



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ  
ESPECIALIDAD EN:  
PSIQUIATRÍA

*CRONOTIPOS Y RIESGO METABOLICO EN EL TRASTORNO BIPOLAR:*

*ESTUDIO TRANSVERSAL*

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
MEDICO ESPECIALISTA EN:  
PSIQUIATRÍA

P R E S E N T A :

DRA. ELDA FRINNE GALICIA MORENO

PROFESOR TITULAR

DR. ARMANDO VAZQUEZ LOPEZ GUERRA

ASESOR CLÍNICO

DRA. CLAUDIA BECERRA PALARS

ASESOR METODOLÓGICO

DR. GERHARD HEINZE MARTIN



MÉXICO D.F.

FEBRERO DE 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

Marco teorico.....	5
1. Trastorno Bipolar .....	5
2. Riesgo Metabolico en pacientes con Trastorno bipolar.....	9
3. Cronotipos y el trastorno bipolar; su relacion con el sindrome matabolico .....	13
4. Maneras de medir los cronotipos, enfocados a la matutinidad.....	17
Planteamiento del Problema.....	18
Justificacion.....	18
Hipotesis.....	19
Objetivos.....	19
Metodologia.....	20
Analisis estadistico.....	25
Procedimiento.....	26
Diagrama de flujo.....	28
Recursos humanos, consideraciones eticas.....	29
Resultados.....	31
Discusion.....	42
Conclusiones.....	46
Bibliografia .....	47

## Marco Teórico

### TRASTORNO BIPOLAR

El trastorno bipolar (TBP) representa en la actualidad un reto en materia de salud mental, pues se trata de un trastorno psiquiátrico crónico que afecta de forma indistinta a hombres y mujeres, teniendo como inicio de presentación de síntomas desde la tercera década de la vida, es decir, en la etapa productiva del individuo.

El TBP engloba una serie de diagnósticos neuropsiquiátricos caracterizados por la presencia invariable de episodios de elevación del ánimo que alternan o no con episodios depresivos, de esta forma oficialmente se reconocen el TBP I, TBP II, ciclotimia y TBP no especificado. Para mejorar el abordaje de atención, las clasificaciones del diagnóstico psiquiátrico han definido por separado los criterios para describir cuando se trata de una depresión y cuando de una elevación anímica.(1)

El episodio de manía es un periodo con ánimo elevado, expansivo e irritable que dura al menos una semana , durante el cual se han presentado tres o más , de las siguientes características: autoestima exagerada, disminución de la necesidad del sueño, distracción, aumento en la actividad intencionada o agitación psicomotora, y/o implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves; además , en ocasiones puede haber

presencia de sintomatología psicótica. Este cambio anímico provoca deterioro laboral, de las actividades sociales habituales o de las relaciones con otros, y a veces requiere de hospitalización para evitar que el paciente se dañe a sí mismo.

A diferencia del episodio maniaco, la hipomanía es también un periodo diferenciado durante el cual el estado anímico se observa persistentemente elevado, expansivo e irritable pero de menor duración menos de 4 días, sin síntomas psicóticos, que no requiere hospitalización y sin deterioro laboral o social importante de la persona afectada.

Cuando se hace mención de un episodio depresivo nos referimos a un periodo de al menos dos semanas, caracterizado por cinco o más de los siguientes síntomas : animo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, disminución acusada por el interés o capacidad para sentir placer en todas o casi todas las actividades; insomnio o hipersomnia, agitación o enlentecimiento psicomotrices; perdida o aumento del apetito; fatiga o perdida de la energía; sentimientos de inutilidad, culpa, disminución para la capacidad de concentración, indecisión, pensamientos recurrentes de muerte. Como datos de gravedad, se encuentra síntomas como ideas suicidas, ideas homicidas o sintomatología psicótica. Los síntomas comentados, provocan un malestar significativo y deterioro importante en la funcionalidad del individuo que las padece.

El manual diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales texto revisado (DSM-IV-TR), propone cuatro subtipos de TBP, como se comentaba en párrafos previos, que son el TBPI, TBPII, ciclotimia, TBP no especificado. De esta forma, tenemos que el TBPI se refiere a un trastorno psiquiátrico en el que el sujeto ha presentado alguna vez en la vida al menos un episodio de manía, con o sin episodios depresivos acompañantes, el denominado TBPII es un trastorno del estado de ánimo en el que el sujeto presenta episodios depresivos alternantes con periodos de hipomanía, sin desarrollar nunca un episodio de manía franca; y la ciclotimia corresponde a un periodo de al menos dos años de inestabilidad del estado afectivo, con la existencia de muchos periodos de depresión y elevación anímica, con o sin intervalos de estado de ánimo normal, entre ellos, y donde dichas alteraciones anímicas nunca llegan a ser lo suficientemente intensas para considerarse clínicamente una depresión o una manía. Finalmente, el TBP no especificado incluye trastornos con características de bipolaridad que no cumplen los criterios para ningún trastorno bipolar descrito en las clasificaciones (2).

Este trastorno psiquiátrico mayor es una afección mental es crónica y recurrente, provoca síntomas que reflejan alteraciones en el afecto, pensamiento, comportamiento y sensopercepción; está asociado con un alto costo social, disminución de la productividad y de la calidad de vida, así como un aumento en la frecuencia de suicidio sin un diagnóstico y tratamiento adecuados.

A nivel internacional se ha calculado una prevalencia para la forma clásica entre 0.4 a 1.7%, misma que puede llegar hasta 6.5% si consideramos todo el espectro bipolar.

En México se estima que la prevalencia de los episodios depresivos que incluyen al Trastorno bipolar es de 8.3%, con un claro predominio de mujeres. En México la prevalencia de los episodios maníacos se presentan en 1.4% de las mujeres y en 2.5% en los hombres (12). Del grupo de adultos deprimidos, entre el 5 al 15% presentan trastorno bipolar.

Las alteraciones circadianas se presentan hasta en el 80% de pacientes con el diagnóstico de trastorno bipolar. Consistentemente se ha reportado que los pacientes con trastorno bipolar duermen de forma menos eficiente que los sujetos control, tienen estilos de vida menos regulares, muestran una disrupción de los ritmos sociales y el patrón sueño/vigilia. La relación entre el sueño y la regulación del estado de ánimo es bidireccional y se ha propuesto que esta relación podría jugar un importante papel en el origen y evolución del trastorno bipolar (11).

Entre estas alteraciones circadianas también se ha descrito que las preferencias circadianas o cronotipos, un reflejo descriptivo en términos de matutinidad o vespertinidad de rasgos circadianos de actividad y ánimo, se asocian con la regulación del estado del ánimo. Algunos cronotipos como el vespertino, se han asociado a un incremento en el riesgo de padecer alteraciones en el estado de ánimo como la depresión en población saludable (15) y con la intensidad de síntomas depresivos en pacientes con el diagnóstico de depresión mayor (16). En el trastorno bipolar se ha encontrado que existen diferencias en los patrones circadianos de los pacientes con TBPI, TBPII y trastorno depresivo mayor recidivante, lo que ha permitido proponer a la preferencia circadiana como un endofenotipo asociado a los trastornos del estado de ánimo como el trastorno bipolar (17). Aún se desconoce si las preferencias circadianas o cronotipos se asocian con fenotipos específicos de evolución en el trastorno bipolar. También se desconoce si estos pudieran asociarse con la respuesta al tratamiento farmacológico.



## **Riesgo Metabólico en Pacientes con trastorno Bipolar**

La organización mundial de la salud (OMS), colocó a el trastorno bipolar dentro de las 7 enfermedades que disminuyen la calidad de vida, así como que tienden a incapacitar, en el año 2000, Se empezó a asociar a los pacientes con trastorno bipolar con el desarrollo temprano de varias patologías crónico degenerativas.

Los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar desarrollan más riesgos metabólicos que la población en general. Estas pueden ser de forma aislada o formar parte de un Síndrome Metabólico. Para poderlo llamar síndrome metabólico deben de existir de 3 a 5 características presentes en el individuo de acuerdo a la definición de la OMS: obesidad central constituida por una circunferencia de cintura de más de 102 cm en hombres y 88 cm en las mujeres, más de 150 mg/dl de triglicéridos o estar bajo tratamiento para el control de hipertrigliceridemia, niveles de colesterol HDL en hombres menor a 40 mg/dl y en mujeres menor a 50 mg/dl o estar en tratamiento para la corrección de niveles de HDL bajos, presión arterial elevada con una presión sistólica mayor a 130 mmHg, presión diastólica mayor a 85 mmHg o estar en tratamiento Antihipertensivo por último glucosa en sangre mayor a 110mg/dl o estar en tratamiento para el control de la hiperglucemia. (2).

Según el Programa Nacional de Educación del Colesterol a través del Panel de Expertos sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos en su tercera revisión (NCEP ATP-III), La cual concuerda con la

prevalencia de síndrome metabólico en población general según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, donde se estableció que para el 2006 es de 36.8% en población general. (3) Siendo el componente más asociado al desarrollo del síndrome metabólico la presencia de obesidad central abdominal. (4) Los datos revelados en el 2013 por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) en su estudio “The State of food and agriculture 2013”, muestran que la prevalencia de obesidad en México es de 32.8% , representando el primer lugar a nivel mundial. (5) La prevalencia exacta del síndrome metabólico en el trastorno bipolar aun no se logra esclarecer. Vancampfort y colaboradores en el 2013, llevaron a cabo un metanálisis en el que se determinó una prevalencia de 37.3% (IC 95% 36.1–39.0) de síndrome metabólico en pacientes con trastorno bipolar. Al analizarlo, existe heterogeneidad entre sus estudios, lo que no aclara con certeza la prevalencia del tema en cuestión. (6) En México aun no se han hecho estudios de prevalencia de síndrome metabólico o de alteraciones metabólicas en pacientes con trastorno bipolar. Lo único publicado hasta el momento es un estudio de prevalencia de síndrome metabólico en población psiquiátrica en el Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”, encontrando que 14% de su muestra tenían síndrome metabólico. De los pacientes que clasificaron en el grupo de trastornos afectivos con o sin epilepsia, encontraron una prevalencia del 19%, (7) sin embargo no explican que porcentaje de estos pacientes tenían diagnóstico de trastorno bipolar.

El trastorno bipolar y el síndrome metabólico comparten aspectos hormonales, inmunológicos, desregulación de sistema nervioso autónomo y un estilo de vida poco saludable. (9) De la fisiopatología, los pacientes con trastorno bipolar y las alteraciones metabólicas tienen en común la alteración en el eje hipotálamo-hipófisis- adrenal (10) Existen pruebas en las que se demuestra que existe incremento del cortisol basal, falta de supresión de los niveles de cortisol por dexametasona y respuestas anormales del eje hipotálamo-hipófisis adrenal ante estresores físicos y psicológicos. (11) La variación diurna del cortisol se encuentra alterada, sin disminución del cortisol durante la noche. (12) La hipercortisolemia es común en los pacientes con trastorno bipolar independientemente del estado afectivo en el que se encuentren, lo que puede llevar a una disminución en la secreción de insulina y a un incremento de la gluconeogénesis resultando en hiperglucemia (13) promoviendo a su vez el depósito de grasa corporal así como la formación de placas de ateroma en las arterias coronarias contribuyendo a obesidad abdominal y enfermedad cardiovascular de forma respectiva. (14) El sistema nervioso autónomo dirige las funciones del organismo por medio del núcleo supraquiasmático, el que a su vez manda información a través de cuatro objetivos neuronales: neuronas endocrinas, neuronas autonómicas del núcleo paraventricular del hipotálamo, otras estructuras hipotalámicas que transmiten señales circadianas a otras regiones cerebrales y regiones fuera del hipotálamo. (15) Por medio del núcleo paraventricular, el núcleo supraquiasmático prepara al organismo para funcionar de acuerdo a periodos de actividad y reposo. Algunos ejemplos de cómo regulariza el estado metabólico son a través de un

incremento del cortisol, del latido cardiaco y glucosa durante la mañana y un incremento de la secreción de melatonina durante la noche. (16) Al haber un desequilibrio por medicamentos como antipsicóticos de segunda generación, se desarrollan las alteraciones metabólicas como obesidad central, hipertensión, dislipidemia, hiperglucemia y resistencia a la insulina.(17) Aparte de agentes externos de estrés los cuales se hablara mas en el apartado del cronotipo.

Los pacientes con trastorno bipolar, particularmente durante los episodios depresivos y aquellos con predominio de rasgos atípicos (hipersomnia, hiperfagia y enlentecimiento psicomotor) consumen mayor cantidad de calorías y tienen menor gasto energético predisponiendo a un incremento de peso, a la resistencia a la insulina o en su caso más evolucionado a diabetes mellitus tipo 2. La restricción del sueño se ha asociado a una disminución de la sensibilidad de la insulina sin una secreción compensatoria adecuada de la misma conllevando a un riesgo de diabetes mellitus tipo 2. (22)

Goldstein y colaboradores, determinaron la prevalencia de enfermedad cardiovascular e hipertensión en pacientes con trastorno bipolar tipo I. Entre sus resultados, los pacientes con trastorno bipolar tienen cerca de 5 veces más riesgo de enfermedades cardiovasculares y 2.38 veces más posibilidades de tener hipertensión que los controles. Dentro de la psicopatología, los pacientes con trastorno bipolar tienen más riesgo de desarrollar estas enfermedades con un

riesgo relativo de 1.8 para enfermedad cardiovascular y 1.44 para hipertensión. Otro de los hallazgos del estudio fue que los pacientes con trastorno bipolar tienen un debut más temprano de las enfermedades mencionadas, con un promedio de inicio de presentación de 13 a 14 años antes que la población general y 6 años antes que el trastorno depresivo mayor. (28)

En el 2001, Osby y Colaboradores determinaron la tasa de mortalidad y las causas de la misma de los pacientes con trastorno bipolar y con trastorno depresivo mayor. Vieron que la causa más frecuente de muertes naturales eran enfermedades cardiovasculares tanto para trastorno bipolar como para trastorno depresivo mayor, sin embargo los pacientes con trastorno bipolar tenían más riesgo de mortalidad por estas causas que los pacientes con depresión. (29)

### **Cronotipos y el Trastorno Bipolar; su relación con el síndrome metabólico.**

El temperamento afectivo fue definido por Krapelin hace muchos años, después muchos autores acordaron que era producto de factores ambientales así como genéticos. El temperamento es un factor que está constituido por las raíces biológicas más tempranas de los patrones del comportamiento humano. Como estas diferencias en temperamento reflejan diferencias en el sistema nervioso central, se han realizado estudios de imagen, genéticos, neuroquímicos y de personalidad desde hace mucho tiempo. Pero no ha habido muchos estudios que puedan relacionar el temperamento con el aumento de peso. Algunos de estos estudios han logrado asociar a algunos tipos de temperamentos con la

funcionalidad de la apolipoproteína E. Indicando que hay una asociación entre las características temperamentales y tendencia a mayor riesgo metabólico o endocrino.

Por otra parte, diferencias individuales en los horarios en los cuales las personas prefieren realizar sus actividades, han sido reconocidas desde tiempo atrás. Se les ha clasificado como cronotipo matutino o cronotipo vespertino. Los individuos que se encuentran en los extremos de estos dos cronotipos, han demostrado tener diferencias fisiológicas, conducta circadiana. Por ejemplo los individuos con cronotipo matutino muestran un avance de fase de hasta dos horas en la temperatura corporal, niveles de melatonina séricos y en el estado de alerta.

La alteración en el ritmo circadiano, y el ciclo sueño vigilia tienen efectos adversos sobre la salud. El insomnio, en sí aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión y la interrupción del sueño está asociada con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio. Dormir con interrupciones también puede alterar la tolerancia a la glucosa.

La mala calidad de sueño reportada por distintas escalas de auto reporte, se ha asociado con mayor riesgo a presentar síndrome metabólico y en particular con presentar aumento en la circunferencia de cintura, Índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal, así como en predisponer a mayor presencia en distintas mediciones de resistencia a la insulina. Por último, la duración del sueño

también se asocia con un aumento en las probabilidades de presentar síndrome metabólico o algunos de sus componentes.

La alteración de los ritmos biológicos y rutinas sociales se considera importante en la fisiología de los trastornos del estado de ánimo, especialmente el trastorno bipolar. La evidencia reciente sugiere que ciertos tipos de cronotipos, especialmente aquellos que muestran un cambio notable en las actividades en las tardes, con un retraso en el inicio del sueño, están muy representados en los pacientes con trastorno bipolar, además que se ha visto que están asociados a producir más recurrencias en episodios afectivos en estos pacientes. Los individuos con el cronotipo vespertino, han sido etiquetados como tener una fragilidad circadiana innata que les facilita desincronizarse de los ritmos endógenos, o pueden ser más susceptibles al llamado socialmente “jet Lag”.

El Concepto de Jet lag , implica que los individuos con un cronotipo de predominio vespertino están constantemente obligados a ajustarse a las exigencias externas que están fuera de sincronía con los ritmos circadianos naturales, teniendo así que estar pagándole cuota a su cuerpo constantemente. De igual manera cuando se reducen las demandas externas, que por lo general son los fines de semana o días de descanso laboral, los horarios pueden estar más cerca de sus ritmos de funcionamiento libre. Esta variabilidad día a día, puede afectar a la calidad y duración del sueño, de hecho, la evidencia indica que la variación del cronotipo

vespertino, está asociado a un estilo de vida irregular, con mala calidad de sueño, aumento de estrés, así como a varios problemas de salud.

A la luz de tales pruebas, se puede concluir que existe una relación entre la glucosa y /o metabolismo de los lípidos y el cronotipo, que pueden compartir un proceso etiológico común. Al igual, es posible que el cronotipo vespertino, preceda a la asociación entre el sueño y sus alteraciones con la obesidad, así como aumento en el riesgo metabólico.

Revisiones realizadas como la de Trenell 2007 et al, donde se aclara el mecanismo alterado de la glucosa en presencia de patrones de sueño irregulares, además de que se describe el mal funcionamiento de la gluconeogénesis, así como de la glucólisis, además de una resistencia a la insulina la cual esta determinada por presencia de otros factores de estrés como la anómala secreción de la hormona del crecimiento .

Es también en este trabajo donde de una manera muy descriptiva, resaltan la importancia del sueño, este tema ha cobrado mas importancia a partir de darse cuenta que en estados unidos la tasa de restricción del sueño esta incrementando. A partir del aumento en demanda en actividades así como por el tipo de actividades actualmente. El primer estudio que relaciono que un patrón anormal de sueño estaba asociado a problemas de salud fue (The Cancer prevention Study 1964), donde se analizaron 1 millón de sujetos, los cuales reportaron sus patrones de sueño, donde los patrones de sueño de menos de 7 horas diarias o



mas de 7 horas diarias se asociaron a mayor mortalidad. A partir de este estudio hay un numero grande de estudios que ha tratado de asociar al cronotipo y a la irregularidad del sueño en particular con enfermedades crónicas metabólicas, como lo es la presencia de Diabetes mellitus tipo 2. Un estudio realizado, por el grupo de Kripke DF 2002 determino que hay un incremento en la mortalidad directamente relacionado a el funcionamiento biológico de los cronotipos circadianos, con las exigencias sociales.

### **Maneras de medir los cronotipos , enfocados en determinar la matutinidad.**

Existían previos a la escala que se utilizara en esta investigación, 3 escalas utilizadas, una de ellas la primera es HORNE y Ostberg (1976), la cual es una escala con buena consistencia interna , aunque la critica principal de esta escala es su longitud la cual es de 19 ítems. La segunda escala, fue desarrollada por Torsvall y Akerstedt en 1980, es una escala de 7 ítems, tiene propiedades psicométricas con una consistencia interna muy baja. Por ultimo la tercera desarrollada por Folkhard, Monk, y Lobban en 1979, también de 19 ítems con pobre consistencia interna. Fue a partir de críticas a estas tres escalas que se desarrolla la escala compuesta de matutinidad, por sus siglas en ingles CSM, la cual combina los ítems de la escala desarrollada por Horne con Ostberg y Torsvall con Akerstedt, logrando así un cuestionario que tiene una consistencia interna solida, así como la longitud de esta escala la hace accesible de contestar. Esta ultima escala fue validada al español y actualmente es muy utilizada por su validez (38).

### **Planteamiento del problema.**

Hasta el momento por el número de información que se tiene en relación de los cronotipos y el aumento del riesgo metabólico, consiste sobre todo en cuanto a los individuos con más problemas para adaptarse al horario habitual de actividades. Los individuos que presentan un cronotipo matutino presentan mayor adaptación al medio cotidiano, lo que los hace menos propensos a presentar mala calidad de sueño, así como insomnio. Lo que no altera los niveles de glucosa y otras variables metabólicas que se llegan a alterar en el síndrome metabólico.

La prevención y detección oportuna del cronotipo de los pacientes podría ayudar a aumentar los esfuerzos de prevención para el desarrollo de complicaciones metabólicas. Patología común en los pacientes con trastorno bipolar.

### **Justificación.**

Se ha encontrado que los pacientes con trastorno bipolar, solo por tener el diagnóstico, tienen un mayor riesgo, de presentar alteraciones en la composición corporal. Lo que finalmente resulta en un mayor número de pacientes con aumento de ingesta de calorías, menor nivel de gasto de estas calorías. Lo que provoca un aumento de peso. Asociado al aumento de peso se presentan otras

complicaciones. Lo que genera que en un periodo a 7 años, los pacientes desarrollen síndrome metabólico, lo cual les da el doble de riesgo que la población general para desarrollar enfermedad cardiaca. Lo que finalmente resulta en una expectativa de vida que se ve reducida en 25 años, comparada con la población en general.

### **Hipótesis.**

La presencia de un cronotipo vespertino en pacientes con trastorno bipolar aumenta el riesgo de que ese mismo individuo presente síndrome metabólico.

### **Objetivos de la investigación.**

Objetivos generales.

Evaluar si existe relación entre la alta prevalencia de riesgos metabólicos en una población de pacientes con trastorno bipolar con la presencia de cronotipo tipo vespertino.

Objetivos Específicos.

Encontrar si es que hay alguna asociación entre la presencia de cifras alteradas en los componentes del constructo síndrome metabólico y la presencia del cronotipo vespertino.

Describir la características principales de la población de pacientes que se pudo recabar la información

## **METODOLOGIA:**

**Diseño del estudio:** Estudio transversal, comparativo.

**Duración:** 2 años

**Población de estudio:** Pacientes que se encontraban hospitalizados o ambulatorios con diagnóstico de trastorno bipolar en tratamiento farmacológico con estabilizador del estado de ánimo y/o antipsicóticos de segunda generación.

**Tamaño de la muestra:** Se reclutaron un total de 200 pacientes

Dos Grupos: 1) Pacientes con TBP , sin presencia de síndrome metabólico

2) Pacientes con TBP , con presencia de síndrome metabólico

**Criterios de inclusión:**

- 1) Pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar tipo 1 y 2 .
- 2) Hombres o mujeres
- 3) Mayores de 18 años
- 4) En tratamiento farmacológico

**Criterios de exclusión:**

- 1) Diagnóstico de trastorno afectivo bipolar secundario a causa médica

**Criterios de eliminación:**

- 1) Retirar consentimiento para participar en el estudio
- 2) Aparición de cualquiera de los criterios de exclusión

## Variables.

Variable	Tipo de Variable	Escala de medición
<b>Edad</b>	Cuantitativa de tipo continuo	años
<b>Sexo</b>	Cualitativa Dicotómica	Femenino /masculino
<b>IMC</b>	Cuantitativa	Kg/m <sup>2</sup>
<b>Peso</b>	Cuantitativa	Kg
<b>Circunferencia de cintura</b>	Cuantitativa	cm
<b>Talla</b>	Cuantitativa	cm
<b>Perfil Lipídico</b>	Cuantitativa	mg/dl
<b>Presión Arterial</b>	Cuantitativa	mm Hg
<b>Glucosa sérica en ayunas</b>	Cuantitativa	mg/dl
<b>Tipo de cronotipo Matutino</b>	Cualitativa	Escala Compuesta de Matutinidad
<b>Tipo de Cronotipo Vespertino</b>	Cualitativa	

## **Clinimetría.**

*Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (M.I.N.I.).* Se trata de una entrevista breve estructurada, desarrollada en conjunto por psiquiatras estadounidenses y europeos para trastornos psiquiátricos contemplados dentro del DSM-IV y la CIE-10. Su aplicación lleva alrededor de 15 minutos, y está diseñada para cubrir las necesidades de una entrevista psiquiátrica estructurada breve y certera para la realización de estudios clínicos multicéntricos y de estudios epidemiológicos, así como para ser utilizada como una herramienta de primer contacto en el ámbito clínico. Para la validación original del MINI se llevaron a cabo dos estudios en paralelo, para alcanzar una muestra representativa, se incluyeron un total de 60 sujetos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, 30 con diagnóstico de un episodio de manía, 60 con un trastorno de ansiedad, 50 con un trastorno psicótico, 50 con un diagnóstico de dependencia a etanol u otras sustancias y 50 sujetos control. Fueron excluidos aquellos pacientes con diagnóstico de demencia, retraso mental, o una condición médica severa. Todos los participantes tenían 18 años de edad cumplidos o más. Se obtuvieron valores predictivos positivos mayores a 0.75 para los diagnósticos de trastorno depresivo mayor, episodios de manía a lo largo de la vida, trastorno de angustia y agorafobia actuales y a lo largo de la vida, trastorno psicótico a lo largo de la vida, anorexia nerviosa y trastorno por estrés postraumático. Se obtuvieron valores predictivos positivos entre 0.60 y 0.74 para

episodio actual de manía, agorafobia en el momento actual, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, dependencia actual a etano, dependencia a lo largo de la vida a otras sustancias y bulimia. Finalmente se consideraron aceptables con valores predictivos positivos de 0.45 a 0.59 para distimia, trastorno psicótico en el momento actual, fobia simple a lo largo de la vida y fobia social a lo largo de la vida y dependencia a sustancias en el momento actual.

Escala Compuesta de Matutinidad (CSM): Es una escala de auto reporte que se usa para evaluar, la preferencia de horario que tiene el individuo para realizar sus actividades, así como las variaciones circadianas de la energía y productividad. Puntajes bajos en esta escala están asociados a pertenecer al cronotipo vespertino, y los puntajes altos están asociados a pertenecer al grupo con cronotipo matutino. Los resultados con la CSM, son sólidos, con una consistencia interna o alfa de cronbach de 0.87. El CSM ha sido traducido a varios idiomas, y sus propiedades métricas internas también han sido considerablemente altas. Se han encontrado resultados de la CSM, que se correlacionan con el estado de alerta desde su percepción subjetiva, horarios de levantarse por las mañanas, edad de jubilación a través de diversas culturas.



*Escala de Hamilton para depresión (HAM-D).* Este instrumento fue diseñado por Hamilton en 1960 para medir la severidad de los síntomas depresivos en pacientes con enfermedad depresiva primaria. La cuantificación de la severidad de los síntomas depresivos puede ser utilizada para estimar los síntomas antes del tratamiento y medir los efectos del tratamiento sobre los síntomas, o detectar un regreso de los síntomas (recaída o recurrencia). La escala de Hamilton consta de 21 reactivos que son calificados en una escala de 0-4 o 0- 2. Hamilton encontró una excelente correlación entre evaluadores de 0.90 en su publicación original. Un estudio internacional que incluyó a mas de 120 pacientes encontró que la consistencia interna medida con el alfa de Cronbach fue de 0.48 antes y 0.85 después de tratamiento. La consistencia interna fue de 0.76 en un estudio de 141 pacientes.

### **Análisis Estadístico.**

Se utilizo el paquete estadístico Statgraphics XV. Se evaluó las características sociodemográficas y clínicas iniciales de los participantes por medio de estadística descriptiva (medias y frecuencias). Se utilizarán modelos de ANCOVA para controlar variabilidad de estado inicial, en las variables en las que se muestre una diferencia inicial estadísticamente significativa entre grupos según diagnostico y posteriormente de acuerdo a tipo de cronotipo vespertino. En estos modelos se utilizo la Presencia de Síndrome metabólico (Hipertensión Arterial, Obesidad central, hipertrigliceridemias, cifras alteradas de HDL, hiperglicemia) y género como variable de interés. Se utilizo el análisis de regresión logística simple para

evaluar la asociación entre cronotipo, alteraciones metabólicas como variables independientes.

### ***Antropometría***

Para la medición de las variables corporales de índice de masa corporal se utilizó una balanza Tanita modelo TBF-300A, realizándose solo una medición. Para la medición de perímetro abdominal se utilizó una cinta métrica, siguiendo las recomendaciones de la OMS para toma de medida de este parámetro. Se les tomó la medición de presión arterial solo en un brazo con un baumanómetro aneróide.

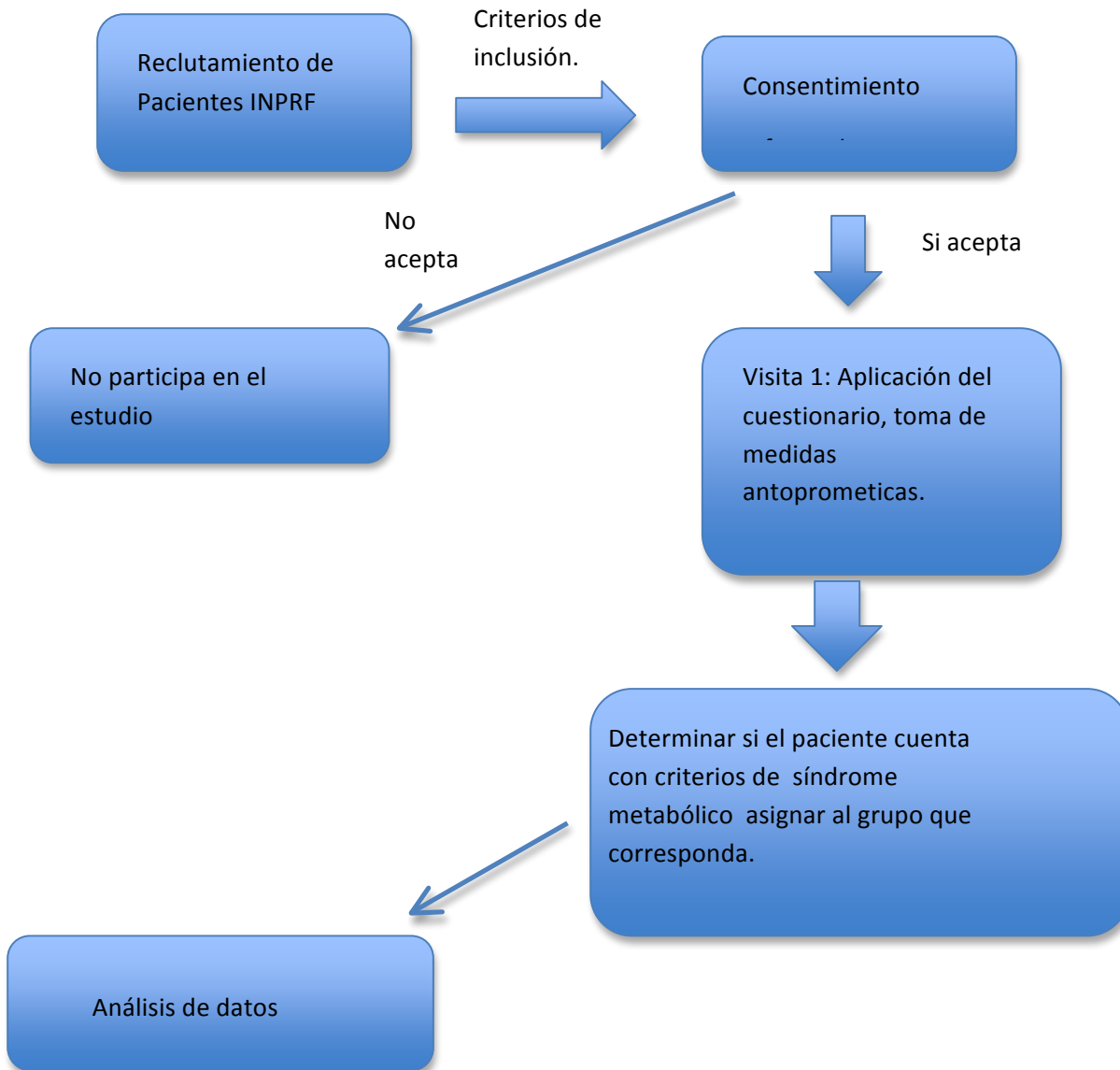
### **Procedimiento**

La primera fase comprendió el reclutamiento de pacientes con diagnóstico de trastorno Bipolar que cumplieran con los criterios de inclusión. Se reclutó a pacientes provenientes del servicio de consulta externa pertenecientes a la clínica de trastorno Bipolar, además de reclutar pacientes del área de hospitalización del Instituto Nacional de Psiquiatría. Posterior a la valoración inicial por parte de su médico tratante, los pacientes fueron invitados a participar en el estudio. Se informó al paciente respecto a los objetivos y procedimientos del estudio. Se les entregó el consentimiento informado, se incluyó solo a aquellos pacientes que desearon participar. En forma previa a la inclusión al estudio se corroboró el diagnóstico de trastorno bipolar y se descartaron otros diagnósticos psiquiátricos mediante la aplicación del MINI. En la entrevista también se recolectó información

respecto a las variables sociodemográficas (edad, sexo). Con la finalidad de facilitar la evaluación inicial de los pacientes se aplicó un tamizaje, en el que se incluyeron los criterios de inclusión y exclusión, así como preguntas en relación a las características clínicas del trastorno bipolar.

El estudio implicó 1 visita. En la valoración se aplicaron las escalas de clinimetría CSM (Composite mornigness scale), HAM-D (Hamilton de depresión) YOUNG (Escala de Manía de Young). Mediante el consentimiento informado se le pidió permiso al paciente para tener acceso a sus datos de cifras de laboratorios más recientes, perfil lipídico, perfil básico. Se tomaron las variables antropométricas (peso, talla, composición corporal, medición de cadera y cintura), se documentó el tratamiento farmacológico más actual. Por último, se les preguntó además sobre sus hábitos de ejercicio, si es que se encuentran realizando alguna dieta además de indagar sobre si han participado en un grupo de psicoeducación que imparte la clínica de trastorno bipolar.

## DIAGRAMA DE FLUJO



### **Recursos humanos.**

Médico residente, asesor teórico y metodológico.

### **Recursos Materiales.**

Las consultas de valoración que formen parte del protocolo no tendrán costo para el paciente. El costo de los estudios básicos solicitados por el médico tratante será cubierto por el paciente.

### **Consideraciones Éticas.**

Se tratará de un estudio con riesgo mínimo, que acorde con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud incluye: estudios prospectivos que emplean procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 mL en dos meses, excepto

durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas.

El paciente también contará con los números telefónicos para contactar al investigador y se le informara sobre el horario de atención del servicio de APC del Instituto Nacional de Psiquiatría “Dr. Ramón de la Fuente”, para recibir atención ante cualquier eventualidad. Con respecto a la medición de las variables antropométricas no está implicado ningún riesgo para el paciente.

Antes del ingreso a este proyecto de investigación el paciente habrán leído y discutido con el investigador clínico el documento de consentimiento informado. Este documento, a su vez deberá ser firmado, haciéndoles entrega de una copia, en tanto que una copia adicional será anexada al expediente clínico. Durante toda la investigación se omitirán en las bases de datos los nombres de los pacientes, estos serán asignados a un código secuencial para los análisis estadísticos.

Con respecto a las mediciones antropométricas a realizarse durante el protocolo, no se encuentra ningún riesgo implicado para aquellas personas que acepten participar en el estudio.

Los pacientes pueden retirarse en cualquier momento del transcurso de la investigación sin que esto cause un perjuicio en su atención médica psiquiátrica en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz para su atención.

## **RESULTADOS**

Se reclutaron en total a 200 pacientes, pero solo un total de 183 pacientes fueron los que cumplieron con todos los criterios de inclusión para completar la escala CSM en su versión en español, además de participar en la obtención de las medidas antropométricas. (talla, edad, Obesidad Central, TA), por último pero lo más importante este número de pacientes fueron los que aceptaron que se tuviera acceso a sus laboratorios a partir del sistema HEALTH CENTRE. (perfil básico y de lípidos). De los 183 sujetos de estudio, 165 de ellos tienen un diagnóstico de TBP1, 18 de ellos TBP2. (Tabla 1). Los pacientes obtenidos de la clínica del trastorno bipolar que es parte del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, eran pacientes en su mayoría femeninos, las cuales representaban el 68.85% del total de la muestra. (tabla 2) La edad promedio de los participantes fue entre 42 a 45 años de edad, en el análisis comparativo no se encontró una diferencia significativa sobre esta variable demográfica, generando una muestra muy homogénea en este aspecto.

### Tabla de Frecuencia para Tipo de Trastorno Bipolar

			<i>Frecuencia</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Frecuencia</i>
<i>Clase</i>	<i>Valor</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Relativa</i>	<i>Acumulada</i>	<i>Rel. acum.</i>
TBP 1	1	165	0,9016	165	0,9016
TBP2	2	18	0,0984	183	1,0000

#### Tabla 1

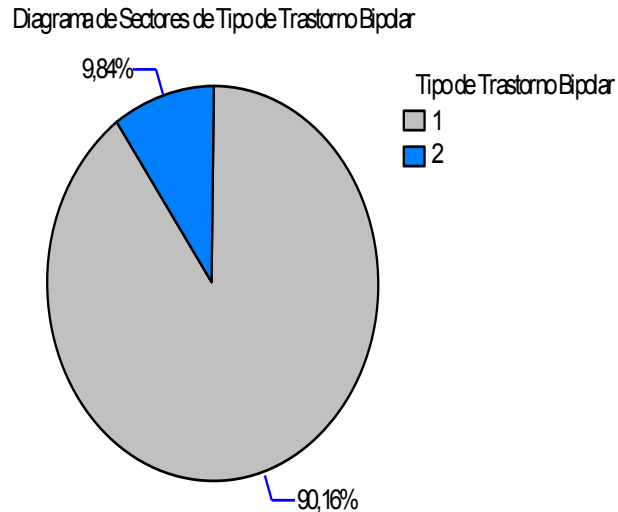
Esta tabla muestra el número de pacientes con TBP: 165 Trastorno Bipolar 1. (90,1639%). Las dos columnas de la extrema derecha dan los recuentos y porcentajes acumulados, desde el inicio de la tabla hacia abajo.

### Tabla de Frecuencia para GÉNERO

		<i>Frecuencia</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Frecuencia</i>
<i>Clase</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Relativa</i>	<i>Acumulada</i>	<i>Rel. acum.</i>
Masculino	57	0,3115	57	0,3115
Femenino	126	0,6885	183	1,0000

**Tabla 2.** Esta tabla representa el número de participantes femenino y masculino en la muestra. Esto representa 31,1475% de los 183 sujetos, son Masculino. Las dos columnas de la extrema derecha dan los recuentos y porcentajes acumulados, desde el inicio de la tabla hacia abajo.





Se realizo primeramente un análisis comparativo entre diagnósticos de trastorno bipolar, evaluando estos dos diagnósticos con los diferentes parámetros que componen el constructo de síndrome metabólico. El primer análisis se realizo con la presencia de hiperglicemia, en donde se encontró que no hubo diferencias significativas al comparar los grupos de los pacientes con diagnostico de TBP1 y TBP2. (Chi cuadrada= 1.14 , gl=1, p=0.285.). En cuanto al análisis realizado para comparar a estos dos diagnósticos, ahora en cuanto a la presencia de hipertrigliceridemia igualmente no se encontraron diferencias significativas. (Chi cuadrada= 2.199 , gl=1, p=0.1381) . posteriormente en la comparación de estos dos diagnósticos y la presencia de cifras elevadas de HDL, tampoco se encontró diferencia significativa (Chi cuadrada= 0.038 , gl=1, p=0.8461). La tensión arterial tomada para ambos grupos de diferente diagnostico de trastorno bipolar, no

mostro una diferencia significativa, (Chi cuadrada= 0.315, gl=1, p=0,5746). Para comparar el parámetro de la obesidad central en ambos grupos de diagnósticos de trastorno bipolar, se realizó un análisis en el cual se determinó que no hubo diferencia significativa (Chi cuadrada= 0.338 , gl=1, p=0.5607). Por último, al tratar de comparar la presencia de síndrome metabólico en los dos grupos de diagnósticos igualmente observo que no existe diferencia significativa entre los integrantes de la muestra con distintos diagnósticos, donde el resultado fue el siguiente (Chi cuadrada= 0.383 , gl=1, p=0.5361). Para terminar el primer grupo de análisis de los resultados de acuerdo a la comparación de los grupos con distintos diagnósticos de TBP, se realizó uno en el que se trató de comparar ahora de acuerdo al tipo de cronotipo que podían presentar los pacientes, sin embargo e igual que en los análisis anteriores no se encontró diferencia significativa para esta comparación. (Chi-cuadrada= 0.052, gl=1, p=0.8194).

Como segundo grupo de análisis y para tratar de cumplir el principal objetivo de estudio de este trabajo, se comparó la presencia de síndrome metabólico en grupos de pacientes con TBP independientemente del tipo, contra el tipo de cronotipo que presentaban los pacientes. Como se observa en la tabla 3, donde se muestra la frecuencia y nos permite dividir a la muestra en dos grupos. El primer grupo compuesto por pacientes con TBP, con diagnóstico de síndrome metabólico, en el cual 20 de ellos presentaron un tipo de cronotipo matutino, contra 74 de ellos los cuales presentaron un cronotipo vespertino, estos último

representando un total de 40.44% de este grupo. Un segundo grupo con pacientes con trastorno bipolar sin diagnóstico de Síndrome Metabólico, el cual estaba compuesto por 66 pacientes con un cronotipo matutino y 23 pacientes con un cronotipo vespertino. Para este análisis se compararon ambos grupos, con lo cual se obtuvo una diferencia significativa entre estos dos grupos de estudio, (Chi-cuadrada= 51,321, gl=1, p=0.0000 IC= 95%). Tabla 3 y 4.

**Tabla de Frecuencias para Síndrome metabólico por Matutino / Vespertino**

	Matutino	Vespertino	Total por Fila
Síndrome metabólico (Grupo A)	20	74	94
	10,93%	40,44%	51,37%
Ausencia de Síndrome metabólico (Grupo B)	66	23	89
	36,07%	12,57%	48,63%
Total por Columna	86	97	183
	46,99%	53,01%	100,00%

Tabla 3. Tabla de frecuencias, que divide la muestra en dos grupos (A, B), Grupo A, compuesto por pacientes con diagnóstico de TBP, con presencia de diagnóstico de Síndrome Metabólico, dividido por columnas para determinar el número de pacientes con cronotipo matutino o vespertino. Grupo B, compuesto por pacientes

con diagnostico de TBP, sin diagnostico de Síndrome metabólico, dividido por columnas para determinar numero de pacientes con cronotipo matutino o vespertino.

### Pruebas de independencia

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Gl</i>	<i>Valor-P</i>
Chi-Cuadrada	51,321	1	0,0000

#### Tabla 4.

Esta tabla muestra los resultados de la prueba de hipótesis ejecutada para determinar si se rechaza, o no, la idea de que las clasificaciones de fila y columna son independientes. Puesto que el valor-P es menor que 0,05, se puede rechazar la hipótesis de que filas y columnas son independientes con un nivel de confianza del 95,0%. Por lo tanto, el valor observado de Síndrome metabólico para un caso en particular, está relacionado con el Tipo de cronotipo.

Debido a los resultados obtenidos en el previo análisis, además de contar con una muestra que presenta características similares, se realizó un análisis para determinar Razón de momios, donde el resultado fue que en caso de que un paciente con TBP tenga un cronotipo vespertino es 10.6174 mas veces propenso a presentar síndrome metabólico, que el resto de la población de pacientes con TBP, quienes no presenten este tipo de cronotipo. (Tabla 5)

## Razón de Momios

<i>Numerador</i>	<i>Denominador</i>	<i>Momios</i>	<i>95% LCI</i>	<i>95% LCS</i>
Cronotipo Vespertino	Presencia de Síndrome metabólico	10,6174	5,35218	21,0623

**Tabla 5 .**

Esta tabla muestra los momios, así como explicar el resultado del riesgo relativo, indicando el numero de veces que aumenta la posibilidad de padecer síndrome metabólico, en pacientes con TBP de tipo 1 o 2, con rasgos de cronotipo vespertino predominantemente.

Por ultimo, se realizaron análisis de cada una de las variables que componen el constructo de síndrome metabólico, comparándolas con la presencia de los dos distintos tipos de cronotipos. Se realizo con Obesidad central , Hipertensión Arterial, Hiperglucemia, presencia de cifras alteradas de HDL e hipertrigliceridemia. En el análisis se encontró que para las comparaciones con obesidad central e hiperglicemia no hubo diferencias significativas. Una cosa muy distinta encontrada en cuanto a la hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y aumento en las cifras de HDL. Primeramente sobre la hipertensión arterial, donde se reporta una diferencia significativa de (Chi cuadrada: 5,935, gl: 1, p=0.0148).

(Tabla 6). Se realizo un análisis con la segunda variable, la presencia de aumento de cifras de HDL, donde en la tabla de frecuencias se puede observar que los pacientes con TBP que respondieron la escala de cronotipo y puntuaron para un cronotipo vespertino 86 de ellos cuentan con una cifra alterada de HDL. Al comparar estas variables, se evidencio una diferencia significativa, (Chi cuadrada: 34,665, gl: 1, p=0.0000). (Tabla 7) De las ultimas variables valoradas en este segundo grupo de análisis, fue al comparar la presencia de hipertrigliceridemia y los tipos de cronotipos, para desglosar esta tabla de frecuencias y sobretodo señalar lo mas importante, es que se observo que un 30.6% de los sujetos con TBP, que presentan rasgos de un cronotipo vespertino predominantemente presentan hipertrigliceridemia. Realizando la comparación también se encontró una diferencia significativa, (Chi cuadrada: 15,179, gl:1, p=0.0001). En resumen se encontraron diferencias significativas en este segundo grupo de análisis estadístico, solo con tres variables comparadas con el tipo de cronotipo, las cuales fueron la presencia de Hipertensión arterial, hipertligliceridemia y por ultimo pero no menos importante con las cifras alteradas en HDL.

**Tabla de Frecuencias para Hipertensión Arterial por Tipo de Conotipo**

	Cronotipo Matutino	Cronotipo Vespertino	Total por Fila
Hipertensión Arterial	12	28	40
	6,56%	15,30%	21,86%
Sin Hipertensión	74	69	143

Arterial.			
	40,44%	37,70%	78,14%
Total por Columna	86	97	183
	46,99%	53,01%	100,00%

**Tablas 6.** Muestra la tabla de frecuencias, comparando la presencia de hipertensión arterial, por tipo de cronotipo. Donde de los 97 pacientes con cronotipo vespertino se puede observar que 28 de ellos tienen hipertensión arterial.

### Pruebas de Independencia

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Gl</i>	<i>Valor-P</i>
Chi-Cuadrada	5,935	1	0,0148

**Tablas 6 .** Muestra la chi cuadrada, y que se acepta la Ho o hipótesis nula.

### Tabla de Frecuencias para Aumento en cifras de HDL por Tipo de Cronotipo.

	Cronotipo Matutino	Cronotipo Vespertino	Total por Fila
Cifras alteradas de HDL	40	85	125

	21,98%	46,70%	68,68%
HDL normal	45	12	57
	24,73%	6,59%	31,32%
Total por Columna	85	97	182
	46,70%	53,30%	100,00%

**Tablas 7.** Muestra las frecuencias, al comparar los pacientes de la muestra que presentan cifras alteradas de HDL, en comparación con la presencia de los distintos tipos de cronotipos, donde por ejemplo podemos observar que de los 97 pacientes que presentan rasgos vespertinos , 85 de ellos presentan cifras alteradas en cifras de HDL.

### Pruebas de Independencia

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Gl</i>	<i>Valor-P</i>
Chi-Cuadrada	34,665	1	0,0000

**Tablas 7** Muestra la prueba ANOVA realizada, donde se determina que se rechaza la Ho.



### Tabla de Frecuencias para Hipertrigliceridemia por Tipo de Cronotipo

	Cronotipo	Cronotipo	Total
	Matutino	Vespertino	
Hipertrigliceridemia	25	56	81
	13,66%	30,60%	44,26%
Cifra normal de TG	61	41	102
	33,33%	22,40%	55,74%
Total por Columna	86	97	183
	46,99%	53,01%	100,00%

**Tablas 8.** Muestra la tabla de frecuencias, de los pacientes con TBP que presentan hipertrigliceridemia y los que presentan cifras normales de triglicéridos, comparadas con el tipo de cronotipos, por ejemplo de los 97 pacientes que presentan rasgos vespertinos 56 de ellos , presentan hipertrigliceridemia.

### Pruebas de Independencia

<i>Prueba</i>	<i>Estadístico</i>	<i>Gl</i>	<i>Valor-P</i>
Chi-Cuadrada	15,179	1	0,0001

Tablas 8 Muestra la tabla de la prueba de ANOVA, donde se muestra que se rechaza la hipótesis Nula.

## **DISCUSION**

Estos resultados muestran una relación entre el cronotipo vespertino y la presencia de alteración en las distintas variables que conforman el diagnóstico de un síndrome metabólico, en pacientes con trastorno bipolar. Esto es relevante para la determinación de las causas que ponen en riesgo metabólico alto a esta población de pacientes, siendo una de las más afectadas no solo por obesidad sino por enfermedades cardiovasculares. Este tipo de investigación genera una relación que requiere más estudio, dado que es una medición transversal, habrá que completar múltiples mediciones para que en un futuro se pueda identificar una dirección de causalidad entre la variable del tipo de cronotipo y la presencia del síndrome metabólico.

La presencia de un cronotipo en un individuo es considerado un rasgo, lo cual es apoyado por estudios genéticos, con una base sólida. (Klei et al., 2005). Se asume además que es un fenotipo que se presenta o expresa desde muy temprana edad. Es por eso que se puede presumir que esto genera la acumulación de factores alterados en cifras de tensión arterial, manejo de estrés, lo que termina impactando en procesos de almacenamiento y transformación de glucosa, triglicéridos además de HDL. Que al paso el tiempo impacta en la

generación de un diagnóstico de síndrome metabólico el cual comprende el conjunto de distintas variables, como aumento en la obesidad central hipertensión arterial, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, cifras alteradas de HDL en sangre.

Lo que expone al individuo con TBP al desarrollo de Diabetes Mellitus Tipo 2, Enfermedades cardiovasculares entre otras.

El cronotipo vespertino esta asociado con peor ritmo social, una irregularidad en la calidad el sueño, además de estar asociado con la presencia de ánimo irritable en particular. (Monk et al.,2004). Dado que el individuo esta constantemente intentando adaptarse a un ritmo para responder a las demandas sociales.

En este caso, la presencia de un síndrome metabólico podría ser consecuencia en pacientes con trastorno bipolar cosas como el horario de comidas y actividades, estrés asociado al tratar de ajustarse a horarios preestablecidos por la sociedad, patrón de sueño, además de un aumento del apetito seguido de un metabolismo alterado de la producción y almacenamiento de la glucosa. (30). Es de mencionarse que en general en el trastorno bipolar, los pacientes tienen mas asociación con un cronotipo vespertino, como lo encontraron (32), donde ven que los pacientes con cronotipo vespertino presentan mayor severidad en síntomas del estado de animo, sobretodo con la presencia de síntomas depresivos severos, lo que nos debe hacer suponer que existen muchos síntomas subsindromaticos que aun se pueden estudiar a partir de un tipo de cronotipo.

En este estudio, se puede observar que independientemente del estado de ánimo actual del paciente con trastorno bipolar, el cronotipo genera una diferencia significativa en la presencia de síndrome metabólico. Como se expresa en la razón de momios, donde se observa un riesgo 10 veces mayor para padecer síndrome metabólico para un paciente con trastorno bipolar cuando tiene rasgos predominantemente vespertinos.

Los sujetos incluidos en este estudio estaban bajo tratamiento farmacológico usualmente utilizado en pacientes con trastorno bipolar. Combinaciones de antipsicóticos atípicos, estabilizadores del estado de ánimo, pero no se observa una diferencia en los grupos sobre los medicamentos que utilizaban, lo cual indica que no es una variable que podría afectar la asociación entre cronotipo vespertino y la frecuencia en aparición del síndrome metabólico en esta población de pacientes. Futuros estudios deben de analizar la importancia de la presencia de patrones de actividad física o el impacto que genera en el cambio de hábitos el asistir a cursos como los psicoeducativos impartidos en la clínica de trastorno bipolar, en donde se plantean metas de vida y se habla sobre el impacto social de su enfermedad.

Las limitaciones de esta investigación tienen que ver con que es una medición transversal, por lo cual no se puede establecer asociación causal. No se incluye

el estado de animo predominante durante la evaluación. No se incluyen a pacientes con TBP no especificado.

Sin embargo hay que mencionar las fortalezas de este estudio, las cuales comprenden y sobre todo, que los pacientes de esta muestra, tienen un diagnostico de TBP de por lo menos 5 años de evolución, con aplicación de escalas para su diagnostico por parte de expertos en la clínica de trastorno bipolar. El estado clínico de los pacientes era estable al momento de la medición tanto de las medidas antropométricas como de los estudios de laboratorio, así como en la aplicación del cuestionario para determinar el tipo de cronotipo.

## **CONCLUSIONES**

Los humanos muestran distintos patrones o preferencias para dormir o realizar actividades, el cronotipo un rasgo regulado genéticamente por el reloj circadiano, es de suma importancia en los pacientes con trastorno bipolar. Los cronotipos vespertinos son lo que muestran mas diferencias en cuanto a lo que algunos autores han llamado Jet lag social, que ahora sabemos que impacta en distintos mecanismos metabólicos. El presente estudio demuestra que la asociación entre un cronotipo vespertino si esta relacionada con la aparición de un síndrome metabólico en la población de pacientes con trastorno bipolar. Debe de recordarse monitorear mejor los perfiles lipídicos de los pacientes, para detectar rápidamente si es que están en presencia de un aumento en el riesgo de padecer un síndrome metabólico. Esta investigación propone futuras investigaciones que incluyan seguir con las medidas a esta misma población para poder determinar la direccionalidad de esta relación. Se deberá de implementar estrategias que no solo impacten en la alimentación de los pacientes con trastorno bipolar, si no enfocadas a realizar actividades donde ellos se adapten mejor, con horarios modificados, tanto de trabajo como de escuela. Esto ultimo seria de beneficio no solo para esta población si no en general, dado que la discrepancia entre lo biológico y lo horarios sociales, ponen a los individuos en mayor riesgo para padecer alteración en el estado de animo, en metabolismo sobretodo lipídico y de

glucosa. Se deberá de reconocer el riesgo elevado de esta población de pacientes con TBP, para mejorar su calidad de vida.

### **Bibliografía.**

1. Westman J, Hallgren J, Wahlbeck K, Erlinge D, Alfredsson L, Osby U. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2013;3(4)
2. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013 Feb;15(1):1-44.
3. Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2001 Apr;62(4):231-8

4. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2010 Nov;123(2-3):225-33
5. Harvey AG, Schmidt DA, Scarna A, Semler CN, Goodwin GM. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry.* 2005 Jan;162(1):50-7.
6. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry.* 2008 Jul;165(7):820-9.
7. Gaspar-Barba E, Calati R, Cruz-Fuentes CS, Ontiveros-Uribe MP, Natale V, De Ronchi D, et al. Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *Journal of affective disorders.* 2009 Dec;119(1-3):100-6.
8. Merikanto I, Lahti T, Puolijoki H, Vanhala M, Peltonen M, Laatikainen T, et al. Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Chronobiol Int.* 2013 May;30(4):470-7.



9. Lucassen EA, Zhao X, Rother KI, Mattingly MS, Courville AB, de Jonge L, et al. Evening chronotype is associated with changes in eating behavior, more sleep apnea, and increased stress hormones in short sleeping obese individuals. *PLoS One*. 2013;8(3):e56519
10. Åkerstedt T, Gillberg M. (1990). Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int. J. Neurosci.*
11. Cavallera G, Giudici S. (2008) Morniness and evenness personality: A survey in literature from 1995 up till 2006. *Person. Individ. Diff.* 44:3-21.
12. Hirata FC, Lima MCO, Sales de Bruin VM, Nobrega PR, Wenceslau GP, Carvalhedo de Bruin PF.(2207) Depression in medical School: The influence of morniness .evenness. *Chronobiol. Int.* 24:939-946.
13. Jankowski KS, Ciarkowska W. (2008). Diurnal Variation in energetic arousal, tense arousal, and hedonic tone in extreme morning and evening types. *Chronobiol. Int.* 25:577-595.
14. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, Oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35:804

15. McIntyre RS, Soczynska JK, Liauw SS, Woldeyohannes HO, Brietzke E, Nathanson J, et al. The association between Childhood adversity and components of metabolic syndrome in adults with mood disorders: results from the international mood disorders collaborative project *Int J Psychiatry Med.* 2012; 43:165-77
16. Yim CY, Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Brietzke E, McIntyre RS. The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 2012;27:223-8.
17. Jerrel JM, McIntyre RS, Tripathi A. A cohort study of prevalence and impact of comorbid medical conditions in pediatric bipolar disorder.
18. Dilsaver SC, Benazzi F, Rihmer Z, Akiskal KK, Akiskal HS. Gender, suicidality and bipolar mixed states in adolescents. *J Affect Disord.* 2005;87:11-6.
19. McIntyre RS. Seasonal and temperamental contributions in patients with bipolar disorder and metabolic syndrome. *Rev. Bras. Psiquiatr.* (2013) 210-211
20. Kilbuprne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Sahd M, Salloun I, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar Disorder. 2004; 6:368-373.

21. MacElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck PE Jr, Leverich GS, et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:207-13.
22. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as correlate of a outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160:112-7.
23. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (edmont)*. 2007 Jul;4(7):28-37.
24. Buysse DJ, Reynolds DF, 3<sup>rd</sup>, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ, The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989, May;28(2):193-213.
25. Apiquian R. Validez y confiabilidad de la escala para evaluación de la manía. *Salud Ment*. 1997;20(3):23-9.
26. Nobes J. A Spanish Validation Study of the mini international neuropsychiatric interview

27. *Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10.* Journal of Clinical Psychiatry. 1998. 59: p. 22-33.
28. Hamilton, M. *A rating scale for depression.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1960. 23: p. 56-62.
29. Adan A, Caci H, Prat G. (2005). Reliability of the Spanish version of the Composite Scale of Morningness. Eur. Psychiatry 20:503–509.
30. Adan A, Almirall H. (1991). Adaptation and standardisation of a Spanish version of the morningness-eveningness questionnaire: Individual differences. Person. Individ. Diff. 42:815–824.
31. Susuki, A., T. Aoshima, and T. Fukasawa, *A three factor model of the MADRS in major depressive disorder.* Depression and Anxiety, 2005. 21: p. 95-97.
32. Hawley, C.J., T.M. Gale, and T. Sivakumara, *Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value.* Journal of Affective Disorders, 2002. 72(2): p. 177-84.
33. Hamilton, M., *Diagnosis and rating of anxiety.* British Journal of Psychiatry. Special Pub, 1969. 3: p. 76–79.

34. Frank, E., et al., Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*, 1991. 48(9): p. 851-855.
35. Trenell MI, Marshall NS, Rogers NL, (2007) Sleep and metabolic control: Walking to a problem? *Clin. Exp. Pharmacol. Psychol* 34:1-49
36. Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. (2006). Social jetlag: Misalignment of biological and social time. *Chronobiol. Int.* 23:497-509
37. Soreca I, Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Thompson WK, Kupfer DJ, (2008). Relationship of general medical burden, duration of illness and age in patients with bipolar disorder I. *J. Psychiatr. Res* 42:956-961
38. Smith CS, Reilly C, Midkiff (1989). Evaluation of the three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. *J. Appl. Psychol* 74; 728-738