



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA  
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ



PROYECTO DE TESIS PARA LA ESPECIALIDAD DE PSIQUIATRÍA

ELABORADO POR:

Dra. Abril Verónica Mora Tessan

IMPACTO DE LA CALIDAD DEL SUEÑO SOBRE LA  
PERCEPCIÓN SUBJETIVA DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS  
EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR EN EUTIMA

Tutor Teórico

Dr. Hiram Ortega Ortiz

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'H. Ortega Ortiz'.

Tutor Metodológico

Dra. María Yoldi Negrete

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. Yoldi Negrete'.

Ciudad de México

Junio 2019



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.

## Contenido

MARCO TEORICO .....	4
Epidemiología.....	4
Desempeño cognitivo en TBP .....	4
El desempeño cognitivo está afectado incluso en eutimia.....	4
Evaluación de la cognición en TBP .....	5
Sueño en TBP .....	7
Impacto de las alteraciones en la calidad del sueño en el desempeño cognitivo .....	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	11
JUSTIFICACIÓN.....	11
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	12
Objetivo principal.....	12
Objetivos secundarios .....	12
METODOLOGÍA .....	13
Población y muestra .....	13
Criterios de inclusión para la muestra .....	13
Criterios de exclusión.....	13
Criterios de eliminación.....	14
Cálculo de tamaño de muestra.....	14
Variables e instrumento de medición .....	14
Evaluaciones y procedimientos del estudio .....	16
Instrumentos de medición - Validez y confiabilidad.....	17
Escala para determinar eutimia .....	17
Escala de déficit cognitivos subjetivos en trastorno bipolar (COBRA) .....	18
Cuestionario de Pittsburgh y BRIAN .....	18
Análisis Estadístico .....	19
ASPECTOS ÉTICOS, FINANCIEROS Y DE BIOSEGURIDAD .....	20
DIAGRAMA DE FLUJO.....	20
RESULTADOS.....	20

Datos sociodemográficos .....	20
Datos clínicos .....	21
Escalas de cognición, sueño y ritmos biológicos .....	23
Correlación entre variables sociodemográficas y clínicas y percepción de fallas cognitivas ..	26
Influencia de la calidad de sueño y biorritmos sobre la percepción de fallas cognitivas .....	27
DISCUSIÓN .....	33
Limitaciones .....	36
Fortalezas .....	36
CONCLUSIONES .....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	37

# IMPACTO DE LA CALIDAD DEL SUEÑO SOBRE LA PERCEPCIÓN DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR EN EUTIMIA

## MARCO TEORICO

### Epidemiología

El trastorno bipolar (TBP) es una enfermedad psiquiátrica altamente incapacitante para quienes la padecen inclusive encontrándose en eutimia. La prevalencia a lo largo de la vida del TBPI se estima aproximadamente en un 1%. Si se utilizan criterios más inclusivos para considerar a todo el espectro del TBP, esta prevalencia aumenta hasta un 2.4%, con un 0.6% para TBPI, 0.4% para TBP II y 1.4% para TBP sub-umbral. En el caso de México se estima un 1.9% de prevalencia a lo largo de la vida en poblaciones de 18 a 65 años y un 2.5% en poblaciones de 12 a 17 años. Por lo general, el 90% de los pacientes con TBP cursan con alguna comorbilidad psiquiátrica, siendo las más frecuentes aquellas que pertenecen al conjunto de patologías relacionadas con la ansiedad. Se trata también de una enfermedad con una alta heredabilidad (85 al 89%, dependiendo de la metodología empleada) (Merikangas & Paksarian, 2015).

### Desempeño cognitivo en TBP

El trastorno bipolar genera déficits cognitivos y en las funciones ejecutivas de quienes los padecen, mermando su calidad de vida. Aproximadamente de un 40 a un 60% de los pacientes con TBP tienen alguna clase de alteración cognitiva sobre todo en el área de **memoria verbal, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento y atención sostenida**. Algunos autores inclusive proponen que el TBP conlleva un mecanismo de neurodegeneración progresiva, sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha no han dado el suficiente seguimiento a estos pacientes para que se pueda determinar con certeza este componente de neuroprogresión (Depp, Dev, & Eyler, 2016).

### El desempeño cognitivo está afectado incluso en eutimia

En un estudio realizado en 2004 en Barcelona se buscó encontrar diferencias en el desempeño neurocognitivo de varios pacientes con TBP según la etapa clínica en la que se hallaban. Se encontró que los pacientes bipolares, **independientemente de que estuvieran en manía, depresión o eutimia** tuvieron peor desempeño que el grupo control (sujetos sanos) en las

pruebas que medían memoria verbal y funciones ejecutivas independientemente de su etapa clínica (Martinez-Aran et al., 2004).

Las deficiencias en las funciones cognitivas pueden deberse a múltiples causas entre las cuales destacan el daño provocado por el aumento de citocinas proinflamatorias durante los episodios afectivos, la presencia de comorbilidades médicas como la obesidad, uso concurrente de sustancias y **alteraciones en el sueño** (Depp et al., 2016).

En 2015, un estudio realizado por Volkert y colaboradores con 70 sujetos con TBP en eutimia y 70 controles sanos, se encontró que los pacientes con TBP tienen un rendimiento reducido significativo en comparación con los controles en la fluidez verbal, test de Stroop, el test de Tower of London, y en el California Verbal Learning Test. ( $p < 0.05$ ). De igual modo se encontró que dentro del grupo de los bipolares 58.6% de ellos mostraban deficiencias neurocognitivas significativas (punto de corte -1.5 desviaciones estándar). A su vez, se encontró que el **bajo rendimiento cognitivo** en este subgrupo de pacientes se asociaba de manera significativa ( $p < 0.05$ ) con **alteraciones persistentes del sueño**, síntomas depresivos subsindromáticos y uso de medicación antipsicótica (Volkert et al., 2015).

En un estudio realizado en Taiwan donde se aplicaron pruebas de **función ejecutiva, atención, memoria, comprensión verbal y organización perceptual**, se encontró que los controles sanos tuvieron mejor desempeño en todos estos dominios y a su vez se encontró que la comprensión verbal, la organización perceptual, la función ejecutiva y la atención eran similares en los pacientes bipolares y en los esquizofrénicos. Únicamente se obtuvo mejor desempeño en el dominio de **memoria** por parte de los pacientes con TBP que aquellos con esquizofrenia con una  $p < 0.001$  (P.-Y. Lin, Wang, Chen, & Yen, 2017).

### **Evaluación de la cognición en TBP**

En el año 2012, la International Society for Bipolar Disorders realizó un estudio donde se evaluaron los déficits neurocognitivos más prevalentes en trastorno bipolar y las herramientas disponibles para evaluar estos dominios de la manera más adecuada.

PRUEBAS RECOMENDADAS PARA EVALUAR DOMINIOS COGNITIVOS SEGÚN EL CONSENSO DE EXPERTOS DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE TBP			
DOMINIO COGNITIVO	PRUEBAS UTILIZADAS PARA LA EVALUACIÓN	NUMERO DE META-ANÁLISIS QUE INCLUYERON EL DOMINIO	TAMAÑO DEL EFECTO REPORTADO
Atención	WAIS III- dígitos en orden directo	3	0.58-0.83
Memoria de trabajo verbal	WAIS III- dígitos en orden inverso y sucesión de letras y números	4	0.54-1.02
Inhibición	Test de Stroop	4	0.63-0.76
Aprendizaje y memoria verbal	Test de aprendizaje verbal de Hopkins	4	0.73-0.82
Memoria visual	Figura compleja de Rey	2	0.59-0.62
Velocidad de procesamiento	WAIS III- dígito- símbolo	4	0.59- 0.84
	Trail-making test A	4	0.52-0.71

(Lezak, 2012)

En 2017, la International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force publicó un artículo donde recomendaban evaluar a los pacientes bipolares en remisión total o parcial cuando fuera posible. También recalcan la importancia de medir la cognición desde una perspectiva subjetiva para el paciente con instrumentos como COBRA Y SCIP. El hecho de realizar la evaluación desde el punto de vista subjetivo de los pacientes permite al clínico identificar sus necesidades y planear adecuadamente las intervenciones encaminadas a mejorar la funcionalidad y el pronóstico. (Miskowiak et al., 2018)

Las deficiencias cognitivas subjetivas se correlacionan de manera débil pero significativa con las deficiencias cognitivas evaluadas de manera objetiva, sin embargo, el estar consciente de dichos déficits, puede predisponer a los pacientes a un inicio más temprano de la enfermedad y

a un mayor número de episodios. Esto a su vez se correlaciona con una pobre funcionalidad y a una calidad de vida disminuida (Tatay-Manteiga et al., 2019).

En muchas ocasiones, las deficiencias cognitivas subjetivas se han correlacionado con la presencia de síntomas depresivos subsindromáticos y un mayor número de episodios totales. De igual modo, las deficiencias percibidas de manera subjetiva tienen menos conciencia de su respuesta al tratamiento y por ende pueden tener una menor adherencia al mismo (Toyoshima et al., 2019). Un estudio realizado en China encontró que el mejor predictor de la cognición subjetiva en pacientes bipolares en eutimia eran los síntomas depresivos ( $\beta = 0.532$ ;  $p < 0.001$ ), y de elevación residuales ( $\beta = -0.180$ ;  $p=0.014$ ) (X. Lin et al., 2019).

En 2019, un estudio de Martínez Camarillo et al describió que, por cada punto obtenido en el COBRA, los pacientes bipolares disminuían en 1.2 veces la motivación al trabajo. Por lo que se recalca la importancia de la valoración de las percepciones de la cognición de manera subjetiva (Martínez-Camarillo, Yoldi-Negrete, Fresán-Orellana, Ortega-Ortiz, & Becerra-Palars, 2019).

### Sueño en TBP

En el ser humano un regulador importante son los llamados zeitgebers (traducido del alemán como temporizadores), que se encargan de alinear los tiempos internos con las señales externas. El principal temporizador en los mamíferos es la luz y la ausencia de ésta, los cuales actúan a nivel del núcleo supraquiasmático para la secreción de cortisol y melatonina. Existen numerosas investigaciones que han propuesto que los pacientes con TBP secretan menores niveles de melatonina que los sujetos sanos. De igual modo, se ha sugerido que los pacientes bipolares tienen una mayor sensibilidad a la luz que otras personas. Un estudio realizado en la India ha encontrado que las personas con diagnóstico de TBP experimentan más alteraciones del ritmo biológico en comparación con sujetos sanos (puntuación BRIAN total de  $34.25 \pm 9.36$  vs  $28.2 \pm 6.53$ ) ( $p = 0.002$ ) inclusive al encontrarse en eutimia. También hubo una correlación positiva casi significativa entre la puntuación total del BRIAN y el puntaje del cuestionario de calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI) en sujetos bipolares (Iyer & Palaniappan, 2017).

Por lo general, se ha encontrado también que estos pacientes tienen una latencia de sueño incrementada, menor porcentaje de sueño de ondas lentas y mayor sensibilidad a alteraciones en el ritmo circadiano que las personas que no padecen TBP. Inclusive en eutimia, los pacientes bipolares suelen tener menor cantidad y calidad del sueño. Se estima que la



prevalencia de los trastornos de sueño en los pacientes bipolares puede ir del 10% hasta el 80%, dependiendo de las definiciones y de las metodologías empleadas (Steinan et al., 2016).

La calidad de sueño es un parámetro que se mide objetivamente por medio de la polisomnografía y comprende la duración del sueño, la eficiencia, la fragmentación y la arquitectura. Por otra parte, la calidad de sueño se puede medir de manera subjetiva por el Cuestionario de Calidad de Sueño de Pittsburgh (PSQI, por sus siglas en inglés) cuyos parámetros contemplan la percepción de la calidad de sueño, la latencia, la duración, la eficiencia, la perturbación, el uso de medicación hipnótica y la disfunción diurna (Grandner & Kripke, 2006).

En los pacientes con TBP, la puntuación del PSQI, está alterada hasta en el 56% de los casos. El historial de intentos de suicidio, la estacionalidad, la comorbilidad con ansiedad, el uso de antidepresivos y la administración previa de terapia electroconvulsiva han demostrado tener relación con la pobre calidad de sueño en las personas con TBP ( $p < 0.05$ ). Siendo la estacionalidad uno de los más importantes con odds ratio de 3.91 (Keskin, Tamam, & Ozpoyraz, 2018).

#### **Impacto de las alteraciones en la calidad del sueño en el desempeño cognitivo**

Hay estudios que demuestran que inclusive en sujetos sanos, la privación de sueño, provoca un descenso en el funcionamiento de las corteza prefrontal, parietal y cíngula anterior, las cuales son fundamentales para las funciones ejecutivas (Tomasi et al., 2009).

Si bien existen varios estudios sobre la asociación entre las alteraciones en la calidad del sueño y las funciones cognitivas en sujetos sanos, este campo de investigación ha sido poco explorado en sujetos con TBP. Sin embargo, los hallazgos derivados de estos estudios han sido consistentes, evidenciando un impacto significativo sobre la memoria de trabajo.

ESTUDIOS SOBRE IMPACTO DEL AL CALIDAD DE SUEÑO EN LAS FUNCIONES COGNITIVAS DE PACIENTES CON TBP						
ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO	ESCALA PARA MEDIR CALIDAD DE SUEÑO	DOMINIO COGNITIVO ESTUDIADO	PRINCIPALES RESULTADOS	DEFICIENCIAS DEL ESTUDIO	
(Boland et al., 2015)	24 adultos con diagnóstico de TBP I ó II en eutimia vs 24 controles sanos	Cuestionario de calidad de sueño Pittsburgh (PSQI)	Inhibición, planeación, aprendizaje verbal, memoria de trabajo	Existe correlación entre la subescala de disfunción diurna del PSQI y la <b>memoria de trabajo</b> (p=0.03). La subescala de eficiencia del sueño del mismo instrumento y las fallas en funciones ejecutivas frontales en pacientes con TBP se asocian significativamente con discapacidad laboral (p=0.04)	Tamaño de muestra pequeño. No se tomó en cuenta la posible interferencia de otras comorbilidades psiquiátricas en el desempeño cognitivo.	
(Kanady, Soehner, Klein, & Harvey, 2017)	47 pacientes con TBP I en eutimia y trastornos del sueño vs 19 pacientes con TBPI en eutimia, sin trastornos del sueño	Cuestionario de calidad de sueño Pittsburgh (PSQI)  Diario de sueño	Memoria de trabajo, aprendizaje verbal,	Se encontró que una mayor variabilidad en el tiempo total de sueño se correlaciona con un <b>aprendizaje verbal menor</b> (p = 0.002) y peor desempeño de <b>la memoria de trabajo</b> (p = 0.004). Posterior a una intervención psicoeducativa, una reducción en el tiempo total en vigilia mejoró la memoria	No hubo ajuste para el uso de medicamentos psicotrónicos.	

				de trabajo ( $p = 0.05$ ) y con un mejor rendimiento de la memoria de trabajo y un mejor rendimiento de aprendizaje verbal.	
(Russo et al., 2015)	117 pacientes con TBP I, II o no especificado, en eutimia	Cuestionario de calidad de sueño Pittsburgh (PSQI)	Velocidad de procesamiento visual, atención, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento, cognición social	El rendimiento en las <b>medidas cognitivas sociales</b> se asoció negativamente con la subescala de disfunción diurna del PSQI ( $r = -.330$ , $p < 0.001$ ). La cognición social fue predicha directamente por PSQI (peso de regresión = $-0.19$ ) y la medición de disfunción del PSQI (peso de regresión = $-0.29$ ). La puntuación total del PSQI tuvo un efecto directo (peso de regresión = $-0.27$ ) en la <b>memoria de trabajo</b> .	No se toma en cuenta el impacto de los síntomas sub-sindromáticos en el desempeño cognitivo

### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En qué medida la calidad de sueño afecta la percepción subjetiva de la cognición en pacientes bipolares en eutimia?

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las alteraciones en los ritmos biológicos de los pacientes con trastorno bipolar y las alteraciones en la calidad del sueño que las acompañan, se traducen frecuentemente en fallas cognitivas objetivas.

Dentro de los antecedentes se han mencionado algunos estudios que han analizado la relación entre la disrupción en la calidad de sueño y el funcionamiento cognitivo de los pacientes con TBP y se ha evidenciado la importancia de medir la cognición de manera subjetiva.

Los pacientes que presentan una percepción subjetiva de deficiencias cognitivas se ven afectados en su calidad de vida en general y esto impacta en su funcionalidad inclusive cuando estas fallas no sean medibles de manera objetiva.

Se conoce que los síntomas afectivos subsindromáticos y la presencia de varios episodios afectivos contribuyen a que los pacientes presenten una cognición subjetiva más baja. Sin embargo, hasta la fecha no se cuenta con estudios que evalúen el impacto de otras variables clínicas sobre la puntuación en las escalas subjetivas de cognición como el COBRA.

## **JUSTIFICACIÓN**

El trastorno bipolar, además de ser un padecimiento psiquiátrico relativamente común, es también una patología incapacitante para una gran parte de quienes la padecen. Gran parte de la disfunción que implica esta enfermedad deriva de deficiencias cognitivas subjetivas y objetivas que se encuentran presentes inclusive en eutimia.

Aunque una gran parte de las fallas cognitivas objetivas pueden atribuirse a varios factores de la enfermedad, la pobre calidad de sueño parece influir de manera importante sobre ellas, como lo ha sido demostrado en los estudios citados en el marco teórico.

Este estudio pretende determinar si además del número de episodios afectivos y la presencia de síntomas afectivos residuales, la medición subjetiva calidad de sueño impacta sobre la cognición subjetiva de la misma manera que lo hace sobre la cognición objetiva con la finalidad de conocer más a fondo cuáles son los factores que influyen en el bienestar integral de las personas con TBP.

El conjunto de los datos obtenidos pudiera servir para desarrollar estrategias psicoeducativas de sueño dirigidas especialmente a la población con TBP para mejorar la percepción subjetiva de la cognición y con ello, su funcionalidad y pronóstico.

## **HIPÓTESIS**

- A mayor alteración en la calidad del sueño evidenciada por el PSQI, habrá una peor cognición percibida de manera subjetiva a través del COBRA en los sujetos con TBP en eutimia.
- Entre más disfunción en los ritmos biológicos en el BRIAN presenten los sujetos con TBP en eutimia tendrán peor calidad de sueño.
- Entre más disfunción en los ritmos biológicos en el BRIAN presenten los sujetos con TBP en eutimia tendrán más déficits cognitivos percibidos en el COBRA
- A mayor número de síntomas afectivos subsindromáticos habrá más déficits cognitivos percibidos de manera subjetiva en el COBRA

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Determinar si existe una correlación entre la calidad de sueño y la cognición percibida de manera subjetiva a través del COBRA en pacientes con trastorno bipolar en eutimia.

### **Objetivos secundarios**

Determinar si las alteraciones en los biorritmos impactan en la calidad de sueño y la percepción subjetiva de la cognición en adultos con TBP en eutimia.

Determinar si la presencia de síntomas afectivos subsindromáticos influyen en la percepción subjetiva de la cognición en adultos con TBP en eutimia.

## **METODOLOGÍA**

Tipo de estudio: Se trata de un estudio observacional, transversal, comparativo.

### **Población y muestra**

#### **Criterios de inclusión para la muestra**

- Pacientes con diagnóstico TBP tipo I de acuerdo al DSM-V, con estabilidad diagnóstica de al menos 2 años en el expediente clínico
- Edad 18 a 60 años
- Pacientes en eutimia desde hace al menos 2 meses, evidenciado por una puntuación del Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) menor a 8 y por una puntuación del Young Mania Rating Scale (YMRS) menor a 6
- Pacientes que estén recibiendo atención en esta institución desde hace al menos 2 años, sin suspender su atención durante 6 meses.
- Pacientes que se encuentren con un tratamiento farmacológico para trastorno bipolar de acuerdo a guías de práctica clínica
- Nacionalidad mexicana por nacimiento en el participante, padres y abuelos por ambas ramas
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmar el consentimiento informado

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con trastorno por consumo de sustancias en consumo activo
- Pacientes con discapacidad intelectual
- Pacientes con enfermedad cerebral orgánica evidenciada por estudios de neuroimagen no atribuible a la evolución del TBP
- Uso documentado de medicamentos de tipo estimulante en los últimos 6 meses
- Hospitalización por episodios afectivos en los últimos 6 meses
- Intentos suicidas en los últimos 6 meses

- Evidencia de episodios afectivos en las notas de evolución en los últimos 2 meses
- Pacientes que rechacen colaborar en el estudio, de acuerdo a lo expuesto en el consentimiento informado.

### Criterios de eliminación

- Pacientes en los cuales, durante la evolución clínica se modifique el diagnóstico de trastorno bipolar I
- Pacientes que decidan suspender su participación en el estudio en cualquier momento del mismo.

### Cálculo de tamaño de muestra

El tamaño de la muestra para una correlación de Pearson se determinó mediante análisis de potencia. El análisis de potencia se realizó en G-POWER utilizando un alfa de 0.05, una potencia de 0.80 y un tamaño de efecto grande ( $\rho = 0.5$ ) para una prueba de dos colas. Sobre la base de los supuestos mencionados anteriormente, se determinó que el tamaño de muestra requerido era de 29 sujetos.

También se realizó otro cálculo, tomando en cuenta, un modelo de regresión de 3 variables predictoras, con una multicolinealidad moderada, un coeficiente de correlación múltiple de 0.4 y un valor de 0.7 de eficacia de precisión se obtuvo una N de 40. (Brooks & Barcikowski, 2012)

Al final, se obtuvo una muestra de 47 pacientes (N=47) con trastorno bipolar tipo I de la consulta externa de la clínica de Trastornos Afectivos.

### Variables e instrumento de medición

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad (años)	Cuantitativa discreta	Edad indicada en la hoja de datos clínico -

		demográficos
<b>Sexo</b>	Cualitativa nominal dicotómica	Sexo definido en la hoja de datos clínico-demográficos
<b>Estado Civil</b>	Cualitativa nominal politómica	Estado civil indicado en la hoja de datos clínicos demográficos
<b>Ocupación</b>	Cualitativa nominal politómica	De acuerdo con entrevista al paciente  1=Trabajo remunerado,  2=Trabajo no remunerado (estudiante, ama de casa, ayuda en negocio familiar),  3= No trabajo es remunerado (jubilado),  4=No trabaja, no es remunerado.
<b>Nivel socioeconómico</b>	Cualitativa ordinal	Nivel SE indicado en la hoja de datos clínico- demográficos
<b>Escolaridad en años</b>	Cuantitativa discreta	Escolaridad indicada en entrevista clínica
<b>Edad de inicio del trastorno</b>	Cuantitativa discreta	Edad del primer episodio afectivo
<b>Número de episodios de depresión</b>	Cuantitativa discreta	Número de episodios reportados en la historia clínica y notas de evolución
<b>Número episodios de manía</b>	Cuantitativa discreta	Número de episodios reportados en la historia clínica y notas de evolución en os sujetos Bipolares
<b>Episodios con síntomas psicóticos</b>	Cualitativa nominal dicotómica	Reporte de síntomas psicóticos en la historia clínica y/o notas de evolución
<b>Numero de hospitalizaciones</b>	Cuantitativa discreta	Reporte de hospitalizaciones en la historia clínica y/o notas de evolución atribuibles a episodios depresivos o maniacos
<b>Intentos suicidas</b>	Cualitativa nominal dicotómica	Reporte de intentos suicidas en la historia clínica y/o notas de evolución



<b>Número de medicamentos en los últimos 6 meses</b>	Cuantitativa discreta	Número de medicamentos indicados en las notas de evolución de los últimos 6 meses
<b>Antecedentes heredofamiliares de trastorno bipolar</b>	Cualitativa nominal dicotómica	AHF de TBP reportados en la Historia Clínica, notas de evolución o en entrevista clínica.
<b>Antecedentes heredofamiliares de otros trastornos psiquiátricos</b>	Cualitativa nominal dicotómica	AHF de otros trastornos psiquiátricos reportados en la Historia Clínica, notas de evolución o en entrevista clínica.
<b>Comorbilidad médica</b>	Cualitativa nominal politómica	Comorbilidad médica reportada en la Historia Clínica, notas de evolución o en entrevista clínica
<b>Comorbilidad psiquiátrica</b>	Cualitativa nominal politómica	Comorbilidad psiquiátrica reportada en la Historia Clínica, notas de evolución.
<b>Tiempo de diagnóstico (años)</b>	Cuantitativa discreta	Tiempo de diagnóstico en años de acuerdo con historia clínica o nota de interconsulta a Clínica de Trastornos Afectivos
<b>Grado alteración en el ritmo biológico</b>	Cuantitativa discreta	Puntuación obtenida del Biological rhythm interview of assesment in neuropsychiatry (BRIAN)
<b>Calidad de sueño</b>	Cuantitativa discreta	Puntuación obtenida del Cuestionario de Pittsburgh sobre calidad de sueño
<b>Percepción de la cognición</b>	Cuantitativa discreta	Puntuación obtenida en la escala de déficits cognitivos subjetivos en el trastorno bipolar (COBRA)

### Evaluaciones y procedimientos del estudio

Se seleccionaron a los pacientes que son atendidos actualmente en el INPRF en el servicio de consulta externa general y clínica de trastornos afectivos de acuerdo a los criterios de inclusión. El día que estos pacientes acudían a su cita de consulta externa, se les invitó a participar en este adendum y a quienes aceptaron, se les aplicó el Cuestionario de Pittsburgh y el BRIAN para medir las variables relacionadas con el sueño y el COBRA para medir la cognición subjetiva. Se evaluó la presencia de síntomas afectivos residuales utilizando las escalas de Young y HAM-D.

Al juntar un tamaño de muestra mayor al requerido según los cálculos, se realizó el análisis estadístico correspondiente.

## Instrumentos de medición - Validez y confiabilidad

### Escalas para determinar eutimia

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

El HAMD 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. Se han hecho variaciones a esta escala, las escalas más utilizadas tienen 21 y 17 ítems. 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 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 elevada, aunque ha mostrado buenos índices psicométricos en subpoblaciones de especiales características y mantiene un buen rendimiento en población geriátrica. Es muy sensible al cambio terapéutico El punto de corte para determinar eutimia es <9 puntos

(Hamilton, 1960)

#### La escala de manía de Young (YMRS)

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 ( $p < 0.001$ ). El punto de corte para determinar eutimia es  $<7$  puntos (Young & Biggs, 1978).

### Escala de déficit cognitivos subjetivos en trastorno bipolar (COBRA)

Se trata de un instrumento de auto-reporte creado en Barcelona por el Programa de Trastorno Bipolar para valorar las fallas cognitivas más frecuentes en pacientes con TBP. Incluye 16 ítems que permiten valorar funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, concentración/atención y seguimiento mental. Los ítems se puntúan del siguiente modo: 0=nunca, 1=a veces, 2=frecuentemente, 3=siempre. La puntuación total se obtiene de la sumatoria de los ítems, a mayor puntaje se reporta mayor disfunción.

Al compararle con el cuestionario Frankfurt para quejas se consideró con propiedades psicométricas adecuadas en pacientes con TBP. Las fallas detectadas por COBRA se correlacionan con otras pruebas neuropsicológicas específicas que valoran memoria de trabajo, funciones ejecutivas y memoria verbal

El punto de corte de 10 en esta escala tiene una sensibilidad del 68.1% y una especificidad de 68.5% para discriminar entre sujetos con TBP y controles (Rosa, Mercadé, & Sánchez-Moreno, 2013).

### Cuestionario de Pittsburgh y BRIAN

El cuestionario de calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI por sus cifras en inglés) es un cuestionario de autoevaluación que evalúa la calidad del sueño y las alteraciones durante un período de 30 días. Consiste en 19 preguntas autoevaluadas agrupadas en siete subcomponentes calificados por igual en una escala de 0 a 3, generando un puntaje final de 0 a 21. Los siete subcomponentes corresponden a dimensiones específicas relacionadas con la calidad del sueño que generalmente se evalúan en la práctica clínica. El obtener puntajes globales de  $PSQI > 5$  puntos se relaciona con una calidad de sueño pobre que identifica una con un 89.6% de sensibilidad y un 86.5% de especificidad. (Rocha, Neves, & Corrêa, 2013)

Por su parte, el BRIAN consta de 18 ítems (y 3 adicionales relacionados al cronotipo) relacionados con la alteración del ritmo circadiano en pacientes psiquiátricos que comprenden 3 áreas importantes: el sueño, ritmos sociales, las actividades y el patrón de alimentación. El

puntaje total va de 1 a 72, donde las puntuaciones más altas sugieren una alteración severa del ritmo circadiano. Los 18 ítems de la escala están divididos en las siguientes áreas: sueño y ritmos sociales, actividades y patrones de alimentación. La consistencia interna de este test es  $\alpha = 0,95$  y la fiabilidad test-retest ICC = 090 además de que está altamente correlacionado con el índice de calidad del sueño de Pittsburgh ( $\rho = 0.77$ ). (L. M. F. Giglio et al., 2009)

### Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software R versión 3.6.0

Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para las variables de interés debido a que muestra una potencia importante aún con un número reducido de observaciones. Para una muestra de 47 individuos, con un alfa de 0.05, se debería obtener un valor crítico de 0.946. Sin embargo, al realizar la prueba sobre los valores obtenidos en el COBRA, se encontró un valor de 0.9396, un sesgo de 0.85 (moderado) y una curtosis de 0.37 (platicurtosis) con lo cual se rechaza una distribución normal de los datos. (SHAPIRO & WILK, 1965)

La descripción de las características demográficas y clínicas de la muestra se realizó con porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar para las variables continuas.

El análisis de varianza permanece robusto para 3 grupos, aun cuando se tienen distribuciones anormales los valores de sesgo y curtosis que varían entre -1 y 1. Esto se aplica incluso cuando los tamaños de muestra son muy pequeños (es decir,  $n = 5$ ) y también cuando las distribuciones de los grupos difieren significativamente. (Blanca, Alarcón, Arnau, Bono, & Bendayan, 2017)

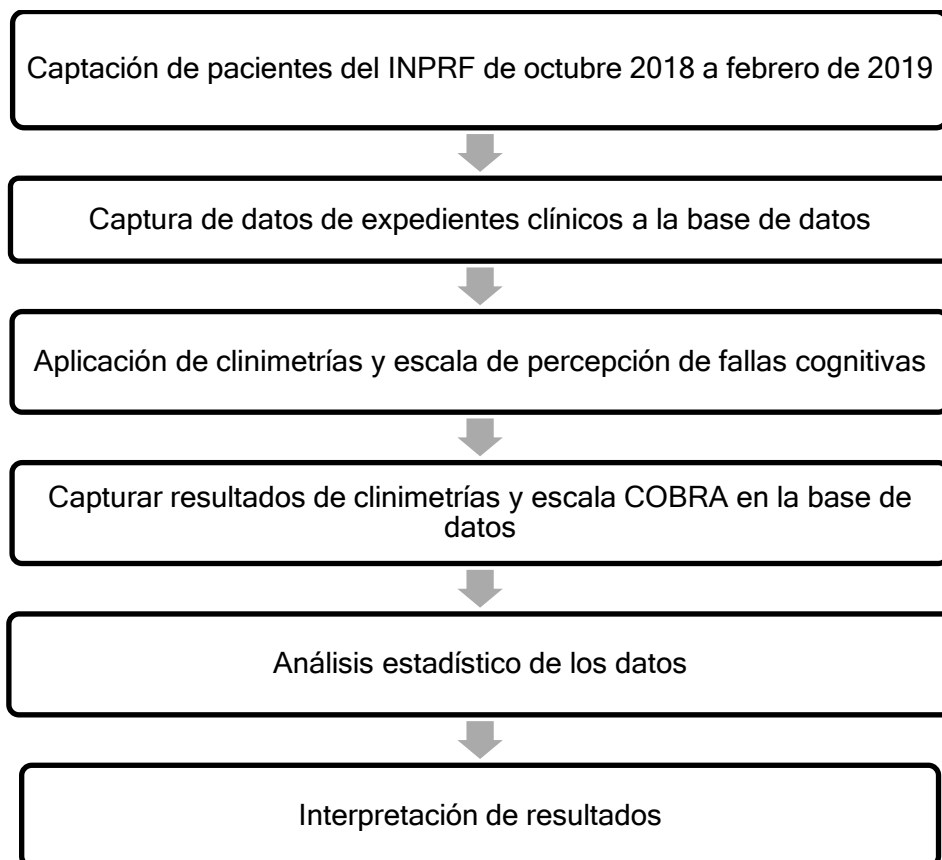
Se hicieron correlaciones de Pearson ( $r$ ) para determinar si existían relaciones significativas entre algunas variables sociodemográficas y clínicas de interés y las deficiencias cognitivas subjetivas.

El análisis multivariado fue realizado por medio de un MANOVA tomando como medida de desenlace la percepción de déficits cognitivos (puntuación total del COBRA) y se incluyeron aquellas variables que hubieran resultado significativas en el análisis de correlación.

## ASPECTOS ÉTICOS, FINANCIEROS Y DE BIOSEGURIDAD

Este proyecto cuenta con aprobación del comité de ética del INPRF, número 261459, con fecha del 14-09-2018, con número de registro de CONBIOÉTICA-09-CEI-010-20170316. es Se trata de un adendum del proyecto “Bipolaridad, Depresión y Depresión Resistente a Tratamiento, un estudio multidisciplinario con perspectiva de género”. El consentimiento informado utilizado fue el aprobado para el proyecto general.

## DIAGRAMA DE FLUJO



## RESULTADOS

### Datos sociodemográficos

El 77% de la muestra comprendida fueron participantes de sexo femenino, mientras que el 23% restante era masculino y la edad media fue de 42.1 años. El 32% de la muestra se encontraba

en una relación de pareja al momento de realizar el estudio y el 68% se encontraban solteros. En cuanto a situación laboral, el 57% afirmó contar con empleo remunerado, 28% realizaba alguna actividad no remunerada (estudiantes, amas de casa, etc.), 11% no tenía ocupación y el 4% eran jubilados. Según los datos recolectados, el 82% de la muestra pertenece a los 3 niveles socioeconómicos más bajos de los 6 disponibles y la escolaridad promedio fue de 14.5 años.

TABLA 1- DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE LA MUESTRA	
SEXO	Femenino-77% Masculino-23%
EDAD	42.1 años ±11.7
ESTADO CIVIL	En una relación-32% Soltero-68%
ESCOLARIDAD	14.5 años ±2.71
OCUPACIÓN	Trabajo remunerado-57% Trabajo no remunerado-28% Sin ocupación-11% Jubilado-4%

### Datos clínicos

Dentro de los antecedentes heredofamiliares de los pacientes, se halló que el **53%** de los pacientes de la muestra contaban con antecedentes **heredofamiliares** de algún trastorno psiquiátrico. La mitad de estos antecedentes correspondían a **trastorno depresivo mayor**, mientras que más de una tercera parte se trataba de trastorno bipolar. El resto de los antecedentes referidos correspondía a trastornos por consumo de sustancias.

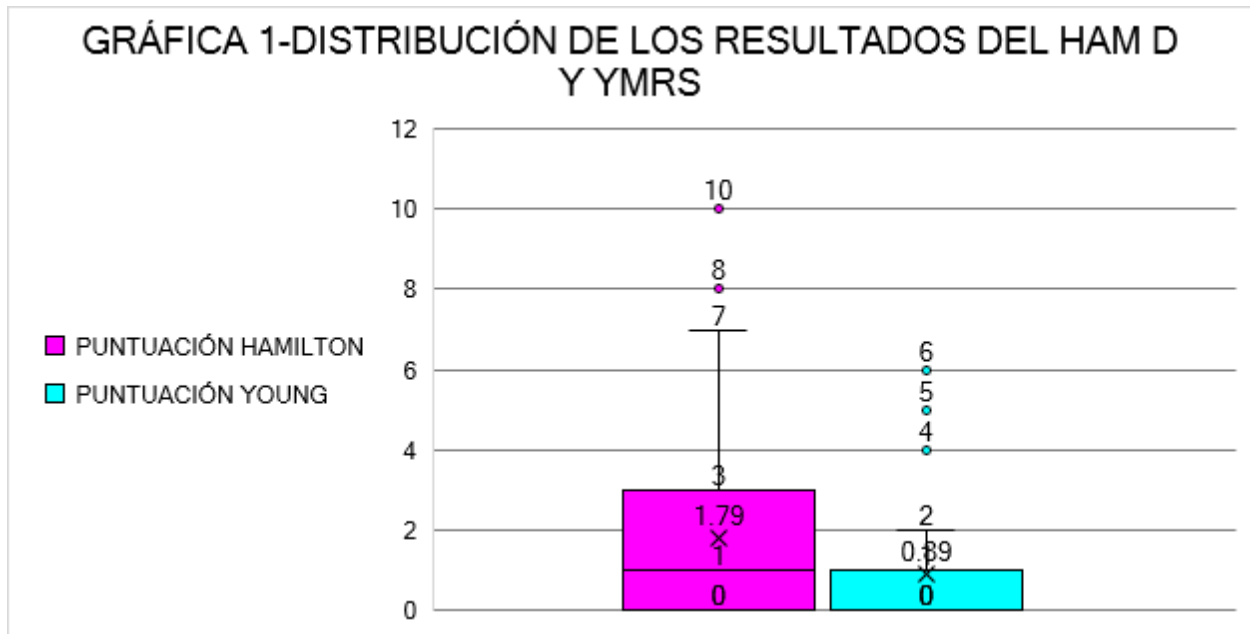
La edad promedio de inicio del TBP fue de **24.6 años** con, con un tiempo de evolución promedio de **14.2 años**. En promedio, los pacientes habían tenido hasta el momento de la recolección de

datos 3 episodios de depresión mayor y 2 de manía. El **63%** había padecido al menos 1 episodio psicótico a lo largo de su enfermedad, el 85% había sido hospitalizado en al menos una ocasión y un 25% de la muestra había referido haber tenido al menos un intento suicida a lo largo de su vida. Los pacientes se encontraban tomando un promedio con 3 medicamentos psiquiátricos en los últimos 6 meses. La media obtenida para la HAM-D fue de 1.78 puntos y la escala de Young se obtuvo una media de 0.89 puntos.

El **63%** de los participantes padecen de alguna condición médica, encontrándose que el 34% de la muestra total padece de alguna forma de distiroidismo, el 14% padece de hipertensión arterial y el porcentaje restante de distintas condiciones como asma, vértigo y diabetes mellitus tipo 2, entre otras. Asimismo, se encontró que el **20%** de la muestra padece de manera concomitante de otro trastorno psiquiátrico, de manera predominante trastornos por consumo de sustancias en remisión y trastornos relacionados a la ansiedad (10% de la muestra total cada uno).

**TABLA 2- DATOS CLÍNICOS DE LA MUESTRA**

<b>EDAD DE INICIO</b>	24.6 años SD±7.5
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>	14.2 años SD±10
<b>ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES</b>	Trastorno depresivo mayor-26.6% Trastorno bipolar-17.7% Trastorno por consumo de sustancias- 8.9%
<b>COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS</b>	Trastornos de ansiedad-10% Trastornos por consumo de sustancias-10%
<b>HAM-D</b>	1.78 SD ±2.17 IC 95% 1.14-2.42
<b>YOUNG</b>	0.89 SD ±1.44 IC 95% 0.48-1.3



### Escalas de cognición, sueño y ritmos biológicos

La puntuación promedio obtenida en el COBRA por los participantes fue de **14.42** puntos, mientras que en un estudio realizado por Yoldi y colaboradores en pacientes mexicanos con TBP I y II se reportó un promedio de 14.8; aquéllos con TBP I obtuvieron un promedio en este instrumento de 14.64 puntos. (Yoldi-Negrete et al., 2018). El 66% de nuestra muestra obtuvo puntuaciones iguales o mayores a 10, que es el punto de corte establecido para distinguir entre sujetos con TBP y sujetos sanos.

La puntuación promedio obtenida en el **PSQI** de manera total, que mide calidad de sueño fue de **7.34** puntos; el 72% de la muestra tuvo una puntuación total mayor a 5, lo cual es indicativo de una pobre calidad de sueño.

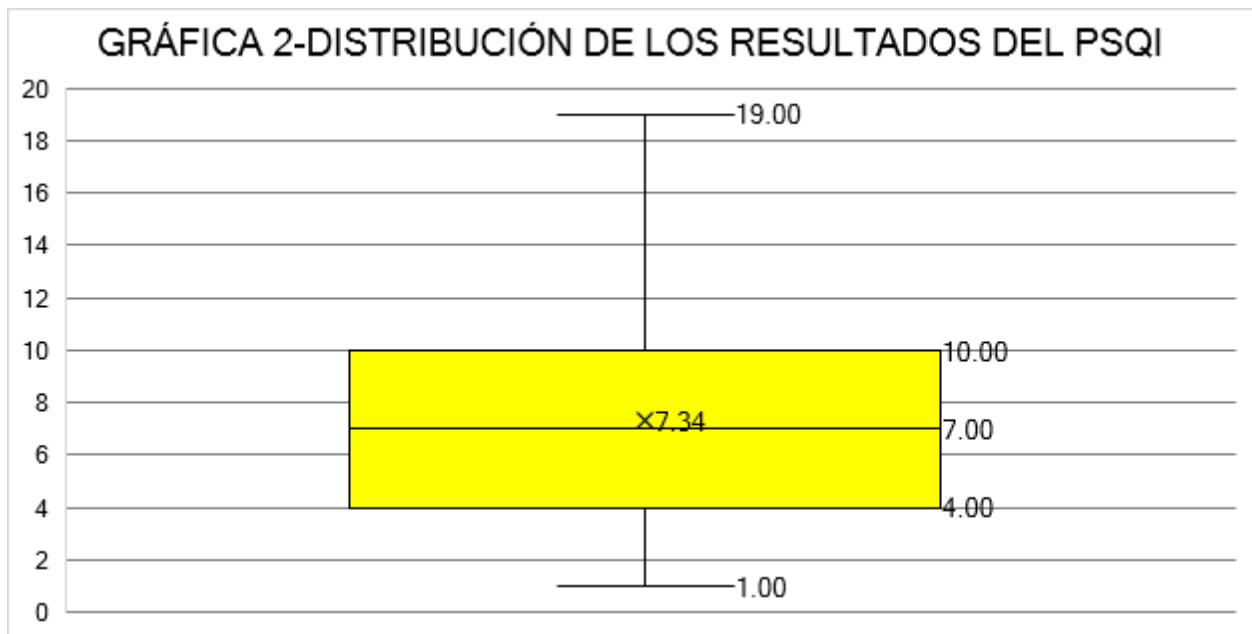
En cuanto al **BRIAN**, la puntuación promedio obtenida fue de **32.93** puntos. Como se ha mencionado previamente, esta escala no cuenta con punto de corte y únicamente se interpreta que, a mayor puntuación, existe mayor alteración.

En otro estudio sobre calidad de sueño y trastorno bipolar se han observado puntuaciones promedio en el **PSQI** 11 puntos en los sujetos con TBP y de 3 en los controles sanos así como puntuaciones promedio en el **BRIAN** de 36 puntos en personas con TBP y de 20 en controles sanos. (L. M. Giglio, Magalhães, Kapczinski, Walz, & Kapczinski, 2010)

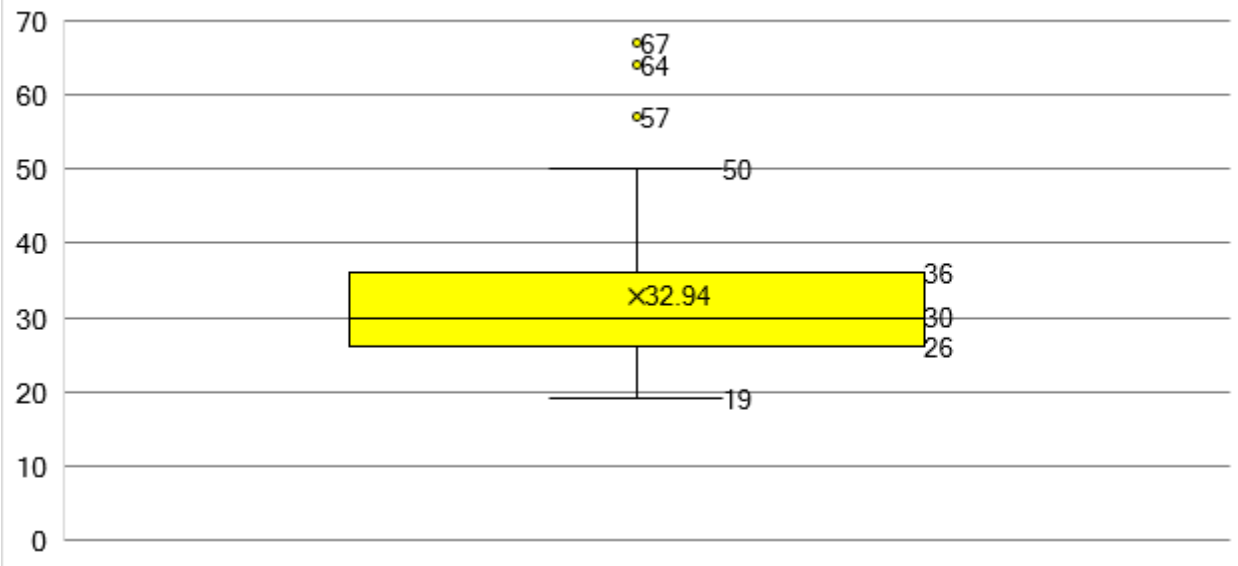


**TABLA 3- RESULTADOS DE LAS ESCALAS DE SUEÑO, BIORRITMOS Y COGNICIÓN SUBJETIVAS APLICADAS**

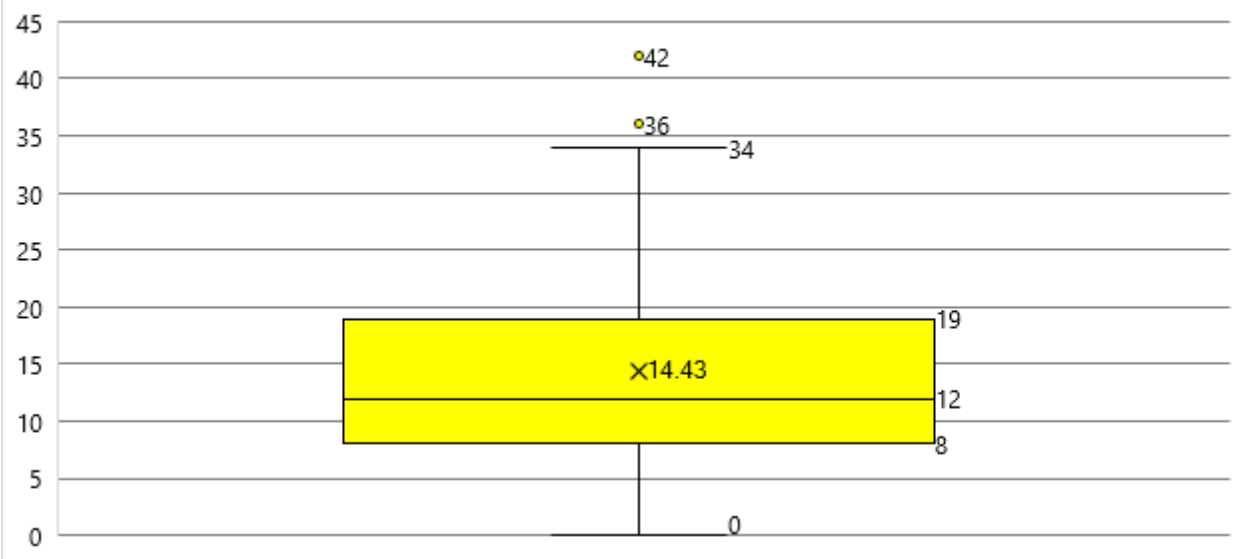
ESCALA	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	IC 95%
PSQI	7.34	±4.24	6.12-8.55
BRIAN	32.93	±11	29.79-36.08
COBRA	14.42	±9.89	11.52-17.33



GRÁFICA 3-DISTRIBUCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL BRIAN



GRÁFICA 4- DISTRIBUCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL COBRA



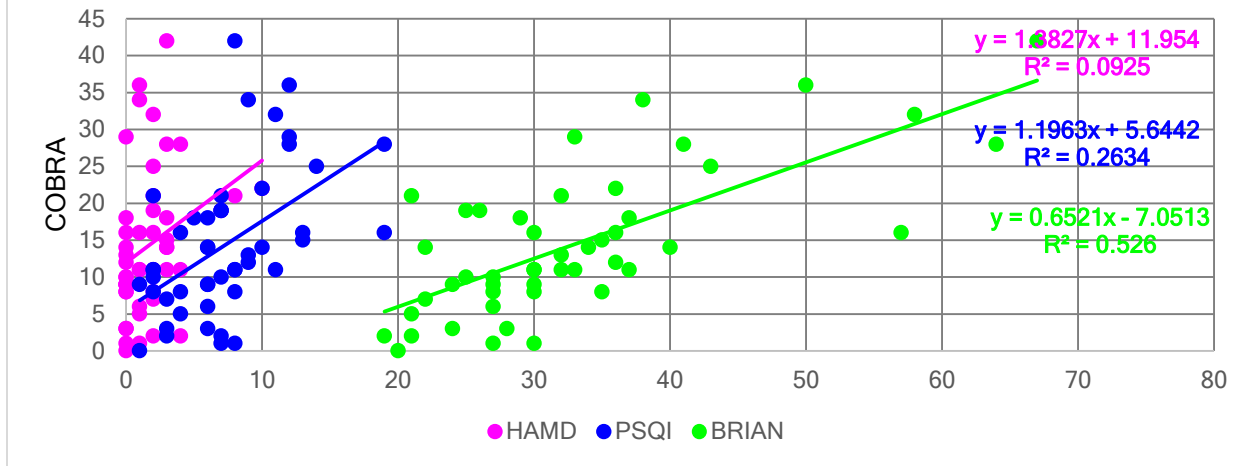
## Correlación entre variables sociodemográficas y clínicas y percepción de fallas cognitivas

A partir de los datos obtenidos se pudieron observar varias correlaciones positivas y significativas entre variables de interés con plausibilidad biológica y/o social y los déficits cognitivos percibidos de manera subjetiva, que se presentan en la siguiente tabla.

TABLA 4- CORRELACIONES SIGNIFICATIVAS ENTRE VARIABLES DE INTERÉS Y LA COGNICIÓN SUBJETIVA		
VARIABLE	r	p- (ajuste de Bonferroni)
BRIAN	0.72	<0.001 (0.007)
PSQI	0.51	0.001 (0.007)
HAM-D	0.30	0.006 (0.007)
EDAD DE INICIO	-0.37	0.01 (0.007)
ESCOLARIDAD	-0.18	0.13 (0.007)
EDAD	0.11	0.23 (0.007)
YMRS	0.02	0.35 (0.007)

Como lo demuestra esta gráfica, únicamente el BRIAN, el PSQI y la escala de depresión de Hamilton se correlacionaron de manera significativa con las puntuaciones del COBRA. Previo a realizar un ajuste de Bonferroni, la edad de inicio también resultaba una variable que se asocia significativamente al COBRA.

GRÁFICA 5- VARIABLES QUE CORRELACIONAN SIGNIFICATIVAMENTE CON EL COBRA



Se descartó también que las medias del COBRA fueran significativamente distintas considerando antecedentes heredofamiliares de TBP ( $t=-0.77$   $p= 0.45$ ), antecedentes heredofamiliares de otros diagnósticos psiquiátricos ( $t=,0.79$   $p= 0.43$ ), antecedentes personales de comorbilidades médicas ( $t=-0.44$   $p= 0.65$ ), o comorbilidades psiquiátricas ( $t=-1.21$   $p= 0.25$ ).

**Influencia de la calidad de sueño y biorritmos sobre la percepción de fallas cognitivas**

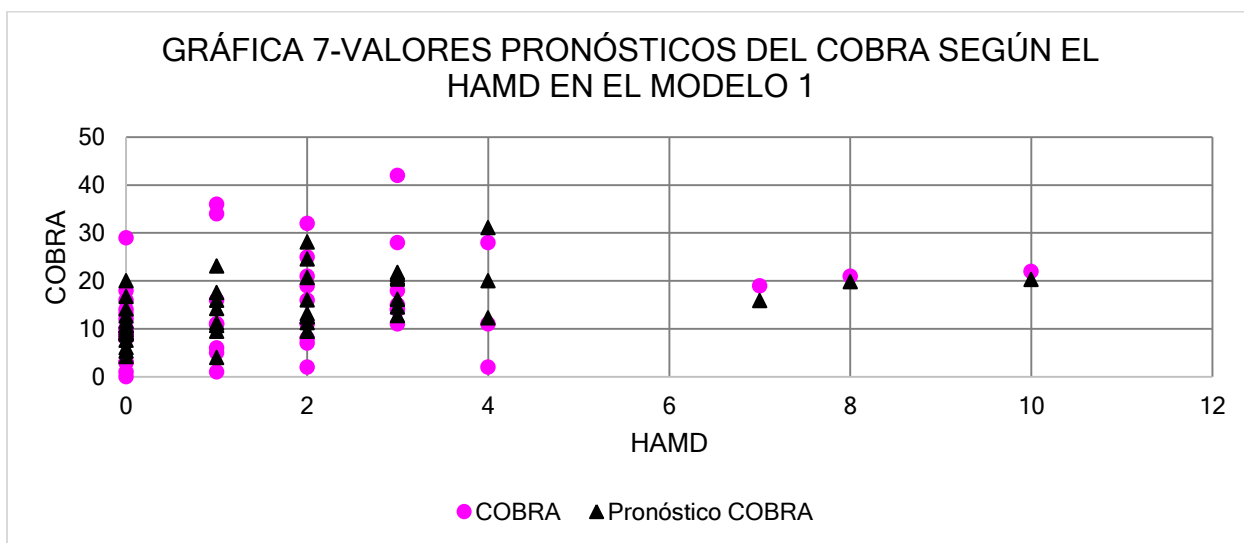
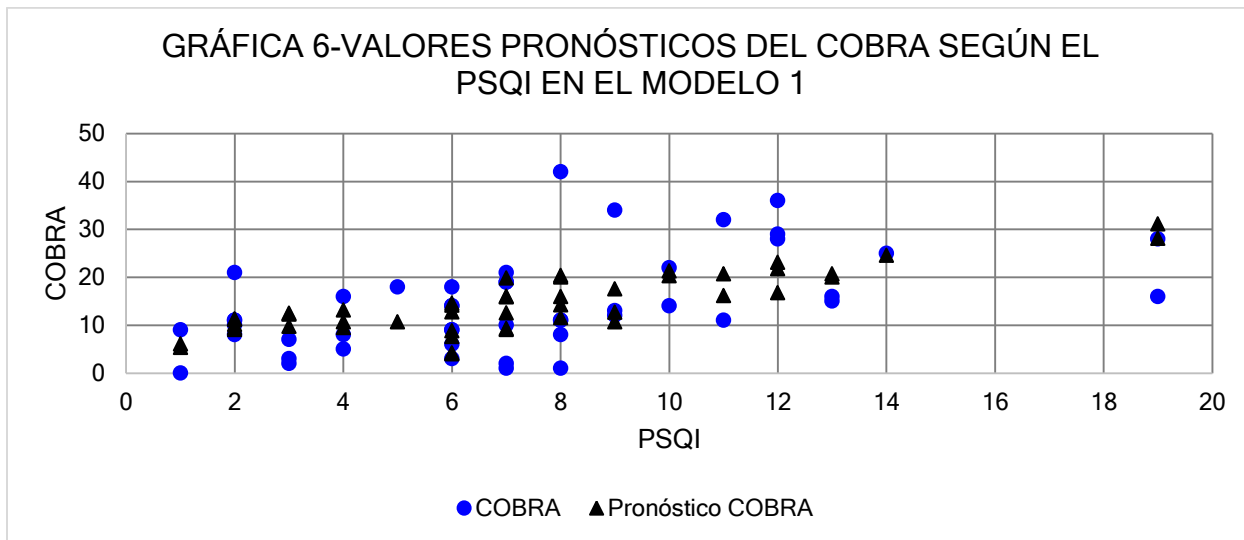
Posterior a realizar correlaciones de manera individual se realizó un modelo de MANOVA (Modelo 1 para futuras referencias) para medir el impacto de la calidad de sueño, los síntomas depresivos y de elevación residuales y la edad de inicio sobre los déficits cognitivos percibidos de manera subjetiva (estas 3 variables clínicas se incluyeron por su alta plausibilidad biológica). La tabla presentada a continuación resume estos hallazgos.

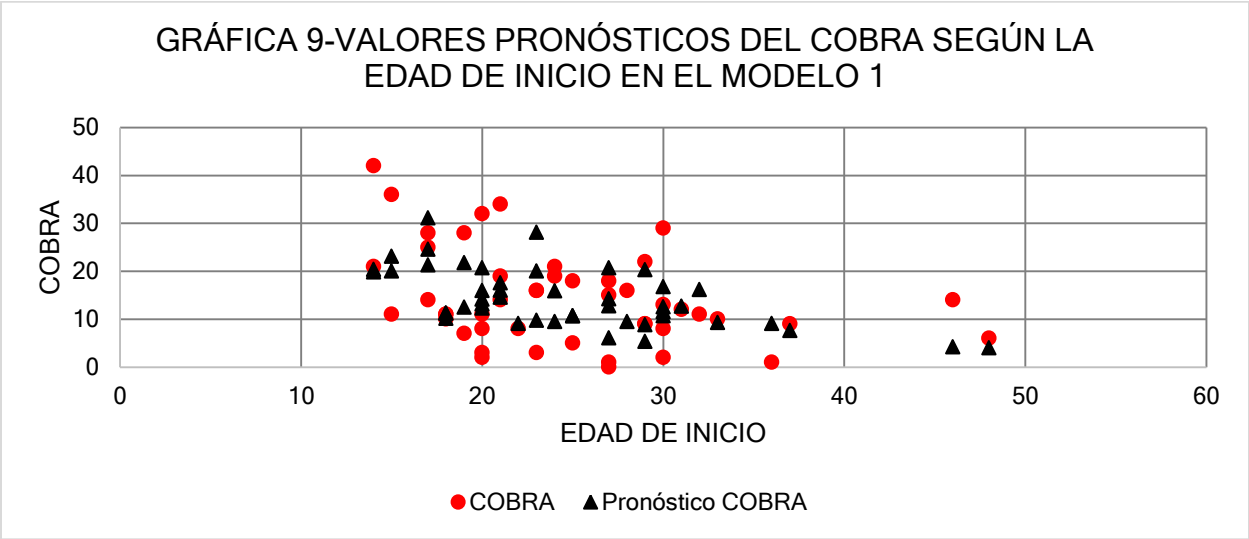
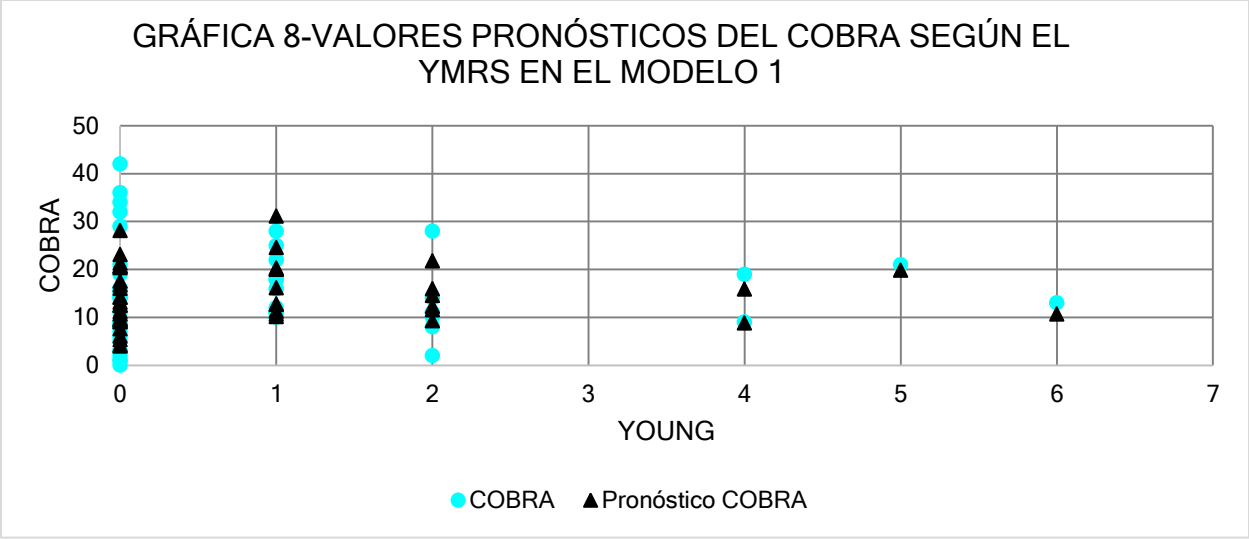
**TABLA 5- INFLUENCIA DE CALIDAD DE SUEÑO, SÍNTOMAS AFECTIVOS RESIDUALES Y EDAD DE INICIO SOBRE LA COGNICIÓN SUBJETIVA**

VALOR DE F	P-	R <sup>2</sup>	COEFICIENTES BETA (p-)
6.47	0.0003	0.38	-PSQI: 1.07 (p- <0.01)
			-HAM D: 0.57 (p-0.35)
			-YMRS: -0.75 (p-0.6)
			-Edad de inicio -0.37 (p- 0.02)

Este modelo explica el 38% de la varianza además de ser estadísticamente significativo. Sin embargo, de manera individual, únicamente el PSQI y la edad de inicio parecen influir significativamente en todo el modelo en general.

A continuación, se muestra, de manera gráfica los valores reales y los valores pronosticados del COBRA de cada una de las variables del Modelo 1.





Se aplicó otro modelo para medir la influencia que ejercen disfunción de los ritmos biológicos, la edad de inicio y los síntomas residuales sobre la puntuación del COBRA (Modelo 2). Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla.

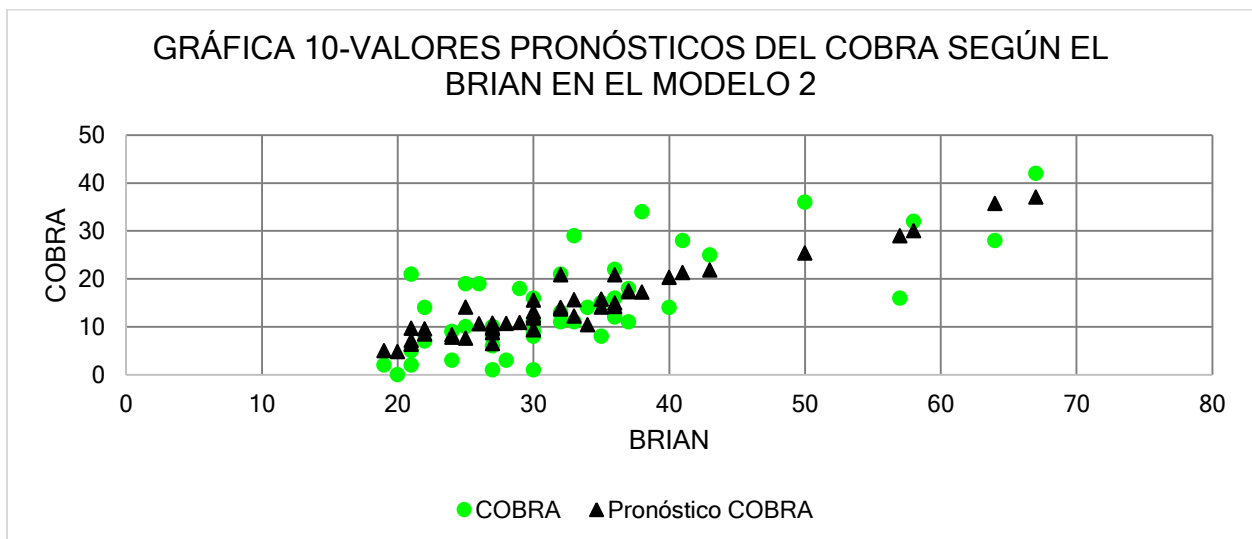
**TABLA 6- INFLUENCIA DE LA DISFUNCIÓN EN LOS RITMOS BIOLÓGICOS, SÍNTOMAS AFECTIVOS**

**RESIDUALES Y EDAD DE INICIO SOBRE LA COGNICIÓN SUBJETIVA**

VALOR DE F	P-	R <sup>2</sup>	COEFICIENTES BETA (p-)
14.1	<0.01	0.57	-BRIAN: 0.6 (p- <0.01)
			-HAM D: 0.63 (p-0.22)
			-YMRS: -0.35 (p-0.64)
			-Edad de inicio -0.15 (p- 0.3)

Este modelo explica el 57% de la varianza además de que resulta estadísticamente significativo. Sin embargo, solamente el BRIAN influye de manera significativa en el Modelo 2 en general.

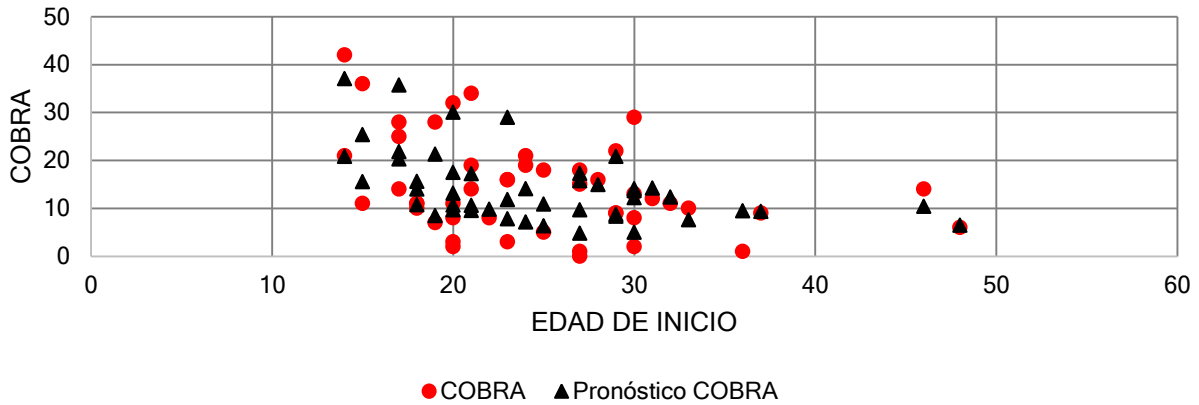
Se presentan a continuación las gráficas que muestran los valores reales y los valores pronosticados del COBRA para las variables del Modelo 2.





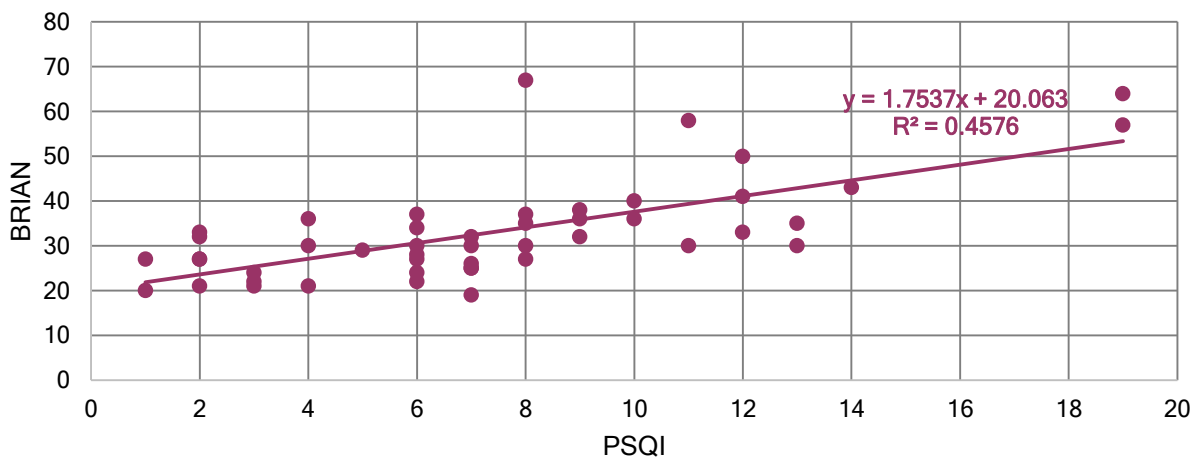


GRÁFICA 13-VALORES PRONÓSTICOS DEL COBRA SEGÚN LA EDAD DE INICIO EN EL MODELO 2



Tanto la calidad de sueño como la disfunción en los ritmos biológicos influyen en la percepción de deficiencias cognitivas de manera subjetiva, por lo que se decidió probar si las puntuaciones del PSQI y del BRIAN se correlacionaban entre sí. Se obtuvo un coeficiente de correlación  $r$  de **0.67**, que indica una asociación fuerte, con un valor de  $p < 0.001$ . En el estudio llevado a cabo por Giglio y colaboradores diferentes se encontró una asociación de mayor fuerza, de 0.77. (L. M. F. Giglio et al., 2009) Se muestra una gráfica de dispersión a continuación, donde puede observarse de manera más evidente esta correlación.

GRÁFICA 14-CORRELACIÓN ENTRE LA PUNTUACIÓN DEL PSQI Y EL BRIAN



## DISCUSIÓN

La percepción subjetiva de la cognición impacta de manera importante en la calidad de vida y en la funcionalidad de los pacientes bipolares, aunque no haya correlaciones en las medidas objetivas de estas funciones. Por ello, es importante que se conozcan cuáles son algunos de los factores que pudieran estar influyendo en esta variable. En otros estudios se ha correlacionado de manera positiva la pobre calidad de sueño con los déficits cognitivos medidos de manera objetiva y se buscó con este estudio, corroborar si afectaba también la cognición subjetiva.

El objetivo principal originalmente planteado en este anteproyecto, era medir el impacto de la calidad de sueño sobre las funciones neurocognitivas medidas de manera objetiva a través de pruebas neuropsicológicas. Sin embargo, no fue posible realizarlo de este modo, debido a que por cuestiones logísticas existió un tiempo muy breve para reclutar a una muestra lo suficientemente grande que hubiera realizado las pruebas neuropsicológicas, por lo que se optó por medir el impacto en la cognición subjetiva, ya que la escala para medir esta variable es autoaplicable y rápida de contestar.

Únicamente el 20% de nuestra muestra contaba con el antecedente de alguna comorbilidad psiquiátrica diagnosticada a lo largo de su vida y únicamente el 10% cumplía criterios para algún trastorno de ansiedad. Mientras tanto, los reportes de prevalencias de comorbilidad psiquiátrica a lo largo de la vida en muestras bipolares oscilan entre el 50% y el 70% y hasta el 92% cumple con los criterios para un trastorno de ansiedad (Krishnan, 2005). Esta diferencia podría explicarse debido a que el diagnóstico fue tomado del expediente clínico y no se realizó una entrevista semi-estructurada para establecer o descartar las comorbilidades psiquiátricas, pudiendo así existir en nuestra población un infra-diagnóstico en la consulta diaria.

Algunas de las características de esta muestra fueron similares a las de otros grupos de pacientes estudiados. Por ejemplo, ha reportado en otros estudios un promedio de 12.75 años totales de escolaridad en estos pacientes en países como España (Jiménez-López et al., 2018) y el promedio obtenido en esta muestra fue similar. Esto tiene sentido si consideramos, que la edad promedio de diagnóstico fue a los 24 años, por lo cual era esperado que estos pacientes tuvieran la oportunidad de concluir cuando menos, la educación media superior.

Asimismo, se encontró que el porcentaje de pacientes con TBP que tenían actividad laboral fue similar al reportado por algunos metaanálisis, en los cuales se manejan cifras de alrededor de 40-60% de empleo (Marwaha, Durrani, & Singh, 2013).

Las puntuaciones obtenidas en las escalas de sueño fueron similares a las reportadas en otros estudios por pacientes bipolares. Sin embargo, llama la atención que casi el 75% de la muestra reportó puntuaciones mayores a 5 en la PSQI, mientras que en otros estudios se reportan porcentajes alrededor del 50% (Keskin et al., 2018). Quizás nuestra muestra presentó un mayor autorreporte, debido a que a la mayoría de los pacientes se les aplicaron las escalas el mismo día que tuvieron consulta con su médico psiquiatra, donde habitualmente se les interroga sobre el sueño. Esto pudo haber predisposto a los pacientes a tener una conciencia más amplia sobre su problemática.

En el análisis de varianza se encontró que la pobre calidad de sueño reportada influye en la percepción de déficits en la cognición subjetiva. Este hallazgo presenta plausibilidad biológica ya que la depresión y la manía se asocian a hallazgos polisomnográficos tales como alteraciones graves de la continuidad del sueño, sueño reducido en la etapa 3, latencia corta al sueño REM, un mayor número de movimientos oculares rápidos y un porcentaje significativamente mayor de sueño en etapa 1 que los controles sanos (Rumble, White, & Benca, 2015). Estas alteraciones afectan el procesamiento afectivo, a través del debilitamiento de los sistemas inhibidores prefrontales que permiten la modulación de la emoción. Esta desregulación conduce a un sesgo emocional negativo que reduce la tolerancia a la frustración y dificulta el uso de la emoción para informar de manera adaptativa la toma de decisiones (Killgore, 2010).

También se encontró una importante influencia de los biorritmos sobre la percepción de la cognición. Desde el punto de vista biológico esto se explica porque un desajuste de los temporizadores o zeitgebers que forman parte de nuestra rutina pueden generar cronodisrupción en tejidos periféricos, lo cual eventualmente, genera alteraciones en el sistema nervioso central que además de irrumpir el ciclo circadiano causan sintomatología afectiva y cognitiva (Heyde, Kiehn, & Oster, 2018).

Llama la atención que la puntuación del BRIAN haya resultado ser un mejor predictor para las puntuaciones del COBRA que el PSQI. Esto quizás se explique porque la primera escala evalúa no solamente aspectos relacionados con el sueño, sino también con la actividad social, la alimentación, etc. Entonces, el sueño pudiera ser un factor de impacto moderado si es ponderado junto con otros componentes de los biorritmos.

Tomando los resultados anteriores en cuenta, es entendible desde punto de vista psico-neuro endocrinológico que se haya encontrado también una correlación moderada y estadísticamente significativa entre la pobre calidad de sueño con las alteraciones en los biorritmos. Esto implica una colinealidad considerable, por lo que no se incluyeron ambas escalas es un mismo modelo de análisis.

Dentro de ambos modelos, también se contempló a los síntomas afectivos residuales como variables explicativas de las puntuaciones del COBRA, por la información disponible de otros estudios. A pesar de que ambos modelos fueron estadísticamente significativos, las puntuaciones del HAM-D y del YMRS no fueron predictores significativos de la percepción de deficiencias cognitivas. Estudios anteriores habían señalado que los síntomas de elevación y depresivos residuales se trataban de factores que impactan a la cognición tanto de manera subjetiva como objetiva. Sin embargo, al hacer la correlación de manera individual con cada una de las escalas de síntomas afectivos y el COBRA, se obtuvo una correlación significativa únicamente para el HAM-D.

En el estudio realizado por Lin y colaboradores en 2019, se encontraron valores promedio de 2.6 puntos en la HAM-D en pacientes en eutimia y de 3.08 en la YMRS. En nuestro caso se obtuvieron, de manera respectiva, promedios de 1.78 y 0.89 en dichas escalas. Posiblemente, estos valores bajos hayan dado lugar al hecho que no se encontrara una influencia significativa dado que la mayoría de los pacientes presentaba pocos síntomas subsindromáticos. Asimismo, es probable que el HAM-D no haya sido predictor del COBRA en ningún modelo de regresión, pese a que se correlacionaba con los déficits cognitivos de manera individual, debido a que, al ponderarlo contra las escalas de sueño y biorritmos, su efecto se minimizara.

Otro hallazgo notable fue el impacto de la edad de inicio en la puntuación del COBRA en el Modelo 1 del MANOVA. Este resultado es lógico si consideramos que los estudios en humanos muestran consistentemente la existencia de un daño orgánico acumulado con la progresión de la enfermedad que se traduce en un deterioro cognitivo y funcional (Muneer, 2016). Sin embargo, esta influencia desapareció en el Modelo 2, probablemente porque el BRIAN tuvo un impacto mucho mayor y minimizó el de las otras variables.

## Limitaciones

- A pesar de que el tamaño de muestra fue mayor al suficiente para poder realizar las correlaciones, aún era relativamente pequeño para plantear modelos de análisis de varianza con más variables predictoras para el COBRA.
- Existen pocos estudios previos que definan cuáles son los factores que impactan en la percepción subjetiva de la cognición, por lo que la decisión de estudiar la influencia de la calidad de sueño fue realizada en su mayoría base a criterios de plausibilidad biológica y a correlaciones previamente relacionadas en estudios de cognición objetiva.
- Únicamente participaron pacientes con el diagnóstico de trastorno bipolar tipo I, por lo que la información obtenida es descriptiva de una parte del espectro del trastorno bipolar.
- Es probable que haya existido cierto sesgo al seleccionar la muestra, ya que se captó primordialmente a los pacientes de la Clínica de Trastornos Afectivos, los cuales suelen tener consultas próximas y buen apego a las mismas, lo cual refleja una buena conciencia de enfermedad e indirectamente también refleja una cognición relativamente bien conservada.
- No se midieron síntomas ansiosos residuales, los cuales tienden a generar deficiencias cognitivas en quienes los padecen.
- No se realizó una medición objetiva de las funciones neurocognitivas, lo cual hubiera fortalecido la significancia clínica de los hallazgos presentados en este estudio.

## Fortalezas

- Hasta el momento, este estudio es el primero en determinar el impacto de la calidad del sueño y las alteraciones de los ritmos biológicos sobre la cognición subjetiva.
- Las características demográficas de la muestra fueron similares a aquéllas de la población con TBP en general, por lo que los resultados obtenidos tienen buena representatividad.
- Se estudiaron las variables clínicas con mayor plausibilidad biológica en ambos modelos de MANOVA, por lo que los resultados son viables desde este punto de vista.
- Los resultados obtenidos en las escalas de sueño, biorritmos y cognición fueron similares a las de otros estudios con pacientes con TBP, por lo que los resultados son aplicables a la población con TBP en general.

## **CONCLUSIONES**

Este estudio demostró que la pobre calidad de sueño y la alteración en los ritmos biológicos influyen en la percepción de deficiencias cognitivas en pacientes con TBP I en eutimia, lo cual había sido valorado en otros estudios en las funciones cognitivas medidas de manera objetiva.

De igual manera se encontró que existe cierta influencia de la edad de inicio del TBP sobre las puntuaciones del COBRA, lo cual es concordante con un probable deterioro cognitivo mayor en aquellos pacientes con enfermedades más severas.

No se encontró una influencia de los síntomas afectivos residuales en ningún modelo de regresión, sin embargo, por plausibilidad biológica y por resultados de estudios previos, no se descarta categóricamente su importancia en la cognición subjetiva y objetiva de las personas que padecen TBP.

Las características sociodemográficas y los resultados obtenidos en las escalas de interés fueron parecidos a las obtenidas en las muestras de otros estudios, por lo que los resultados pudieran ser replicables en otras poblaciones de pacientes con el diagnóstico.

Este estudio presentó algunas limitaciones que impidieron explorar de manera más profunda el tema de los factores que impactan en la cognición subjetiva en los pacientes con TBP. Sin embargo, se cumplió el objetivo principal y a partir de la información obtenida se puede reafirmar la importancia del sueño y de los ritmos biológicos en la cognición del TBP. Es por ello que hay que considerar que, dentro del manejo integral de este tipo de pacientes, deben existir medidas psicoeducativas y conductuales dirigidas a mejorar estos aspectos de su vida.

Es necesario realizar más estudios sobre el tema de la cognición subjetiva en el TBP para describir más factores que pudieran estar impactando en esta variable. De esta manera, se podrán desarrollar, en un futuro cercano, estrategias más efectivas para el manejo integral de estos pacientes.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Blanca, M. J., Alarcón, R., Arnau, J., Bono, R., & Bendayan, R. (2017). Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema*, 29(4), 552-557.

<https://doi.org/10.7334/psicothema2016.383>

- Boland, E. M., Stange, J. P., Adams, A. M., LaBelle, D. R., Ong, M.-L., Hamilton, J. L., ... Alloy, L. B. (2015). Associations Between Sleep Disturbance, Cognitive Functioning and Work Disability in Bipolar Disorder. *Psychiatry Research*, *230*(2), 567-574.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.09.051>
- Brooks, G. P., & Barcikowski, R. S. (2012). The PEAR method for sample sizes in multiple linear regression. *Multiple Linear Regression Viewpoints*, *38*(2), 1-16.
- Depp, C. A., Dev, S., & Eyler, L. T. (2016). Bipolar Depression and Cognitive Impairment: Shared Mechanisms and New Treatment Avenues. *The Psychiatric Clinics of North America*, *39*(1), 95-109. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.09.004>
- Giglio, L. M. F., Magalhaes, P. V. da S., Andrezza, A. C., Walz, J. C., Jakobson, L., Rucci, P., ... Kapczinski, F. (2009). Development and use of a biological rhythm interview. *Journal of Affective Disorders*, *118*(1-3), 161-165. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.018>
- Giglio, L. M., Magalhães, P. V. S., Kapczinski, N. S., Walz, J. C., & Kapczinski, F. (2010). Functional impact of biological rhythm disturbance in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *44*(4), 220-223. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.08.003>
- Grandner, M., & Kripke, D. (2006). Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index: Investigation in a non-clinical sample. *Sleep and Biological Rhythms*, *4*(2), 129-139.
- Hamilton, M. (1960). A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *23*(1), 56-62.
- Heyde, I., Kiehn, J. T., & Oster, H. (2018). Mutual influence of sleep and circadian clocks on physiology and cognition. *Free Radical Biology and Medicine*, *119*, 8-16.  
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.003>
- Iyer, A., & Palaniappan, P. (2017). Biological dysrhythm in remitted bipolar I disorder. *Asian Journal of Psychiatry*, *30*, 218-224. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.05.012>
- Jiménez-López, E., Sánchez-Morla, E. M., Aparicio, A. I., López-Villarreal, A., Martínez-Vizcaíno, V., Rodríguez-Jimenez, R., ... Santos, J. L. (2018). Psychosocial functioning in patients with psychotic and non-psychotic bipolar I disorder. A comparative study with individuals with schizophrenia. *Journal of Affective Disorders*, *229*(September 2017), 177-

185. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.094>

Kanady, J. C., Soehner, A. M., Klein, A. B., & Harvey, A. G. (2017). The association between insomnia-related sleep disruptions and cognitive dysfunction during the inter-episode phase of bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research, 88*, 80-88.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.01.001>

Keskin, N., Tamam, L., & Ozpoyraz, N. (2018). Assessment of sleep quality in bipolar euthymic patients. *Comprehensive Psychiatry, 80*, 116-125.

<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.09.012>

Killgore, W. D. S. (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. In *Progress in Brain Research* (Vol. 185). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53702-7.00007-5>

Krishnan, K. R. R. (2005). Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder.

*Psychosomatic Medicine, 67*(1), 1-8. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000151489.36347.18>

Lezak, M. D. (2012). Neuropsychological assessment. In *Neuropsychological assessment* (pp. 647-698).

Lin, P.-Y., Wang, P.-W., Chen, C.-S., & Yen, C.-F. (2017). Neurocognitive function in clinically stable individuals with long-term bipolar I disorder: Comparisons with schizophrenia patients and controls. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 33*(5), 260-265.

<https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.02.004>

Lin, X., Lu, D., Huang, Z., Chen, W., Luo, X., & Zhu, Y. (2019). The associations between subjective and objective cognitive functioning across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in Chinese bipolar patients. *Journal of Affective Disorders, 249*(January), 73-81.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.025>

Martinez-Aran, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., ... Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry, 161*(2), 262-270.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.262>

Martínez-Camarillo, S., Yoldi-Negrete, M., Fresán-Orellana, A., Ortega-Ortiz, H., & Becerra-Palars, C. (2019). Work motivation in patients with bipolar disorder: Associated factors.

*International Journal of Social Psychiatry, (101)*.

<https://doi.org/10.1177/0020764019842270>



- Marwaha, S., Durrani, A., & Singh, S. (2013). Employment outcomes in people with bipolar disorder: A systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *128*(3), 179-193. <https://doi.org/10.1111/acps.12087>
- Merikangas, K., & Paksarian, D. (2015). UPDATE ON EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, AND CORRELATES OF BIPOLAR SPECTRUM DISORDER. In *The bipolar book: history, neurobiology, and treatment* (p. 21).
- Miskowiak, K. W., Burdick, K. E., Martinez-Aran, A., Bonnin, C. M., Bowie, C. R., Carvalho, A. F., ... Vieta, E. (2018). Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disorders*, *20*(3), 184-194. <https://doi.org/10.1111/bdi.12595>
- Muneer, A. (2016). The Neurobiology of Bipolar Disorder: An Integrated Approach. *Chonnam Medical Journal*, *52*(1), 18. <https://doi.org/10.4068/cmj.2016.52.1.18>
- Rocha, P. M. B., Neves, F. S., & Corrêa, H. (2013). Significant sleep disturbances in euthymic bipolar patients. *Comprehensive Psychiatry*, *54*(7), 1003-1008. <https://doi.org/10.1016/J.COMPPSYCH.2013.04.006>
- Rosa, A., Mercadé, C., & Sánchez-Moreno, J. (2013). Validity and Reliability of a Rating Scale on Subjective Cognitive Deficits in Bipolar Disorder (COBRA). *Journal of Affective Disorders*, *15*(150), 29-36.
- Rumble, M. E., White, K. H., & Bencá, R. M. (2015). Sleep Disturbances in Mood Disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, *38*(4), 743-759. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.07.006>
- Russo, M., Mahon, K., Shanahan, M., Ramjas, E., Solon, C., Purcell, S. M., & Burdick, K. E. (2015). The Relationship between Sleep Quality and Neurocognition in Bipolar Disorder. *Journal of Affective Disorders*, *187*, 156-162. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.009>
- SHAPIRO, S. S., & WILK, M. B. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples)†. *Biometrika*, *52*(3-4), 591-611. <https://doi.org/10.1093/biomet/52.3-4.591>
- Steinan, M. K., Scott, J., Lagerberg, T. V., Melle, I., Andreassen, O. A., Vaaler, A. E., & Morken, G. (2016). Sleep problems in bipolar disorders: More than just insomnia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *133*(5), 368-377. <https://doi.org/10.1111/acps.12523>

- Tatay-Manteiga, A., Cauli, O., Tabarés-Seisdedos, R., Michalak, E. E., Kapczinski, F., & Balanzá-Martínez, V. (2019). Subjective neurocognition and quality of life in patients with bipolar disorder and siblings. *Journal of Affective Disorders, 245*, 283-288. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.012>
- Tomasi, D., Wang, R. L., Telang, F., Boronikolas, V., Jayne, M. C., Wang, G.-J., ... Volkow, N. D. (2009). Impairment of Attentional Networks after 1 Night of Sleep Deprivation. *Cerebral Cortex (New York, NY), 19*(1), 233-240. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn073>
- Toyoshima, K., Kako, Y., Toyomaki, A., Shimizu, Y., Tanaka, T., Nakagawa, S., ... Kusumi, I. (2019). Associations between cognitive impairment and quality of life in euthymic bipolar patients. *Psychiatry Research, 271*(October 2018), 510-515. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.061>
- Volkert, J., Kopf, J., Kazmaier, J., Glaser, F., Zierhut, K. C., Schiele, M. A., ... Reif, A. (2015). Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *European Neuropsychopharmacology, 25*(2), 192-202. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.017>
- Yoldi-Negrete, M., Fresán-Orellana, A., Martínez-Camarillo, S., Ortega-Ortiz, H., Juárez García, F. L., Castañeda-Franco, M., ... Becerra-Palars, C. (2018). Psychometric properties and cross-cultural comparison of the cognitive complaints in bipolar disorder rating assessment (COBRA) in Mexican patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research, 269*(101), 536-541. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.098>
- Young, R., & Biggs, J. (1978). A rating scale for mania: Reliability, validity and sensibility. *British Journal of Psychiatry, 133*, 429-435.