



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA "RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ"
CIENCIAS MÉDICAS

Factores asociados a la funcionalidad en pacientes con trastorno bipolar tipo I: características demográficas, clínicas, cognitivas y del polimorfismo val66met

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:
MARÍA YOLDI NEGRETE

Tutora:
Dra. Beatriz Elena Camarena Medellín, INPRFM

Miembros del Comité Tutor:
Dr. Lino Palacios Cruz, INPRFM
Dr. Francisco Juárez García, INPRFM
Dr. Jesús Ramírez Bermúdez, INNN

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Mayo 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA “RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ”
CIENCIAS MÉDICAS

Factores asociados a la funcionalidad en pacientes con trastorno bipolar tipo I: características demográficas, clínicas, cognitivas y del polimorfismo val66met

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:
MARÍA YOLDI NEGRETE

Tutora:

Dra. Beatriz Elena Camarena Medellín, INPRFM

Miembros del Comité Tutor:

Dr. Lino Palacios Cruz, INPRFM
Dr. Francisco Juárez García, INPRFM
Dr. Jesús Ramírez Bermúdez, INNN

Jesús Ramírez Bermúdez

Lino Palacios Cruz

Dr. Héctor Senties Castellá
Responsable de la entidad
académica

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Mayo 2021

“La población –dijo ella– no entiende estas enfermedades. Incluso mi esposo no tiene idea con lo que trabajo. Nadie concibe a qué punto es severo.”

Diálogo con una enfermera especializada en psiquiatría en: T.M. Luhrmann, *Of Two Minds: An Anthropologist Looks at American Psychiatry*.

A mis queridos pacientes bipolares, esos que no padecen el trastorno, sino que lo domestican.

Lo hacen uno consigo mismos y aprenden a entenderlo y amarlo. Gracias por permitirme
acompañarlos y aprender junto
con ustedes cómo se logra esa dura tarea.

A mis mentores Ana y Lino, por ser lo que me urgía fuera un mentor.

A todas las personas que hicieron esto posible, empezando por mi tutora quien creyó en mi y
todos mis queridos pasantes y residentes que me acompañaron en las múltiples veces en que
todo parecía venirse abajo -en la versión 10mil de la Encuesta Madre.

A mis hermosos Iñaki y Ana que me hicieron descubrir la Gran Alegría.

A mi compañero de aventuras, de proyectos interminables, de improvisación constante. Eres mi
Litio.

A mis hermanas que no se cansan de mostrarme que mis metas son chiquititas cuando veo las
suyas.

A mi papá que me enseña diariamente a amar y pelearme con la vida, nunca sólo flotar.

A mi mamá: todo lo que vivo me lleva a ver que tú ya lo sabías todo. ¿Cuántas vidas llevas en
este planeta mamá?

Contenido

Abstract	I-1
Resumen.....	I-2
I. Introducción	I-3
A. Generalidades del Trastorno Bipolar	I-3
B. Funcionalidad	I-4
C. Características clínicas asociadas con peor curso de la enfermedad y mayor pérdida de la funcionalidad en TBP.....	I-7
D. Cognición en el TBP – Impacto en la funcionalidad	I-8
E. El camino desde el gen <i>BDNF</i> hasta la funcionalidad en el TBP	I-10
1. Polimorfismo Val66Met – relación con el TBP	I-11
II. Planteamiento del Problema y Justificación	II-12
III. Pregunta de Investigación.....	III-13
IV. Objetivos	IV-13
A. Objetivo principal	IV-13
B. Objetivos específicos.....	IV-13
V. Hipótesis.....	V-13
A. Hipótesis general.....	V-13
B. Hipótesis específicas	V-14
VI. Material y Métodos.....	VI-14
A. Diseño del estudio.....	VI-14
B. Población y muestra.....	VI-14
1. Criterios de selección	VI-14
C. Cálculo del tamaño de la muestra.....	VI-15
D. Variables del estudio	VI-16
E. Instrumentos de evaluación.....	VI-19
1. Diagnóstico y curso del padecimiento	VI-19
2. Evaluación de síntomas afectivos y de ansiedad	VI-19
3. Evaluación de la cognición	VI-20
F. Procedimiento.....	VI-23
1. Obtención de muestra para análisis genético.....	VI-23
2. Extracción de ADN genómico.....	VI-23
3. Análisis del polimorfismo Val66Met (rs6265):	VI-23

G.	Análisis estadístico	VI-24
H.	Diseño arquitectónico	VI-24
VII.	Aspectos éticos y consentimiento informado escrito.....	VII-25
VIII.	Consideraciones financieras.....	VIII-25
IX.	Cronograma de actividades.....	IX-25
X.	Resultados	X-25
XI.	Discusión	XI-29
XII.	Conclusión	XII-32
XIII.	Anexos	XIII-33
A.	Consentimiento informado	XIII-33
B.	Aprobación del comité de ética	XIII-34
C.	Artículos derivados del doctorado	XIII-35
D.	Tesis dirigidas	XIII-35
E.	Presentaciones en congresos.....	XIII-36
XIV.	Referencias.....	XIV-37

Abstract

Introduction

Functioning is affected in most people with Bipolar Disorder (BD). The impact of demographic, clinical, cognitive and genetic factors on functioning has been individually found across international scientific reports; however, as this is a highly complex phenomenon, a global approach to identifying the most relevant factors, as well as their interaction, is needed. The objective of the present study was therefore to determine which demographic, clinical, cognitive (perception of cognitive deficits, reasoning, cognitive flexibility and verbal memory) and of the Val66Met polymorphism factors could predict a reduced functioning in patients with type I BD.

Methods

This is a cross-sectional comparative study of 102 BD-I Mexican patients between 18 and 70 years of age, in euthymia. The evaluation included measuring of functioning according to the Functioning Assessment Short Test (FAST), measurement of residual affective symptoms and anxiety, perceived cognitive deficits as well as verbal memory and executive functions. Additionally, illness course was registered and genotyping of Val66Met polymorphism of *BDNF* gen was performed. Bivariate comparisons between adequate and reduced functioning were performed following the 12-point cut-off score of the FAST. The variables with differences between both groups were entered into a logistic regression model following Wald method to identify the principal predictors of reduced functioning in BD-I patients.

Results

63.7% of our sample was classified as having reduced functioning. Depressive and anxious symptoms, perceived cognitive deficits and Met carriers were more frequent in the reduced functioning group. Being a Met carrier (OR=4.46, CI=1.19-16.67) and perceiving cognitive deficits (OR=1.29, CI=1.13-1.46) were the most important predictors of reduced functioning in BD-I, in the presence of residual depressive symptoms and anxiety.

Conclusions

The impact the Met allele has on the functionality of BDNF protein seems to be a trigger of multiple factors of poor prognosis in BD, resulting in a diminished functioning. A better understanding of the underlying factors affecting cognition and the improvement of these deficits, as well as attention to residual affective symptoms and anxiety, together with an early identification of population at a greater risk, could improve psychosocial outcomes such as functioning in this population.

Resumen

Introducción

La funcionalidad se encuentra afectada en la mayoría de las personas con Trastorno Bipolar (TBP). El impacto de distintos factores demográficos, clínicos, cognitivos y genéticos en la funcionalidad han sido demostrados por separado en varios reportes científicos a nivel internacional; sin embargo, siendo éste un fenómeno sumamente complejo, una aproximación global para identificar los factores más relevantes, así como su interacción, es necesaria. El objetivo del presente estudio es pues determinar las características demográficas, clínicas, cognitivas (percepción de fallas cognitivas, razonamiento, flexibilidad cognitiva y memoria verbal) y del polimorfismo Val66Met que predicen una funcionalidad disminuida en pacientes con trastorno bipolar tipo I.

Metodología

Se trata de un estudio comparativo y transversal, en el cual 102 pacientes mexicanos entre 18 y 70 años con TBP tipo I en eutimia fueron evaluados. La evaluación incluyó la medición de la funcionalidad mediante la escala breve del funcionamiento (FAST), la medición de síntomas afectivos residuales y de ansiedad, la medición de quejas cognitivas y la evaluación de la memoria verbal y de funciones ejecutivas. Adicionalmente se registró el curso de su enfermedad y se realizó la genotipificación del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF*. Tomando 12 puntos como punto de corte de la escala FAST, se formaron los grupos de funcionalidad adecuada y funcionalidad disminuida para comparación bivariada. Las variables que resultaran con diferencias fueron incorporadas a un modelo de regresión logística con la Funcionalidad como variable de desenlace utilizando el método Wald para identificar los principales predictores de una funcionalidad disminuida en pacientes con TBP I.

Resultados

El 63.7% de la muestra fue clasificado con una funcionalidad disminuida. Los síntomas depresivos, ansiosos, las quejas cognitivas y el ser portador del alelo Metionina fueron más frecuentes en el grupo con funcionalidad disminuida. El ser portador del alelo Metionina (OR=4.46, CI=1.19-16.67) y las quejas cognitivas (OR=1.29, CI=1.13-1.46) fueron los predictores más importantes de funcionalidad disminuida en TBP tipo I, en presencia de síntomas residuales depresivos y síntomas de ansiedad.

Conclusiones

El impacto que tiene el alelo metionina del gen *BDNF* sobre la función de su proteína parece ser un elemento desencadenante de múltiples factores de mal pronóstico en el TBP, que derivan en una menor funcionalidad. Una mejor comprensión de los factores subyacentes a la afección de la cognición y mejoras en su tratamiento, así como la atención a los síntomas afectivos residuales y a la ansiedad, en conjunto con una identificación temprana de la población en mayor riesgo, podría mejorar el desenlace psicosocial en áreas como el funcionamiento en esta población.

I. Introducción

A. GENERALIDADES DEL TRASTORNO BIPOLAR

El Trastorno Bipolar (TBP) es una condición grave, frecuente e incapacitante. Se caracteriza por episodios recurrentes de depresión y elevación del estado de ánimo (manía o hipomanía). 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 (Merikangas et al., 2011).

La prevalencia del TBP es menor que la de otros padecimientos psiquiátricos como el Trastorno Depresivo Mayor o los Trastornos de Ansiedad. Sin embargo, el deterioro funcional y la reducción de la calidad de vida es mayor; el impacto de este padecimiento sobre los ámbitos laboral, social y familiar es más severo (Goldberg & Harrow, 2004). En efecto, el TBP ocupa la sexta causa mundial de carga social y se ubica en el quinto lugar de las enfermedades que causan discapacidad (Merikangas et al., 2011). Como resultado de esto, el TBP genera una mayor carga económica para la sociedad a pesar de una menor prevalencia (Jin & McCrone, 2015; Kleine-Budde et al., 2014; Sylvia et al., 2014).

El TBP se considera un padecimiento psiquiátrico severo. Los trastornos psiquiátricos severos, o enfermedades mentales severas (*“serious mental illness”*) se definen, de acuerdo con el Instituto Nacional de Salud Mental de EEUU (NIMH) como *“trastornos mentales, del comportamiento o emocionales que resultan en una afección severa de la funcionalidad, la cual interfiere sustancialmente con o limita una o más actividades principales de la vida”* (National Institute of Mental Health, n.d.).

Se trata pues de un padecimiento crónico, con una gran carga de la enfermedad y una tasa de mortalidad elevada que fluctúa entre 15 al 20%, ocupando los primeros puestos de las enfermedades mentales con mayor riesgo suicida junto con la depresión unipolar y los trastornos psicóticos (Song et al., 2020; Vieta, 2015).

En su forma aguda, los episodios afectivos ponen en riesgo la integridad física y económica de las personas, pudiendo llegar a ser tan graves que necesiten de manejo intra-hospitalario, e incluso incrementando el riesgo de encarcelamiento¹. Adicionalmente, los episodios son largos: las cohorte prospectivas han encontrado que quienes lo padecen pasan alrededor del 50% del tiempo de seguimiento con síntomas (Judd et al., 2003). En su forma crónica, incluso cuando se cumplieron criterios de remisión del episodio agudo, una porción sustancial de los pacientes presenta síntomas residuales entre un episodio y el siguiente (Kaya et al., 2007) y la recuperación funcional no logra ser alcanzada una porción nada despreciable de quienes lo padecen (Tohen et al., 2000).

Las personas que padecen este trastorno tienen mayores tasas de desempleo, mayor ausentismo laboral y peores desenlaces laborales (Gitlin & Miklowitz, 2017). Es la 5ta causa de años laborales perdidos entre los padecimientos psiquiátricos (Ferrari et al., 2016). La motivación para trabajar se encuentra también afectada (Martínez-Camarillo et al., 2019).

¹ Los trastornos psicóticos, incluyendo la manía psicótica, son la enfermedad mental más frecuente en población reclusa en prisiones occidentales (Fazel & Danesh, 2002).

El costo en sus relaciones interpersonales es también importante, con distintos grados de afección a la vida marital y familiar (Grover et al., 2017).

La carga para la sociedad es considerable, y en primer lugar, para los cuidadores primarios, quienes proveen a las personas con trastornos mentales severos con soporte emocional, regalos, ayuda para transporte, préstamos económicos, soporte en crisis, ayuda con las compras, e incluso ayuda con las tareas del hogar (Horwitz, 1993). Es tan grande la pérdida de funcionalidad asociada con esta enfermedad que es uno de los diagnósticos más frecuentes en población sin hogar (Laporte et al., 2018).

Como puede observarse, este padecimiento impacta múltiples aspectos de la vida de quienes lo padecen. El concepto de funcionalidad abarca mucho de estos aspectos psicosociales y el estudiarla nos permite una aproximación a todos ellos como conjunto.

B. FUNCIONALIDAD

El concepto de funcionalidad se encuentra íntimamente relacionado con los conceptos de reducción de síntomas, discapacidad y calidad de vida, y en el TBP se ha encontrado una correlación importante entre la funcionalidad/discapacidad, la reducción de síntomas, la cognición y la calidad de vida (Bonnín et al., 2012; Cotrena et al., 2016). Estos conceptos, si bien relacionados, no miden lo mismo, aunque sí se afectan unos a otros.

Una definición sencilla de funcionalidad sería la siguiente, propuesta por Castañeda et al (2020): **“Se refiere a la ejecución de la función propia de una persona para realizar una tarea, actividad o trabajo de manera satisfactoria”**. De esta forma, la **funcionalidad** sería la **facilidad** que tiene un individuo para llevar a cabo una tarea, y su equivalente, aunque en sentido opuesto, sería la **discapacidad**, o bien la **dificultad** que presenta un individuo para realizar una tarea (Rosa et al., 2007).

Son varias las aproximaciones para medir este conjunto de elementos que constituirían la funcionalidad o su elemento opuesto, la discapacidad (o pérdida de la función) sin que exista un consenso sobre uno en específico. En la Tabla 1 mostramos, a modo de ejemplo, distintos estudios que han evaluado la funcionalidad en el TBP.

Tabla 1. Ejemplos de estudios que han evaluado la funcionalidad en el TBP e instrumentos utilizados.

Autores y año	Título del artículo	Instrumentos utilizados	Criterios
Tohen, Hennen, Zarate Jr., et al. (2000)	“Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective	Modified Vocational Status (vocational status)	Regreso al menos al estado basal (basal medido en primera hospitalización psiquiátrica)

	disorder with psychotic features”	Modified Location Code Index (living situation)	
Strejilevich et al. (2013)	“Mood instability and functional recovery in bipolar disorders”	Functional Assessment Short Test (FAST)	Se mide la funcionalidad actual, más no la recuperación.
Chengappa et al.(2005)	“Recovery and functional outcomes following olanzapine treatment for bipolar I mania”	SF-36	Se midió qué tanto mejoraba la funcionalidad tras la recuperación sintomática (8 semanas de remisión sintomática)
Wingo, Baldessarini, Holtzheimer, & Harvey (2010)	“Factors Associated with Functional Recovery in Bipolar Disorder Patients”	Residential Status Index (RSI) y Vocational Status Index (VSI), basados en el estudio de Tohen, et al (2003), quienes utilizaron el Modified Vocational Status Index y el Modified Location Code Index	Operacionalmente, se estableció la recuperación funcional al obtener puntajes iguales o mayores a su puntaje anterior más alto. El RSI puntea el nivel de independencia-dependencia del sujeto; y el VSI, su empleo-desempleo.
Bauer et al. (2001); Dittmann et al. (2007)	“Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: A high-intensity follow-up study” y “Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: preliminary results”	Social Adjustment Scale (SAS)	Bauer, et al. le denominan “functional outcome” y Dittmann, et al., “psychosocial functioning”. Originalmente, diseñado como entrevista (Weissman & Bothwell, 1976) y posteriormente, en versión auto-aplicable (Gameroff et al., 2012); mide el desempeño expresivo e instrumental en las últimas 2 semanas en 6 áreas que incluye trabajo, actividades sociales y recreativas, relaciones y rol en la familia; así como percepciones sobre su funcionamiento económico.

Martínez-Arán et al. (2007)	“Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors”	Global Assessment of Functioning scale (GAF)	Utilizado para evaluar el funcionamiento global. Adicionalmente, en el estudio utilizaron un ítem dicotómico: buena o pobre adaptación ocupacional.
Tabarés-Seisdedos et al. (2008)	”Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up”	The World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS)	36 ítems sobre funcionalidad y discapacidad en el último mes en 7 dominios en los niveles sociales y de actividad cotidiana. En este estudio también utilizaron la GAF para medir la funcionalidad.
Berns, Uzelac, Gonzalez, & Jaeger, (2007); Jaeger, Berns, Loftus, Gonzalez, & Czobor, (2007)	“Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder”, “Methodological considerations of measuring disability in bipolar disorder: validity of the Multidimensional Scale of Independent Functioning”	Multidimensional Scale for Independent Functioning (MSIF)	En uno se realizó un seguimiento a las 12 semanas de hospitalización; y en el otro estudio se confirmó que el MSIF es un instrumento válido y confiable diseñado para estudiar los determinantes en la discapacidad y respuesta al tratamiento en trastorno bipolar.

Estos diferentes instrumentos comparten elementos centrales al evaluar la capacidad de un individuo para desempeñarse en diversas áreas de la vida, sin embargo, sólo la escala corta de evaluación del funcionamiento (FAST por sus siglas en inglés) ha sido diseñada específicamente para el TBP. Su particularidad es que retira elementos de discapacidad física presentes en la mayoría de los otros instrumentos (Rosa et al., 2007) y que, de estar presentes, no reflejarían una pérdida de función atribuible al TBP.

La funcionalidad es pues un concepto complejo, que involucra la habilidad de estudiar, trabajar, vivir en autonomía, tener actividades placenteras y tener relaciones sociales satisfactorias. Resulta así una medida de desenlace mucho más compleja que la remisión sintomática (y bastante menos frecuente (Wingo et al., 2010)), y con un enfoque en la experiencia de quienes padecen este trastorno, además de arrojar datos más claros para pacientes, familiares y a la sociedad en general sobre el pronóstico de una persona en particular.

Estos elementos se encuentran alterados hasta en un 64% de los pacientes con TBP, siendo la disminución en la funcionalidad moderada a severa en un 41% de ellos (Bonnín et al., 2018). Cabe mencionar que esta discapacidad no fue influenciada por posibles alteraciones físicas adicionales al haber utilizado una escala diseñada específicamente para TBP que controla este aspecto (Rosa et al., 2007).

Al involucrar tantos aspectos, es de esperarse que exista una constelación de factores que interactúan en el desenlace funcional, tales como factores sociodemográficos, clínicos e incluso genéticos (Léda-Rêgo et al., 2020). Expondremos aquí la evidencia del impacto que tienen algunas características del curso de la enfermedad, el deterioro cognitivo y una variante genética en específico: el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF*.

C. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS CON PEOR CURSO DE LA ENFERMEDAD Y MAYOR PÉRDIDA DE LA FUNCIONALIDAD EN TBP

Existe evidencia que señala que el deterioro cognitivo y la pérdida de la funcionalidad de las personas con TBP está íntimamente relacionado con el curso de la enfermedad.

Se ha descrito que 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, ciclado rápido y comorbilidades ya sean médicas o psiquiátricas, tienen también un impacto en el pronóstico (Grande et al., 2014).

El número de episodios es uno de los principales factores clínicos que ha podido ser asociado con una pérdida de la funcionalidad. Magalhaes et al (2012) encontraron que los pacientes con múltiples episodios tenían un peor pronóstico en los puntajes de síntomas, funcionamiento y calidad de vida. En concreto, encontraron que la presencia de discapacidad podía ser predicha por el hecho de haber cursado con más de 10 episodios afectivos, con un riesgo de 1.83 mayor. Los pacientes en este grupo se encontraban con mayor impedimento de base y tendían a mejorar menos en las variables clínicas y funcionales después del tratamiento (Magalhães et al., 2012).

Los síntomas psicóticos durante los episodios afectivos, en particular aquellos incongruentes con el estado de ánimo (ideas delirantes o alucinaciones cuyo contenido no incluye temas típicamente maníacos o depresivos (Aliño, 2008), se han encontrado también asociados a una menor recuperación de la funcionalidad tanto de forma interepisódica como la funcionalidad a largo plazo (S. M. Strakowski et al., 2000; Tohen et al., 1992).

El ciclado rápido (4 o más episodios en menos de un año), y en general la inestabilidad afectiva, se asocia a un mal pronóstico: aunque la mayoría de los sujetos con un trastorno bipolar I recuperan su funcionalidad entre los episodios, algunos (20-30%) siguen mostrando una labilidad afectiva y dificultades interpersonales o laborales (Post et al., 2015). En este sentido, en un estudio longitudinal a 3 años con evaluaciones semanales del estado de ánimo y de la funcionalidad al fin del seguimiento, Strejilevich et al (2013) encontraron que el número de semanas con síntomas depresivos residuales, el número de semanas con síntomas maníacos leves y el factor de inestabilidad (calculado como el número de cambios en el estado de ánimo dividido por el número de semanas en seguimiento), eran predictores del nivel de funcionalidad, explicando el 46% de la

varianza². afección sobre la recuperación funcional es peor cuando la inestabilidad afectiva es marcada. La presencia de síntomas afectivos residuales, es decir síntomas depresivos o de elevación que no son suficientes para cumplir criterios de un episodio depresivo o de hipomanía, se han reportado en varios otros estudios como predictores de una peor funcionalidad (Bonnín et al., 2012; Rosa et al., 2008; Sanchez-Moreno et al., 2009).

En cuanto a las comorbilidades psiquiátricas, la ansiedad comórbida se encuentra presente en la mayoría de los pacientes con TBP, alcanzando un grado de severa a extrema en hasta 40% de los afectados (Karpov et al., 2016). Esta comorbilidad ha sido ampliamente descrita como un factor que tiene un impacto negativo en el paciente y el curso de su enfermedad: se ha asociado con una menor edad de inicio, menor respuesta al tratamiento, incremento del riesgo de suicidio y de abuso de sustancias, así como con una menor calidad de vida (Keller, 2006). Así mismo, la presencia de ansiedad comórbida se ha encontrado relacionada mayor tiempo para recuperación de episodios depresivos, incremento del riesgo de recaídas y menor funcionalidad (Otto et al., 2003).

Adicionalmente a estos elementos, el TBP cursa con ampliamente reconocidas fallas en la cognición, si bien no forman parte de los criterios para establecer el diagnóstico. Estas fallas cognitivas, como se abordará a continuación, juegan también un papel importante en la pérdida de la funcionalidad observada en estos pacientes.

D. COGNICIÓN EN EL TBP – IMPACTO EN LA FUNCIONALIDAD

El TBP está asociado con deterioro cognitivo que ocurre también en periodos de eutimia (Sanchez-Moreno et al., 2009; Zarate et al., 2000). Se considera que entre el 30 y el 62% de los pacientes bipolares cursan con fallas cognitivas (Gualtieri & Morgan, 2008; Iverson et al., 2011; Martino et al., 2008; Reichenberg et al., 2009).

Seis meta-análisis coinciden en reportar fallas en dominios específicos como control ejecutivo, memoria y aprendizaje verbal, memoria de trabajo y atención sostenida (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009; Bourne et al., 2013; Garcia-Portilla et al., 2008; Mann-Wrobel et al., 2011; Robinson et al., 2006). Los hallazgos más relevantes son que los pacientes eutímicos presentan una marcada diferencia en la cognición respecto a controles, demostrando un gran tamaño del efecto al medir función ejecutiva y aprendizaje verbal, así como un tamaño del efecto moderado para 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., 2006).

Estas **fallas cognitivas se han correlacionado con deterioro funcional** en al menos ocho estudios (Bonnín et al., 2012; Dickerson et al., 2004; Jaeger et al., 2007; Laes & Sponheim, 2006; Martinez-

² Específicamente reportan el siguiente peso de cada variable en el modelo final: semanas con síntomas depresivos subsindromáticos: $b = 0.133$, $t = 2.556$, $P = 0.014$, semanas con síntomas maníacos leves: $b = 1.441$, $t = 3.10$, $P = 0.003$, factor de inestabilidad: $b = 0.105$, $t = 3.593$, $P = 0.001$, obteniendo una R^2 ajustada de = 0.460; $F(3, 47) = 15.18$, $P < 0.001$.

Aran et al., 2004; Martino et al., 2009; Tabarés-Seisdedos et al., 2008; Zubieta et al., 2001) lo cual le confiere una importancia particular para el paciente, la familia y la sociedad.

Adicionalmente, diversos estudios **longitudinales** han concluido que existe una importante correlación entre cognición y funcionalidad en el TBP (Martino et al., 2009; Tabarés-Seisdedos et al., 2008), de forma que los déficits cognitivos persistentes tienen consecuencias negativas en la calidad de vida, en la capacidad de trabajo, la autoestima y el funcionamiento psicosocial y representan uno de los **principales predictores del funcionamiento global** de los pacientes (Andreou & Bozikas, 2013; Depp et al., 2012).

En la tabla 1 (modificada desde (Yatham et al., 2010)) hacemos un recuento de los principales **dominios alterados** en el TBP, las pruebas con las que son comúnmente evaluados, el número de meta-análisis que han encontrado alteraciones en estos dominios y el tamaño del efecto reportado.

Tabla 1 Principales dominios cognitivos alterados en el TBP

Dominio cognitivo	Prueba utilizada para la evaluación	Número de meta-análisis	Tamaño del efecto	
Atención	CPT	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	
Funciones ejecutivas	Test de Stroop (inhibición)	4	0.63-0.76	
	WCST (Formación de conceptos y razonamiento)	Categorías	4	0.52-0.69
		Perseveración	3	0.70-0.88
Aprendizaje verbal y memoria	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	

Como se aprecia en esta tabla, las **funciones ejecutivas** – medidas por medio del Wisconsin Card-Sorting Test (WCST)– y la **memoria verbal** –medida por medio del Test de aprendizaje verbal de Hopkins– representan los dominios cognitivos con **mayor afección**, y junto con la memoria, se consideran como las **principales protagonistas** de las **fallas** que presentan los pacientes con TBP (Grande et al., 2014).

En efecto, es esperable que alteraciones en las **funciones ejecutivas** tengan un serio impacto en la funcionalidad, pues en ellas se resume la **programación voluntaria de la conducta**: de acuerdo con Lezak (Lezak, 1995), quien acuñó el término de Funciones Ejecutivas, éstas hacen referencia a *la capacidad del ser humano para formular metas, planificar objetivos y ejecutar conductas de modo eficaz* (Portellano, 2005). Éstas constituyen una función supramodal que **regula múltiples áreas**, supervisando y coordinando actividades relacionadas con inteligencia, atención, memoria, lenguaje, flexibilidad mental, control motor y regulación de la conducta emocional. En particular en este estudio nos centraremos en dos de ellas: **razonamiento** —entendido como la comprensión de una regla y la solución de problemas— y **flexibilidad cognitiva**, es decir la falla en la capacidad para utilizar retroalimentación externa y para permitir el intercambio entre conceptos (*concept shifting*) (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009).

Así mismo, las fallas en la memoria verbal son más frecuentes en pacientes con TBP con funcionalidad disminuida, demostrando dificultades en la decodificación y recuperación de información verbal, lo que se reporta clínicamente por el paciente como dificultad para recordar nombres y conversaciones pasadas y lo cual tiene un evidente impacto en su funcionalidad social e interpersonal (Sanchez-Moreno et al., 2009). El impacto de un pobre desempeño en tareas verbales permanece incluso cuando se controlan síntomas afectivos residuales y en pacientes con eutimia estricta (definida como menos de 3 puntos en la escala Young de manía y menos de 4 puntos en la escala Hamilton de depresión) (Martinez-Aran et al., 2007).

Adicionalmente al curso de la enfermedad y los síntomas cognitivos, existen factores genéticos que podrían influir en los anteriores y finalmente en la funcionalidad que expondremos a continuación.

E. EL CAMINO DESDE EL GEN *BDNF* HASTA LA FUNCIONALIDAD EN EL TBP

La búsqueda de factores genéticos asociados con diversos aspectos del TBP tiene un sustento en la mayor prevalencia de este trastorno en familiares de primer grado y a un incremento del riesgo en gemelos monocigóticos, reportando un estimado de heredabilidad del 57 al 87% (Wendland & McMahon, 2011).

Uno de los candidatos más estudiados en esta asociación gen-TBP, es el del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (*BDNF*) por sus siglas en inglés (Yildiz et al., 2015).

La proteína BDNF forma parte de la familia de las neurotrofinas, las cuales son parte de las cascadas de señalización que contribuyen a la resiliencia y plasticidad celular (Munkholm et al., 2016). Es un mediador regulatorio muy importante y juega un rol primordial en la formación de recuerdos a largo plazo (Munkholm et al., 2016; Zagrebelsky & Korte, 2014).

El gen *BDNF* es altamente expresado en el hipocampo, la corteza cerebral y áreas límbicas, regiones cerebrales que también están relacionadas con la fisiopatología del TBP (Mandolini et al., 2019; Strakowski, 2014; Zagrebelsky & Korte, 2014). De hecho, son tantas las asociaciones encontradas entre el BDNF y diversos aspectos del TBP que ha sido propuesto como un posible **biomarcador** de actividad de la enfermedad y de neuroprogresión (Chiou & Huang, 2019; Goldstein & Young, 2013; Kapczinski & Streb, 2014; Munkholm et al., 2016; Sagar & Pattanayak, 2017).

Por ejemplo, Munkholm et al. (2016) realizaron un meta-análisis comparando las concentraciones de BDNF en sangre periférica entre pacientes con TBP y controles, encontrando menores niveles en los sujetos con TBP, y en sujetos con TBP en depresión en comparación con sujetos control. Así mismo, un meta-análisis realizado por Polyakova et al. (2015), encontró que los niveles de la proteína BDNF en suero o plasma están **disminuidos durante los episodios agudos** de un Trastorno Depresivo Mayor y del Trastorno Bipolar y estos niveles **se recuperan** después del tratamiento, proponiendo los autores que el BDNF **puede ser un marcador** sérico que indique **éxito en la respuesta** al tratamiento ya que estos niveles se elevan tanto en pacientes en remisión como en pacientes con respuesta al tratamiento.

1. POLIMORFISMO VAL66MET – RELACIÓN CON EL TBP

Dentro de los polimorfismos encontrados en el gen *BDNF*, el denominado Val66Met es un polimorfismo de nucleótido simple en el que una valina fue sustituida por una metionina en el codón 66 del gen *BDNF*, que resulta en una alteración de la secreción y funcionamiento del BDNF: altera el tráfico de mRNA, altera la unión a Sortilina y Traslina necesarias para la llegada del BDNF a las vesículas y **reduce la secreción dependiente de actividad** (Notaras et al., 2015). En efecto, esta sustitución parece tener un gran impacto en las funciones de neuroplasticidad en las que el BDNF juega un rol primordial, tales como la potenciación de la memoria a largo plazo (Lamb et al., 2015).

Genotipos específicos de este polimorfismo han sido asociados con varios elementos cruciales para el pronóstico del TBP. Por ejemplo, con la edad de inicio del trastorno, con la respuesta al tratamiento, con el riesgo de presentar otras comorbilidades, con el desempeño cognitivo; incluso como mediador del impacto del trauma en la infancia en el desarrollo posterior de TBP.

En efecto, en una muestra de 258 pacientes con **inicio de TBP antes de los 19 años** en comparación con sujetos control, Nassan et al (2015b) encontraron una asociación con ser **portador Metionina** con un riesgo 1.30 mayor. En un estudio posterior, Nassan et al (2020) integraron esta variante genética con la metilación del ADN en el promotor del gen *BDNF* (varios sitios CpG) para poder entender mejor cómo este polimorfismo de nucleótido único (Val66Met) y estos promotores (CpG) podían de forma conjunta contribuir a la regulación de la transcripción del *BDNF* y de forma global al riesgo de TBP. Encontraron que el TBP de inicio temprano estaba no sólo asociado con ser portador del alelo Metionina del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* sino también con una **mayor metilación** del sitio CpG asociado al alelo Valina³.

En cuanto a su asociación con **respuesta al tratamiento**, se ha encontrado una menor respuesta a litio o valproato entre los pacientes con TBP tipo I y el genotipo Val/Val que en los portadores metionina (genotipos Val/Met y Met/Met) (Wang et al., 2012). Adicionalmente, la asociación de este polimorfismo con la respuesta a litio ha sido estudiada por diversos autores, aunque con resultados inconsistentes (Dmitrzak-Weglarz et al., 2008; Masui et al., 2006; Michelon et al., 2006; Rybakowski et al., 2005, 2007). Un meta-análisis incluyendo a estos artículos encontró una respuesta diferencial cuando se tomaba en cuenta el grupo étnico de los participantes: en los

³ La región promotora de un gen es la secuencia de ADN que se encuentra justo arriba o a un lado del gen; es ahí en dónde se unen los reguladores y es allí en donde inicia la transcripción del gen. Esta región puede hacer que el gen sea o no transcrito (National Human Genome Research Institute, n.d.).

estudios en población de ascendencia europea (específicamente de Polonia) se encontró que el genotipo Val/Val predecía el pertenecer al grupo de **respondedores a Litio**, mientras que no se encontró ninguna asociación en la población japonesa (Ehret et al., 2013).

Otra asociación entre este polimorfismo y un elemento que impacta el pronóstico del TBP es aquella relacionándolo con la **comorbilidad con trastornos de ansiedad**: en una muestra de China, que incluyó 1316 participantes, de los cuales 681 padecían TBP tipo II, 286 TBP tipo I y 349 eran controles sanos, se encontró que el alelo Valina⁴ estaba asociado con presentar comorbilidad con trastornos de ansiedad (en particular Trastorno de Ansiedad Generalizada) en sujetos con TBP tipo I (Chang et al., 2013).

Así mismo, parece ser un mediador del impacto que tiene el trauma en la infancia en el curso del TBP: en un estudio de 80 pacientes con TBP (I, II y no especificado), los autores evaluaron la severidad del curso de la enfermedad utilizando la escala de impresión clínica global en su versión para TBP (Clinical Global Impressions Bipolar Version-Overall Severity of Illness (CGI-BP-OS)), así como la presencia de estrés temprano (por medio del cuestionario de estrés en la infancia, Childhood Trauma Questionnaire) y lo empataron con el genotipo del polimorfismo Val66Met. Encontraron que los portadores metionina presentaban un puntaje 21% más alto en el CGI-BP-OS y una edad de inicio 35% menor (con cerca de 7 años de diferencia en la edad de inicio promedio entre los grupos) (Miller et al., 2013).

En términos de la asociación con el desempeño cognitivo, existen varios estudios que han encontrado una relación entre portar el alelo metionina y tener un peor desempeño cognitivo (más específicamente un peor desempeño en funciones ejecutivas) en pacientes con TBP: un meta-análisis (Mandolini et al., 2019) que incluyó 9 estudios que evaluaron el desempeño cognitivo en pacientes con TBP dependiendo del genotipo del polimorfismo Val66Met concluyó que los portadores de metionina tenían un peor desempeño en funciones ejecutivas, aprendizaje verbal y memoria verbal.

Esta posible asociación entre el ser portador a Metionina y la presencia de factores que alteran el pronóstico del TBP (especialmente si se afecta la cognición), permiten sospechar de una reacción en cascada que pudiera afectar finalmente la funcionalidad.

II. Planteamiento del Problema y Justificación

La mayor parte de los pacientes diagnosticados con TBP sufre un deterioro importante en su funcionalidad, lo cual tiene amplias repercusiones en su calidad de vida, bienestar global y que representa adicionalmente un serio impacto en la familia y la sociedad. En la actualidad, el éxito del tratamiento para este trastorno no solo está enfocado en la reducción de los síntomas afectivos que aquejan a estos pacientes, sino en la búsqueda de su recuperación funcional. Son múltiples los estudios que han reportado cómo la gravedad sintomática, la cognición, la ansiedad e incluso la genética pueden jugar un papel relevante en la funcionalidad de los pacientes. Sin embargo, hasta el momento, son pocos los estudios que incluyen en su metodología tanto variables propias del

⁴ El alelo valina parece ser el de riesgo en población asiática, a diferencia de lo que ocurre en población occidental (Chang et al., 2013; Masui et al., 2006; Wang et al., 2012)

paciente (demográficas), como clínicas del padecimiento, de funciones cognitivas y genéticas⁵. La complejidad de la funcionalidad en los trastornos mentales y en particular, del trastorno bipolar, requieren de un análisis global de aquellas variables que pudieran tener un impacto directo sobre este fenómeno. Así, la identificación de estas variables permitirá avanzar en el conocimiento de los factores más relevantes, así como su posible interacción, para dirigir esfuerzos en la búsqueda de la recuperación funcional y reintegración plena a la sociedad.

III. Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las características demográficas, clínicas, cognitivas (percepción de fallas cognitivas, razonamiento, flexibilidad cognitiva y memoria verbal) y del polimorfismo Val66Met que predicen una funcionalidad disminuida en pacientes con trastorno bipolar tipo I?

IV. Objetivos

A. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar las características demográficas, clínicas, cognitivas (percepción de fallas cognitivas, razonamiento, flexibilidad cognitiva y memoria verbal) y del polimorfismo Val66Met que predicen una funcionalidad disminuida en pacientes con trastorno bipolar tipo I.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) **Comparar** las características sociodemográficas entre pacientes con TBP I con funcionalidad adecuada y funcionalidad disminuida.
- 2) **Comparar** las características clínicas (edad, edad de inicio, tiempo de evolución, número de episodios, tiempo en eutimia, número de hospitalizaciones, presencia de síntomas psicóticos, número de intentos suicidas, síntomas depresivos residuales, síntomas maníacos residuales, síntomas de ansiedad) entre pacientes con TBP I con funcionalidad adecuada y funcionalidad disminuida.
- 3) **Comparar** la memoria verbal, el razonamiento, la flexibilidad y las quejas cognitivas entre pacientes con TBP I con funcionalidad adecuada y funcionalidad disminuida.
- 4) **Comparar** la frecuencia del alelo Metionina del polimorfismo Val66Met entre pacientes con TBP I con funcionalidad adecuada y funcionalidad disminuida.

V. Hipótesis

A. HIPÓTESIS GENERAL

⁵ La búsqueda de artículos fue realizada en Pubmed utilizando los siguientes términos: "Bipolar Disorder"[Majr] AND "function*"[Majr]; Bipolar Disorder (MeSH) and Recovery of function (MeSH); BDNF and Bipolar Disorder; "BDNF" AND "function*"[Majr]; "BDNF" AND "function*" and "Bipolar Disorder".

El tener una menor escolaridad, mayor número de episodios, mayores niveles de ansiedad, menor flexibilidad cognitiva, mayores quejas cognitivas y ser portador del alelo Metionina predicen una funcionalidad disminuida en pacientes con TBP I.

B. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- 1) Los pacientes con TBP I con funcionalidad disminuida presentan una mayor edad cronológica y menor escolaridad en comparación con los pacientes con adecuada funcionalidad.
- 2) Los pacientes con TBP I con funcionalidad disminuida tienen un mayor número de episodios, un mayor antecedente de síntomas psicóticos, mayor número de síntomas depresivos residuales y mayores niveles de ansiedad en contraste con los pacientes con TBP I con funcionalidad adecuada.
- 3) Los pacientes con TBP I con funcionalidad disminuida muestran menor flexibilidad cognitiva.
- 4) El alelo Metionina del polimorfismo Val66Met es más frecuente en pacientes con funcionalidad disminuida.

VI. Material y Métodos

A. DISEÑO DEL ESTUDIO

De acuerdo con A. R. Feinstein (Feinstein, 1985), se trata de un estudio:

- comparativo: se formarán dos grupos de análisis, los cuales serán contrastados en las variables incluidas en el estudio.
- no experimental: no se realizará ninguna intervención.
- transversal: los sujetos serán evaluados en una sola ocasión.
- homodémico: todos los resultados presentados se refieren a los mismos individuos del presente estudio.

B. POBLACIÓN Y MUESTRA

1. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de TBP tipo I, que acudieron al servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico TBP tipo I
- Edad 18 a 70 años

- En eutimia de al menos 2 meses de acuerdo con notas del expediente clínico del INPRFM y entrevista con el paciente.

- Nacionalidad mexicana por nacimiento en el participante, padres y abuelos por ambas ramas

B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Historia de eventos vasculares cerebrales, tumores cerebrales, traumatismo craneoencefálico moderado o grave o patología neurológica (primaria o secundaria) que pudiera influir en el desempeño cognitivo de los pacientes.

- Evidencia por estudios de imágenes previos de daño estructural no atribuible al propio TBP.

- Haber recurrido más de 2 años de primaria o bien haber recurrido 2 años seguidos el mismo año escolar, como un indicador indirecto de posible discapacidad intelectual.

- Trastorno por uso de sustancias activo (aquellos que no se encuentren en remisión total sostenida).

- Episodios afectivos graves en los últimos 6 meses (hospitalización o intento suicida).

- Evidencia de episodios afectivos en las notas de evolución en los últimos 2 meses (descripción de síntomas suficientes para cumplir criterios de depresión, hipomanía, manía o episodio mixto, o bien diagnóstico escrito).

- Haber sido evaluado con el Wisconsin Card-Sorting Test o el Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins en los últimos 6 meses para evitar el sesgo de aprendizaje que pudieran tener los pacientes.

C) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Retirar su consentimiento para participar.

C. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo del tamaño de la muestra fue realizado a través de un cálculo de proporciones por medio del programa OpenEpi, versión 3 (*OpenEpi Menu*, n.d.) siguiendo los parámetros:

- Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita) (N): 1,000,000
- Frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p): 60%±10
- Límites de confianza como % de 100 (absoluto ±%) (d): 10%
- Efecto de diseño (para encuestas en grupo-EDFF): 1

Lo cual da un tamaño de muestra de **93** para un intervalo de confianza del 95% de acuerdo con la ecuación:

$$n = [EDFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2(1-\alpha/2)^2 * (N-1) + p*(1-p)]$$

También se calculó el poder estadístico obtenido de acuerdo con la frecuencia del alelo de riesgo para la n finalmente obtenida 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.

D. VARIABLES DEL ESTUDIO

En la Tabla 2 se muestran las principales variables incluidas en el estudio.

Tabla 2 Variables del estudio

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS			
Edad (años)	Continua	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Edad indicada en la hoja de datos clínico – demográficos. Reclasificada como Edad Avanzada: a partir de 50 años de edad=1; Menores de 50=0 (Miskowiak et al., 2019)
Sexo	Nominal	Conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer	Sexo definido en la hoja de datos clínico- demográficos. Respuesta Hombre/Mujer
Ocupación	Nominal	Actividad o trabajo	De acuerdo con entrevista al paciente 1=Ocupación remunerada, 0=Ocupación no remunerada
Estado Civil	Nominal	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal al respecto.	De acuerdo con la entrevista: 0= Sin pareja; 1= Con pareja.
Nivel socioeconómico	Ordinal	Medida total económica y sociológica combinada de la preparación laboral de una persona y de la posición económica y social individual o familiar en relación con otras personas, basada en sus ingresos, educación, y empleo	Nivel SE indicado en la hoja de datos clínico-demográficos del expediente clínico. Respuesta 1 al 6. Reclasificada como: bajo= niveles 1 y 2; medio= niveles 3 y 4; alto= niveles 5 y 6.
Escolaridad	Continua	Período de tiempo que una persona asiste a la escuela para estudiar y aprender.	Escolaridad indicada en entrevista clínica, en años cursados. Dicotomizada como Escolaridad Baja presente=12 años o menos y Escolaridad baja ausente=más de 12 años.
CARACTERÍSTICAS DEL TBP			
Edad de Inicio	Continua	Edad de inicio de un padecimiento	Edad en años cumplidos en la que se presentó el primer episodio afectivo de acuerdo con la historia clínica, la nota de interconsulta a clínica de trastornos afectivos o la historia clínica de hospitalización. Dicotomizada como Edad de Inicio Temprana presente=18 años o

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
			menos; ausente: más de 18 años (Connor et al., 2017).
Tiempo de evolución (años)	Continua	Tiempo en años desde que se le realizó el diagnóstico de TBP	Tiempo de evolución en años desde el diagnóstico de acuerdo con historia clínica o nota de interconsulta a Clínica de Trastornos Afectivos hasta la fecha de evaluación. Dicotomizada como tiempo de evolución prolongado sí/no dependiendo de si el padecimiento tiene 10 años de evolución o más o no. 0= No 1= Si
Número de episodios afectivos	Continua	Número de episodios presentados en la historia del padecimiento del participante	Número de episodios reportados en la historia clínica y notas de evolución Dicotomizada como múltiples episodios afectivos sí/no dependiendo de si se han presentado 10 episodios afectivos o más o no (Magalhães et al., 2012). 0= No 1= Si
Numero de hospitalizaciones	Continua	Número de veces que ha estado hospitalizado el paciente secundario a episodios afectivos.	Reporte de hospitalizaciones en la historia clínica y/o notas de evolución atribuibles a episodios afectivos
Síntomas psicóticos	Nominal	Presencia de síntomas psicóticos durante los episodios afectivos	Reporte de síntomas psicóticos en las notas de evolución. Respuesta Si/No 0= No 1= Si
Intentos suicidas	Nominal	Número de intentos suicidas durante el tiempo de evolución	Reporte de intentos suicidas en historia clínica y/o notas de evolución. Respuesta Si/No
Tiempo en eutimia	Continua	Tiempo transcurrido en meses entre el último episodio afectivo registrado y el momento actual	Tiempo transcurrido en meses entre el último episodio afectivo registrado y el momento de la evaluación Dicotomizada como Eutimia prolongada presente=2 años o más de eutimia; ausente=menos de 2 años (Sabater et al., 2016).
Tratamiento	Nominal	Fármacos específicos para el tratamiento de síntomas psiquiátricos durante los 6 meses previos a la entrevista.	Litio/Anticonvulsivantes/Antipsicóticos/AD/BDZ

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Síntomas depresivos residuales	Continua	Síntomas de depresión que no cumplen criterios para un episodio depresivo mayor.	Puntaje obtenido en la escala Hamilton de depresión. Dicotomizada como síntomas depresivos sub-umbrales presentes= puntaje obtenido en la escala HAMD ≥ 4 ; ausentes=menores a 3 (Bonnín et al., 2012).
Síntomas de elevación residuales	Continua	Síntomas de manía que no cumplen criterios para hipomanía ni manía.	Puntaje obtenido en la escala de manía de Young. Dicotomizada como síntomas de elevación sub-umbrales presentes= YMRS ≥ 3 ; ausentes=menores a 3 (Bonnín et al., 2012).
Síntomas de ansiedad	Continua	Presencia de síntomas ansiosos en el momento actual, independientes del estado de ánimo	Puntuación obtenida en la escala ISRA-B1. Dicotomizada como Ansiedad Severa presente=30 o más en mujeres o bien 26 o más en hombres; ausente=menos de 30 en mujeres, menos de 26 en hombres (González-Ramírez et al., 2014).
VARIABLES COGNITIVAS			
Quejas cognitivas	Continua	Percepción subjetiva del individuo acerca de fallas cognitivas.	Puntuación obtenida en la escala COBRA. Dicotomizada como Quejas cognitivas significativas sí= puntuación obtenida en la escala COBRA es superior o igual a 10; no= menor a 10.
Memoria verbal – Recuerdo inmediato	Continua	Habilidad cognitiva que permite recordar las palabras y los elementos verbales luego de un breve periodo que dura aproximadamente 30seg.	Puntaje normalizado (Puntaje T) del valor obtenido tras la suma de palabras recordadas en los ensayos 1 2 y 3 del test de aprendizaje verbal de Hopkins (Arango-Lasprilla, Rivera, Garza, et al., 2015).
Memoria verbal – Retardado	Continua	Habilidad cognitiva que permite recordar las palabras y los elementos verbales luego de un periodo de 20min.	Puntaje normalizado (Puntaje T) del número de palabras recordadas tras pausa de 20min (ensayo 4 del test de aprendizaje verbal de Hopkins).
Razonamiento	Continua	Función supramodal que forma parte de las funciones ejecutivas.	Número de categorías completadas del WCST
Flexibilidad Cognitiva	Continua	Función supramodal que forma parte de las funciones ejecutivas.	Número de errores perseverativos del WCST
VARIABLE GENÉTICA			

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Presencia del alelo Metionina del gen BDNF	Nominal	Presencia del alelo Metionina de Val66Met	Presencia (1) o ausencia (2) del alelo Val66Met
FUNCIONALIDAD			
Funcionalidad	Continua	Se refiere a la ejecución de la función propia de una persona para realizar una tarea, actividad o trabajo de manera satisfactoria	Puntuación obtenida en la escala FAST Dicotomizada como Funcionalidad Disminuida sí= puntuación obtenida en la escala FAST es superior o igual a 12; no= menor a 12 (Rosa et al., 2007).

E. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

1. DIAGNÓSTICO Y CURSO DEL PADECIMIENTO

El diagnóstico fue establecido de acuerdo con expediente clínico siguiendo los siguientes criterios:

- El paciente tuvo al menos una cita en la Clínica de Trastornos Afectivos (interconsulta, historia clínica o nota de primera vez en la clínica) en la cual se confirmó el diagnóstico de Trastorno Bipolar tipo I.
- Adicionalmente, el diagnóstico de TBP tipo I ha estado estable por al menos 2 años (ha sido el diagnóstico principal durante al menos 2 años).

La revisión de los expedientes clínicos para obtener los datos referentes a la evolución del trastorno bipolar y obtener las variables clínicas de interés descritas en la sección de variables fue realizada siguiendo un formato para la recolección de variables; de tal forma que se unificaran los criterios. Posteriormente se realizó un estudio piloto en el que todo evaluador de expedientes para este protocolo revisara los mismos diez expedientes con el fin de asegurar la confiabilidad inter-evaluador, obteniendo los siguientes valores de Alpha de Cronbach para los 4 evaluadores de los expedientes:

- Edad de Inicio: .962
- Síntomas psicóticos: .931
- Número de episodios afectivos: .826
- Intentos Suicidas: .889
- Número de hospitalizaciones: .830

2. EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS AFECTIVOS Y DE ANSIEDAD

A) ESCALA DE HAMILTON PARA DEPRESIÓN (HAMD)

El HAMD es una escala heteroaplicada para medir cuantitativamente la intensidad de un episodio depresivo (Hamilton, 1960). Existen varias versiones; la utilizada en el presente estudio es la versión en español de 17 ítems la cual cuenta con una adecuada consistencia interna (Cronbach de 0.7),

fiabilidad de test-retest (coeficiente intraclassa (ICC) de 0.9) y fiabilidad interevaluador (ICC de 0.9) (Bobes et al., 2003).

El punto de corte para determinar eutimia utilizado para esta versión fue <9 puntos (Rosa et al., 2013; Tohen et al., 2009).

B) ESCALA DE MANÍA DE YOUNG (YMRS)

La escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS) es el instrumento más utilizado para cuantificar síntomas de manía en pacientes con TBP. Es una escala cuya versión validada en México tiene un alfa de Cronbach de 0.84 y una confiabilidad test retest de 0.93 (Apiquian et al., 1997).

El punto de corte para utilizado para determinar eutimia es <8 puntos (Goetz et al., 2007).

C) EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS DE ANSIEDAD: INVENTARIO DE SITUACIONES Y RESPUESTAS DE ANSIEDAD

El Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad (ISRA) fue desarrollado en 1984 por Miguel-Tobal y Cano-Vindel, para ser un instrumento de evaluación de las respuestas cognitivas de ansiedad y un primer detector de las respuestas fisiológicas y motoras. El nivel general de ansiedad está formado por tres subescalas de respuestas (cognitiva, fisiológica y motora), que son evaluadas ante determinadas situaciones, que se agrupan en cuatro tipos: evaluación, interpersonales, fóbicas y cotidianas. Se trata de un inventario interactivo tipo situación x respuesta (S-R). Su versión breve, ISRA-B, contiene 46 ítems calificados del 0 (casi nunca) a 4 (casi siempre), obteniendo 3 puntajes: puntaje de ansiedad general, puntaje de situaciones y puntaje global- Para el presente estudio solamente consideramos el puntaje de ansiedad general, el cual puede ir de 0 a 96 puntos, en dónde los puntajes mayores indican mayor nivel de ansiedad. Esta versión ha sido adaptada a la población mexicana en la que se encontró que el percentil 50 corresponde a un puntaje de ansiedad general de 21 en mujeres y 17 en hombres y el percentil 75 corresponde a un puntaje de 30 en mujeres y 26 en hombres. Esta versión cuenta con adecuadas propiedades psicométricas al tener una consistencia interna global de 0.93 (González-Ramírez et al., 2014).

3. EVALUACIÓN DE LA COGNICIÓN

A) EVALUACIÓN SUBJETIVA DE LA COGNICIÓN: ESCALA DE QUEJAS COGNITIVAS EN EL TRASTORNO BIPOLAR (COBRA)

La Escala de quejas cognitivas en el trastorno bipolar (COBRA) fue desarrollada por A. Rosa et al (2013). Consiste en un instrumento de auto-reporte que permite evaluar las quejas subjetivas cognitivas experimentadas por pacientes con TBP que incluyen funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, aprendizaje verbal y memoria, atención/concentración y seguimiento mental. Consiste en 16 ítems evaluados del 0 (nunca) al 3 (siempre), obteniendo un puntaje global al sumar los ítems; entre más puntaje se tenga, mayores quejas subjetivas existen. El punto de corte de 10 puntos obtiene una sensibilidad del 68.1% y una especificidad de 68.5%. La consistencia interna es alta con un alfa de Cronbach de 0.913. Esta escala fue desarrollada para población hispana y ha sido validada en población mexicana (Yoldi-Negrete et al., 2018).

B) EVALUACIÓN DE MEMORIA VERBAL: TEST DE APRENDIZAJE VERBAL DE HOPKINS

Esta prueba fue aplicada por una Neuropsicóloga entrenada en su aplicación, adscrita a la clínica de Neuropsicología del INPRF.

El Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins es una examinación breve del aprendizaje y la memoria verbal desarrollado por Brand y Benedict (Benedict et al., 1998). Contiene 3 pruebas de recuerdo libre consistentes en 12 palabras categorizadas semánticamente (ensayo 1, ensayo 2, ensayo 3), seguidas de una prueba de recuerdo después de 20min (prueba 4) en la que no se le da ningún tipo de pista al paciente, simplemente se le pide que trate de recordar tantas palabras de la lista que se le había leído como pueda; y concluye con una prueba de reconocimiento sí/no. La prueba de reconocimiento tiene un total de 24 palabras, incorporando 12 de la lista de recuerdo, 6 relacionadas semánticamente a la lista de recuerdo, pero no incluidas en las pruebas iniciales y 6 palabras no relacionadas (Arango-Lasprilla, Rivera, Garza, et al., 2015).

De tal forma que esta prueba arroja los siguientes puntajes (Arango-Lasprilla, Rivera, Garza, et al., 2015; Cherner et al., 2007):

- Recuerdo total (suma de las palabras recordadas en los ensayos 1, 2 y 3), con un coeficiente r de test retest de 0.74 (Benedict et al., 1998).

- Recuerdo retardado (número de palabras recordadas en el ensayo 4), con coeficiente r de test retest de 0.66 (Benedict et al., 1998).

De esta forma **mayores puntajes** en estas variables reflejan un **mejor desempeño** en esta prueba.

Esta prueba ha sido utilizada en población con y sin problemas neurológicos y ha establecido validez de constructo, concurrente y discriminativa (Arango-Lasprilla, Rivera, Garza, et al., 2015).

C) EVALUACIÓN DE FUNCIONES EJECUTIVAS (FLEXIBILIDAD COGNITIVA Y RAZONAMIENTO): WISCONSIN CARD-SORTING TEST

La evaluación de las funciones ejecutivas fue realizada por medio de la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin (Wisconsin Card-Sorting Test en inglés, WCST). El WCST fue aplicado por una Neuropsicóloga entrenada en su aplicación, adscrita a la clínica de Neuropsicología del INPRF.

Consiste en la clasificación de una serie de 64 cartas, atendiendo a tres criterios: color (rojo, azul, verde, amarillo), forma (triángulo, cruz, círculo y estrella) y número de figuras dibujadas en cada carta (de 1 a 4). El sujeto debe categorizar primero por el color de las cartas, luego por la forma y por último por el número, repitiéndose dos veces cada clasificación. El propio sujeto debe adivinar las reglas del juego según le responda positiva o negativamente el examinador 10 respuestas, sin previo aviso, se cambia el criterio de clasificación (Portellano, 2005).

Esta prueba **evalúa funciones ejecutivas** e involucra al lóbulo frontal. Requiere de **razonamiento abstracto, planeación estratégica, búsqueda organizada, integración de retroalimentación externa, flexibilidad mental y control de impulsos** (Arango-Lasprilla, Rivera, Longoni, et al., 2015).

Esta prueba tiene varios puntajes⁶, pero nos centraremos en los evaluados en los meta-análisis (Arts et al., 2008; Bora et al., 2009): Errores perseverativos y número de categorías completadas, los cuales nos dan información acerca de:

- ✓ Razonamiento (Comprensión de una regla y solución de problemas): Número de categorías completadas correctamente.
- ✓ Flexibilidad cognitiva (Falla en la capacidad para utilizar retroalimentación externa y cambio de conceptos (*concept shifting*)): Número de errores perseverativos.

De esta forma, un **mayor puntaje** en razonamiento significa haber logrado un **mayor número de categorías correctas**, equivalente a un **mejor desempeño**. Por el contrario, un **mayor puntaje** en la variable flexibilidad cognitiva refleja un **mayor número de errores perseverativos** y por tanto un **peor desempeño**.

La validez interna de estos puntajes es aceptable, siendo mejor la de los errores perseverativos (α de Cronbach de 0.92) que la de categorías completadas (α de Cronbach de 0.56) (Grant & Berg, 2001; Kopp et al., 2019).

D) EVALUACIÓN DE LA FUNCIONALIDAD: ESCALA CORTA PARA LA DETERMINACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO (FAST)

La escala corta para la determinación del funcionamiento, FAST por sus siglas en inglés, fue desarrollada por A. Rosa et al (2007), para medir en forma rápida la funcionalidad específicamente en el TBP. Consta de 24 ítems repartidos en 6 áreas del funcionamiento (autonomía, funcionamiento ocupacional, funcionamiento cognitivo, finanzas, relaciones interpersonales y ocio). Todos los ítems se puntúan del 0 al 3 marcando 0=ninguna dificultad, 1=dificultad leve, 2=dificultad moderada, 3=dificultad severa. **El punto de corte es de 11**, encontrando arriba de 11 puntos una sensibilidad de 72% y una especificidad de 87% para discriminar entre el grupo de pacientes y el control. En el

⁶ Otros puntajes arrojados por esta prueba, pero que fueron omitidos del presente estudio son los siguientes:

- Categorías logradas: número de series de 10 emparejamientos correctos consecutivos. El margen oscila de 0, en caso de no llegar a lograr la primera consigna, a 6, punto en el que se finaliza la prueba.
- Ensayos: Número de intentos necesarios para completar la primera categoría.
- Porcentaje de errores perseverativos: Se considera que un error responde al principio perseverante cuando el sujeto persiste en su respuesta a un estímulo determinado que no es correcto. El porcentaje de errores perseverantes refleja la concentración de errores perseverantes en relación con el rendimiento general de la prueba.
- Fallo en mantener la tarea: Número de veces que el sujeto da 5 o más respuestas correctas seguidas y comete un error antes de completar la categoría.
- Porcentaje de respuestas de nivel conceptual: Respuestas correctas consecutivas en series de tres o más.
- Aprendiendo a aprender: Refleja el promedio de cambio en la eficiencia conceptual a lo largo de las sucesivas categorías.

(Ficha Técnica Del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, 2015)

estudio original demostró una alta correlación la escala GAF ($r=-0.903$, $p<0.001$). Fue diseñada originalmente en español (Rosa et al., 2007). Este punto de corte fue empleado para clasificar a los sujetos del presente estudio en aquellos con una funcionalidad disminuida y pacientes con alta funcionalidad.

F. PROCEDIMIENTO

Mediante el uso de Health Center del INPRFM se obtuvo una lista de los pacientes con diagnóstico de TBP (codificado como F.31 en el sistema) y a través del mismo sistema se buscó la fecha de próxima cita en Consulta Externa. En esa fecha se invitó a los pacientes a participar en el protocolo, explicándoles los objetivos y procedimientos del estudio. Aquellos que aceptaron participar, firmaron el consentimiento informado.

Se evaluó el expediente clínico para corroborar criterios de inclusión y exclusión de aquellos que aceptaron participar, y en caso de poder ser incluidos, se les programó una cita para pruebas neuropsicológicas y una cita a laboratorio para toma de muestra de sangre para análisis genético. Se buscó que ambas citas coincidieran entre sí y con una fecha de cita médica del participante para evitar traslados adicionales. El día de la cita a pruebas neuropsicológicas se aplicaron las escalas de Hamilton de depresión, Young de manía y si se corroboraba que el paciente se encontraba en eutimia, se realizaban las escalas de percepción de funcionalidad y ansiedad, así como las pruebas neuropsicológicas; en caso de no encontrarse en eutimia, se reprogramaba la cita para una nueva evaluación, al menos 2 meses después.

1. OBTENCIÓN DE MUESTRA PARA ANÁLISIS GENÉTICO

La obtención del material genético para análisis se hizo por medio de una toma de muestra de 7 ml de sangre periférica, realizada en el laboratorio clínico del INPRFM, bajo condiciones de asepsia y antisepsia.

El análisis genético fue realizado en el departamento de Farmacogenética del INPRF.

2. EXTRACCIÓN DE ADN GENÓMICO

La extracción del material genético se realizó mediante el uso del kit de extracción Wizard Genomic DNA Purification a partir de 5 ml de sangre periférica.

3. ANÁLISIS DEL POLIMORFISMO VAL66MET (RS6265):

La genotipificación se realizó mediante la Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real (PCR-RT) con el método de discriminación alélica con sondas TaqMan mediante el software de detección de secuencias versión 1.3.1 7500 System SDS Software.

El volumen final de la reacción fue de 7 μ L con las siguientes condiciones de reacción: 2 μ L de DNA en una concentración de 20 ng/ μ L, 2.5 μ L de TaqMan Master Mix, agua para PCR y 0.125 μ L de 20x de las sondas “*Assay made to order*”, la amplificación fue llevada a cabo con el equipo 7500 real time PCR system with SDS v2.1 software (Applied Biosystems). El análisis mediante discriminación

alélica se llevó a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para la región analizada.

G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para los análisis **descriptivos** se realizaron análisis de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y medias y desviaciones estándar para las variables continuas.

Las **comparaciones** entre grupos de **funcionalidad adecuada** y **funcionalidad disminuida** fueron realizadas con Prueba de Chi cuadrada en tablas de contingencias de 2x2 para variables nominales y con t de Student para muestras independientes para el contraste de medias en variables continuas.

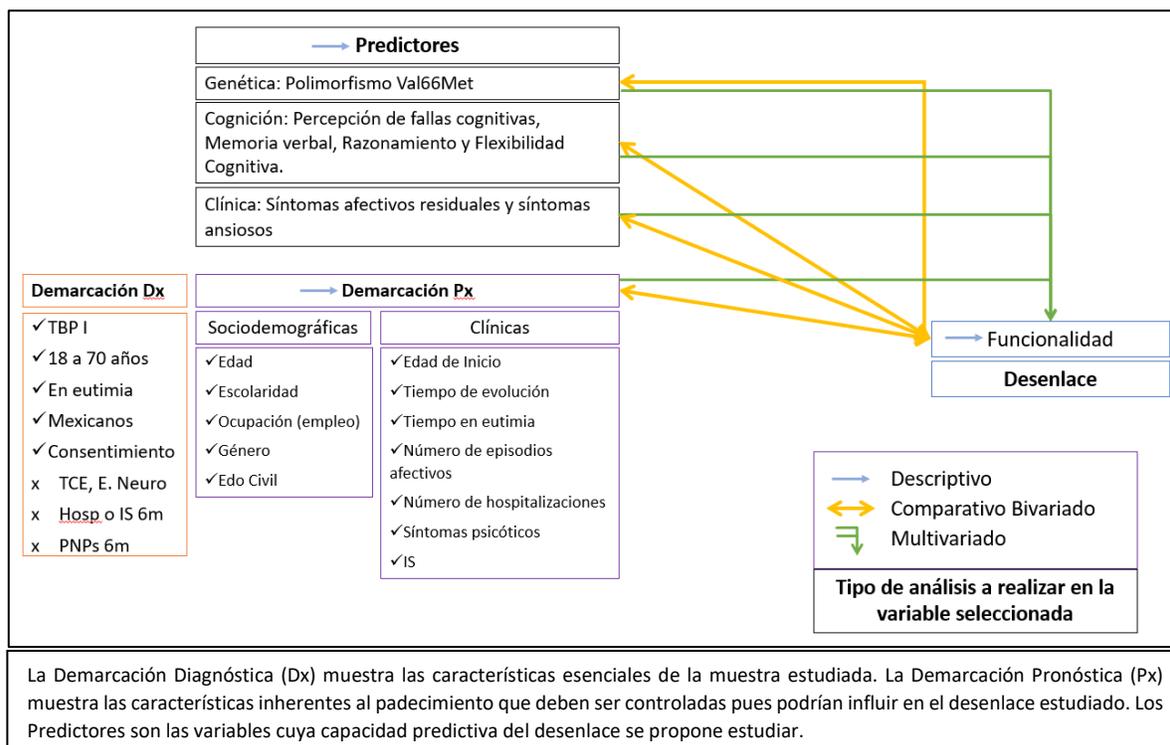
Las variables que resultaran con diferencias en las comparaciones fueron incorporadas a un modelo de regresión logística con la Funcionalidad como variable de desenlace utilizando el método Wald para identificar los principales predictores de una funcionalidad disminuida en pacientes con TBP I.

La significancia estadística fue definida en $p \leq 0.05$. Todos los análisis estadísticos fueron realizados en el programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, version 21 SPSS.

H. DISEÑO ARQUITECTÓNICO

Los diferentes elementos del diseño de este estudio se resumen en el diseño arquitectónico del estudio a continuación (Ilustración 1).

Ilustración 1 - Diseño Arquitectónico



VII. Aspectos éticos y consentimiento informado escrito.

Este protocolo fue aceptado por el Comité de Ética e Investigación del INPRF, como adendum del proyecto general titulado “Bipolaridad, Depresión y Depresión Resistente a Tratamiento: un estudio multidisciplinario con perspectiva de género”. Número de aprobación: CEI/C/005/2018.

El consentimiento informado fue el aprobado para el proyecto general (Anexo 1).

VIII. Consideraciones financieras

El estudio está siendo financiado por CONACYT proyecto num. 261459 de la convocatoria FOSISS SALUD-2015.

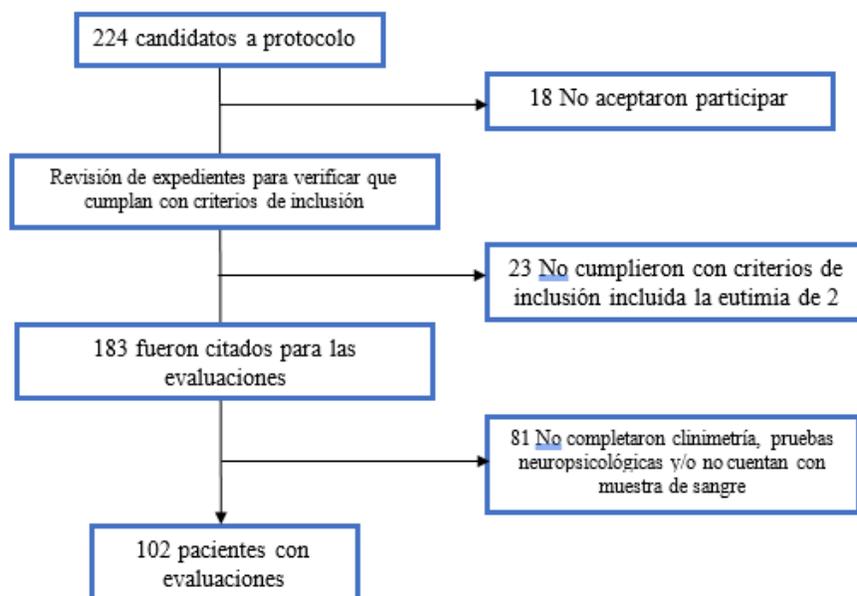
IX. Cronograma de actividades

Actividad	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4
Presentación del anteproyecto al Comité de Tesis				
Solicitud de Autorización al Comité de Ética				
Realización de correcciones				
Reclutamiento				
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				

X. Resultados

Se evaluaron un total de 102 pacientes (ver Diagrama 1) con TBP I con una **edad** promedio de **42.9 años** (20 a 70 años; D.E. 10.93) de los cuales 29 (28.4%) tenían más de 50 años. La **mayoría** de los evaluados fueron **mujeres** (N=83; 81.4%), **sin** pareja (n=61, 59.8%), con una **escolaridad** promedio de 14.6 años (D.E.=3.1) (equivalente a al menos dos años posteriores a la preparatoria o dos años completos de licenciatura), con una actividad **remunerada** (n=64; 62.7%) pero de un **nivel socioeconómico bajo** (n=92, 90.2%).

Diagrama de Flujo 1



De acuerdo con el punto de corte establecido en la escala de funcionalidad, se dividieron los grupos en **funcionalidad adecuada** (puntaje menor a 12 puntos) o **funcionalidad disminuida** (12 o más puntos), encontrando que el 63.7% (n=65) presentaban una funcionalidad disminuida.

Estas características, así como la comparación de estas variables entre los grupos de funcionalidad adecuada y funcionalidad disminuida se muestran en la **tabla 3**, en donde se observa que ambos grupos fueron similares.

Tabla 3 Características sociodemográficas por tipo de funcionalidad

		Funcionalidad						Estadística, p=
		Total n=102		Adecuada n=37 n %		Disminuida n=65		
Edad (media, (DE))		43	(11)	43	(12)	43	(10)	t=0.3, p=0.76
Edad -	50 años o más	29	28.4%	11	29.7%	18	27.7%	$\chi^2=0.048, p=0.82$
Género -	Hombre	19	18.6%	5	13.5%	14	21.5%	$\chi^2=1.00, p=0.43$
Pareja -	Sin pareja	61	59.8%	25	67.6%	36	55.4%	$\chi^2=1.46, p=0.29$
Baja escolaridad -	Sí	35	34.3%	10	27.0%	25	38.5%	$\chi^2=1.37, p=0.28$
Ocupación -	No Remunerada	38	37.3%	12	32.4%	26	40.0%	$\chi^2=0.58, p=0.52$
Nivel Socio-económico Bajo-	Sí	92	90.2%	34	91.9%	58	89.2%	$\chi^2=0.19, p=0.74$

Las características clínicas del TBP se muestran en la **tabla 4** en la que puede observarse que el tiempo en eutimia fue superior a los 38 meses en promedio (el **79.1% de la muestra presentaba**

más de 2 años (24 meses) de eutimia). Adicionalmente el **27.5%** (n=28) de los pacientes mostraban **síntomas depresivos residuales** (es decir un puntaje en la HAMD de entre 4 y 8 puntos) y **una tercera parte** (n=30, 29.4%) mostraban una intensidad **severa** de síntomas **ansiosos**. Los pacientes con **funcionalidad disminuida** presentaban un mayor número de **síntomas depresivos y ansiosos**. Así mismo, la presencia de **ansiedad severa** fue más frecuente entre los pacientes con funcionalidad disminuida ($X^2=16.12, p<0.001$). Otras características clínicas del TBP tales como un alto número de episodios afectivos o la presencia de síntomas psicóticos no fueron más frecuentes en el grupo de funcionalidad disminuida.

Tabla 4 Características Clínicas por tipo de funcionalidad

	Total n=102		Funcionalidad		Disminuida n=65		Estadística, p=
			Adecuada n=37	Media (DE)			
Edad de Inicio (años)	25	(8)	25	(9)	24	(7)	t=0.5, p=0.62
Tiempo de evolución (años)	18.2	(10.5)	18	(12)	18.3	(9.6)	t=-0.13, p=0.89
Episodios Depresivos	3.9	(3.6)	4	(4.3)	3.8	(3.2)	t=0.31, p=0.76
Episodios de Elevación	4	(3.8)	4	(4.6)	4.1	(3.3)	t=-0.08, p=0.94
Episodios Afectivos	8	(6.1)	8.2	(7.9)	7.9	(4.9)	t=0.26, p=0.80
Hospitalizaciones	2.2	(1.9)	2.4	(2.1)	2.1	(1.8)	t=0.62, p=0.54
Tiempo eutimia (meses)	38.6	(39.8)	40.3	(35)	37.6	(42.5)	t=0.33, p=0.74
Síntomas psicóticos - Sí (n %)	67	65.7%	28	75.7%	39	60.0%	$\chi^2=2.57, p=0.13$
Intentos suicidas - Sí (n %)	14	13.7%	5	13.5%	9	13.8%	$\chi^2=0.002, p=1.00$
Síntomas depresivos residuales ^a	2	(2)	1	(2)	3	(3)	t=-3.16, p=0.002
Síntomas de elevación residuales ^b	1	(2)	1	(1)	1	(2)	t=-1.56, p=0.12
Síntomas de ansiedad ^c	23	(16)	13	(9)	28	(17)	t=-5.87, p<0.001

a: puntaje obtenido en la escala HAMD; b: puntaje obtenido en la escala YMRS; c: puntaje obtenido en la escala ISRA.

En cuanto al tratamiento farmacológico, los anticonvulsivantes fueron los más prescritos (grupo que incluye al valproato de Mg) (n= 76, 74.5%), seguido de antipsicóticos (n=62, 60.8%) y Litio (n=36, 35.3%)⁷. Sólo el 12.7% (n=13) estaban siendo tratados con antidepresivos y 25.5% (n=26) con benzodiazepinas. No existieron diferencias entre los grupos de funcionalidad adecuada y funcionalidad disminuida en cuanto a la frecuencia de uso de benzodiazepinas ($\chi^2=2.84, p=0.104$) ni de antipsicóticos ($\chi^2=0.05, p=1.0$).

La mayoría de los pacientes evaluados (ver **tabla 5**) presentaban **quejas cognitivas significativas**, recordando que los dominios evaluados de forma subjetiva por la escala COBRA utilizada en el presente estudio incluyen funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, aprendizaje verbal y memoria, atención/concentración y seguimiento mental. Estas fallas fueron

⁷ Estos porcentajes no suman 100% pues varios pacientes son tratados con más de un grupo de medicamentos.

más frecuentemente percibidas en el grupo de pacientes con **funcionalidad disminuida** ($\chi^2=28.49$, $p<0.001$). La memoria verbal se mostró particularmente afectada en el recuerdo retardado, con un 76.5% de los pacientes por debajo del puntaje esperado para su edad y escolaridad. Sin embargo, las fallas en las pruebas neuropsicológicas no fueron más frecuentes entre los pacientes con funcionalidad disminuida.

Tabla 5 Características cognitivas y diferencias por tipo de funcionalidad

	Total n=102		Funcionalidad		Disminuida n=65		Estadística, p=
			Adecuada n=37	Media (DE)			
Quejas cognitivas - Sí (n %)	67	65.7%	12	32.40%	55	84.60%	$\chi^2=28.49$, $p<0.001$
Memoria verbal - Recuerdo inmediato ^a	9.9	(3.6)	10.1	(2.8)	9.8	(4)	t=0.67, p=0.50
Memoria verbal - Recuerdo retardado ^b	10	(3.4)	10.5	(3.4)	10.1	(3.3)	t=0.837, p=0.40
Razonamiento ^c	3.9	(2.3)	4.2	(2.1)	3.8	(2.4)	t=1.1, p=0.29
Flexibilidad cognitiva ^d	27	(22.7)	27.2	(26)	26.9	(21)	t=0.05, p=0.96

a: Puntaje normalizado de recuerdo inmediato, prueba HVLT; b: Puntaje normalizado de recuerdo retardado, prueba HVLT; c: Número de categorías concluidas, prueba WCST; d: Número de errores perseverativos, prueba WCST

En la **tabla 6** se presenta la frecuencia de genotipos del polimorfismo Val66Met. Se evaluó la presencia del alelo Metionina para el análisis de frecuencias entre grupos, de tal forma que los pacientes homocigotos Met/Met se adicionaron a los pacientes heterocigotos Val/Met (**tabla 7**). Se encontró que los pacientes con funcionalidad adecuada son principalmente homocigotos para el alelo Val, (el 81%). Puede también observarse que entre los portadores del alelo Metionina se observa en el grupo de funcionalidad disminuida que 24 de 65 son portadores Metionina, o bien el 37% comparado con 7 de 30 o el 19% del grupo de funcionalidad adecuada; sin embargo, no se observó diferencia estadística (**tabla 7**).

Tabla 6 Genotipo por tipo de funcionalidad

Genotipo	Total n=102		Funcionalidad		Disminuida n=65		Estadística, p=
			Adecuada n=37	n frecuencia			
Met/Met	5	0.05	2	0.05	3	0.05	$\chi^2=4.40$, $p=0.11$
Val/Met	26	0.26	5	0.14	21	0.32	
Val/Val	71	0.70	30	0.81	41	0.63	

Tabla 7 Frecuencia de portación del alelo Metionina por tipo de funcionalidad

Portador Metionina	Funcionalidad						Estadística, $p=$
	Total n=102	Adecuada n=37		Disminuida n=65			
		n	frecuencia				
No portador	71	0.70	30	0.81	41	0.63	$\chi^2=3.61, p=0.05$
Portador ^a	31	0.30	7	0.19	24	0.37	

a: Met/Met + Val/Met

Para el análisis de regresión logística se incluyeron aquellas variables en donde se encontraron diferencias entre grupos o una tendencia a la significancia, considerando como variable de desenlace una **funcionalidad disminuida**. De esta forma las variables dependientes fueron **1)** gravedad de síntomas de ansiedad, **2)** gravedad de los síntomas depresivos residuales, **3)** gravedad de las quejas cognitivas y **4)** ser o no portador del alelo Metionina. El modelo (**tabla 8**) fue capaz de **clasificar correctamente al 82.4% de los casos**, siendo más eficaz en la identificación de los sujetos con funcionalidad disminuida (87.7% contra 73.0%). **El ser portador del alelo Metionina y las quejas cognitivas subjetivas fueron los principales predictores de una funcionalidad disminuida** en pacientes con TBPI, controlando la gravedad de los síntomas depresivos residuales y los síntomas de ansiedad. Este modelo explicó el **53% de la varianza**.

Tabla 8 - Modelo de regresión logística para Funcionalidad Disminuida

	β	Razón de momios	I.C. 95%	$p=$
Síntomas depresivos residuales	-0.04	0.97	0.73-1.27	0.81
Síntomas de ansiedad	0.03	1.03	0.97-1.09	0.32
Quejas cognitivas	0.25	1.29	1.13-1.46	<0.001
Portador Metionina	1.50	4.46	1.19-16.67	0.03

Nota:
 $R^2=.53$; Hosmer y Lemeshow: $\chi^2=3.42 (8), p=0.905$

XI. Discusión

El objetivo principal del presente estudio fue determinar las características demográficas, clínicas, cognitivas y del polimorfismo Val66Met que resultaban predictoras de una funcionalidad disminuida en pacientes con Trastorno Bipolar tipo I. A diferencia de nuestra hipótesis inicial, en la cual se pensaba que los predictores de una funcionalidad disminuida serían una menor escolaridad, un mayor número de episodios, mayores niveles de ansiedad, menor flexibilidad cognitiva, mayores quejas cognitivas y ser portador del alelo Metionina, encontramos un modelo con sólo 3 de ellos, capaz de explicar el 53% de la varianza. Estos resultados muestran que los portadores de metionina, en presencia de síntomas ansiosos y déficits cognitivos tendrán un mayor riesgo de tener una funcionalidad disminuida.

El BDNF es un indiscutible regulador de la plasticidad sináptica (Bramham & Messaoudi, 2005), la densidad dendrítica (Horch & Katz, 2002) y otros correlatos moleculares subyacentes a múltiples funciones cerebrales (Notaras et al., 2015). El intercambio de una valina por una metionina en el

codón 66 resulta en una disminución de la secreción dependiente de actividad de la proteína BDNF, lo cual altera su funcionamiento en estas tareas, impactando múltiples funciones cerebrales, incluso la microestructura cerebral (Notaras et al., 2015). Teniendo en mente que esta variante ha sido relacionada con disminución del volumen de materia gris en áreas clave para el TBP, tales como la corteza frontal, temporal, del cíngulo e ínsula (Yang et al., 2012), con disminución del volumen amigdalino (Sublette et al., 2008) —otra estructura central en la fisiopatología de este padecimiento (S. S. M. Strakowski et al., 2012) así como con una disminución de la fracción de anisotropía en tractos mayores como el esplenio del cuerpo caloso (Chiang et al., 2011), es posible comprender que tenga un impacto sustancial en este trastorno, de forma tal que al interactuar con otros elementos cruciales como lo son los déficits cognitivos y los síntomas residuales, logren explicar una tan elevada porción de la varianza. Dicho de otra forma, el *BDNF* está íntimamente relacionado con la fisiopatología de este trastorno, de tal forma que el ser portador de Metionina podría dar pie a un TBP particularmente severo.

En este sentido, resultaría posible explicar por qué otras variables clínicas consideradas los actores principales en la discapacidad de los pacientes con TBP no mostraron diferencias: la presencia de una alteración subyacente, posiblemente causante de un trastorno bipolar severo, tiene un mayor peso en el modelo. Así mismo, es importante destacar que ésta es una muestra con un tiempo en eutimia prolongado (la mayoría de los pacientes llevan más de 2 años en eutimia), con un seguimiento inusualmente estrecho (Yoldi-Negrete et al., 2021), en un tercer nivel de atención, lo cual permite ver más allá del enorme daño a corto y mediano plazo que generan los episodios afectivos, ampliamente documentado por otros autores (Magalhães et al., 2012), y estaría en línea con los estudios que han encontrado pacientes sin evidencia de neuroprogresión (Samamé et al., 2014). Esto sería indicativo de que incluso logrando un control sobre los síntomas anímicos severos del TBP (suficientes como para cumplir criterios de un episodio afectivo, llevar a hospitalizaciones o incluso a intentos suicidas), existen alteraciones capaces de afectar seriamente la funcionalidad. Y en nuestros resultados encontramos datos que nos indican que el camino desde un alelo en particular hacia una seria afección a la funcionalidad pasa probablemente por la cognición.

En efecto, existió una diferencia de más de 20 puntos porcentuales entre los pacientes con quejas cognitivas en el grupo de funcionalidad disminuida y funcionalidad adecuada. El reporte de fallas cognitivas entre pacientes con TBP supera el 60% de los pacientes de acuerdo con varios reportes (Rosa et al., 2013; Toyoshima et al., 2017; Xiao et al., 2015; Yoldi-Negrete et al., 2018) y su relación con distintos aspectos de la funcionalidad ha sido reportada en otros estudios internacionales (Jensen et al., 2015; Martínez-Camarillo et al., 2019). Y resulta evidente esta relación: ¿cómo sentirse capaz de vivir solo y de manera independiente (ítem 2 de la escala FAST) cuando se tienen problemas para encontrar objetos de uso habitual (ítem 2 de la escala COBRA), cuando se tiene dificultad para recordar el nombre de las personas (ítem 1), cuando resulta difícil aprender información nueva (ítem 15 de la escala COBRA) o incluso se tienen todas estas dificultades presentes al unísono?

Los síntomas depresivos residuales y la ansiedad también restan funcionalidad. En esta muestra fueron evidentemente de mayor intensidad en el grupo con funcionalidad disminuida. Ambas condiciones han sido remarcadas de forma cada vez más insistente en los estudios de funcionalidad del TBP y en general en estudios de pronóstico a largo plazo del TBP, como aquellos enfocados en la calidad de vida (Bonnín et al., 2012; Rosa et al., 2013; Sanchez-Moreno et al., 2009; Toprak &

Yavuz, 2011; Yoldi-Negrete et al., 2019). Resulta pues cada vez más evidente que la meta en el tratamiento de estos pacientes no puede ser únicamente el no cumplir criterios de episodios afectivos, sino una estabilidad bastante más estricta (Strejilevich et al., 2013) y en particular el prestar atención a todos los síntomas psiquiátricos, si bien no se consideren parte central (al menos de acuerdo con los criterios diagnóstico actuales) de este padecimiento, como ocurre con la ansiedad.

Existen algunas limitaciones que deben ser mencionadas: en primer lugar, la funcionalidad fue evaluada de acuerdo con el auto-reporte del paciente, lo cual continúa siendo un tema debatido entre quienes consideran que debería ser evaluada necesariamente por un tercero, en particular en padecimientos psiquiátricos, por temor a un sesgo de percepción atribuible a las características propias de algunos síntomas de la enfermedad (Harvey et al., 2015). Sin embargo, debemos destacar que los pacientes se encontraban en eutimia, se controlaron los síntomas afectivos residuales y el porcentaje de pacientes que reportaron una funcionalidad disminuida fue muy similar al reportado por los estudios que calificaron esta escala de acuerdo con la evaluación del investigador (Bonnín et al., 2018; Martino et al., 2009; Rosa et al., 2012). Adicionalmente, Jensen et al (2015) también encontraron una fuerte correlación entre la percepción de fallas cognitivas y la disminución en la funcionalidad medida con el mismo FAST pero calificada por investigadores, no por el propio paciente. Así mismo, compartimos un enfoque más reciente, prestando una mayor atención a la experiencia propia de quienes padecen la enfermedad (Tse et al., 2014). Otra limitante de este estudio es su carácter transversal, pues es probable que la funcionalidad cambie con el tiempo y será necesario estudiar si estas interacciones permanecen. Así mismo, múltiples otros factores sociales no evaluados pueden influir en la disfunción que presentan nuestros pacientes, notablemente la calidad de sus redes de apoyo, entre varios otros (Grande et al., 2013).

Una vez contempladas estas limitantes, es necesario también mencionar una de las principales fortalezas de este estudio: si bien es transversal, las características clínicas relativas al curso del trastorno bipolar fueron recabadas directamente del expediente clínico, en una población que tiene un promedio de 2 consultas al año (Yoldi-Negrete et al., 2021), de tal forma que la probabilidad de no haber contabilizado hospitalizaciones o episodios afectivos moderados a severos es muy baja. Esto representa una diferencia sustancial con respecto a otros estudios realizados en TBP en los que la técnica preferida es la reconstrucción del curso de la enfermedad a través del Life-Chart (Livianos-Aldana & Rojo-Moreno, 2006), lo cual conlleva un importante sesgo de memoria cuando se reconstruye únicamente a través del interrogatorio al paciente (Martino et al., 2016) y podría también explicar las discrepancias entre nuestros hallazgos y los estudios en los cuales se basa la teoría de la neuroprogresión (Gama et al., 2013).

La funcionalidad en los trastornos mentales es un desenlace de gran interés para clínicos, pacientes, familiares y la sociedad en general. Son múltiples los factores que influyen en este desenlace y representan un conjunto de habilidades que requiere el estudio de elementos tan diversos como la genética y el ambiente social. La inclusión de varios de ellos nos permitió encontrar uno que eleva hasta en 4 veces el riesgo de pertenecer al grupo de funcionalidad disminuida.

El conocer la importancia de escuchar y evaluar más a fondo a nuestros pacientes cuando nos refieren quejas cognitivas; de buscar y tratar síntomas residuales y comorbilidad ansiosa y finalmente de saber si estamos frente a alguien con un riesgo congénito particular, podría llevarnos

a cambiar el desenlace en aspectos tan esenciales para un ser humano como realizar un trabajo pagado, recordar el nombre de gente nueva, mantener una amistad o aún convivir con la familia. Todos estos son los elementos evaluados por la fríamente llamada FAST, a lo largo de todo este estudio.

La funcionalidad es un desenlace clave para pacientes, sus familiares y cada vez más para sus médicos tratantes, quienes comenzamos a ver más allá de una lista de cotejo de criterios clínicos para enfocarnos en una visión más sistémica y ambiciosa de lo que implica la recuperación en nuestros pacientes. Debemos siempre incluir al paciente en las decisiones clínicas y recordar que, en particular en términos de funcionalidad, su percepción es clave. Queda claro que, por debajo del ruido ocasionado por los episodios afectivos severos, existen elementos subyacentes que explican por qué se trata de un trastorno tan discapacitante, aun cuando se han controlado los elementos más disruptivos.

XII. Conclusión

En conclusión, y respondiendo a nuestra pregunta de investigación, el ser portador del alelo metionina del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* y la percepción de fallas cognitivas, en presencia de síntomas residuales de depresión y síntomas de ansiedad, son los predictores de una funcionalidad disminuida en pacientes con Trastorno Bipolar I.

XIII. Anexos

A. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Depresión, Bipolaridad y Depresión Resistente a Tratamiento: estudio multidisciplinario con perspectiva de género.”

Por este medio le estamos invitando a participar en la investigación que le hemos descrito previamente, su decisión debe ser voluntaria y en caso de no estar de acuerdo puede manifestarlo sin problema. Además, le pedimos que lea detenidamente la siguiente información antes de decidir si acepta o no participar.

El trastorno bipolar, la depresión y la depresión resistente a tratamiento son padecimientos que pueden originarse por diversas situaciones. Desde el hecho de tener cierta predisposición genética hasta las situaciones que vamos viviendo en la vida, podrían llevarnos a sufrir un problema de este tipo. Incluso el hecho de ser hombre o mujer y el rol que la sociedad nos exige cumplir por serlo, pueden llevar a que presentemos alguno de estos padecimientos o a que los mismos se puedan agravar, o no respondamos fácilmente a los tratamientos. En la vida, podemos estar sometidos a situaciones diferentes por ser mujeres o por ser hombres, y esto puede llevar a que la depresión o bipolaridad se agraven. Incluso algunos estudios han demostrado que las hormonas o el hecho de embarazarse, el período después a que nace el bebé o el cambio a la menopausia podrían modificar el curso de nuestra enfermedad. A pesar de que lo anterior parece ser muy claro, no contamos con toda la evidencia científica que apoye el hecho de que el origen o la evolución de la depresión o trastorno bipolar se modifiquen por todas las causas anteriores. Por eso, hemos decidido llevar a cabo este trabajo de investigación.

El propósito de este estudio es investigar si el hecho de ser mujer o ser hombre, o las condiciones a las que estamos expuestos por el hecho de serlo influye en el inicio, curso y respuesta al tratamiento de la depresión o del trastorno bipolar. Para conocer eso estamos **invitando a todos los usuarios del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz** que cuentan con diagnóstico de depresión, trastorno bipolar o depresión resistente a tratamiento **a participar** y realizarle una serie de preguntas que tienen que ver con la edad de inicio de su padecimiento, el curso que ha tenido, el número y características de los episodios que ha tenido, las condiciones adversas de vida a la que ha estado sometido, sus antecedentes psiquiátricos personales y familiares. En caso de ser mujer la etapa de su ciclo reproductivo en que se encuentra, así como el número de embarazos y partos que ha tenido. También le pediremos que nos llene algunos cuestionarios.

Adicionalmente, podremos pedirle su participación en diversos estudios, que vienen especificados más adelante.

La entrevista inicial que se le realice para este estudio, no tendrá duración mayor a una hora y la haremos el día que usted venga a su consulta o en cualquier otra fecha que usted prefiera, con la finalidad de que no sea pesado para usted participar en este estudio.



En el caso de que se sienta cansado y ya no desee continuar con la entrevista o los cuestionarios le pedimos que nos lo haga saber y reprogramamos su cita. Los resultados obtenidos de sus estudios de laboratorio se los haremos saber en cuanto contemos con ellos.

El beneficio que puede tener de este estudio es que tendremos un registro más preciso de su estado de salud y que podremos identificar las situaciones que a usted en particular le pueden afectar más y pueden agravar su padecimiento, así como la forma en que responde a los medicamentos. De tal manera que podremos identificar mejor en qué tipo de circunstancias debemos ser más precavidos (por ejemplo, si usted es mujer, cuando acaba de nacer su bebé). Estos registros y la toma de sangre específica para este estudio (pruebas genéticas y hormonales) serán completamente gratis para usted. De igual manera usted contará con sus resultados los estudios de gabinete que haya autorizado, que igualmente será gratis para usted. Pero en el caso de que usted necesite otros estudios o ser hospitalizado, de acuerdo a la indicación de su médico tratante, los gastos deberán ser cubiertos por usted. Únicamente los estudios de laboratorio necesarios para el proyecto y las citas relacionadas serán gratuitos para Usted. También sus medicamentos deberán ser comprados por usted.

Número de identificación

Iniciales del paciente

Fecha

DD/MM/AAAA

COPIA PARTICIPANTE

Por favor conteste lo siguiente:

¿Estaría usted de acuerdo en que durante el estudio consultemos su expediente para recabar información sobre la evolución de su padecimiento?

Sí

No

¿Estaría usted de acuerdo en que la información obtenida en este estudio sea compartida con su médico tratante, con el fin de que su médico esté enterado de los estudios y utilice esta información en su tratamiento y seguimiento?

Sí

No

Adicionalmente lo invitamos a participar en los siguientes estudios:

- Muestra sanguínea para estudios hormonales
- Muestra sanguínea para estudios genéticos
- Ultrasonido de Ovario
- Resonancia Magnética Cerebral
- Pruebas Neuropsicológicas
- Taller de Remediación Cognitiva
- Relajación con Biorretroalimentación
- Aplicación de Clinimetrías

¿De los siguientes a los que se le invita de forma adicional, cuáles estaría dispuesto a realizarse?

1. Toma de muestra Sanguínea: De esta muestra sanguínea se espera tener dolor mínimo y en ocasiones un pequeño moretón, el personal de laboratorio está capacitado y toma las medidas necesarias para que usted no corra riesgos por esta toma de sangre. Obtendríamos la muestra sanguínea para todos los estudios que autoriza en una sola toma por lo cual no importa el número de estudios (genético y hormonal) en el que participe realizaríamos una sola extracción.

Para estudios hormonales:

No aplica

Sí

No

Para estudios de genética:

No aplica

Sí

No

¿Autorizaría usted el almacenamiento de su muestra sanguínea para estudios genéticos futuros?

Sí

No

2. Ultrasonido ovárico (sólo mujeres): En el caso del ultrasonido usted debe saber que es un estudio no doloroso, que se concluye en no más de 30 minutos y conlleva un riesgo mínimo.

No aplica

Sí

No Fecha _____

No aplica

Sí

No Fecha _____

3. Resonancia Magnética Cerebral: Si tiene MARCAPASO o PROTESIS METÁLICA NO PUEDE REALIZARSE RESONANCIA MAGNÉTICA. Se le dará un consentimiento específico a firmar el día de su estudio.

No aplica

Sí

No Fecha _____

No aplica

Sí

No Fecha _____

4. Pruebas Neuropsicológicas: asistirá a una hora de evaluación acerca de funciones cognitivas como son memoria, atención, concentración, planeación, etc.

No aplica

Sí

No Fecha _____

No aplica

Sí

No Fecha _____

5. Taller de Remediación Cognitiva y Relajación con Biorretroalimentación: asistirá a 10 sesiones (7 sesiones de Remediación Cognitiva y 3 sesiones de Biorretroalimentación) de tratamiento individual de una hora en el cual usted aprenderá estrategias para la autorregulación afectiva, así mismo, estimulará la atención, memoria y funciones ejecutivas. Esta es una intervención inocua y no conlleva riesgos.

No aplica

Sí

No Fecha _____

No aplica

Sí

No Fecha _____

¿Le queda claro cuáles son los estudios adicionales a los que se le está invitando a participar?

 Sí No

¿Ha entendido las características de los estudios adicionales que autoriza a realizarse?

 Sí No

Con su participación usted contribuirá a conocer mejor los factores que influyen en el inicio, curso y pronóstico de la depresión y el trastorno bipolar.

Su participación es completamente voluntaria. En el caso de que no desee participar no se tendrá ningún tipo de consecuencia, su atención seguirá siendo de la misma calidad. Además, si en algún momento usted decide que ya no desea continuar participando, podrá abandonar el estudio sin que eso tenga consecuencias en su atención. Usted continuará siendo paciente de este instituto como cualquier otro, siguiendo los lineamientos de todos los pacientes. Puede sentirse en confianza debido a que toda la información que nos proporcione no podrá ser consultada por nadie más que los investigadores que trabajamos en este proyecto y al momento en que publiquemos los resultados jamás utilizaremos su nombre ni ningún otro dato que pueda revelar su identidad.

Puede usted preguntar a su médico y a los investigadores todo lo que considere necesario antes de acordar su participación en este estudio, así como en cualquier momento durante el curso del mismo. Su médico y los investigadores le informarán detalladamente todo lo concerniente a su salud, sus derechos, así como los riesgos y beneficios relacionados con su participación. En caso necesario, y para aclarar cualquier duda, podrá ponerse en contacto con:

Dra. Claudia Becerra Palars Tel: 41605205

Dr. Hiram Ortega Tel: 41605443

Dra. María Yoldi Negrete Tel: 41605327

Dra. Mónica Flores Tel: 41602251

En el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", ubicado en la calzada México-Xochimilco No. 101, colonia San Lorenzo Huipulco, en la delegación Tlalpan. Tercer piso de la torre de Especialidades. En la Clínica de Trastornos Afectivos, de 08:00 a 17:00 horas

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:
“Depresión, Bipolaridad y Depresión Resistente a Tratamiento: estudio
multidisciplinario con perspectiva de género.”**

Yo

El (la) abajo firmante, estoy de acuerdo en participar voluntariamente en este estudio de investigación. Confirmando de esta manera que he leído y entendido toda la información relacionada con este estudio y que el médico ha contestado apropiadamente todas mis preguntas.

Cumplo los requisitos y Sí / No deseo participar en el estudio.

NOMBRE DEL PARTICIPANTE	FIRMA	FECHA Y LUGAR
NOMBRE DEL MÉDICO	FIRMA	FECHA Y LUGAR
TESTIGO DE LA PRESENTACIÓN ORAL	FIRMA	FECHA Y LUGAR
TESTIGO	FIRMA	FECHA Y LUGAR

COPIA PARTICIPANTE

B. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

Fecha y Número de Aprobación.

Enero 15, 2018

CEI/C/005/2018

Dra. Maria Yodi Negrete
Investigador Principal
P r e s e n t e

Por este medio, me permito informarle que el Addendum del proyecto titulado: "Asociación entre el gen BDNF y el desempeño cognitivo en pacientes con trastorno bipolar", el cual se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, en calzada México-Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Delegación Tlalpan, 14370, de la Ciudad de México, ha sido **APROBADO** por el Comité, ya que se considera que cumple con los requisitos éticos y metodológicos establecidos. La presente aprobación tiene una vigencia de un año.

Documentos Revisados y Aprobados: Originales del Formato Addendum para Seres Humanos del Comité de Ética en Investigación.

Número de Registro CONBIOÉTICA-09-CEI-010-20170316

Atentamente,



COMITE DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN
 **APROBADO**

Dra. Cristina E. Lóyzaga Mendoza
Presidente del Comité de Ética en Investigación
ANEXOS

La presente aprobación no exime de la dictaminación del proyecto del Comité de Investigación.

C.c.p. Dr. Francisco de la Peña Olvera, Jefe del Departamento de Fomento a la Investigación.-Presente.

Dr. Jorge J. González Olvera, Secretario Técnico del Comité de Investigación.-Presente.

C.P. Alejandra Tafolla Valdovinos, Unidad Contable de Recursos de Terceros.-Presente.

C. ARTÍCULOS DERIVADOS DEL DOCTORADO

Publicados:

Yoldi-Negrete M, Fresán-Orellana A, Martínez-Camarillo S, Ortega-Ortiz H, Juárez García FL, Castañeda-Franco M, et al. Psychometric properties and cross-cultural comparison of the cognitive complaints in bipolar disorder rating assessment (COBRA) in Mexican patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2018;269:536–41. doi:10.1016/j.psychres.2018.08.098.

Yoldi-Negrete M, Morales-Cedillo IP, Navarro-Castellanos I, Fresán-Orellana A, Panduro-Flores R, Becerra-Palars C. Combining Adobe Forms and Dropbox to Obtain a Low-Cost Electronic Data Collection System. *Telemed e-Health* 2019;25:250–6. doi:10.1089/tmj.2018.0029.

Yoldi-Negrete M, Morera D, Palacios-Cruz L, Camarena B, Ortega H, Castañeda-Franco M, et al. Subsyndromal anxiety: Does it affect the quality of life? A study on euthymic patients with bipolar disorder. *Eur J Psychiatry* 2019;33:159–64. doi:10.1016/j.ejpsy.2019.06.005.

En revisión por pares:

Yoldi-Negrete M, Fresán-Orellana A, Jiménez-Tirado M, Palacios-Cruz L, Martínez-Camarillo S, Vieta E, Ortega-Ortiz H, Becerra-Palars C, Gutiérrez-Mora D, Camarena-Medellín B. Ten-year course of treated Bipolar I Disorder: the role of polarity at onset.

Yoldi-Negrete M, Palacios-Cruz L, Tirado-Durán E, Jiménez-Rodríguez LI, Jiménez-Pavón J, Hernández S, Aguilar A, Morales-Cedillo IP, Jiménez-Tirado M, Fresán-Orellana A, Juárez García F, Becerra-Palars C, Camarena-Medellín B. Looking for predictors of functioning in Mexican patients with Bipolar Disorder: the importance of residual depression, anxiety, cognitive complaints and BDNF's Val66Met polymorphism.

D. TESIS DIRIGIDAS

Abril Mora Terán. Impacto de la calidad del sueño sobre funciones cognitivas en pacientes con trastorno bipolar en eutimia. Tutores: Dra. María Yoldi Negrete y Dr. Hiram Ortega Ortiz. Tesis de especialidad en psiquiatría. UNAM, 2020.

José Alberto Toranzo Orozco. Presencia del alelo r26265 o val66met del gen BDNF y su relación con la percepción de la cognición y la calidad de vida en pacientes con trastorno bipolar. Tutores: Dra. María Yoldi Negrete y Dra. Beatriz Camarena Medellín. Tesis de especialidad en psiquiatría. UNAM, 2018.

Daniela Morera González. Variables clínicas asociadas con estadios avanzados de trastorno bipolar. Tutores: Dra. María Yoldi Negrete y Dra. Claudia Becerra Palars. Tesis de especialidad en psiquiatría. UNAM, 2018.

E. PRESENTACIONES EN CONGRESOS

Yoldi-Negrete, M. (27-30 de septiembre de 2018). Anxiety is an important predictor of functionality and quality of life in euthymic patients with bipolar disorder [Poster]. The 18th WPA World Congress of Psychiatry, CDMX, México.

Yoldi-Negrete, M. (3-5 de octubre de 2018). El rol de la ansiedad en la calidad de vida en pacientes con Trastorno Bipolar [Cartel]. XXXIII Reunión Anual de Investigación, CDMX, México.

Yoldi-Negrete, M. (27-29 abril de 2018). Recuperación funcional, la meta final en el tratamiento del trastorno bipolar [Ponencia]. Congreso Regional APM 2018, CDMX, México.

Yoldi-Negrete, M. (11 de octubre de 2019). Actualización en depresión y Trastornos de Ansiedad [Ponencia]. Congreso Estatal de Psiquiatría y Salud Mental, CDMX, México.

Yoldi-Negrete, M. (9-11 de 2019). Afección a la calidad de vida en Trastorno Bipolar con ansiedad: exposición de resultados y breve revisión de la literatura [Ponencia]. XXXIV Reunión Anual de Investigación, CDMX, México.

Yoldi-Negrete, M., Morera-González, D., Palacios-Cruz, L., Camarena Medellín, B., Ortega-Ortiz, H., Castañeda-Franco, M., Becerra-Palars, C., Martino, D., Strejilevitch, S., & Fresan, A. (9-11 de octubre de 2019). Ansiedad subsindromática: ¿Afecta la calidad de vida? Un estudio en pacientes eutímicos con Trastorno Bipolar [Cartel]. XXXIV Reunión Anual de Investigación, CDMX, México.

XIV. Referencias

- Aliño, J. J. L.-I. (2008). *A.P.A. (American Psychiatric Association), DSM-IV-TR. Breviario ©2002 Últ. Reimpr. 2005.* Elsevier España.
- Andreou, C., & Bozikas, V. P. (2013). The predictive significance of neurocognitive factors for functional outcome in bipolar disorder. In *Current Opinion in Psychiatry* (Vol. 26, Issue 1, pp. 54–59). <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835a2acf>
- Apiquian, R., Péez, F., Tapia, R. O., Fresáan, A., Vallejo, G., & Nicolini, H. (1997). Validez y confiabilidad de la Escala para la Evaluación de la Manía. In *Salud Mental* (Vol. 20, Issue 3, pp. 23–29).
- Arango-Lasprilla, J. C., Rivera, D., Garza, M. T., Saracho, C. P., Rodríguez, W., Rodríguez-Agudelo, Y., Aguayo, A., Schebela, S., Luna, M., Longoni, M., Martínez, C., Doyle, S., Ocampo-Barba, N., Galarza-Del-Angel, J., Aliaga, A., Bringas, M., Esenarro, L., García-Egan, P., & Perrin, P. B. (2015). Hopkins Verbal Learning Test- Revised: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37(4), 699–718. <https://doi.org/10.3233/NRE-151286>
- Arango-Lasprilla, J. C., Rivera, D., Longoni, M., Saracho, C. P., Garza, M. T., Aliaga, A., Rodríguez, W., Rodríguez-Agudelo, Y., Rábago, B., Sutter, M., Schebela, S., Luna, M., Ocampo-Barba, N., Galarza-Del-Angel, J., Bringas, M. L., Esenarro, L., Martínez, C., García-Egan, P., & Perrin, P. B. (2015). Modified Wisconsin Card Sorting Test (M-WCST): Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37(4), 563–590. <https://doi.org/10.3233/NRE-151280>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & Van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. In *Psychological Medicine* (Vol. 38, Issue 6, pp. 771–785). <https://doi.org/10.1017/S0033291707001675>
- Bauer, M. S., Kirk, G. F., Gavin, C., & Williford, W. O. (2001). Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: A high-intensity follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 65(3), 231–241. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00247-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00247-0)
- Benedict, R. H. B., Schretlen, D., Groninger, L., & Brandt, J. (1998). Hopkins verbal learning test - Revised: Normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *Clinical Neuropsychologist*, 12(1), 43–55. <https://doi.org/10.1076/clin.12.1.43.1726>
- Berns, S., Uzelac, S., Gonzalez, C., & Jaeger, J. (2007). Methodological considerations of measuring disability in bipolar disorder: Validity of the Multidimensional Scale of Independent Functioning. *Bipolar Disorders*, 9(1–2), 3–10. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00305.x>
- Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Ré, R., Ballesteros, J., & Ibarra, N. (2003). Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Medicina Clínica*, 120(18), 693–700. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(03\)73814-7](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(03)73814-7)
- Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Valentí, M., Solé, B., Jiménez, E., Montejo, L., Vieta, E., & Rosa, A. R. (2018). Thresholds for severity, remission and recovery using the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 240(June), 57–

62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.045>

- Bonnín, C. M., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Solé, B., Reinares, M., Rosa, A. R., Goikolea, J. M., Benabarre, A., Ayuso-Mateos, J. L., Ferrer, M., Vieta, E., & Torrent, C. (2012). Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *Journal of Affective Disorders*, *136*(3), 650–659. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.012>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, *113*(1–2), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.009>
- Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., Clark, L., Cubukcuoglu, Z., Dias, V. V., Dittmann, S., Ferrier, I. N., Fleck, D. E., Frangou, S., Gallagher, P., Jones, L., Kieseppä, T., Martínez-Aran, A., Melle, I., Moore, P. B., ... Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *128*(3), 149–162. <https://doi.org/10.1111/acps.12133>
- Bramham, C. R., & Messaoudi, E. (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology*, *76*(2), 99–125. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.06.003>
- Castañeda-Franco, M., Becerra-Palars, C., Tirado-Durán, E. G., Yoldi-Negrete, M., & Juárez-García, F. L. (2020). Propiedades psicométricas de la Prueba Breve de Funcionamiento (FAST) en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar en México. *Psicología y Salud*, *30*, 123–131.
- Chang, Y. H., Lee, S. Y., Chen, S. L., Tzeng, N. S., Wang, T. Y., Hui Lee, I., Chen, P. S., Huang, S. Y., Kuang Yang, Y., Ko, H. C., & Lu, R. B. (2013). Genetic variants of the BDNF and DRD3 genes in bipolar disorder comorbid with anxiety disorder. *Journal of Affective Disorders*, *151*(3), 967–972. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.08.017>
- Chengappa, K. N., Hennen, J., Baldessarini, R. J., Kupfer, D. J., Yatham, L. N., Gershon, S., Baker, R. W., & Tohen, M. (2005). Recovery and functional outcomes following olanzapine treatment for bipolar I mania. *Bipolar Disord*, *7*(1), 68–76. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00171.x>
- Cherner, M., Suarez, P., Lazzaretto, D., Fortuny, L. A. i, Mindt, M. R., Dawes, S., Marcotte, T., Grant, I., & Heaton, R. (2007). Demographically corrected norms for the Brief Visuospatial Memory Test-revised and Hopkins Verbal Learning Test-revised in monolingual Spanish speakers from the U.S.-Mexico border region. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *22*(3), 343–353. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.01.009>
- Chiang, M. C., Barysheva, M., Toga, A. W., Medland, S. E., Hansell, N. K., James, M. R., McMahon, K. L., de Zubicaray, G. I., Martin, N. G., Wright, M. J., & Thompson, P. M. (2011). BDNF gene effects on brain circuitry replicated in 455 twins. *NeuroImage*, *55*(2), 448–454. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.053>
- Chiou, Y. J., & Huang, T. L. (2019). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and bipolar disorder. *Psychiatry Research*, *274*(January), 395–399. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.051>
- Connor, D. F., Ford, J. D., Pearson, G. S., Scranton, V. L., & Dusad, A. (2017). Early-Onset Bipolar Disorder: Characteristics and Outcomes in the Clinic. *Journal of Child and Adolescent*

Psychopharmacology, 27(10), 875–883. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0058>

- Cotrena, C., Branco, L. D., Shansis, F. M., & Fonseca, R. P. (2016). Executive function impairments in depression and bipolar disorder: Association with functional impairment and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, 190, 744–753. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.007>
- Depp, C., Mausbach, B., & Harmell, A. (2012). Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 14, 217–226.
- Dickerson, F., Boronow, J. J., Stallings, C., Origoni, A. E., Cole, S. K., & Yolken, R. H. (2004). Cognitive functioning in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Psychiatry Research*, 129(1), 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.07.002>
- Dittmann, S., Seemüller, F., Schwarz, M., Kleindienst, N., Stampfer, R., Zach, J., Born, C., Bernhard, B., Fast, K., Grunze, H., Engel, R., & Severus, E. (2007). Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning: preliminary results. *Bipolar Disorders*, 9(1–2), 63–70. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00412.x>
- Dmitrzak-Weglarczyk, M., Rybakowski, J. K., Suwalska, A., Skibinska, M., Leszczynska-Rodziewicz, A., Szczepankiewicz, A., & Hauser, J. (2008). Association studies of the BDNF and the NTRK2 gene polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients. *Pharmacogenomics*, 9(11), 1595–1603. <https://doi.org/10.2217/14622416.9.11.1595>
- Ehret, M. J., Baker, W., & O'Neill, H. (2013). BDNF Val66Met polymorphism and lithium response: A meta-analysis. *Personalized Medicine*, 10(8), 777–784. <https://doi.org/10.2217/pme.13.74>
- Fazel, S., & Danesh, J. (2002). Serious mental disorder in 23000 prisoners: a systematic review of 62 surveys. *The Lancet*, 359, 545–550.
- Feinstein, A. R. (1985). *Clinical epidemiology : the architecture of clinical research*. W.B. Saunders Company.
- Ferrari, A. J., Stockings, E., Khoo, J.-P., Erskine, H. E., Degenhardt, L., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2016). The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disorders*, 18(5), 440–450. <https://doi.org/10.1111/bdi.12423>
- Ficha técnica del Test de Clasificación de tarjetas de Wisconsin*. (2015). <https://bi.cibersam.es/busqueda-de-instrumentos/ficha?Id=25>
- Gama, C. C. S., Kunz, M., Magalhães, P. V. S., & Kapczinski, F. (2013). Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)*, 35(1), 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.09.001>
- Gameroff, M. J., Wickramaratne, P., & Weissman, M. M. (2012). Testing the Short and Screener versions of the Social Adjustment Scale-Self-report (SAS-SR). *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 21(1), 52–65. <https://doi.org/10.1002/mpr.358>
- García-Portilla, M. P., Saiz, P. a, Benabarre, A., Sierra, P., Perez, J., Rodriguez, A., Livianos, L., Torres, P., & Bobes, J. (2008). The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 106(1–2), 197–201. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.06.002>
- Gitlin, M. J., & Miklowitz, D. J. (2017). The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review

- of functional outcomes and their implications for treatment. *Journal of Affective Disorders*, 209, 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.021>
- Goetz, I., Tohen, M., Reed, C., Lorenzo, M., & Vieta, E. (2007). Functional impairment in patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disorders*, 9(1–2), 45–52. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00325.x>
- Goldberg, J. F., & Harrow, M. (2004). Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: A 10-year prospective follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 81(2), 123–131. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00161-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00161-7)
- Goldstein, B. I., & Young, L. T. (2013). Toward Clinically Applicable Biomarkers in Bipolar Disorder: Focus on BDNF, Inflammatory Markers, and Endothelial Function. *Current Psychiatry Reports*, 15(12), 425. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0425-9>
- González-Ramírez, M. T., Quezada-Berumen, L. del C., Díaz-Rodríguez, C. L., & Cano-Vindel, A. (2014). Adaptación para México y estructura factorial del inventario de situaciones y respuestas de Ansiedad breve (ISRA-B) | [Adaptation to Mexico and factor structure of the brief inventory of situations and responses of Anxiety (ISRA-B)]. *Ansiedad y Estrés*, 20(1), 89–100.
- Grande, I., Goikolea, J. M., de Dios, C., González-Pinto, A., Montes, J. M., Saiz-Ruiz, J., Prieto, E., & Vieta, E. (2013). Occupational disability in bipolar disorder: Analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(5), 403–411. <https://doi.org/10.1111/acps.12003>
- Grande, I., Magalhães, P. V., Chendo, I., Stertz, L., Panizutti, B., Colpo, G. D., Rosa, A. R., Gama, C. S., Kapczinski, F., & Vieta, E. (2014). Staging bipolar disorder: Clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(6), 437–444. <https://doi.org/10.1111/acps.12268>
- Grant, D., & Berg, E. (2001). *Test de Clasificación de tarjetas de Wisconsin. Manual*. TEA Ediciones.
- Grover, S., Nehra, R., & Thakur, A. (2017). Bipolar affective disorder and its impact on various aspects of marital relationship. *Industrial Psychiatry Journal*, 26(2), 114–120. https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_15_16
- Gualtieri, C. T., & Morgan, D. W. (2008). The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(7), 1122–1130.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23, 56–62.
- Harvey, P. D., Paschall, G., & Depp, C. (2015). Factors influencing self-assessment of cognition and functioning in bipolar disorder: A preliminary study. *Cognitive Neuropsychiatry*, 20(4), 361–371. <https://doi.org/10.1080/13546805.2015.1044510>
- Horch, H. W., & Katz, L. C. (2002). BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. *Nature Neuroscience*, 5(11), 1177–1184. <https://doi.org/10.1038/nn927>
- Horwitz, A. V. (1993). Siblings as caregivers for the seriously mentally ill. *The Milbank Quarterly*, 71(2), 323–339.

- Iverson, G. L., Brooks, B. L., Langenecker, S. A., & Young, A. H. (2011). Identifying a cognitive impairment subgroup in adults with mood disorders. *Journal of Affective Disorders, 132*(3), 360–367. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.001>
- Jaeger, J., Berns, S., Loftus, S., Gonzalez, C., & Czobor, P. (2007). Neurocognitive test performance predicts functional recovery from acute exacerbation leading to hospitalization in bipolar disorder. *Bipolar Disorders, 9*(1–2), 93–102. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00427.x>
- Jensen, J. H., Støttrup, M. M., Nayberg, E., Knorr, U., Ullum, H., Purdon, S. E., Kessing, L. V., & Miskowiak, K. W. (2015). Optimising screening for cognitive dysfunction in bipolar disorder: Validation and evaluation of objective and subjective tools. *Journal of Affective Disorders, 187*(2015), 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.07.039>
- Jin, H., & McCrone, P. (2015). Cost-of-illness studies for bipolar disorder: systematic review of international studies. *PharmacoEconomics, 33*(4), 341–353. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0250-y>
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., Solomon, D. A., Leon, A. C., & Keller, M. B. (2003). A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of General Psychiatry, 60*(3), 261–269. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.3.261>
- Kapczinski, F., & Streb, L. G. (2014). Neuroprogression and staging in psychiatry: historical considerations. *Revista Brasileira de Psiquiatria, 36*(3), 187–188. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-3605>
- Karpov, B., Joffe, G., Aaltonen, K., Suvisaari, J., Baryshnikov, I., Näätänen, P., Koivisto, M., Melartin, T., Oksanen, J., Suominen, K., Heikkinen, M., Paunio, T., & Isometsä, E. (2016). Anxiety symptoms in a major mood and schizophrenia spectrum disorders. *European Psychiatry, 37*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.04.007>
- Kaya, E., Aydemir, Ö., & Selcuki, D. (2007). Residual symptoms in bipolar disorder: The effect of the last episode after remission. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 31*(7), 1387–1392. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.06.003>
- Keller, M. B. (2006). Prevalence and impact of comorbid anxiety and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry, 67*(SUPPL. 1), 5–7.
- Kleine-Budde, K., Touil, E., Moock, J., Bramesfeld, A., Kawohl, W., & Rossler, W. (2014). Cost of illness for bipolar disorder : a systematic review of the economic burden. *Bipolar Disorders, 16*, 337–353. <https://doi.org/10.1111/bdi.12165>
- Kopp, B., Lange, F., & Steinke, A. (2019). The Reliability of the Wisconsin Card Sorting Test in Clinical Practice. *Assessment*. <https://doi.org/10.1177/1073191119866257>
- Laes, J. R., & Sponheim, S. R. (2006). Does cognition predict community function only in schizophrenia?: a study of schizophrenia patients, bipolar affective disorder patients, and community control subjects. *Schizophrenia Research, 84*(1), 121–131. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.11.023>
- Lamb, Y. N., McKay, N. S., Thompson, C. S., Hamm, J. P., Waldie, K. E., & Kirk, I. J. (2015). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, human memory, and synaptic

- neuroplasticity. In *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science* (Vol. 6, Issue 2, pp. 97–108). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/wcs.1334>
- Laporte, A., Vandentorren, S., Détrez, M. A., Douay, C., Le Strat, Y., Le Méner, E., Chauvin, P., Beck, F., Chan-Chee, C., Firdion, J. M., Guedj, M. J., Jauffret-Roustide, M., Legleye, S., Le Masson, V., & Mercuel, A. (2018). Prevalence of mental disorders and addictions among homeless people in the greater Paris area, France. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *15*(2). <https://doi.org/10.3390/ijerph15020241>
- Léda-Rêgo, G., Bezerra-Filho, S., & Miranda-Scippa, Â. (2020). Functioning in euthymic patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis using the Functioning Assessment Short Test. *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/bdi.12904>
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). Oxford University Press.
- Livianos-Aldana, L., & Rojo-Moreno, L. (2006). Life-Chart Methodology: a long past and a short history. *Bipolar Disorders*, *8*(2), 200–202. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00301.x>
- Magalhães, P. V., Dodd, S., Nierenberg, A. A., & Berk, M. (2012). Cumulative morbidity and prognostic staging of illness in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *46*(11), 1058–1067. <https://doi.org/10.1177/0004867412460593>
- Mandolini, G. M., Lazzaretti, M., Pignoni, A., Delvecchio, G., Soares, J. C., & Brambilla, P. (2019). The impact of BDNF Val66Met polymorphism on cognition in Bipolar Disorder: A review. *Journal of Affective Disorders*, *243*(April 2018), 552–558. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.054>
- Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders*, *13*(4), 334–342. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00935.x>
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., Goikolea, J., Brugue, E., Daban, C., & Salamero, M. (2004). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders*, *6*(3), 224–232. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00111.x>
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J., Salamero, M., Malhi, G., Gonzalez-Pinto, A., Daban, C., Alvarez-Grandi, S., Fountoulakis, K., Kaprinis, G., Tabares-Seisdedos, R., Ayuso-Mateos, J., Martínez-Arán, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J., ... Ayuso-Mateos, J. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders*, *9*(1–2), 103–113. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x>
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J., Salamero, M., Malhi, G., Gonzalez-Pinto, A., Daban, C., Alvarez-Grandi, S., Fountoulakis, K., Kaprinis, G., Tabares-Seisdedos, R., Ayuso-Mateos, J., Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J., ... Ayuso-Mateos, J. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders*, *9*(1–2), 103–113. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x>
- 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, 65(4), 300–304. <https://doi.org/10.1177/0020764019842270>

- Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Ais, E. D., Perinot, L., & Strejilevich, S. A. (2009). Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 116(1–2), 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.023>
- Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Urtueta-Baamonde, M., & Strejilevich, S. A. (2016). Accuracy of the number of previous episodes reported by patients with bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 65, 122–127. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.11.005>
- Martino, D. J., Strejilevich, S. A., Scápola, M., Igoa, A., Marengo, E., Ais, E. D., & Perinot, L. (2008). Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 109(1–2), 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.232>
- Masui, T., Hashimoto, R., Kusumi, I., Suzuki, K., Tanaka, T., Nakagawa, S., Suzuki, T., Iwata, N., Ozaki, N., Kato, T., Kunugi, H., & Koyama, T. (2006). Lithium response and Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene in Japanese patients with bipolar disorder. *Psychiatric Genetics*, 16(2), 49–50. <https://doi.org/10.1097/01.ypg.0000180680.72922.57>
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. a, Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., Karam, E. G., Ladea, M., Medina-Mora, M. E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, J. E., & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241–251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
- Michelon, L., Meira-Lima, I., Cordeiro, Q., Miguita, K., Breen, G., Collier, D., & Vallada, H. (2006). Association study of the INPP1, 5HTT, BDNF, AP-2 β and GSK-3 β GENE variants and retrospectively scored response to lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Neuroscience Letters*, 403(3), 288–293. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.05.001>
- Miller, S., Hallmayer, J., Wang, P. W., Hill, S. J., Johnson, S. L., & Ketter, T. A. (2013). Brain-derived neurotrophic factor val66met genotype and early life stress effects upon bipolar course. *Journal of Psychiatric Research*, 47(2), 252–258. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.10.015>
- Miskowiak, K. W., Seeberg, I., Kjaerstad, H. L., Burdick, K. E., Martinez-Aran, A., del Mar Bonnin, C., Bowie, C. R., Carvalho, A. F., Gallagher, P., Hasler, G., Lafer, B., López-Jaramillo, C., Sumiyoshi, T., McIntyre, R. S., Schaffer, A., Porter, R. J., Purdon, S., Torres, I. J., Yatham, L. N., ... Vieta, E. (2019). Affective cognition in bipolar disorder: A systematic review by the ISBD targeting cognition task force. In *Bipolar Disorders*. <https://doi.org/10.1111/bdi.12834>
- Munkholm, K., Vinberg, M., & Kessing, L. V. (2016). Peripheral blood brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 21(2), 216–228. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.54>
- Nassan, M., Croarkin, P. E., Luby, J. L., Veldic, M., Joshi, P. T., Mcelroy, S. L., Post, R. M., Walkup, J. T., Cercy, K., Geske, J. R., Wagner, K. D., Cuellar-Barboza, A. B., Casuto, L., Lavebratt, C., Schalling, M., Jensen, P. S., Biernacka, J. M., & Frye, M. A. (2015). Association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism with early-onset bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17(6), 645–652. <https://doi.org/10.1111/bdi.12323>

- Nassan, M., Veldic, M., Winham, S., Frye, M. A., Larrabee, B., Colby, C., Biernacka, J., Bellia, F., Pucci, M., Terenius, L., Vukojevic, V., & D'Addario, C. (2020). Methylation of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met CpG site is associated with early onset bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 267(January), 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.002>
- National Human Genome Research Institute. (n.d.). *Promotor*. Retrieved January 25, 2021, from <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Promotor>
- National Institute of Mental Health. (n.d.). *Mental Illness*. Retrieved February 26, 2021, from <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/mental-illness.shtml>
- Notaras, M., Hill, R., & van den Buuse, M. (2015). The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. *Molecular Psychiatry*, 20(8), 916–930. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.27>
- OpenEpi Menu*. (n.d.). Retrieved May 10, 2020, from https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm
- Otto, M. W., Simon, N. M., Wski, S. R. W., & Miklowitz, D. J. (2003). *Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders -- Otto et al_ 189 (1) 20 -- The British Journal of Psychiatry*. 20–26.
- Polyakova, M., Stuke, K., Schuemberg, K., Mueller, K., Schoenknecht, P., & Schroeter, M. L. (2015). BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 174, 432–440. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.044>
- Portellano, J. A. (2005). *Introducción a la neuropsicología* (J. M. Cejudo (Ed.)). McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A.U.
- Post, R. M., Altshuler, L., Kupka, R., McElroy, S. L., Frye, M. a., Rowe, M., Grunze, H., Suppes, T., Keck, P. E., Leverich, G. S., & Nolen, W. a. (2015). Multigenerational Positive Family History of Psychiatric Disorders Is Associated With a Poor Prognosis in Bipolar Disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, [appi.neuropsych.14080204](https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.14080204)
- Reichenberg, A., Harvey, P. D., Bowie, C. R., Mojtabai, R., Rabinowitz, J., Heaton, R. K., & Bromet, E. (2009). Neuropsychological Function and Dysfunction in Schizophrenia and Psychotic Affective Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 35(5), 1022–1029. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn044>
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93(1–3), 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.016>
- Rosa, A. R., Andreazza, A. C., Kunz, M., Gomes, F., & Santin, A. (2008). Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications. *Journal of Affective ...*, 107, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.07.021>
- Rosa, A. R., González-Ortega, I., González-Pinto, A., Echeburúa, E., Comes, M., Martínez-Àran, A., Ugarte, A., Fernández, M., & Vieta, E. (2012). One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 335–341. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01830.x>

- Rosa, A. R., Mercadé, C., Sánchez-Moreno, J., Solé, B., Mar Bonnin, C. Del, Torrent, C., Grande, I., Sugranyes, G., Popovic, D., Salamero, M., Kapczinski, F., Vieta, E., & Martínez-Aran, A. (2013). Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). *Journal of Affective Disorders*, *150*(1), 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.022>
- Rosa, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J. L., Kapczinski, F., & Vieta, E. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health : CP & EMH*, *7*, 3–5. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>
- Rybakowski, J. K., Suwalska, A., Skibinska, M., Dmitrzak-Weglarz, M., Leszczynska-Rodziewicz, A., & Hauser, J. (2007). Response to lithium prophylaxis: Interaction between serotonin transporter and BDNF genes. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *144*(6), 820–823. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30420>
- Rybakowski, J. K., Suwalska, A., Skibinska, M., Szczepankiewicz, A., Leszczynska-Rodziewicz, A., Permoda, A., Czerski, P. M., & Hauser, J. (2005). Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry*, *38*(4), 166–170. <https://doi.org/10.1055/s-2005-871239>
- Sabater, A., García-Blanco, A. C., Verdet, H. M., Sierra, P., Ribes, J., Villar, I., Lara, M. J., Arnal, P., Rojo, L., & Livianos, L. (2016). Comparative neurocognitive effects of lithium and anticonvulsants in long-term stable bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, *190*, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.008>
- Sagar, R., & Pattanayak, R. (2017). Potential biomarkers for bipolar disorder: Where do we stand? *Indian Journal of Medical Research*, *145*(1), 7. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1386_16
- Samamé, C., Martino, D., & Strejilevich, S. (2014). Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord.*, *164*, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.028>
- Sanchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Tabarés-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., & Ayuso-Mateos, J. L. (2009). Functioning and disability in bipolar disorder: An extensive review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *78*(5), 285–297. <https://doi.org/10.1159/000228249>
- Song, Y., Rhee, S. J., Lee, H., Kim, M. J., Shin, D., Ahn, Y. M., Song, Y., Lee, H., Kim, M. J., Shin, D., Ahn, Y. M., & Ahn, Y. M. (2020). Comparison of Suicide Risk by Mental Illness: a Retrospective Review of 14-Year Electronic Medical Records. *Journal of Korean Medical Science*, *35*(47), 1–11. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e402>
- Strakowski, S. M. (2014). *Bipolar Disorder*. Oxford University Press.
- Strakowski, S. M., Williams, J. R., Sax, K. W., Fleck, D. E., DelBello, M. P., & Bourne, M. L. (2000). Is impaired outcome following a first manic episode due to mood-incongruent psychosis? *Journal of Affective Disorders*, *61*(1–2), 87–94. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(99\)00192-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00192-5)
- Strakowski, S. S. M., Adler, C. M. C., Almeida, J., Altshuler, L. L., Blumberg, H. P., Chang, K. D., DelBello, M. P., Frangou, S., McIntosh, A., Phillips, M. L., Sussman, J. E., & Townsend, J. D. (2012). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar*

Disorders, 14(4), 313–325. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x>

- Strejilevich, S. A., Martino, D. J., Murru, A., Teitelbaum, J., Fassi, G., Marengo, E., Igoa, A., & Colom, F. (2013). Mood instability and functional recovery in bipolar disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 194–202. <https://doi.org/10.1111/acps.12065>
- Sublette, M. E., Baca-Garcia, E., Parsey, R. V., Oquendo, M. A., Rodrigues, S. M., Galfalvy, H., Huang, Y. Y., Arango, V., & Mann, J. J. (2008). Effect of BDNF val66met polymorphism on age-related amygdala volume changes in healthy subjects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(7), 1652–1655. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.06.009>
- Sylvia, L. G., Rabideau, D. J., Nierenberg, A. A., Bowden, C. L., Friedman, E. S., Iosifescu, D. V., Thase, M. E., Ketter, T., Greiter, E. A., Calabrese, J. R., Leon, A. C., Ostacher, M. J., & Reilly-Harrington, N. (2014). The effect of personalized guideline-concordant treatment on quality of life and functional impairment in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 169, 144–148. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.019>
- Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., Rubio, C., Mata, I., Gómez-Beneyto, M., & Vieta, E. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 109(3), 286–299. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.234>
- Tohen, M., Frank, E., Bowden, C. C. L., Colom, F., Ghaemi, S. N., Yatham, L. N., Malhi, G. S., Calabrese, J. R., Nolen, W. A., Vieta, E., Kapczinski, F., Goodwin, G. M., Suppes, T., Sachs, G. S., Chengappa, K. R., Grunze, H., Mitchell, P. B., Kanba, S., & Berk, M. (2009). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disorders*, 11(5), 453–473. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00726.x>
- Tohen, M., Hennen, J., Zarate Jr., C. M., Baldessarini, R. J., Strakowski, S. M., Stoll, A. L., Faedda, G. L., Suppes, T., Gebre-Medhin, P., Cohen, B. M., Zarate, C. M., Baldessarini, R. J., Strakowski, S. M., Stoll, A. L., Faedda, G. L., Suppes, T., Gebre-Medhin, P., & Cohen, B. M. (2000). Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 220–228. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.220>
- Tohen, M., Hennen, J., Zarate, C. M., Baldessarini, R. J., Strakowski, S. M., Stoll, A. L., Faedda, G. L., Suppes, T., Gebre-Medhin, P., & Cohen, B. M. (2000). Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 220–228. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.220>
- Tohen, M., Tsuang, M. T., & Goodwin, D. C. (1992). Prediction of outcome in mania by mood-congruent or mood-incongruent psychotic features. *American Journal of Psychiatry*, 149(11), 1580–1584. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.11.1580>
- Toprak, E., & Yavuz, B. (2011). Anxiety disorders comorbidity in bipolar disorder patients and quality of life. *Journal of Mood Disorders*, 1(2), 55. <https://doi.org/10.5455/jmood.20110619122123>
- Toyoshima, K., Fujii, Y., Mitsui, N., Kako, Y., Asakura, S., Martínez-Aran, A., Vieta, E., & Kusumi, I. (2017). Validity and reliability of the Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment (COBRA) in Japanese patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research*,

254(April), 85–89. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.043>

- Tse, S., Murray, G., Chung, K. F., Davidson, L., Ng, K. L., & Yu, C. H. (2014). Exploring the recovery concept in bipolar disorder: A decision tree analysis of psychosocial correlates of recovery stages. *Bipolar Disorders*, *16*(4), 366–377. <https://doi.org/10.1111/bdi.12153>
- Vieta, E. (2015). Trastornos bipolares y esquizoafectivos. In J. Vallejo Ruiloba (Ed.), *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría* (8th ed.). Elsevier Masson.
- Wang, Z., Li, Z., Chen, J., Huang, J., Yuan, C., Hong, W., Yu, S., & Fang, Y. (2012). Association of BDNF Gene Polymorphism with Bipolar Disorders in Han Chinese Population. *Genes, Brain and Behavior*, *11*(5), 524–528. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2012.00797.x>
- Weissman, M. M., & Bothwell, S. (1976). Assessment of Social Adjustment by Patient Self-Report. *Archives of General Psychiatry*, *33*(9), 1111. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770090101010>
- Wendland, J. R., & McMahon, F. J. (2011). Genetics of Bipolar Disorder. In H. K. Manji & C. A. Zarate (Eds.), *Behavioral Neurobiology of Bipolar Disorder and its Treatment* (pp. 19–30). Springer.
- Wingo, A. P., Baldessarini, R. J., Holtzheimer, P. E., & Harvey, P. D. (2010). Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, *12*(3), 319–326. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00808.x>
- Xiao, L., Lin, X., Wang, Q., Lu, D., & Tang, S. (2015). Adaptation and validation of the “cognitive complaints in bipolar disorder rating assessment” (COBRA) in Chinese bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, *173*, 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.011>
- Yang, X., Liu, P., Sun, J., Wang, G., Zeng, F., Yuan, K., Liu, J., Dong, M., von Deneen, K. M., Qin, W., & Tian, J. (2012). Impact of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on Cortical thickness and voxel-based morphometry in healthy Chinese young adults. *PLoS ONE*, *7*(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037777>
- Yatham, L. N., Torres, I. J., Malhi, G. S., Frangou, S., Glahn, D. C., Bearden, C. E., Burdick, K. E., Martínez-Arán, A., Dittmann, S., Goldberg, J. F., Ozerdem, A., Aydemir, O., & Chengappa, K. N. R. (2010). The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disorders*, *12*(4), 351–363. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00830.x>
- Yildiz, A., Ruiz, P., & Nemeroff, C. B. (2015). *The Bipolar Book*. Oxford University Press.
- Yoldi-Negrete, M., Fresán-Orellana, A., Jiménez-Tirado, M., Palacios-Cruz, L., Vieta, E., Ortega-Ortiz, H., Becerra-palars, C., Gutiérrez-Mora, D., & Camarena Medellín, B. (2021). Ten-year course of treated Bipolar Disorder: the role of polarity at onset. *Unpublished Manuscript*.
- Yoldi-Negrete, M., Fresán-Orellana, A., Martínez-Camarillo, S., Ortega-Ortiz, H., Juárez García, F. L., Castañeda-Franco, M., Tirado-Durán, E., & 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*, 536–541. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.098>
- Yoldi-Negrete, M., Morera, D., Palacios-Cruz, L., Camarena, B., Ortega, H., Castañeda-Franco, M., Becerra-Palars, C., Martino, D., Strejilevich, S., & Fresan, A. (2019). Subsyndromal anxiety: Does

it affect the quality of life? A study on euthymic patients with bipolar disorder. *The European Journal of Psychiatry*, 33(4), 159–164. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2019.06.005>

Zagrebelsky, M., & Korte, M. (2014). Form follows function: BDNF and its involvement in sculpting the function and structure of synapses. *Neuropharmacology*, 76(PART C), 628–638. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.029>

Zarate, C. A., Tohen, M., Land, M., & Cavanagh, S. (2000). Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *The Psychiatric Quarterly*, 71(4), 309–329.

Zubieta, J. K., Huguelet, P., O'Neil, R. L., & Giordani, B. J. (2001). Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Research*, 102(1), 9–20.