;5:3.
20. Ekman M, Granstrom O, Omerov S, Jacob J, Landen M. The societal cost of bipolar disorder in Sweden. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013;48:1601–10.
21. Kleinman L, Lowin A, Flood E, Gandhi G, Edgell E, Revicki D. Costs of bipolar disorder. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:601–22.
22. Das Gupta R, Guest JF. Annual cost of bipolar disorder to UK society. *Br J Psychiatry*. 2002;180:227–33.
23. Gonzalez-Pinto AM, Dardennes R, de Zelicourt M, Lopez P, Oliveros RG, Vieta E, et al. In-patient care costs of patients with bipolar I disorder: A comparison between two European centers. *J Affect Disord*. 2010;121:152–5.
24. Vieta E. Pros and cons of specialised care in bipolar disorder: an international perspective. *Br J Psychiatry*. 2013;202:170–1.
25. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: Text Revision ed; 2000.
26. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429–35.
27. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, et al. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:366–71.
28. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56–62.
29. Bobes J, Bulbena A, Luque A, Dal-Re R, Ballesteros J, Ibarra N, et al. A comparative psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the Hamilton Depression Rating Scale. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:693–700.
30. Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): The CGI-BP. *Psychiatry Res*. 1997;73:159–71.
31. Vieta Pascual E, Torrent Font C, Martinez-Aran A, Colom Victoriano F, Reinares Gabnepen M, Benabarre Hernandez A, et al. A user-friendly scale for the short and long term outcome of bipolar disorder: the CGI-BP-M. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002;30: 301–4.
32. Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007;3:5.
33. Guilera G, Pino O, Gomez-Benito J, Rojo JE, Vieta E, Tabares-Seisdedos R, et al. Clinical usefulness of the screen for cognitive impairment in psychiatry (SCIP-S) scale in patients with type I bipolar disorder. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:28.
34. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67–74.
35. Val Jimenez A, Amoros Ballesteros G, Martinez Visa P, Fernandez Ferre ML, Leon Sanroma M. Descriptive study of patient compliance in pharmacologic antihypertensive treatment and validation of the Morisky and Green test. *Aten Primaria*. 1992;10:767–70.
36. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2009;11:453–73.
37. Tafalla M, Salvador-Carulla L, Saiz-Ruiz J, Diez T, Cordero L. Pattern of healthcare resource utilization and direct costs associated with manic episodes in Spain. *BMC Psychiatry*. 2010;10:31.
38. Guo JJ, Keck PE Jr, Li H, Jang R, Kelton CM. Treatment costs and health care utilization for patients with bipolar disorder in a large managed care population. *Value Health*. 2008;11: 416–23.
39. Olie JP, Levy E. Manic episodes: The direct cost of a three-month period following hospitalisation. *Eur Psychiatry*. 2002;17:278–86.
40. Rosa AR, Bonnin CM, Mazzarini L, Amann B, Kapczinski FP, Vieta E. Clinical predictors of interpersonal functioning in patients with bipolar disorder. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2009;2: 83–8.
41. Rosa AR, Gonzalez-Ortega I, Gonzalez-Pinto A, Echeburua E, Comes M, Martinez-Aran A, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125:335–41.
42. Rosa AR, Reinares M, Amann B, Popovic D, Franco C, Comes M, et al. Six-month functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program. *Bipolar Disord*. 2011;13:679–86.
43. Tohen M, Strakowski SM, Zarate C Jr, Hennen J, Stoll AL, Suppes T, et al. The McLean-Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry*. 2000;48:467–76.
44. Vieta E. The bipolar maze: A roadmap through translational psychopathology. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129:323–7.
45. Abdul Pari AA, Simon J, Wolstenholme J, Geddes JR, Goodwin GM. Economic evaluations in bipolar disorder: A systematic review and critical appraisal. *Bipolar Disord*. 2014.
46. Torrent C, Bonnin Cdel M, Martinez-Aran A, Valle J, Amann BL, Gonzalez-Pinto A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*. 2013;170:852–9.