



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Instituto Nacional de Psiquiatría**

**Ramón de la Fuente Muñiz**

**ANTEPROYECTO DE TESIS**

“PRESENCIA DEL ALELO R26265 O VAL66MET DEL GEN BDNF Y SU  
RELACIÓN CON LA PERCEPCIÓN DE LA COGNICIÓN Y DE LA CALIDAD DE  
VIDA”

Para obtener la especialidad de Psiquiatría

**PRESENTA**

Dr. José Alberto Toranzo Orozco

**TUTORES**

Teórico: Dra. María Yoldi Negrete

Metodológico: Dr. Juan José Cervantes Navarrete

Ciudad de México, 31 de mayo de 2017



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.



<b><u>ANTECEDENTES.....</u></b>	<b>5</b>
ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL TRASTORNO BIPOLAR .....	5
El trastorno Bipolar, características epidemiológicas, curso y costo de la enfermedad.....	5
El Trastorno Bipolar, una enfermedad altamente incapacitante.....	6
FUNCIONAMIENTO Y COGNICIÓN.....	5
NEURO-PROGRESIÓN EN EL TBP.....	¡Error! Marcador no definido.
MODELOS DE ESTADIOS CLÍNICOS EN TRASTORNO BIPOLAR..	¡Error! Marcador no definido.
MÉTODOS PARA CLASIFICAR DE ACUERDO CON LOS ESTADÍOS CLÍNICOS .	¡Error! Marcador no definido.
BDNF Y TBP .....	9
BDNF Y COGNICIÓN.....	10
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS CON MAL PRONÓSTICO EN TBP.....	11
<b><u>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</u></b>	<b>12</b>
<b><u>JUSTIFICACIÓN.....</u></b>	<b>12</b>
<b><u>OBJETIVOS.....</u></b>	<b>12</b>
Objetivo Principal.....	13
Objetivos secundarios .....	13
Hipótesis .....	13
<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS.....</u></b>	<b>13</b>
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
POBLACIÓN Y MUESTRA.....	13
INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.-.....	14
<b><u>VARIABLES Y ESCALAS E INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN.....</u></b>	<b>19</b>
VARIABLES CLÍNICAS.- .....	19
VARIABLES CONFUSORAS. - .....	¡Error! Marcador no definido.
<b><u>PROCEDIMIENTOS.....</u></b>	<b>23</b>
<b><u>IMPLICACIONES ÉTICAS.....</u></b>	<b>24</b>
<b><u>CONFIDENCIALIDAD.-.....</u></b>	<b>25</b>
<b><u>CONSIDERACIONES FINANCIERAS.-.....</u></b>	<b>25</b>
Recursos humanos y materiales. ....	25
Evaluación de costos.....	¡Error! Marcador no definido.



### **ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL TRASTORNO BIPOLAR**

El trastorno Bipolar fue descrito desde la época de Hipócrates como manía y melancolía cuando hacía referencia a los trastornos mentales. En 1854, Jules Falret describió una afección llamada “folie circulaire” o locura circular en la cual los pacientes experimentaban estados de depresión y manía alternantes. En 1882, el psiquiatra alemán Karl Kahlbaum utilizó el término ciclotimia para describir la manía y la depresión como estados de la misma enfermedad. En 1899 Emil Kraepelin describió la psicosis maniaco depresiva utilizando la mayoría de los criterios que se utilizan actualmente para establecer el diagnóstico de trastorno bipolar tipo I y decía que la ausencia de una evolución de melancolía y deteriorante en la psicosis maniaco depresiva distinguía esta enfermedad de la demencia precoz (como se conocía en ese entonces a la esquizofrenia).

### **EL TRASTORNO BIPOLAR, CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CURSO Y COSTO DE LA ENFERMEDAD. UNA ENFERMEDAD ALTAMENTE INCAPACITANTE**

El trastorno bipolar forma parte importante de las enfermedades psiquiátricas, teniendo una prevalencia como trastornos del espectro bipolar en la población mexicana de alrededor de 1.9% (Merikangas et al. 2011). El trastorno bipolar constituye una enfermedad mental grave, que requiere de manejo psiquiátrico especializado (Kessing et al. 2013). El espectro en general del TBP, que incluye al Trastorno Bipolar tipo I, Trastorno Bipolar tipo II y al Trastorno Bipolar no especificado, afecta al 4.4% de la población de EUA (Sylvia et al. 2014). El trastorno bipolar tipo I afecta entre un 0.5 al 5% de la población mundial. La tasa de mortalidad fluctúa entre 15 al 20%, llegando a ser la enfermedad con mayor riesgo suicida junto con la depresión unipolar (Morgado et al. 2015).

El trastorno bipolar I es un trastorno recidivante: más del 90% de los sujetos que tienen un episodio maníaco único presentará futuros episodios. Aproximadamente el 60-70% de los episodios maníacos se presentan inmediatamente antes o después de un episodio depresivo

mayor. Frecuentemente, los episodios maníacos preceden o siguen a los episodios depresivos mayores con un patrón característico especial para cada persona. La cantidad de episodios a lo largo de la vida (tanto maníacos como depresivos mayores) tiende a ser mayor en el trastorno bipolar I que en el trastorno depresivo mayor recidivante. Los estudios de curso del trastorno bipolar I previos al tratamiento de mantenimiento con litio sugieren que se presentan cuatro episodios por cada 10 años por término medio. El intervalo entre los episodios tiende a disminuir a medida que aumenta la edad. Hay algunos indicios de que los cambios del ritmo sueño-vigilia, como los que se dan durante los viajes o la privación de sueño, pueden precipitar o exacerbar un episodio maníaco, mixto o hipomaníaco. Aproximadamente el 5-15 % de los sujetos con un trastorno bipolar I presentan múltiples (cuatro o más) episodios afectivos (depresivos mayores, maníacos, mixtos o hipomaníacos) en el período de 1 año. Si se da este patrón, se anota con la especificación con ciclos rápidos. El patrón de ciclos rápidos se asocia a un mal pronóstico. Aunque la mayoría de los sujetos con un trastorno bipolar I vuelven a la normalidad total entre los episodios, algunos (20-30%) siguen mostrando una labilidad afectiva y dificultades interpersonales o laborales. Los síntomas psicóticos pueden parecer al cabo de días o semanas en lo que antes era un episodio maníaco o mixto no psicótico. Cuando un sujeto presenta episodios maníacos con síntomas psicóticos, es más probable que los episodios maníacos posteriores tengan síntomas psicóticos. La recuperación interepisódica incompleta es más frecuente cuando el episodio actual es también acompañado por síntomas psicóticos no congruentes con el estado de ánimo. (Aliño 2008)

Si se presenta un episodio maníaco o mixto en el curso de un trastorno bipolar II, se cambia el diagnóstico por el de trastorno bipolar I. A lo largo de 5 años, entre el 5 y el 15% de los sujetos con un trastorno bipolar II presentarán un episodio maníaco. (Aliño 2008).

El costo del trastorno bipolar involucra varios aspectos que pueden ser evaluados, como beneficencia por parte del gobierno, tiempo de desempleo, tiempo de hospitalización, costo de los medicamentos etc. Tomando en cuenta estos aspectos, el costo del Trastorno Bipolar tipo I (TBP I) asciende a \$ 167,457.95 dólares a lo largo de la vida. (Parker et al. 2012).

A pesar de que la prevalencia es menor en comparación con otros padecimientos psiquiátricos como el Trastorno Depresivo Mayor o los Trastornos de Ansiedad, el TBP ocasiona un mayor deterioro funcional de manera significativa y una mucha mayor reducción de la calidad de vida. Como resultado de esto, el TBP genera una mayor carga económica para la sociedad (Sylvia et al. 2014).

El Trastorno Bipolar se encuentra entre las enfermedades más discapacitantes para los pacientes que sufren de ellas; en el estudio de carga global de la enfermedad 2000-2012 se establece que entre toda la población con discapacidad (estimación de años de vida con discapacidad), el trastorno bipolar es la sexta causa en hombres y la tercera en mujeres.

### **FUNCIONAMIENTO Y COGNICIÓN**

El funcionamiento psicosocial se refiere a la habilidad de realizar tareas de la vida diaria e involucrarse en relaciones con otros de un modo que pueda ser gratificante para el individuo y los demás, cumpliendo las necesidades de la comunidad a la que pertenece (Zarate et al. 2000). Los pacientes con TBP frecuentemente tienen dificultades en cumplir los requisitos de la definición previa, de tal modo que este padecimiento se considera la sexta causa mundial de discapacidad en personas de 15 a 44 años, ocasionando un grave impacto social y económico (Catalá-López et al. 2013).

Múltiples estudios han encontrado el deterioro funcional como una falla persistente aún posterior a la remisión de sintomatología (Schneider et al. 2012; I. Grande et al. 2014; Rosa et al. 2010). El estudio EMBLEM (*European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication*) encontró que solamente 20% de los pacientes recuperan su funcionalidad dentro de los 12 meses siguientes a un episodio afectivo, aún cuando no presenten síntomas subsindrómicos (Goetz et al. 2007).

Los pacientes bipolares cursan con disfunción en diferentes áreas, por lo que múltiples herramientas se han utilizado para medir este concepto, entre ellas las escalas COBRA ("Cognitive complaints in bipolar disorder rating assessment



(COBRA)”) para evaluar funcionalidad y la escala de calidad de vida QOL.BD (Quality of Life in Bipolar Disorder). La escala de COBRA se desarrolló en Barcelona para poder establecer la relación entre la percepción y quejas subjetivas de los pacientes con TBP I y los déficits cognitivos objetivos y poder medirlos. Es una escala de 16 reactivos que nos permite evaluar las disfunciones cognitivas referentes a los principales déficits que experimentan los pacientes con trastorno bipolar y que se reportan en la literatura (Rosa et al. 2013). Por su parte, la escala QOL.BD tiene más que ver con la percepción subjetiva del paciente de su calidad de vida, es una modificación de un conjunto de escalas QOL, cuya utilidad es medir calidad de vida relacionada con la salud. Es un cuestionario auto-administrado que consta de 12 dimensiones obligatorias (Estado físico, Sueño, Ánimo, Cognición, Ocio, Vida social, Espiritualidad, Finanzas, Vida doméstica, Autoestima, Independencia e Identidad y dos opcionales (Trabajo y Educación), cada una de las cuales contiene cuatro ítems (56 ítems en total). Es una escala tipo Likert con cinco opciones graduadas de respuesta, donde se le pide al paciente que conteste en referencia a su experiencia durante los últimos siete días. La interpretación del cuestionario está dada por el formato de respuesta y se establece para cada dimensión. Por ejemplo, una persona que obtiene un promedio de cinco puntos en la dimensión vida doméstica, indica que está muy de acuerdo con la satisfacción de esa dimensión de su calidad de vida. (Michalak et al. 2006).

Un tema importante a considerar dentro del funcionamiento de un individuo es su estado cognitivo. El TBP está asociado con deterioro cognitivo que ocurre también en periodos de eutimia. Se considera que entre el 30 y el 62% de los pacientes

bipolares cursan con fallas cognitivas (Iverson, 2011). Seis meta-análisis coinciden en reportar fallas en dominios específicos como control ejecutivo, memoria y aprendizaje verbal, memoria de trabajo y atención sostenida (Robinson et al. 2006; Torres et al. 2007; Arts et al. 2008; Bora et al. 2009; Mann-Wrobel et al. 2011; Bourne et al. 2013). Y estas fallas cognitivas se han correlacionado con deterioro funcional en al menos 8 estudios (Zubieta et al. 2001; Dickerson et al. 2004; Martínez-Arán et al. 2004b; Laes and Sponheim 2006; Jaeger et al. 2007; Tabarés-Seisdedos et al. 2008; Martino et al. 2009; Bonnin et al. 2010). Otras publicaciones han relacionado el deterioro cognitivo con severidad de la enfermedad (Robinson and Ferrer 2006; Martínez-Arán et al. 2007), número de episodios de manía, hospitalizaciones (Lopez-Jaramillo et al. 2010), duración de la enfermedad (Martínez-Arán et al. 2007) y comorbilidades psiquiátricas (Sánchez-Moreno et al. 2009). Situaciones que apoyan la propuesta de la escala QOLBD para valorar progresión del Trastorno Bipolar.

## **BDNF Y TBP**

Está bien documentado que BDNF o Factor neurotrófico derivado de cerebro por sus siglas en inglés está disminuido durante los episodios agudos de un Trastorno Depresivo Mayor y del Trastorno Bipolar y éstos niveles se recuperan después del tratamiento. De hecho en revisiones recientes se propone que BDNF puede ser un marcador sérico que indique éxito en la respuesta al tratamiento con ISRS ya que éstos niveles se elevan tanto en pacientes en remisión como en pacientes con respuesta al tratamiento (Polyakova et al. 2015). Es de esperarse entonces que

BDNF tiene un papel importante en diferentes áreas mentales y del comportamiento.

Existe una mutación de nucleótido único que codifica sustitución de valina por metionina en el codón 66 del gen BDNF que se denomina como Val66Met y se encuentra en el alelo A de este gen, se ha comprobado que esta mutación tienen un efecto en pacientes con trastorno bipolar, aportando un riesgo aumentado de inicio temprano del trastorno bipolar (primer episodio depresivo o de manía con una edad menor a 19 años), con un consiguiente peor pronóstico para el paciente (Nassan et al. 2015).

### **BDNF Y COGNICIÓN.**

Es ya ampliamente aceptado que la función principal de BDNF en el cerebro adulto es regular las sinapsis, por lo que defectos en este gen lleva a defectos estructurales y funcionales que afectan sinapsis tanto inhibitorias como excitatorias en muchas regiones cerebrales, en particular el hipocampo por lo cual alteraciones en este nivel provocan disminución en la capacidad de memoria. (Deinhardt & Chao 2014).

Este polimorfismo específico de BDNF (el rs6265, o Val66Met) se ha visto recientemente involucrado en funciones neurocognitivas, esto basado en un reciente metaanálisis en el cual se incluyeron 1890 pacientes con esquizofrenia de los cuales 972 eran portadores de este alelo y 918 no lo presentaban, se encontraron diferencias mínimas en los fenotipos neurocognitivos resultantes pero sí se observaron efectos significativos para los dominios de razonamiento y resolución de problemas, siendo que niveles más altos de BDNF se relacionaron

con un mejor desempeño en estas tareas. En cuanto a estudios llevados a cabo de manera exclusiva en pacientes con trastorno bipolar, se ha demostrado en metaanálisis recientes que los pacientes eutímicos con este alelo de BDNF presentan una marcada diferencia en la neurocognición respecto a controles, demostrando un gran tamaño del efecto al medir función ejecutiva y aprendizaje verbal, así como un tamaño del efecto moderado para retraso en memoria verbal, inhibición de respuesta, y atención sostenida. Este hallazgo parece ser consistente en pacientes bipolares en eutimia de una manera transcultural ya que se observó en diferentes estudios llevados a cabo en centros alrededor de todo el mundo, lo que sugiere que estos déficits cognitivos se relacionan con enfermedad o factores del tratamiento independientemente del entorno cultural (Robinson et al. 2006a).

Es bien conocido que BDNF ejerce un papel importante sobre la modulación de los procesos cognitivos tales como aprendizaje y memoria, se ha demostrado que los pacientes con el polimorfismo Val66Met del gen de BDNF tienen déficits en la memoria episódica y que se asocia con un tamaño del hipocampo disminuido en humanos. (Rabie et al. 2014)

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS CON MAL PRONÓSTICO EN TBP**

Se ha descrito como ciertas variables clínicas como número de episodios, edad de inicio, tiempo transcurrido desde el primer episodio, número de hospitalizaciones, antecedentes de intentos suicidas, episodios con síntomas psicóticos, cicladores

rápidos y comorbilidades y a sean médicas y psiquiátricas, tienen también un impacto en el pronóstico (I Grande et al. 2014).

- Número de episodios
- Edad de inicio
- Años de evolución
- Número de hospitalizaciones

### Pregunta de investigación

1. ¿Existe relación entre la variante alélica rs6265 (A), o Val66Met del gen BDNF, la percepción de la cognición y la calidad de vida en el trastorno Bipolar?

### Justificación.

La variante alélica Val66Met del gen BDNF ha sido asociada con un peor pronóstico en múltiples trastornos psiquiátricos. En particular se ha asociado con un peor desempeño cognitivo, tanto en sujetos normales como en sujetos con demencia. Así mismo, se ha encontrado mayor prevalencia de este polimorfismo en pacientes con trastorno bipolar.

De esta forma, la variante alélica Val66Met es un candidato importante como factor de riesgo para estadios avanzados del trastorno bipolar, entendido como un factor de riesgo para peor desenlace en esta enfermedad por lo cual es de vital importancia conocer la presencia o ausencia de esta variante alélica para poder normar el tratamiento y poder determinar el riesgo de una menor funcionalidad.

### Objetivos

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

1.- Determinar si existe una asociación entre el alelo A de riesgo del gen *BDNF* la percepción de la cognición y la calidad de vida en pacientes con TBP.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1) Determinar si existe una asociación entre las variables clínicas de interés y la percepción de cognición y calidad de vida

2) Determinar si existe una asociación entre la calidad de vida percibida y la percepción de cognición.

### **HIPÓTESIS**

La presencia de la variante alélica rs6265 del gen *BDNF* está asociada con una menor percepción de calidad de vida y cognición.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

- De acuerdo con el propósito general del estudio: Comparativo
- De acuerdo con la asignación de agentes: Observacional
- De acuerdo con la temporalidad: Transversal
- De acuerdo con los componentes de los grupos: Homodémico

### **POBLACIÓN Y MUESTRA**

En este estudio se buscó reclutar a 100 pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría que cuenten con el diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I, hombres o mujeres, del servicio de consulta externa. Sin embargo después del proceso de reclutamiento, se reclutaron 52 pacientes, quienes terminaron los cuestionarios

mencionados y a quienes se tomó muestra de sangre, a la cual se realizó extracción de ADN y se llevó a cabo análisis con PCR en tiempo real.

### **Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

#### **Criterios de inclusión**

1. Diagnóstico de Trastorno Bipolar I
2. Los pacientes deben encontrarse en eutimia al momento de aplicación de las escalas de funcionalidad y deben de tener un tiempo de eutimia mínimo de dos meses (ya que un mes es el tiempo mínimo para que las pruebas cognitivas sean fiables), (Robinson et al. 2006b).
3. Edad de 18 a 60 años (no más de 60 años de vida a la pérdida de funcionalidad asociada con la edad).

#### **Criterios de exclusión.**

1. Trastorno Esquizoafectivo
2. Comorbilidad médica grave (debido a su influencia directa sobre la discapacidad. Las cuáles serán excluidas a juicio del evaluador, en caso de encontrarse con un paciente con una condición médica agregada que afecte directamente en la funcionalidad del paciente o en su funcionalidad dada la gravedad de la misma, ej., insuficiencia cardíaca, Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Fibromialgia, Cardiopatías...).
3. Trastornos de Personalidad
4. Discapacidad Intelectual
5. Edad menor de 18 años o mayor de 60 años de edad
6. Episodio de manía o depresión en los últimos 6 meses

#### **Cálculo del tamaño de la muestra**

El poder del tamaño de la muestra fue calculado con el Programa Quanto v.1.2.4 en 100 sujetos, con una prevalencia de la enfermedad del 1%, una frecuencia del alelo de riesgo de 0.25, para un modelo de herencia aditivo, presenta un poder estadístico de 0.94, considerando un error tipo alfa de 0.5.

## **INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.-**

- Escala de Hamilton de Depresión
- Escala de Manía de Young
- COBRA
- QOL.BD

### **ESCALAS DE MANÍA DE YOUNG Y HAMILTON PARA DETERMINAR EUTIMIA EN PACIENTES CON TBP**

Para poder determinar funcionalidad en pacientes con trastorno bipolar, deberemos de constatar que todos los sujetos se encuentren en eutimia y que las diferencias en funcionalidad no se deban a la presencia actual de un episodio de depresión o de manía. Para esto utilizaremos las escalas de Young y de Hamilton. Escogemos la escala de Hamilton por que consta de 17 ítems que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo, es heteroaplicada y tiene un marco temporal adecuado para medir de manera transversal el estado de ánimo y que abarca el día de la entrevista y algunos ítems 2 días previos como el sueño. Su contenido se centra fundamentalmente en los aspectos somáticos y de comportamiento de la depresión, siendo los síntomas vegetativos, cognitivos y de ansiedad los que más peso tienen en el cómputo total de la escala. Se han identificado distintos factores o índices, de los que los más usados son: Índice de melancolía, formado por los ítem 1 (estado de ánimo depresivo), 2 (sensación de culpabilidad), 7 (trabajo y actividades), 8 (inhibición), 10 (ansiedad psíquica) y 13 (síntomas somáticos generales); Índice de ansiedad, formado por los ítem 9 (agitación), 10 (ansiedad psíquica) y 11 (ansiedad somática); Índice de alteraciones del sueño, formado por los tres ítem referidos a insomnio (4,5,6). En sus versiones (adaptadas) esta escala posee una buena consistencia interna (alfa de



Cronbach entre 0,76 y 0,92). El coeficiente de correlación intraclase es de 0,92. La fiabilidad interobservador oscila, según autores, entre 0,65 y 0,9. Su correlación con otros instrumentos de valoración de la depresión como la Escala de Depresión de Montgomery- Asberg, o el Inventario de Sintomatología Depresiva y la Escala de Melancolía de Bech, oscila entre 0,8 y 0,9. La validez es menor en pacientes de edad avanzada, aunque ha demostrado buenos índices psicométricos en subpoblaciones de especiales características y mantiene un buen rendimiento en población geriátrica. Es muy sensible al cambio terapéutico. (Ramos-Brieva JA 1988). La escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS) es el instrumento más utilizado en la investigación con este tipo de cuadros, para validar esta escala en el idioma español se llevó a cabo un estudio en España en el cual ciento doce clínicos específicamente entrenados en el uso de la YMRS llevaron a cabo 6 evaluaciones consecutivas los días 1, 7, 14, 30, 45 y a los 3 y 6 meses en una muestra de 541 pacientes bipolares que cumplían criterios DSM-IV para episodio maníaco o hipomaníaco, procedentes de un total de 56 centros en toda España. Además, se administró la subescala de manía de la Impresión Clínica Global Modificada a fin de poder comparar los resultados con una medida estandarizada. Se analizaron la factibilidad, fiabilidad, validez interna y externa y sensibilidad al cambio. Resultados: Se obtuvieron unos marcadores de fiabilidad de 0,88 (consistencia interna) y de 0,76 (test-retest), y una buena validez tanto interna como externa cuando se comparó con la CGI-BP-M ( $p < 0,001$ ). La versión en castellano de la YMRS demostró poseer además una buena factibilidad y sensibilidad al cambio, demostrando así que la versión en castellano de la YMRS es un

instrumento útil, válido y fiable para la cuantificación de los síntomas maníacos (Colom et al. 2002).

### **La escala de Hamilton para depresión (HAMD)**

El HAMMD es una escala de observación heteroaplicada (es decir que el paciente no la puede contestar por sí mismo). Esta escala ofrece una medida cuantitativa de la intensidad del trastorno depresivo y permite cuantificar la evolución de los síntomas bajo el efecto de un tratamiento.

Población: Pacientes en quienes se sospecha un diagnóstico de trastorno depresivo. También es utilizada en pacientes alcohólicos y con demencia, en población geriátrica.

Número de ítems: Se han hecho variaciones a esta escala, las escalas más utilizadas tienen 21 y 17 ítems.

Descripción: Un problema que existe con la escala de Hamilton es que no existen puntos de corte bien definidos y es el juicio clínico del entrevistador el cual puede designar un grado de severidad. Esta escala tiene un objetivo temporal de evaluar el momento actual y/o los días o semana previa. Su contenido se centra fundamentalmente en los aspectos somáticos y comportamentales de la depresión, siendo los síntomas vegetativos, cognitivos y de ansiedad los que tienen un valor mayor. Se han identificado distintos factores o índices, de los que los más usados son: Índice de melancolía, el cual se constituye por el ítem 1 (estado de ánimo depresivo), 2 (sensación de culpabilidad), 7 (trabajo y actividades), 8 (inhibición), 10 (ansiedad psíquica) y 13 (síntomas somáticos generales); Índice de ansiedad, formado por los ítem 9 (agitación), 10 (ansiedad psíquica) y 11 (ansiedad somática);

Índice de alteraciones del sueño, formado por los tres ítem referidos a insomnio (4,5,6).

Confiabilidad: En sus dos versiones (adaptadas) esta escala posee una buena consistencia interna (alfa de Cronbach entre 0,76 y 0,92). El coeficiente de correlación intraclass es de 0,92. La fiabilidad interobservador oscila, según autores, entre 0,65 y 0,9.

Validez: Su correlación con otros instrumentos de valoración de la depresión como la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg, o el Inventario de Sintomatología Depresiva y la Escala de Melancolía de Bech, oscila entre 0,8 y 0,9. La validez es menor en pacientes de edad avanzada, aunque ha demostrado buenos índices psicométricos en subpoblaciones de especiales características y mantiene un buen rendimiento en población geriátrica. Es muy sensible al cambio terapéutico (Hamilton 1960).

#### **COBRA.-**

Los pacientes bipolares cursan con disfunción en diferentes áreas, por lo que múltiples herramientas se han utilizado para medir este concepto, entre ellas las escalas COBRA ( "Cognitive complaints in bipolar disorder rating assessment (COBRA)") para evaluar funcionalidad y la escala de calidad de vida QOLBD (Quality of Life in Bipolar Disorder). La escala de COBRA se desarrolló en Barcelona para poder establecer la relación entre la percepción y quejas subjetivas de los pacientes con TBP I y los déficits cognitivos objetivos y poder medirlos. Es una escala de 16 reactivos que nos permite evaluar las disfunciones cognitivas referentes a los principales déficits que experimentan los pacientes con trastorno bipolar y que se reportan en la literatura (Rosa et al. 2013).

### **QOL.BD.-**

Por su parte, la escala QOL.BD tiene más que ver con la percepción subjetiva del paciente de su calidad de vida, es una modificación de un conjunto de escalas QOL, cuya utilidad es medir calidad de vida relacionada con la salud. Es un cuestionario auto-administrado que consta de 12 dimensiones obligatorias (Estado físico, Sueño, Ánimo, Cognición, Ocio, Vida social, Espiritualidad, Finanzas, Vida doméstica, Autoestima, Independencia e Identidad y dos opcionales (Trabajo y Educación), cada una de las cuales contiene cuatro ítems (56 ítems en total). Es una escala tipo Likert con cinco opciones graduadas de respuesta, donde se le pide al paciente que conteste en referencia a su experiencia durante los últimos siete días. La interpretación del cuestionario está dada por el formato de respuesta y se establece para cada dimensión. Por ejemplo, una persona que obtiene un promedio de cinco puntos en la dimensión vida doméstica, indica que está muy de acuerdo con la satisfacción de esa dimensión de su calidad de vida. (Michalak et al. 2006)

## **Variables y Escalas e instrumentos de evaluación.**

### **VARIABLES CLÍNICAS.-**

Se hará un análisis del expediente clínico recabando información acerca de la edad de inicio; polaridad de inicio; número, duración, polaridad y severidad de los episodios presentados durante el tiempo de seguimiento; comorbilidades médicas y psiquiátricas; tratamientos empleados y respuesta a los mismos.

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medicion</b>
-----------------	-------------------------	------------------------------	-------------------------------	---------------------------

**Características sociodemográficas de interés**

<b>Edad (años)</b>	Ordinal	Número de años a partir de la fecha de nacimiento	Cifra en números obtenida de acuerdo a la hoja de datos clínico - demográficos	Expediente clínico
<b>Sexo</b>	Nominal	Aquella condición de tipo orgánica que diferencia al macho de la hembra en una especie, en el caso de los humanos al hombre de la mujer	Sexo codificado como hombre o mujer según la hoja de datos clínico - demográficos	Expediente clínico
<b>Ocupación</b>	Nominal	Trabajo, empleo, oficio.	Registro de ocupación en la hoja de datos clínico demográficos.	Hoja de datos clínico-demográficos
<b>Nivel socioeconómico</b>	Ordinal	Número que indica la solvencia económica de un paciente respecto de su población.	Registro de nivel socioeconómico en la hoja de datos clínico-demográficos.	Expediente clínico

<b>Seguridad social</b>	Ordinal	Sistema que le permite a un individuo recibir atención médica adecuada según su posición social y ocupación.	Registro de seguridad social en la hoja de datos clínico-demográficos.	Expediente clínico
<b>Escolaridad</b>	Ordinal	Preparación académica de un individuo	Preparación académica de un individuo en años	Expediente clínico

### Variables dependientes

<b>Percepción de la cognición</b>	Escalar	Percepción subjetiva de funciones cognitivas como memoria, atención, y planeación	Puntaje obtenido en la escala COBRA	ESCALA COBRA
<b>Percepción de la Calidad de vida</b>	Escalar	Calidad de vida, representada en las diferentes áreas vitales.	Puntaje obtenido en la escala QOLBD	ESCALA QOLBD

---

### Variables Clínicas asociadas con mal pronóstico

<b>Edad de inicio</b>	Escalar	Edad en la que se presentó el primer episodio depresivo en el curso del TBP	Edad en la que se presentó el primer episodio depresivo de acuerdo con la Historia Clínica, Nota de Interconsulta o de Hospitalización	Expediente clínico
<b>Tiempo desde primer episodio (años)</b>	Escalar	Tiempo transcurrido desde el primer episodio hasta entrevista actual	Tiempo transcurrido desde el primer episodio hasta entrevista actual	Expediente clínico
<b>Número episodios</b>	Escalar	Número total de episodios afectivos	Número de episodios afectivos reportado en el expediente	Expediente clínico
<b>Número de hospitalizaciones</b>	Escalar	Número de hospitalizaciones debidos al TBP	Número de hospitalizaciones totales en el expediente	Expediente clínico
<b>Variable independiente</b>				

Presencia del alelo de riesgo del gen BDNF	Nominal	Presencia del alelo A de riesgo Val66Met	Presencia (1) o ausencia (0) del alelo Val66Met	Toma de muestra de sangre y aplicación de sondas genéticas
--	---------	--	---	--

## PROCEDIMIENTOS

Una vez que sean identificados aquellos pacientes candidatos para ingresar a la investigación, los médicos adscritos de l servicio de T rastornos A fectivos de l Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente” llamarán al médico residente de segundo año para explicar las bases del proyecto de investigación al paciente, quien explicará los procedimientos que se llevarán a cabo y explicará y dará a firmar el consentimiento informado. De cumplir con los criterios de inclusión y exclusión se procederá a i nvitar a l pac iente y s u familiar r esponsable a participar de l a investigación.

Se l es explicará al p aciente y a s u familiar r esponsable en forma detallada e l protocolo de i nvestigación, l a o peratividad del m ismo, s us b eneficios y r iesgos, además d e c orroborar c on u n *checklist* preliminar l os c riterios de i nclusión y exclusión.

Tras h aber c umplido c on t odos l os pas os de l ectura, explicación y f irma del documento de consentimiento informado se tomará una muestra de sangre para



poder determinar la presencia de la variable alélica Val66Met. Finalmente se hará la aplicación de los instrumentos de medición.

Una vez que se concluya la valoración del protocolo de investigación, los pacientes continuarán su atención psiquiátrica y farmacológica con el médico que se le asignado por su médico tratante.

### **Procedimientos de laboratorio**

*Determinación genética de la presencia del alelo Val66Met del gen BDNF.* La manera en la cual lo lograremos es a través de la extracción de ADN de las muestras de sangre recolectadas por el personal médico, y posteriormente llevar a cabo reacción en Cadena de la Polimerasa o PCR en tiempo real.

### **Análisis Estadístico**

El análisis se hará por medio de Test de Chi cuadrada. Y de la prueba no paramétrica U de Mann Whitney.

## **IMPLICACIONES ÉTICAS**

El estudio se realizará de acuerdo a los principios generales estipulados en la declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008). A todos los sujetos y familiares se les solicitará consentimiento informado, mismo en el que se brinda la explicación del estudio, ante dos testigos y el médico responsable. El no participar en el proyecto no excluye al paciente de recibir la atención médica necesaria y si se retira del mismo, no afectará esa decisión su tratamiento en la Institución. Los datos generados en la investigación serán utilizados únicamente con fines científicos.

(Diario Oficial de la Federación 1983) y no se les dará otro uso, salvo autorización escrita y expresa de los pacientes y de los comités antes mencionados, guardando la absoluta confidencialidad de los pacientes que accedan a participar. Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I.

### **CONFIDENCIALIDAD.-**

Antes del ingreso al protocolo de investigación el paciente habrá leído y discutido con el investigador clínico el documento de consentimiento informado. Este documento a su vez deberá ser firmado, haciéndoseles entrega de una copia del documento, 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. El material genético de aquellos pacientes que por cualquier motivo sean excluidos del protocolo será destruido. Los pacientes pueden retirarse en cualquier momento del transcurso de la investigación sin que esto cause un perjuicio en su atención médica psiquiátrica.

### **CONSIDERACIONES FINANCIERAS.-**

#### **RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.**

Los materiales utilizados serán materiales de papelería y de informática, localizados y aportados por el Instituto. El personal que participará será el médico residente titular del presente estudio y los tutores teórico y metodológico.

El financiamiento para las sondas de genética será proporcionado por el CONACYT, a través del financiamiento del proyecto de FOSSIS "Identificación de marcadores genéticos y de neuroimagen en la respuesta y tolerabilidad a los estabilizadores del ánimo y antidepresivos en pacientes con trastornos afectivos con perspectiva de género" a cargo de la Dra. Beatriz Camarena.

### Cronograma de actividades

Actividad	R2-2	R3-1	R3-2	R4-1	R4-2
Presentación del anteproyecto al Comité de Tesis					
Solicitud de Autorización al Comité de Ética					
Realización de correcciones					
Recolección de los pacientes					
Aplicación de los instrumentos de evaluación					
Análisis de resultados					
Redacción del texto de Tesis					
Revisión por tutores y correcciones					
Entrega final a la UNAM y Comité de Tesis					

- R2-2 = Segundo semestre R2;
- R3-1 = Primer semestre R3;
- R3-2 = Segundo semestre R3;
- R4-1 = Primer semestre R4;
- R4-2 = Segundo semestre R4.

Se trabajó con 52 pacientes mexicanos del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, quienes tenían al menos 10 años de seguimiento institucional. Del total de participantes, 44 cuentan con diagnóstico de TBP I y 8 con diagnóstico de TBP II. Previo a las evaluaciones se les realizaron a todos los participantes los instrumentos de pesquisa psiquiátrica HAM-D y YMRS para corroborar que se encontraran en eutimia durante las entrevistas y a la hora de responder los instrumentos de calidad de vida y funcionalidad. Para la evaluación de funcionalidad se llevó a cabo el cuestionario COBRA y para la evaluación de calidad de vida se administró el cuestionario QoLBD en su versión en español. Estos datos se complementaron con el estudio FAST.

## PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz en la Ciudad de México. Durante la primera parte del estudio, se llevó a cabo el reclutamiento de pacientes con diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I y tipo II con 10 años de seguimiento institucional. Estos pacientes fueron abordados el día de su consulta en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz y se les invitó a participar en el estudio, durante este primer abordaje se les dio información a los pacientes sobre los objetivos del estudio, los procedimientos a realizar, se les otorgó el consentimiento informado y se les dio el tiempo necesario para leerlo y aclarar sus dudas respecto a éste. Si el paciente deseaba participar, cumplía con criterios de inclusión y no tenía criterios de exclusión, se recolectaba su firma. Como parte del estudio, y que fue explicada con

claridad en el consentimiento informado, se recolectaron variables clínicas socio-demográficas. Algunas durante la primera entrevista, y otras se recolectaron a partir del expediente clínico. Estas variables fueron las siguientes: edad, sexo, estado civil, escolaridad, nivel socio-económico, edad de inicio del Trastorno Bipolar, años de evolución, polaridad inicial, inicio temprano o tardío, diagnóstico, antecedentes heredofamiliares psiquiátricos, total de episodios de manía/hipomanía, depresión y mixtos, polaridad predominante, antecedente de síntomas psicóticos, antecedentes de intentos suicidas, antecedentes de hospitalizaciones por episodios afectivos, comorbilidades médicas y psiquiátricas; variables clínicas y demográficas que fueron registradas en una hoja de datos clínico-demográficos.

Durante la valoración inicial se aplicaron las escalas de clinimetría, HAM-D (Hamilton de depresión), Inventario de Beck para depresión y la Escala de Young para manía para descartar que los pacientes se encontraban cursando un episodio afectivo. Se aceptó como remisión un puntaje final en la HAM-D de 7 o menos para los episodios depresivos y un puntaje final de < 6 en la escala de Young, para los episodios de manía. Posteriormente, una vez determinado que los pacientes se encontraban en eutimia, se aplicaron las escalas COBRA y QoL-BD para evaluar funcionalidad y calidad de vida. Durante la entrevista inicial se tomó una muestra de sangre para extracción de ADN y determinación alélica del gen BDNF por PCR en tiempo real. Los datos sociodemográficos y clínicos obtenidos del expediente y de las entrevistas, así como los resultados de los instrumentos HAM-D, Inventario de Beck para depresión, COBRA y QoLBD se ingresaron en el programa SPSS 2.0. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de frecuencias para describir las variables sociodemográficas y clínicas, así como de las variables dependientes e

independientes. Posteriormente se realizó un análisis de correlación de cada una de las variables dependientes (Años de evolución, Edad de inicio, Inicio temprano o tardío, Polaridad de inicio, Antecedentes heredofamiliares psiquiátricos [Depresión, TBP y esquizofrenia], Total de episodios afectivos [manía/hipomanía, depresión y mixtos], Polaridad predominante, Síntomas psicóticos en alguno de los episodios afectivos, Antecedente de intentos suicidas, antecedente de hospitalizaciones, Comorbilidades médicas y Comorbilidades psiquiátricas) con cada una de las variables independientes (QoL-BD, COBRA, Presencia de alelo de riesgo).

## RESULTADOS

### DESCRIPCIÓN DE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.-

De los 52 pacientes reclutados al estudio y evaluados, el 30.8% (16/52) son hombres y 69.2% (36/52) mujeres. De estos pacientes, el total de la muestra el 84.6% (44/52) de los pacientes tienen diagnóstico de TBP I, mientras que el 15.4% (8/52) tienen diagnóstico de TBP II.

Respecto al nivel socioeconómico, el nivel socioeconómico medio fue 2, representado en una escala del 0 al 6, siendo el 0 el nivel socioeconómico más bajo. Tomando en cuenta otros factores que impactan sobre el nivel socioeconómico, El 51.9% de los pacientes (27/52) cuentan con un trabajo remunerado, el 23.1% (12/52) con un trabajo no remunerado (estudiante, ama de casa, ayudante de negocio familiar), el 7.7% (4/52) son jubilados y el 15.4% (8/55) no trabajan ni son remunerados.

La media de edad fue de 50 años, con una edad mínima de 28 años y una edad máxima de 69 años. Respecto a la escolaridad, la media fue de 12.79 años de estudio, la mínima de 3 y la máxima de 19 años de estudio.

		Frecuencia	Porcentaje
Edad			
Género		Hombres: 16 de 52 Mujeres: 36 de 52	
Nivel socioeconómico	1	10	20.4
	2	20	40.8
	3	15	30.6
	4	3	6.1
Ocupación		Trabajo remunerado: 51.9% Trabajo no remunerado: 23.1% Jubilado, remunerado: 7.7% Sin trabajo: 15.4%	Trabajo remunerado: 27 Trabajo no remunerado: 12 Jubilado, remunerado: 4 Sin trabajo: 8

	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
EDAD	50.08	10.98
ESCOLARIDAD	12.79	3.8

	ALELO DE RIESGO PRESENTE	ALELO DE RIESGO AUSENTE
GÉNERO (PORCENTAJE)	MUJERES 64.3 HOMBRES 35.7	MUJERES: 81.3% HOMBRES: 18.8%
EDAD (PROMEDIO, DESVIACIÓN ESTÁNDAR)	MEDIA: 54.85 DESVIACIÓN ESTÁNDAR: 10.73	MEDIA: 49.15 DESVIACIÓN ESTÁNDAR.- 10.46
ESCOLARIDAD (PROMEDIO, DESVIACIÓN ESTÁNDAR)	MEDIA 13.75 DESVIACIÓN ESTÁNDAR: 2.701	MEDIA: 12.4 DESVIACIÓN ESTÁNDAR.- 3.78
OCUPACIÓN (PORCENTAJE)	TRABAJO REMUNERADO: 50% TRABAJO NO REMUNERADO: 21.4% JUBILADO, REMUNERADO: 7.1% SIN TRABAJO: 14.3%	TRABAJO REMUNERADO.- 46.9% TRABAJO NO REMUNERADO.- 25% JUBILADO, REMUNERADO.- 9.4% SIN TRABAJO: 18.8%
NIVEL SOCIOECONÓMICO	NIVEL 1.- 23.1% NIVEL 2.- 46.3% NIVEL 3.- 23.1% NIVEL 4.- 7.7%	NIVEL 1.- 17.2% NIVEL 2.- 41.4% NIVEL 3.- 34.5% NIVEL 4.- 6.9%

## VARIABLES DEPENDIENTES.-

### Percepción de la cognición

Cincuenta pacientes completaron la escala COBRA. La puntuación mínima fue de 1, la máxima de 42, con una media de  $13.29 \pm 10.1$ . Tomando como punto de corte 10 para definir anormalidad en esta escala, el 57.7% (30/50) sujetos perciben un deterioro en su cognición.

### Percepción de la calidad de vida

Cincuenta y un pacientes completaron la escala QoL.BD. La puntuación mínima fue de 61, la máxima de 201, con una media de  $143.6 \pm 31.7$ .

### Correlación entre COBRA y QoL.BD

La percepción de la cognición y la percepción de la calidad de vida se encontraron correlacionadas de forma estadísticamente significativa ( $Rho=-0.486$ ,  $p<0.01$ ).



## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS.- DESCRIPCIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS.-

Los hallazgos con respecto a variables clínicas de interés se resumen en la tabla siguiente:

Variable	Media	Mínimo	Máximo
Número de Episodios	7.26 ± 4.91	1	27
Número de hospitalizaciones	1.06	0	9
Años de evolución	25.24 ± 10.8	12	58
Edad de Inicio	25.6 ± 9.87	5	46

## VARIABLES INDEPENDIENTES.-

De 45 pacientes estudiados, 1 era homocigoto AA, 14 heterocigotos AG y 32 homocigotos GG.

De tal forma que el 30% presentaban el alelo de riesgo A.

## CORRELACIONES.-

Realizamos estudios de correlación entre las variables clínicas de interés y el puntaje obtenido en las escalas. Cuando la distribución de los datos fue normal utilizamos una correlación de Pearson (caso de la escala QoL.BD) y cuando la distribución no fue normal (caso de COBRA), utilizamos una Rho de Spearman. La normalidad de la distribución de los datos fue verificada por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Edad de inicio vs COBRA:  $Rho = -0.146$ ,  $p > 0.05$ , no significativa.

Edad de Inicio vs QoLBD:  $r = 0.238$ ,  $p = 0.05$ , **significativo**.

Número de episodios vs COBRA:  $r=0.034$ ,  $p>0.05$ , no significativo.

Número de episodios vs QOLBD:  $r=-0.035$ ,  $p>0.05$ , no significativo.

Número de hospitalizaciones vs COBRA:  $Rho=0.076$ ,  $p>0.05$ , no significativo.

Número de hospitalizaciones vs QOLBD:  $r=0.099$ ,  $p>0.05$ , no significativo

Años de evolución vs COBRA:  $Rho=0.073$ ,  $p>0.05$ , no significativo.

Años de evolución vs QOLBD:  $r=0.174$ ,  $p>0.05$ , no significativo.

#### **ALELO DE RIESGO Y SU ASOCIACIÓN CON LA PERCEPCIÓN DE COGNICIÓN Y CALIDAD DE VIDA.**

No existió una asociación entre la presencia del alelo de riesgo y presentar una pobre percepción de la cognición ( $X^2=1.46$ ,  $p>0.05$ ). Esto representado por el puntaje en la escala COBRA.

Así mismo, se realizó una comparación de medias de los puntajes obtenidos en las escalas QoL.Bd y COBRA entre los grupos (presencia/ausencia del alelo A de riesgo) por medio de la prueba U de Mann Whitney, sin encontrar diferencias significativas en ninguna de las dos escalas ( $p>0.05$ )

#### **DISCUSIÓN**

- VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICOS

La distribución entre grupos fue similar, en el estudio tomamos en cuenta al grupo control (grupo sin alelo de riesgo) y el grupo de casos (grupo con alelo de riesgo). La distribución de las variables sociodemográficas, es decir edad, género, nivel socioeconómico y ocupación; es comparable en los dos grupos, no se encontró una correlación importante entre las variables sociodemográficas y los grupos, lo cual quiere decir que éstas no tienen una implicación directa en la génesis del trastorno. Como se ha reportado en la literatura, el trastorno bipolar es una condición mayormente biológica (Hibar, 2017), esto se ve expresado por la alta correlación entre familiares que existe y justifica que se hagan estudios genéticos (Rybakowski 2013).

- Percepción de la calidad de vida y percepción de la cognición

La mayoría de los pacientes percibió una pobre calidad de vida. En el estudio ésta es representada por la escala QOL-BD y es una escala autoaplicable. La media en el estudio de Morgado y colaboradores en el año 2015 por parte de la Universidad de Chile en la población clínica fue de 196.5 con una desviación estándar de 22.9 puntos (Morgado et al. 2015). En el caso de nuestro estudio, la media de la población fue de 143.6 y una mediana de 140, con una desviación estándar de 31.7. Lo cual es comparable con el puntaje obtenido en el estudio de Morgado en el grupo control que fue de 145.3 con una desviación estándar de 33 puntos. Esto nos ayuda a inferir que la percepción de la calidad de vida que tienen los pacientes con trastorno bipolar es similar en nuestra población con otras poblaciones en las cuales ha sido validada y utilizada la escala QOL.BD como medición de calidad de vida. En cuanto a la escala de COBRA, el estudio de Rosa y colaboradores obtuvo una media de 16.69 con una desviación estándar de 10 (Rosa et al. 2013). La mayoría

presentaba una percepción de una cognición alterada. Este porcentaje está en relación al encontrado en la literatura internacional. Sin embargo hay que considerar que esta es una escala de percepción de la cognición en pacientes que padecen Trastorno bipolar, motivo por el cual una escala autoaplicable nos da precisamente eso, la percepción de la cognición. No una medida confiable de la cognición de un paciente con trastorno bipolar.

#### CORRELACIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS.-

Las variables clínicas que tomamos en cuenta fueron el número de hospitalizaciones, número de episodios, edad de inicio y años de evolución. Al llevar a cabo estas correlaciones, encontramos que hay una correlación no significativa pero que está presente entre el número de años de evolución y la calidad de vida, lo que habla de que a un mayor número de años de evolución de la enfermedad hay una disminución en la calidad de vida. Este resultado no fue significativo pero al ver que existe esta correlación, este sería un resultado que se podría observar con un mayor tamaño de la muestra y ya está reportado en la literatura que a mayor número de años de vida habrá un peor pronóstico (Kapczinski et al. 2014).

Al investigar la relación de entre la edad de inicio y los años de evolución del trastorno con la percepción de la cognición y de la calidad de vida. Sí encontramos una correlación indirecta. Esto lo vemos descrito en la literatura internacional donde se ha visto que entre menor sea la edad de inicio de un trastorno bipolar, vamos a encontrar una mayor reducción en el grosor cortical del giro orbitofrontal, a su vez ésta reducción del volumen cortical se ha visto que afecta al desempeño en las pruebas cognitivas. (Viola, 2013). Haciendo referencia a la correlación de los años

de evolución del trastorno con las pruebas, en la literatura internacional no se encontraron estudios previos a este respecto, pero sí se ha reportado una correlación positiva indirecta del impacto que tienen los años de evolución de padecer una enfermedad crónica con la calidad de vida (Reinke, 2013).

Solamente 1 paciente fue homocigoto para el alelo A de riesgo, lo cual es una limitante importante para el análisis previsto y a su vez refleja que hay una muy baja prevalencia de este gen en la población general. En la literatura la prevalencia de este gen es mayor a la que nosotros encontramos y de hecho se investiga como factor de riesgo para padecer de trastorno bipolar. El hecho de que se encuentre tan poco representado en nuestra población, nos hace pensar que sean otros los factores de riesgo que están afectando a esta población, entre estos otros factores de riesgo, otros factores de riesgo genéticos que puedan diferir en estas poblaciones, lo cual justifica que se hagan estudios tanto a este respecto como estudios genéticos para poder entender el papel que este alelo del gen juega en la génesis del trastorno. Una parte de la población fue heterocigoto para el alelo de riesgo.

En este estudio no logramos encontrar una asociación entre la presencia del alelo A de riesgo y la percepción de la calidad de vida y cognición por análisis de Chi<sup>2</sup> ni por diferencia de medias, sin embargo consideramos importante obtener un mayor número de muestra para el estudio de esta variable.

- Fortalezas de este estudio

Los pacientes reclutados para este estudio fueron pacientes con larga evolución del trastorno, y con un seguimiento institucional de por lo menos 10 años de evolución. El contar con un periodo de seguimiento tan largo nos ayuda porque nos asegura una estabilidad diagnóstica. Para que los resultados fueran comparables, se completaron las escalas de Hamilton y manía de Young al momento de la aplicación de las escalas, esto para asegurar que los pacientes se encontraran en eutimia al momento de la evaluación.

- Limitaciones de este estudio

La N con la que contamos es pequeña, de los 100 pacientes proyectados para ser evaluados en este estudio, se cuenta con únicamente 53, lo cual reduce la capacidad de alcanzar resultados significativos. Otras limitaciones es que evaluamos solamente percepción de la cognición. Es por esto que para estudios posteriores sugerimos utilizar pruebas neuropsicológicas, en las cuales incluso se conoce que estos pacientes presentan un menor desempeño en los dominios de búsqueda, inhibición y fluidez (Sparding, 2015) y comparar la información obtenida mediante el cuestionario a familiares.

En lo referente a la percepción de la propia cognición y de calidad de vida la mayoría de los pacientes que se autoevaluaron con pobre cognición se evaluaron también con una pobre calidad de vida. Esto está en relación a que existe una congruencia entre las funciones cognitivas y la calidad de vida que se hizo manifiesta en esta relación ( $Rho = -0.486$ ,  $p < 0.01$ ). Sin embargo, no existió una relación significativa entre estas medidas y las variables clínicas lo cual puede dar lugar a diversas interpretaciones: una de ellas es el que se hayan incluido los valores dimensionales de las escalas y no los resultados categóricos donde se podría evaluar de manera

positiva y negativa el fenómeno; la otra es que no existe un grupo control, es decir aquel sin trastorno, con el que se pudiera incrementar la heterogeneidad de los resultados y este modo de evidenciar diferencias significativas. También es probable que la muestra sea demasiado pequeña como para permitir que aparezcan las significancias. La tendencia de estas interpretaciones es acorde a que existen evidencias de que el trastorno bipolar impactará negativamente en la cognición y la calidad de vida conforme el padecimiento se hace crónico.

Otra posible interpretación es que la cronicidad del trastorno no tenga tanta influencia en la cognición y la calidad de vida a largo plazo si se logra una buena respuesta al tratamiento, para lo cual será necesario hacer un subanálisis tomando en cuenta el tratamiento recibido y la respuesta al mismo a lo largo de la evolución.

## Bibliografía

- Aliño, J.J.L.-I., 2008. *A.P.A. (American Psychiatric Association), DSM-IV-TR. Breviario ©2002 Últ. Reimpr. 2005*, Elsevier España.
- Colom, F. et al., 2002. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Medicina Clínica*, 119(10), pp.366–371. Available at: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-version-espanola-una-escala-evaluacion-13037376> [Accessed September 15, 2015].
- Deinhardt, K. & Chao, M. V, 2014. Neurotrophic Factors. *Handbook of experimental pharmacology*, 220, pp.103–19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24668471>.
- Goetz, I. et al., 2007. Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar disorders*, 9(1-2), pp.45–52.
- Grande, I. et al., 2014. Staging bipolar disorder: Clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(6), pp.437–444.
- Grande, I. et al., 2014. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta*

- psychiatrica Scandinavica*, 129(6), pp.437–44.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, pp.56–62. Available at : <http://www.psychiatry-in-practice.com/psychiatryinpractice/ContentHtmlView.aspx?contentId=72&tabindex=900><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC495331/pdf/jnnpsyc00273-0060.pdf>.
- Kapczinski, F. et al., 2014. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 130(5), pp.354–63.
- Kessing, L.V. et al., 2013. Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 202, pp.212–9.
- Merikangas, K.R. et al., 2011. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*, 68(3), pp.241–51.
- Michalak, E.E. et al., 2006. Bipolar disorder and quality of life : A patient-centered perspective. , pp.25–37.
- Morgado, C. et al., 2015. [Assessment of a version adapted and translated into Spanish of the Quality of Life Bipolar Disorder Questionnaire]. *Revista médica de Chile*, 143(2), pp.213–22.
- Nassan, M. et al., 2015. A association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism with early-onset bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17(6), pp.645–652.
- Parker, G. et al., 2012. Costs of the principal mood disorders: A study of comparative direct and indirect costs incurred by those with bipolar I, bipolar II and unipolar disorders. *Journal of affective disorders*.
- Polyakova, M. et al., 2015. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 174, pp.432–40. Available at: <http://www.jad-journal.com/article/S016503271400754X/fulltext> [Accessed December 19, 2015].
- Rabie, M. et al., 2014. Serum level of brain derived neurotrophic factor (BDNF) among patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 162, pp.67–72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24767008>.
- Ramos-Brieva J A, C. A., 1988. A New validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J.Psychiatr Res*, 22, pp.21–28.
- Robinson, L.J. et al., 2006a. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 93( 1-3), pp.105–15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677713> [Accessed March 1, 2013].
- Robinson, L.J. et al., 2006b. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 93( 1-3), pp.105–15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677713> [Accessed March 1, 2013].
- Rosa, A.R. et al., 2010. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 13(8), pp.984–988.
- Rosa, A.R. et al., 2013. Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). *Journal of Affective Disorders*, 150(1), pp.29–36.
- Rybakowski, J.K., 2013. Genetic influences on response to mood stabilizers in bipolar disorder: current status of knowledge. *CNS drugs*, 27(3), pp.165–73. Available at : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3602611&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed October 9, 2014].
- Schneider, M.R. et al., 2012. Neuroprogression in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 14(4), pp.356–374.
- Sylvia, L.G. et al., 2014. The effect of personalized guideline-concordant treatment on quality of life and functional impairment in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 169, pp.144–8.

## ANEXOS – Instrumentos utilizados

### ESCALAS DE HAMILTON.-



**BASE DE DATOS TRASTORNO BIPOLAR**

**Escala de Hamilton para la Depresión**

(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

Borrar HamYoung

**DATOS DE LLENADO**

FOLIO		anotar número (000 al 999)	Folio de evaluación (número de hijo del formato de captura)
EXPEDIENTE		anotar número	Expediente del paciente
PACIENTE		iniciales	Iniciales del paciente
FECHA DE NACIMIENTO		dd/mm/aa	Fecha de Nacimiento
GENERO	x=se desconoce	1=masculino 2=femenino	Género
FECHA DE EVALUACIÓN		dd/mm/aa	Fecha de evaluación
FECHA DE LLENADO		dd/mm/aa	Fecha de llenado
EVALUADOR		Iniciales	Quién realizó la evaluación del paciente
LLENÓ		Iniciales	Responsable del llenado del formato
VACIÓ		Iniciales	Responsable del vaciado de datos a la base

**Instrucciones: Elegir una opción para cada ítem**

H1	Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	<input type="checkbox"/>	0. Ausente
		<input type="checkbox"/>	1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado
		<input type="checkbox"/>	2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente
		<input type="checkbox"/>	3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto
		<input type="checkbox"/>	4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
H2	Sensación de culpabilidad	<input type="checkbox"/>	0. Ausente
		<input type="checkbox"/>	1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente
		<input type="checkbox"/>	2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones
		<input type="checkbox"/>	3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad
		<input type="checkbox"/>	4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras

H3	Suicidio		0. Ausente
			1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida
			2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse
			3. Ideas de suicidio o amenazas
			4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
H4	Insomnio precoz		0. Ausente
			1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora
			2. Dificultades para dormirse cada noche
H5	Insomnio medio		0. Ausente
			1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche
			2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
H6	Insomnio tardío		0. Ausente
			1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse
			2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
H7	Trabajo y actividades		0. Ausente
			1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones
			2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación
			3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad
			4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad

H8	Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)		0. Palabra y pensamiento normales
			1. Ligeramente retrasado en el diálogo
			2. Evidente retraso en el diálogo
			3. Diálogo difícil
			4. Torpeza absoluta
H9	Agitación		0. Ninguna
			1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc.
			2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
H10	Ansiedad psíquica		0. No hay dificultad
			1. Tensión subjetiva e irritabilidad
			2. Preocupación por pequeñas cosas
			3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla
			4. Terrores expresados sin preguntarle
H11	Ansiedad somática		0. Ausente
			1. Ligera
			2. Moderada
			3. Grave
			4. Incapacitante Signos fisiológicos concomitantes de ansiedad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones</li> <li>• Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias</li> <li>• Respiratorios: hiperventilación, suspiros</li> <li>• Frecuencia urinaria</li> <li>• Sudoración</li> </ul>

H12	Síntomas somáticos gastrointestinales		0. Ninguno
			1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen
			2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales
H13	Síntomas somáticos generales		0. Ninguno
			1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad
			2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2
H14	Síntomas genitales		0. Ausente
			1. Débil
			2. Grave
			3. Incapacitante Síntomas como: • Pérdida de la libido • Trastornos menstruales
H15	Hipocondría		0. No la hay
			1. Preocupado de sí mismo (corporalmente)
			2. Preocupado por su salud
			3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc
			4. Ideas delirantes hipocondríacas
H16	Pérdida de peso (completar A o B)	A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)	
			0. No hay pérdida de peso
			1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual
			2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)

		<b>B. Según peso evaluado por el psiquiatra (evaluaciones siguientes)</b>	
			0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana
			1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana
H17	Insight (conciencia de enfermedad)		2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)
			0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo
			1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc.
			2. Niega que esté enfermo

PUNTAJE TOTAL 0

ESCALA DE YOUNG

**BASE DE DATOS TRASTORNO BIPOLAR**  
**Escala de Young para la Evaluación de la Manía**  
**(Young Mania Rating Scale, YMRS)**

**DATOS DE LLENADO**

FOLIO		anotar número (000 al 999)	Folio de evaluación (número de hijo del formato de captura)
EXPEDIENTE		anotar número	Expediente del paciente
PACIENTE		iniciales	Iniciales del paciente
FECHA DE NACIMIENTO		dd/mm/aa	Fecha de Nacimiento
GENERO	x=se desconoce	1=masculino 2=femenino	Género
FECHA DE EVALUACIÓN		dd/mm/aa	Fecha de evaluación
FECHA DE LLENADO		dd/mm/aa	Fecha de llenado
EVALUADOR		Iniciales	Quién realizó la evaluación del paciente
LLENÓ		Iniciales	Responsable del llenado del formato
VACIÓ		Iniciales	Responsable del vaciado de datos a la base

**Instrucciones: Elegir una opción para cada ítem**

Y1	Euforia	<input type="checkbox"/>	0. Ausente
		<input type="checkbox"/>	1. Posible o moderada, sólo cuando se le pregunta.
		<input type="checkbox"/>	2. Clara aunque subjetiva y apropiada al contenido: optimista, seguro de sí mismo/a, alegre.
		<input type="checkbox"/>	3. Elevada e inapropiada.
		<input type="checkbox"/>	4. Claramente eufórico/a, risa inadecuada, canta durante la entrevista, etc.
Y2	Hiperactividad	<input type="checkbox"/>	0. Ausente
		<input type="checkbox"/>	1. Subjetivamente aumentada
		<input type="checkbox"/>	2. Vigoroso/a, hipergestual
		<input type="checkbox"/>	3. Energía excesiva, hiperactividad fluctuante, inquietud (puede ser calmado/a)
<input type="checkbox"/>	4. Agitación o hiperactividad constante (no puede ser calmado/a)		
Y3	Impulso sexual	<input type="checkbox"/>	0. Normal, no aumentado
		<input type="checkbox"/>	1. Posible o moderadamente aumentado
		<input type="checkbox"/>	2. Claro aumento al preguntar

			3. Referido como elevado de forma espontánea, contenido sexual del discurso, preocupación por temas sexuales
			4. Actos o incitaciones sexuales evidentes (hacia pacientes, personal o entrevistador)
Y4	Sueño		0. No reducido
			1. Disminución en menos de 1 hora
			2. Disminución en más de 1 hora
			3. Refiere disminución de la necesidad de dormir
			4. Niega necesidad de dormir
Y5	Irritabilidad		0. Ausente
			2. Subjetivamente aumentada
			4. Irritabilidad fluctuante durante la entrevista, episodios recientes de rabia o enfado
			6. Predominantemente irritable durante la entrevista, brusco y cortante
			8. Hostil, no colaborador/a, entrevista imposible
Y6	Expresión verbal		0. No aumentada
			2. Sensación de locuacidad
			4. Aumentada de forma fluctuante, verborrea ocasional
			6. Claramente aumentada en ritmo y cantidad, difícil de interrumpir, intrusiva
			8. Verborrea ininterrumpible y continua
Y7	Trastorno del curso del pensamiento y lenguaje		0. Ausentes
			1. Circunstancialidad, distraibilidad moderada, aceleración del pensamiento
			2. Distraibilidad clara, descarrilamiento, taquipsiquia
			3. Fuga de ideas, tangencialidad, discurso difícil de seguir, rimas, ecolalia
			4. Incoherencia, ininteligibilidad, comunicación imposible
Y8	Trastorno del contenido del pensamiento		0. Ausentes
			2. Planes discutibles, nuevos intereses
			4. Proyectos especiales, misticismo

			6. Ideas grandiosas o paranoides, ideas de referencia
			8. Delirios, alucinaciones
Y9	Agresividad		0. Ausente, colaborador/a
			2. Sarcástico/a, enfático/a, lacónico/a
			4. Querulante, pone en guardia
			6. Amenaza al entrevistador, habla a gritos, entrevista difícil
			8. Claramente agresivo/a, destructivo/a, entrevista imposible
Y10	Apariencia		0. Higiene e indumentaria apropiada
			1. Ligeramente descuidada
			2. Mal arreglado/a, moderadamente despeinado/a, indumentaria sobrecargada
			3. Despeinado/a, semidesnudo/a, maquillaje llamativo
			4. Completamente desaseado/a, adornado/a, indumentaria extravagante
Y11	Conciencia de enfermedad		0. Presente, admite la enfermedad, acepta tratamiento
			1. Según él/ella, posiblemente enfermo/a
			2. Admite cambio de conducta, pero niega enfermedad
			3. Admite posible cambio de conducta, niega enfermedad
			4. Niega cualquier cambio de conducta

ESCALA DE CALIDAD DE VIDA QOL.BD.-



**BASE DE DATOS TRASTORNO BIPOLAR**  
**Cuestionario de Calidad de Vida (QoL BD-CL)**

**Borrar QoL-BD**

**DATOS DE LLENADO**

FOLIO		anotar número (000 al 999)	Folio de evaluación (número de hijo del formato de captura)
EXPEDIENTE		anotar número	Expediente del paciente
PACIENTE		Iniciales	Iniciales del paciente
FECHA DE NACIMIENTO		dd/mm/aa	Fecha de Nacimiento
GENERO	x=se desconoce	1=masculino 2=femenino	Género
FECHA DE EVALUACIÓN		dd/mm/aa	Fecha de evaluación <span style="background-color: #cccccc;">Si no ha sido evaluado, poner 01/01</span>
FECHA DE LLENADO		dd/mm/aa	Fecha de llenado
EVALUADOR		Iniciales	Quién realizó la evaluación del paciente
LLENÓ		Iniciales	Responsable del llenado del formato
VACIÓ		Iniciales	Responsable del vaciado de datos a la base

Las siguientes frases corresponden a una serie de experiencias, comportamientos y sentimientos relacionados con la calidad de vida. Por favor, califique las afirmaciones indicando su grado de acuerdo o desacuerdo con cada una de ellas. No se tome mucho tiempo en cada ítem, ya que son sus primeras impresiones las que nos interesan. Marque el número que mejor describa su experiencia durante los ÚLTIMOS 7 DÍAS.

Durante los últimos 7 días, yo...		0= Muy en desacuerdo	1= En desacuerdo	2= Ni de acuerdo ni en desacuerdo	3= De acuerdo	4= Muy de acuerdo
L1	Me siento con energía	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L2	Hago la cantidad de ejercicio que necesito	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L3	Me siento bien físicamente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L4	Me siento satisfecho con mi vida sexual	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L5	Me despierto sintiéndome reanimado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L6	Tengo problemas para levantarme por las mañanas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L7	Duermo lo suficiente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante los últimos 7 días, yo...		0= Muy en desacuerdo	1= En desacuerdo	2= Ni de acuerdo ni en desacuerdo	3= De acuerdo	4= Muy de acuerdo
L8	Mantengo mis horarios de sueño	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L9	Me siento feliz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L10	Disfruto de las cosas igual que siempre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L11	Me siento capaz de enfrentar situaciones difíciles	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L12	Me siento emocionalmente estable	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L13	Mis pensamientos son claros	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L14	Tengo buena concentración	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L15	Tengo dificultades con mi memoria	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L16	Hago planes fácilmente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L17	Disfruto de mis actividades de entretenimiento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L18	Me intereso en mis actividades de entretenimiento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L19	Me divierto en mis actividades de entretenimiento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L20	Expreso mi creatividad	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante los últimos 7 días, yo...		0= Muy en desacuerdo	1= En desacuerdo	2= Ni de acuerdo ni en desacuerdo	3= De acuerdo	4= Muy de acuerdo
L21	Disfruto al convivir con otras personas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L22	Me interesan mis relaciones sociales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L23	Tengo amistades significativas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L24	Puedo compartir mis sentimientos o problemas con un/a amigo/a	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L25	Estoy satisfecho con mi vida espiritual	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L26	Hablo de mi vida espiritual tal como deseo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L27	Practico mi vida espiritual tal como deseo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L28	Mantengo una rutina con respecto a mi vida espiritual	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L29	Tengo dinero suficiente para mis necesidades básicas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L30	Tengo dinero suficiente para cosas extra	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L31	Me siento seguro con mi situación financiera actual	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L32	Tengo problemas con mis deudas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L33	Puedo hacer las actividades diarias del hogar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L34	Me organizo para hacer las actividades del hogar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L35	Mantengo mi casa ordenada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L36	Mantengo mi casa limpia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L37	Me siento respetado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L38	Me siento aceptado por otros	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L39	Me siento tan valioso como los demás	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L40	Me siento capaz de enfrentar mi diagnóstico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L41	Me siento libre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L42	Me siento seguro en mi hogar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L43	Puedo transportarme libremente de un lugar a otro (ej: conduciendo o usando transporte público)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L44	Siento que los demás me permiten ser independiente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante los últimos 7 días, yo...		0= Muy en desacuerdo	1= En desacuerdo	2= Ni de acuerdo ni en desacuerdo	3= De acuerdo	4= Muy de acuerdo
L45	Estoy seguro/a de mí mismo/a	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L46	Me valoro a mí mismo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L47	Tongo una idea clara de lo que quiero y lo que NO quiero	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L48	Tengo control sobre mi vida	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Está usted actualmente trabajando de manera remunerada y/o voluntaria?  
 Si  No

**Si su respuesta es SI, responda las siguientes 4 preguntas:**

Durante los últimos 7 días, yo...		0= Muy en desacuerdo	1= En desacuerdo	2= Ni de acuerdo ni en desacuerdo	3= De acuerdo	4= Muy de acuerdo
L49	Me siento seguro con mis habilidades en el trabajo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L50	Cumplo con las actividades del trabajo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L51	Estoy satisfecho con la calidad de mi trabajo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L52	Soy confiable en el trabajo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Está usted actualmente estudiando? Si  No

**Si su respuesta es SI, responda las siguientes 4 preguntas:**

Durante los últimos 7 días, yo...		0= Muy en desacuerdo	1= En desacuerdo	2= Ni de acuerdo ni en desacuerdo	3= De acuerdo	4= Muy de acuerdo
L53	Disfruto de mis estudios	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L54	Me siento seguro de poder terminar mis estudios	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L55	Mi rendimiento en los estudios es el acostumbrado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L56	Me organizo en mis actividades escolares de manera adecuada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ESCALA DE PERCEPCIÓN DE LA COGNICIÓN (COBRA).-

**BASE DE DATOS TRASTORNO BIPOLAR**

**Borrar COBRA**

**COBRA**

**Rating Scale on Subjective Cognitive Deficits in Bipolar Disorder**

**DATOS DE LLENADO**

FOLIO		anotar número (000 al 999)	Folio de evaluación (número de hijo del formato de captura)		
EXPEDIENTE		anotar número	Expediente del paciente		
PACIENTE		iniciales	Iniciales del paciente		
FECHA DE NACIMIENTO		dd/mm/aa	Fecha de Nacimiento		
GENERO	X=SE DES(	1=masculino 2=femenino	Género		
FECHA DE EVALUACIÓN		dd/mm/aa	Fecha de evaluación	Si no ha sido evaluado, poner 01/01/01	
FECHA DE LLENADO		dd/mm/aa	Fecha de llenado		
EVALUADOR		Iniciales	Quién realizó la evaluación del paciente		
LLENÓ		Iniciales	Responsable del llenado del formato		
VACIÓ		Iniciales	Responsable del vaciado de datos a la base		
VARIABLE		0=NUNCA	1=A VECES	2= FRECUENTEMENTE	3=SIEMPRE
C-1	¿Le cuesta recordar los nombres de las personas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C-2	¿Tiene dificultades para encontrar objetos de uso habitual (llaves, gafas, reloj)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C-3	¿Tiene problemas para recordar situaciones que han sido importantes para usted?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C-4	¿Es difícil para usted situar en el tiempo dichos acontecimientos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C-5	¿Le cuesta concentrarse en la lectura de un libro, diario,....?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C-6	¿Le resulta difícil recordar lo que ha leído o le han dicho recientemente?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C-7	¿Tiene la sensación de que no acaba lo que comienza?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C-8	¿Va más lento para hacer el trabajo del día a día?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C-9	¿Se ha desorientado alguna vez en la calle?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C-10	¿Cuando le recuerdan alguna conversación o comentario, ¿tiene la impresión que es la primera vez que escucha esa información?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C-11	¿Le cuesta en ocasiones encontrar las palabras para expresar sus ideas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C-12	¿Se distrae fácilmente?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C-13	¿Le resulta complicado hacer cálculos mentales sencillos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C-14	¿Tiene la impresión de perder el hilo de la conversación?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C-15	¿Ha observado si le resulta difícil aprender información nueva?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
C-16	¿Le cuesta mantener su atención en alguna tarea durante mucho rato?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

