

TECNOLOGICO DE MONTERREY



Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas

Estudio de asociación entre polimorfismos del gen PER3 y el cronotipo de pacientes con trastorno bipolar.

Tesis para obtener el grado de:

Especialista en Psiquiatría

presenta:

Dr. José Luis Rocha González

Director de tesis:

**Dr. David Eduardo Saucedo Martínez
Martínez**

Codirector de tesis:

Dr. Augusto Rojas



Escuela de Medicina y
Ciencias de la Salud
TecSalud



Secretaría
de Salud
Nuevo León
GOBIERNO DEL ESTADO

**Los Integrantes del Comité aprueban la tesis del Dr. José Luis Rocha González,
que presenta para cubrir el requisito parcial de obtención del grado de:
ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

Comité de Tesis

Dr. David Eduardo Saucedo Martínez
Director de Comité de Sinodales

Dr. Juan Alberto Álcala Dueñas
Sinodal

Dr. Lilia Marytza Leal Isida
Sinodal

Dr. David Eduardo Saucedo Martínez
Director Académico del programa en Psiquiatría

GLOSARIO

- ADN: Ácido Desoxirribonucleico Evaluación de la Manía
- BRIDGE: Bipolar Disorders: Improving Diagnosis, Guidance and Education
- BSDS: Escala Diagnóstica del Espectro Bipolar
- CIE-10: 10° revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades
- CSM: Escala Compuesta de Matutinidad
- DSM-5: 5ª edición del Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales
- DSM-IV-TR: 4° Edición del Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales
- EEG: Electroencefalograma
- EHW: Equilibrio de Hardy-Weinberg
- HCL-32: Checklist de Hipomanía 32
- HDRS: Escala de Evaluación de Depresión de Hamilton
- ICSP: Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh
- INDEL: Inserciones/Deleciones
- MADRS: Escala de Valoración de Depresión de Montgomery-Asberg
- MEQ: Cuestionario de Matutinidad de Horne y Östberg
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa
- PER3: Period3
- RMNf: Resonancia Magnética Funcional
- SCN: Núcleo Supraquiasmático
- SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido
- TAB: Trastorno afectivo bipolar
- URP: Unidad de Rehabilitación Psiquiátrica
- VNTR: Polimorfismo de repetición en tándem
- YMRS: Escala de Young para la

TABLA DE CONTENIDOS

CAPÍTULO 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
1.1 ANTECEDENTES	11
1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
1.3 OBJETIVOS	13
1.3.1 <i>Objetivo General</i>	13
1.3.2 <i>Objetivos Específicos</i>	13
1.4 HIPÓTESIS	13
1.5 JUSTIFICACIÓN	14
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO	15
2.1 INTRODUCCIÓN	15
2.2 PREVALENCIA	17
2.3 FACTORES DE RIESGO	18
2.4 EPISODIOS DE MANÍA/HIPOMANÍA	18
2.5 DEPRESIÓN	20
2.6 SUICIDIO	21
2.7 ESPECIFICADORES.....	22
2.8 ESPECTRO BIPOLAR	22
2.9 RITMOS CIRCADIANOS	23
2.10 RITMOS CIRCADIANOS ASOCIADOS A TRASTORNO BIPOLAR	24
2.11 VARIANTES ALÉLICAS	25
2.12 <i>PER3</i> Y ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN GENÉTICA CON TRASTORNOS AFECTIVOS	26
CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA	27
3.1 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	27
ESTUDIO TRANSVERSAL, OBSERVACIONAL, COMPARATIVO.....	27

3.2	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	28
3.3	GRUPO CONTROL	29
3.4	CONSIDERACIONES ÉTICAS	30
3.5	EVALUACIÓN CLÍNICA	31
3.6	INSTRUMENTOS DE TAMIZAJE	32
3.6.1	<i>Cuestionario de Evaluación</i>	32
3.6.2	<i>Escala Diagnóstica del Espectro Bipolar (BSDS)</i>	32
3.6.3	<i>Lista de Valoración de Síntomas de Hipomanía 32 (HCL-32)</i>	33
3.6.4	<i>Escala Compuesta de Matutinidad (CSM)</i>	33
3.6.5	<i>Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (ICSP)</i>	34
3.7	ESCALAS DE MEDICIÓN.....	34
3.7.1	<i>Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS)</i>	34
3.7.2	<i>Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (HDRS)</i>	35
3.8	VARIABLES	36
3.9	ESTUDIO GENÉTICO	38
3.9.1	<i>TOMA DE MUESTRAS SANGUÍNEAS</i>	38
3.9.2	<i>Extracción de ADN genómico y reacciones de PCR</i>	38
3.10	EQUILIBRIO DE HARDY-WEINBERG (<i>EHW</i>)	39
3.11	TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	41
CAPÍTULO 4. RESULTADOS		42
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN		55
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES		59
REFERENCIAS		60
ANEXOS		65
CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN		65

ESCALA DIAGNÓSTICA DEL ESPECTRO BIPOLAR (BSDS)	70
ESCALA COMPUESTA DE MATUTINIDAD (CSM)	72
ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH (ICSP)	73
ESCALA DE YOUNG PARA LA EVALUACIÓN DE LA MANÍA (YMRS)	75
ESCALA DE VALORACIÓN DE HAMILTON PARA LA EVALUACIÓN DE LA DEPRESIÓN (HDRS)	77
LISTADO DE SÍNTOMAS DE HIPOMANÍA-32 (HCL-32)	79
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	81
CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE PARA SU PARTICIPACIÓN EN ESTUDIOS GENÉTICOS.	82
CURRICULUM VITAE	88

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1.</i> DSM-5 diagnóstico de trastornos bipolares y relacionados	17
<i>Tabla 2 .</i> Características del Gen PER3	26
<i>Tabla 3.</i> Frecuencias alélicas de SNP's del gen PER3 en población mexicana	28
<i>Tabla 4.</i> Criterios de Selección	30
<i>Tabla 5.</i> Definición operacional de las variables del estudio	36
<i>Tabla 6.</i> Pruebas de normalidad	42
<i>Tabla 7.</i> Datos demográficos y clínicos de los pacientes	44
<i>Tabla 8.</i> Frecuencia de consumo de sustancias	48
<i>Tabla 9.</i> Frecuencia de Comorbilidades Médicas	49
<i>Tabla 10.</i> Comparación entre los puntajes de la ICSP y cronotipo establecido por CSM.	50
<i>Tabla 11.</i> Frecuencias Genóticas y Alélicas de rs57875989 del gen PER.....	51
<i>Tabla 12.</i> Asociación del rs57875989 del gen PER3 y calidad de sueño	54

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Diagrama de vida que muestra la progresión del TAB.	16
<i>Figura 2.</i> Flujograma de la Metodología	27
<i>Figura 3.</i> Estado civil actual de la muestra	43
<i>Figura 4.</i> Frecuencia del Diagnóstico de Ingreso (CIE-10)	46
<i>Figura 5.</i> Distribución del episodio actual.	47
<i>Figura 6.</i> Frecuencia de intentos suicidas en la muestra	48
<i>Figura 7.</i> Gráfica de cajas y bigotes entre las V3TR de PER3 y Cronotipo medido por CSM	52
<i>Figura 8.</i> Distribución de la latencia de sueño por sexo.	53

RESUMEN

Introducción. El trastorno bipolar es una enfermedad psiquiátrica que afecta a 175, 000, 000 de personas en el mundo y 1, 300, 000 de mexicanos. Hasta el día de hoy, se desconocen las causas que originan el *TAB* que; al tratarse de una enfermedad compleja que involucra factores genéticos y ambientales, dificulta la detección de las causas que las originan. En estudios previos, se identificaron dos variantes raras en el gen del reloj circadiano *PER3-P415A / H417R* en individuos con trastorno de la fase avanzada de sueño y depresión estacional, lo que indica un posible papel del *PER3* en la regulación del estado de ánimo. Debido a que no existen hallazgos en población mexicana; determinar si la asociación entre la variante de repetición en tándem del gen *PER3*, y; el riesgo a padecer *TAB* con predominio de episodios depresivos está presente en nuestra población de pacientes. El esclarecimiento de las causas que originan el trastorno podría brindar información muy valiosa para prevenir y diagnosticar oportunamente a los pacientes, mejorando su calidad de vida. **Objetivo.** Evaluar si existe relación entre el polimorfismo *V3TR* del gen *PER3* y el cronotipo, la presencia de intentos suicidas, predominio de episodios depresivos, disminución de la calidad de sueño y obesidad en pacientes con *TAB*. **Material y Métodos.** Estudio observacional, transversal y descriptivo. Se incluyeron casos de pacientes de género indistinto, edad entre 18 y 65 años, descendientes de abuelos y padres mexicanos, con diagnóstico de *TAB* tipo I de acuerdo con los criterios establecidos por el *DSM-5* y corroborándose por escalas clinimétricas específicas (*BSDS*, *HDRS*, *YMRS* y *HCL-32*). Se incluyeron casos de personas sanas del estudio aprobado por el comité de Ética de la UANL con registro BI12-005. Se tomó una muestra de sangre periférica de 4 mL. para la extracción de *DNA* genómico, obtenido a partir de linfocitos. Se realizaron amplificaciones por *PCR*, los productos obtenidos se analizaron por electroforesis y las variantes alélicas de estudio se obtuvieron por discriminación de acuerdo al peso molecular. Se estimaron las frecuencias alélicas y genotípicas. Estas variantes se reportaron como frecuencias simples, al igual que las otras variables cualitativas como: sexo, ciclador rápido, episodio actual e intentos suicidas previos. Se reportaron medidas de tendencia central de las variables cuantitativas como: edad, peso, talla, tensión arterial

e índice de masa corporal. **Análisis de Resultados.** Se incluyeron dentro del estudio 58 casos con *TAB* y 97 controles sanos. Los hallazgos encontrados en este estudio identificaron asociación entre las *VNTR* del gen *PER3* la calidad de sueño reducida (OR= 2.06 (IC=1.04-4.11) p= 0.011) y la latencia de sueño incrementada en pacientes con *TAB*. **Conclusiones.** Existe asociación entre *V3TR* del gen *PER3*^{4/5} con mala calidad de sueño por *ICSP* e incremento en la duración de la latencia del sueño por *ICSP*. El cronotipo expresado por los puntos de corte de la *CSM* (cronotipo intermedio y matutino) tienen relación con las *VNTR* del gen *PER3*.

Capítulo 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Antecedentes

El trastorno afectivo bipolar (*TAB*) es una enfermedad crónica, común y altamente discapacitante, que afecta a millones de individuos a nivel mundial y se ha asociado con altas tasas de suicidio y otras enfermedades médicas. (Grande, Berk, Birmaher, & Vieta, 2016)

En México, la prevalencia se encuentra entre el 1% y 2% de la población general adulta. (MedinaMora et al., 2005) Esta cifra contrastándola con la evolución crónica de la enfermedad, el retraso en el diagnóstico y las secuelas expresadas principalmente en una reducción de los años de vida funcional de la persona; nos hace distinguir que el *TAB* es un problema de salud pública.

En los últimos años, los resultados originados de los estudios de asociación del genoma completo (*GWAS*), han identificado un gran número de genes candidatos y los mecanismos biológicos en los que intervienen. Un caso peculiar, son los llamados genes *CLOCK*, los cuales actúan regulando los ritmos circadianos.

El termino cronotipo se utiliza para describir las diferencias en los patrones de sueño-vigilia individuales. Se ha informado que el polimorfismo de repetición en *tándem* (*V3TR*) del gen *PER3* está asociado con un cronotipo matutino o vespertino, es decir el momento preferido de despertar o dormir. (An et al., 2014)

La desincronización del sistema de cronometraje interno se ha propuesto como un factor de riesgo que contribuye al inicio de *TAB*. Los hallazgos han sido alteraciones en las fases del sueño, entre las más frecuentes se mencionan; la reducción en la latencia del inicio del sueño, despertar temprano por la mañana y alteraciones en la fase de sueño rápido. (Karthikeyan et al., 2014)

Los trastornos afectivos estacionales, que reportan un pico de incidencia durante el invierno en

regiones con niveles reducidos de luz. Sin embargo, no existe certeza del impacto de la variación estacional sobre el ritmo circadiano, la expresión del cronotipo, el sueño y los síntomas del estado de ánimo. (O'Hare, O'Sullivan, Flood, & Kenny, 2016)

Recientemente, se han identificado dos variantes raras en el gen del reloj circadiano *PERIOD3* (*PER3-P415A / H417R*) en humanos con fase de sueño avanzado familiar y depresión estacional, lo que indica un posible papel del *PER3* en la regulación del estado de ánimo. (Zhang et al., 2016)

Estudios de asociación genética han detectado que los portadores del genotipo *PER3*^{5/5} desarrollaron *TAB* a una edad de inicio más temprana (26.61 ± 10.49 años), (Bollettini et al., 2017) mientras que las mujeres portadoras del alelo homocigoto *PER3*^{4/4} tienen un riesgo aumentado de presentar depresión postparto ($\chi^2=8.295$, $P=0.016$). (Dallaspezia et al., 2011)

Por lo anterior, el propósito de este estudio es determinar la asociación entre la presencia de polimorfismos *V3TR* del gen *PER3* y su relación con las características clínicas en pacientes mexicanos con diagnóstico de *TAB* y personas sanas.

1.2 Pregunta de Investigación

1. ¿Existe asociación entre el cronotipo, presencia de intentos suicidas, predominio de episodios depresivos, calidad de sueño, latencia de sueño, obesidad y los polimorfismos *V3TR* del gen *PER3* en presencia de *TAB*?

1.3 Objetivos

1.3.1 *Objetivo General*

1. Evaluar si existe relación entre el polimorfismo *V3TR* del gen *PER3* y el cronotipo, la presencia de intentos suicidas, predominio de episodios depresivos, disminución de la calidad de sueño y obesidad en pacientes con *TAB*.

1.3.2 *Objetivos Específicos*

1. Obtener frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo *V3TR* del gen *PER3* en pacientes con

TAB.

2. Determinar si existe asociación entre el polimorfismo *V3TR* del gen *PER3* y el cronotipo en pacientes con *TAB*.

1.4 Hipótesis

- Hipótesis Nula (H_0): No existe asociación significativa entre los polimorfismos *V3TR* del gen *PER3* y la presencia de intentos suicidas, predominio de episodios depresivos, calidad de sueño, latencia de sueño, obesidad en pacientes con *TAB*.

- Hipótesis Alternativa (H1): Existe asociación entre el polimorfismo *V3TR* del gen *PER3* y la presencia de intentos suicidas, predominio de episodios depresivos, calidad de sueño, latencia de sueño y obesidad en pacientes con *TAB*.

1.5 Justificación

El *TAB* es una enfermedad psiquiátrica que afecta a millones de personas en México y el mundo. Debido a la ausencia de marcadores y rutas específicas referentes a la etiología y al proceso fisiopatológico del *TAB*, además de su íntima relación con otras enfermedades psiquiátricas; la tarea de diferenciarlas se ha vuelto un tema bastante complicado. Un paciente puede tardar varios años en ser diagnosticado y tratado adecuadamente, permitiendo la progresión de la enfermedad.

Dado que el *TAB* es considerado un trastorno mental grave de inicio en la juventud y con un alto grado de heredabilidad entre generaciones, se considera relevante el profundizar en el conocimiento de la frecuencia y distribución de las variantes alélicas de repetición en tándem del gen *PER3*.

Por lo anterior, el presente estudio plantea el incorporar de manera exploratoria la determinación de las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo *V3TR* del gen *PER3* y establecer una asociación con el cronotipo en una población de pacientes mexicanos con diagnóstico de *TAB*. Los resultados obtenidos pueden aportar evidencia para el establecimiento de “*endofenotipos*” asociados a la disfunción circadiana en el *TAB*.

Capítulo 2. MARCO TEÓRICO

2.1 Introducción

El TAB, antes llamada enfermedad maniaco-depresiva, es un trastorno mental grave y de curso crónico, que se encuentra dentro de la categoría de los trastornos del estado de ánimo. Se caracteriza por la presencia de episodios de manía, hipomanía y episodios de depresión alternados o entrelazados (figura 1). En ausencia de una herramienta diagnóstica fiable, las clasificaciones diagnósticas se mantienen vigentes para la detección oportuna de la mayor parte de los trastornos mentales. Dentro de las más utilizadas, se encuentra la 10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (*CIE-10*) y; la 5ª edición del

Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales (*DSM-5*). (Grande et al., 2016)

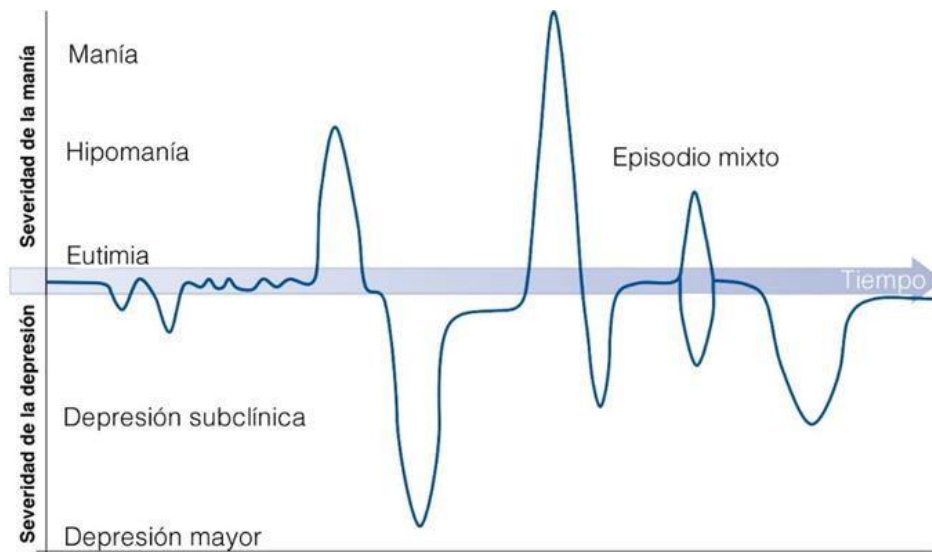


Imagen tomada de: *Bipolar disorder*. Grande, Iria; Berk, Michael; Birmaher, Boris; Vieta, Eduard. *The Lancet*; London 387.10027 (Apr 9, 2016): 1561-1572.

Figura 1. Diagrama de vida que muestra la progresión del TAB.

Tabla 1. DSM-5 diagnóstico de trastornos bipolares y relacionados

1. Trastorno bipolar I: Debe presentarse al menos un episodio maníaco, aunque los episodios depresivos mayores son típicos, pero no son necesarios para el diagnóstico
2. Trastorno bipolar II: Se necesitan al menos un episodio hipomaníaco y un episodio depresivo mayor diagnóstico
3. Trastorno ciclotímico: Los períodos hipomaníaco y depresivo que no cumplen los criterios de hipomanía o depresión por al menos 2 años
4. Otros trastornos bipolares y afines especificados: Trastornos de tipo bipolar que no cumplen los criterios de trastorno bipolar I, trastorno bipolar II o ciclotimia debido a la duración o gravedad insuficiente
4.1 Episodios hipomaníacos de corta duración y trastorno depresivo mayor
4.2 Episodios hipomaníacos con síntomas insuficientes y trastorno depresivo mayor
4.3 Episodio hipomaníaco sin trastorno depresivo mayor previo
4.4 Ciclotimia de corta duración
5. Trastorno bipolar y afines no especificado: Síntomas característicos de los trastornos bipolares y relacionados que no cumplen los criterios completos para ninguna de las categorías mencionadas anteriormente
6. Trastorno bipolar inducido sustancias, fármacos y afines
7. Trastorno bipolar y relacionado debido a otra condición médica

(Tomado de: American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [Internet]. American Psychiatric Association; 2013 [cited 2018 Sep 3]. 947 p.)

2.2 Prevalencia

Según la Encuesta sobre Salud Mental de la OMS (2011) se estima una prevalencia del 2.4%, concretamente del 0.6% para TAB Tipo I, del 0.4% para Tipo II y del 1.4% para otras formas subclínicas del trastorno.(García-Blanco, Sierra, & Livianos, 2014) La prevalencia con relación a sexo (hombremujer) es aproximadamente 2.1:1.(Córdova, A., Platas, E. C., Torres L.P. & Zamora, 2009) El TAB ocurre en mayor frecuencia en poblaciones con altos recursos (1.4- 0.7%).(Secretaría de Salud de la Ciudad de México (SEDESA), 2016) La remisión de todos los síntomas puede ocurrir en un 26% de los pacientes y la

recuperación total de la funcionalidad puede darse en aproximadamente 24% de los pacientes.(Córdova, A., Platas, E. C., Torres L.P. & Zamora, 2009)

En cuanto a prevalencia por episodio, se ha reportado que los cuadros de manía se presentan en un 0.6% de los pacientes con *TAB* Tipo I en un periodo de 12 meses.(Córdova, A., Platas, E. C., Torres L.P. & Zamora, 2009) Más del 90% de los pacientes que tienen un episodio de manía presentan mayor recurrencia de alteraciones en el estado de ánimo. Aproximadamente 60% de los episodios de manía ocurren precedidos de un episodio depresivo. (Secretaría de Salud de la Ciudad de México (SEDESA), 2016)

Según datos de la *OMS*, en México se estima que 4.2 personas por cada 100 mil habitantes cometen suicidio.(Secretaría de Salud de la Ciudad de México (SEDESA), 2016) La mortalidad por suicidio en pacientes con *TAB* es de alrededor 20%.(Córdova, A., Platas, E. C., Torres L.P. & Zamora, 2009) También se reporta que los pacientes con *TAB* mueren aproximadamente nueve años antes en comparación con la población en general.(Crump, Sundquist, Winkleby, & Sundquist, 2013)

2.3 Factores de Riesgo

El diagnóstico de trastorno bipolar en algún familiar es uno de los riesgos más fuertes y consistentes para los trastornos bipolares. Hay un promedio de incremento de 10 veces entre adultos con familiares que presentan diagnóstico de *TAB* tipo I y tipo II.(World Health Organization, 1993)

2.4 Episodios de Manía/Hipomanía

Los episodios maníacos o hipomaníacos son caracterizados por un estado de ánimo elevado y aumento del impulso motriz que son finitos en el tiempo y difieren en gravedad y duración. Aunque un episodio maníaco afecta el funcionamiento social o laboral y puede abarcar síntomas psicóticos o incluso conducir a la admisión hospitalaria, en un episodio hipomaníaco, una alteración en el comportamiento puede ser visto por otros, pero normalmente no causa deterioro severo o requiere la admisión al hospital.(Grande et al., 2016)

La presencia de episodios maníacos agudos realiza el diagnóstico de TAB. Generalmente, la manía aguda se desarrolla durante un período de 1-2 semanas, aunque también se han descrito inicios más prolongados y repentinos. (Fountoulakis, 2015)

Cerca del 75% de los pacientes con un episodio maníaco agudo presentan síntomas psicóticos. Los delirios pueden ser congruentes con el estado de ánimo, los individuos exhiben grandiosidad, megalomanía o ideación mesiánica. Sin embargo, la psicosis no congruente con el afecto no es rara, presentándose como una alteración de la percepción de ser envidiado, en peligro y perseguido por sus enemigos. Por lo antes mencionado, las características psicóticas, congruentes o no con el estado de ánimo, no hacen un descarte diagnóstico de TAB. (Goodwin, 2016)

A manera descriptiva, se ha propuesto que la manía aguda comienza con un aumento de la actividad intencionada acompañada de euforia o irritabilidad leve, mientras que el pensamiento sigue siendo coherente (etapa I), esto progresa a un afecto disfórico y la manifestación de hostilidad abierta, ira y desorganización (etapa II) y finalmente a un estado psicótico indiferenciado con disforia, desorganización severa y rasgos psicóticos (etapa III). El episodio desaparece en el orden inverso, de la etapa III a la etapa I y la normalidad. (Carlson, Kotin, Davenport, & Adland, 1974)

El DSM-5 establece que un episodio hipomanía tiene una duración de al menos 4 días consecutivos, mientras que un episodio maníaco persiste por una semana o más. (American Psychiatric Association, 2013)

Angst y cols., han sugerido que en el caso del episodio hipomaníaco; el período debe acortarse a 2 días para que los pacientes clasificados con depresión unipolar pudieran ser diagnosticados con TAB. (Angst et al., 2003)

La hipomanía es mucho más común que la manía, pero su reconocimiento se logra principalmente entrevistando a personas cercanas y no al paciente. Lo anterior se debe a que estos episodios pueden ser

experimentados por la persona como egosintónicos o agradables. Esto tiene relación en función de que la hipomanía frecuentemente trae consigo un funcionamiento ocupacional notorio de manera transitoria debido a que existe un mejor humor, así como un incremento de la productividad. (Goodwin, 2016)

Esto puede dar como resultado éxito en los negocios, roles de liderazgo y las artes, de acuerdo con las funciones desempeñadas por el individuo. Por lo tanto, es muy frecuente que los pacientes oculten o nieguen la presencia de estos episodios; llegando inclusive a desear que estos ocurran.

A menudo, estos períodos se consideran como fases de perfecto funcionamiento y recuperación después de un cuadro depresivo. En algunos casos, los episodios hipomaníacos pueden ser irritables o disfóricos, y en estos pacientes el diagnóstico erróneo de una personalidad o trastorno de personalidad es habitual. Los síntomas psicóticos son menos frecuentes (alrededor del 20 %) en comparación con los episodios maníacos. (Mazzarini et al., 2010)

Ante toda esta disyuntiva, debemos tener en cuenta que la hipomanía a menudo es la antesala de un episodio maníaco completo o episodio depresivo, con sus consecuentes resultados gravosos. Por lo tanto, la agudeza clínica en la detección de episodios hipomaníacos es fundamental.

2.5 Depresión

Al inicio, la mayoría de los pacientes con trastorno bipolar presentan un episodio depresivo que difiere sutilmente de la depresión unipolar. (Goodwin et al., 2008)

Según Fountoulakis, la depresión bipolar generalmente inicia a una edad más temprana de aparición, los episodios tienen un incremento en la frecuencia, pero un intervalo menor de duración, exhiben un inicio y remisión súbito, presentan una mayor comorbilidad con uso de sustancias, y se asocian con un inicio asociado con estresores en etapas tempranas y en etapas post-parto. (Fountoulakis, 2015)

Los síntomas atípicos, como la hipersomnia, labilidad afectiva y las alteraciones en el peso también son comunes en la depresión bipolar. (Akiskal et al., 1995) Un estudio de Akiskal, ha reportado su presencia hasta en un 90% de los episodios, lo anterior contrasta con su presencia en la mitad de los episodios depresivos unipolares. (Hantouche & Akiskal, 2005)

Los síntomas psicóticos, (Goldberg, Harrow, & Whiteside, 2001) retraso psicomotriz y síntomas catatónicos (Mitchell & Malhi, 2004) son también características asociadas a depresión bipolar, mientras que las quejas somáticas son más frecuentes en la depresión unipolar. (Perlis, Brown, Baker, & Nierenberg, 2006) El antecedente familiar de cuadros de manía es también un indicador relevante de depresión bipolar. (Coryell et al., 1995)

2.6 Suicidio

La incidencia de muerte por suicidio entre los pacientes con *TAB* es alta (Gonda et al., 2012) y puede ser más de 20 veces mayor que en la población general, (Pompili et al., 2013) particularmente cuando el trastorno bipolar no es tratado. (Gibbons, Hur, Brown, & Mann, 2009)

Alrededor de un tercio y la mitad de los pacientes con *TAB* han presentado conducta suicida al menos una vez en su vida y aproximadamente el 15-20% de los intentos se consuman. (Schaffer et al., 2015)

Las variables clínicas que se han asociado significativamente con la presencia de intentos suicidas son: El sexo femenino, edad de inicio temprano de *TAB*, la polaridad depresiva del primer episodio del trastorno, la polaridad depresiva a largo plazo o del episodio más reciente, trastorno de ansiedad comórbido, trastorno por uso de sustancias, trastorno de personalidad límite y una historia familiar de suicidio en primer grado. (Schaffer et al., 2015)

Por otra parte, las variables asociadas significativamente con la muerte por suicidio incluyen el sexo masculino y una historia familiar de suicidio en primer grado.

2.7 Especificadores

Los especificadores definen las características clínicas de los episodios y el curso del *TAB*. Uno de ellos, es el especificador de ciclos rápidos, el cual describe la presencia de al menos cuatro episodios de estado de ánimo que cumplen los criterios de manía, hipomanía o depresión mayor en 12 meses. (Valentí et al., 2015)

El especificador mixto define episodios, maníacos, hipomaníacos o depresivos, mezclado con tres síntomas del polo opuesto. (Phillips & Kupfer, 2013) En ediciones previas del *DSM*, la categoría de especificador mixto se limitó a episodios maníacos completos y, por lo tanto, a un diagnóstico de *TAB* tipo I. Tanto el especificador de ciclos rápidos como el especificador mixto son clínicamente importantes porque se han asociado con un pronóstico más severo, episodios frecuentes y prolongados, incremento de la mortalidad por suicidio y comorbilidad adicional. (Valentí et al., 2015)

2.8 Espectro Bipolar

Si bien en los últimos años ha predominado la idea de separar nítidamente las formas bipolares de las unipolares, la existencia de un continuo entre las formas maníacas y depresivas han sido propuesto desde mediados del siglo pasado. (Larach, 2005)

El espectro bipolar es principalmente usado en dos sentidos complementarios:

- a) un espectro de severidad, el cual abarca los trastornos bipolares mayores y secundarios psicóticos y no psicóticos (incluyendo distimia bipolar, recurrente breve y depresiones menores), trastornos ciclotímicos, hipomanía y más ampliamente trastornos limítrofes y temperamento ciclotímico;
- b) un espectro de ánimo proporcional, el cual considera los dos componentes de manía y depresión, en el nivel de trastornos del ánimo principal y secundario. (Fountoulakis, 2015)

El espectro bipolar “*soft*”, es decir, *TAB* tipo II y más, implica la existencia de un continuo desde los cuadros bipolares II a las depresiones estrictamente definidas como unipolares, y actualmente también las patologías subumbrales. Es decir que no cumplen con todos los criterios requeridos para un cuadro completo, sino presentan sólo algunos síntomas que interfieren en el curso diario del paciente. La incorporación de los cuadros hipomaníacos como entidad diagnóstica válida hizo posible esta categorización. Si a esto sumamos los cuadros mixtos y los de los cicladores rápidos, más la consideración de la influencia de los temperamentos en las formas clínicas o fenotipos, este espectro de patología “*soft*” bipolar se ha ido ampliando considerablemente. Estos cuadros constituyen la gran mayoría de los pacientes ambulatorios, y habitualmente no son diagnosticados, y por ende no son bien abordados e investigados. (Larach, 2005)

2.9 Ritmos circadianos

Los ritmos circadianos incluyen todos los procesos fisiológicos (biológicos y de comportamiento) que presenta un individuo dentro de un período de alrededor de 24 horas. El marcapasos circadiano principal se localiza en los núcleos supraquiasmáticos (*SCN*). Los mecanismos moleculares en el *SCN* consisten en redes de bucles de retroalimentación transcripcional-traduccionales que dan un patrón de expresión rítmica a los genes *CLOCK*. (Takahashi, Hong, Ko, & McDearmon, 2008)

2.10 Ritmos circadianos asociados a Trastorno Bipolar

Se han observado ritmos circadianos alterados (cambios en el estado de ánimo, el apetito, el sueño y el nivel de energía) durante los episodios de manía y depresión, así como en los períodos de remisión (en particular los trastornos bipolares). Por lo tanto, las anomalías del ritmo circadiano han atraído considerablemente la atención como posibles biomarcadores de estos trastornos. La asociación entre los parámetros circadianos y la desregulación del estado de ánimo también está fuertemente conectada con la "teoría del *zeitgeber* social". (Grandin, Alloy, & Abramson, 2006) "*Zeitgeber*" es la palabra alemana para "donante de tiempo" y se refiere a las señales ambientales o externas de tiempo que son capaces de impactar

en los ritmos circadianos de los seres humanos. De acuerdo con esta teoría, los factores estresantes en la vida cotidiana alteran las rutinas sociales, afectando así los ritmos circadianos biológicos que, a su vez, conducen a episodios afectivos entre individuos vulnerables. (Etain, Milhiet, Bellivier, & Leboyer, 2011)

El ritmo circadiano intrínseco es ligeramente más largo que 24 h sin señales ambientales (ritmo de funcionamiento libre). De hecho, las oscilaciones endógenas pueden adaptarse a una sincronización diaria dirigida por señales de tiempo ambiental (arrastre). El ciclo día-noche es la principal señal de sincronización, que involucra células ganglionares de la retina especializadas que se proyectan a través del tracto retinohipotalámico a *SNC*. El *SNC* transfiere entonces información neuronal y neuroendocrina a través de vías de salida para regular la expresión génica rítmica controlada por reloj que interviene en muchas funciones fisiológicas rítmicas, tales como el ciclo sueño-vigilia, comportamiento de alimentación, termorregulación corporal, liberación de hormonas y regulación metabólica. (Takahashi et al., 2008) El segundo marcapasos circadiano principal es la glándula pineal, que sintetiza la melatonina. La secreción de melatonina está regulada por el ciclo ambiental luz/ oscuridad a través del *SNC*: aumenta antes de acostarse, permanece alto durante el período de sueño nocturno, disminuye rápidamente alrededor del tiempo de vigilia y es casi indetectable durante el día debido a la inhibición de la secreción de melatonina por la luz. (Cardinali, Srinivasan, Spence, Brown, & Pandi-perumal, 2011) La secreción de melatonina es un marcador de la hora del día, pero también es un marcador de la época del año (variación estacional). (Benloucif et al., 2008)

2.11 Variantes Alélicas

Las variaciones genéticas en el genoma humano se presentan como:

- Polimorfismos de un solo nucleótido (*SNP*)
- Inserciones / deleciones (*INDEL*) que varían de 1 a 10,000 pb de longitud
- Variaciones estructurales que explican un mayor número de pares de bases.

Un ejemplo de variación estructural es la repetición en tándem de número variable (*VNTR*), que es un motivo de secuencia de *ADN* que se repite varias veces en el genoma de forma continua y constituye la herencia mendeliana.

Los *VNTR* cubren microsátélites o repeticiones en tándem cortas (*STR*) (motivos de 1–6 pares de bases de longitud) y minisátélites (cientos de pares de bases bloquean motivos). El número de veces que se repite la secuencia difiere dentro y entre los individuos.

Por lo anterior, la naturaleza altamente polimórfica de los *VNTR* los hace muy informativos como una clase de marcadores para mapear los loci de la enfermedad en los estudios de vinculación familiar. (Say, 2017)

2.12 *PER3* y estudios de asociación genética con Trastornos Afectivos

Tabla 2 . Características del Gen *PER3*

<i>PER</i>	<i>Loci</i>	Expresión Tejidos Normales	Función Endógena
<i>PER3</i>	1p36.23	Cerebro, tiroides, tejido adiposo, ovario, endometrio	Codifica componentes de los ritmos circadianos de la actividad motriz, el metabolismo y el comportamiento.

El gen *PER3* exhibe una variante alélica, a saber, un número variable repetición en tándem (*VNTR*) de 18 aminoácidos o 54 bases en el ácido desoxirribonucleico (*ADN*). O bien cuatro (*PER3^{4/4}*) o cinco (*PER3^{5/5}*) repeticiones están presentes en la región de codificación.(Ebisawa et al., 2001)

Según el estudio de An, el polimorfismo *VNTR PER3* confiere vulnerabilidad a la pérdida del sueño y la desalineación circadiana a través de sus efectos sobre la homeostasis del sueño. (An et al., 2014)

En un estudio de asociación entre el gen *PER3* y *TAB*, en el análisis basado en el género, se observaron diferencias en las frecuencias alélicas de los pacientes *TAB-I* tanto hombres como mujeres en comparación con los sujetos control. Aunque el tamaño de la muestra era pequeño, existen diferencias entre las frecuencias de alelos observadas y esperadas del grupo *TAB-I* femenino eran estadísticamente significativas ($\chi^2=4.532$; $P,0.05$, IC95%), mientras que estas diferencias no alcanzaron significancia en el grupo *TAB-I* masculino ($\chi^2=0.763$; $P,0.05$, IC95%).(Karthikeyan et al., 2014)

La *VNTR* del gen *PER3*^{5/5} mostraron latencias de sueño cortas y pasaron más tiempo en el sueño de onda lenta ($22.7\% \pm 1.6\%$ del tiempo total de sueño, $p < 0.05$). (Viola et al., 2007)

Un estudio de asociación entre *VNTR* y *PER3*, identifico que los individuos homocigotos de 5 repeticiones también mostraron más síntomas depresivos y un menor nivel de motivación que aquellos homocigotos de alelos de cuatro repeticiones.(Guess et al., 2009)

Se han observado más frecuentemente comportamientos de sueño-vigilia tales como una corta duración del sueño, la hora de acostarse temprano y el inicio del sueño, pasar más tiempo en la cama, hipervigilancia y duración reducida del sueño diurno en sujetos con alelos homocigotos de cinco repeticiones que en aquellos con cuatro alelos homocigotos repetidos o heterocigotos.(Lázár et al., 2012)

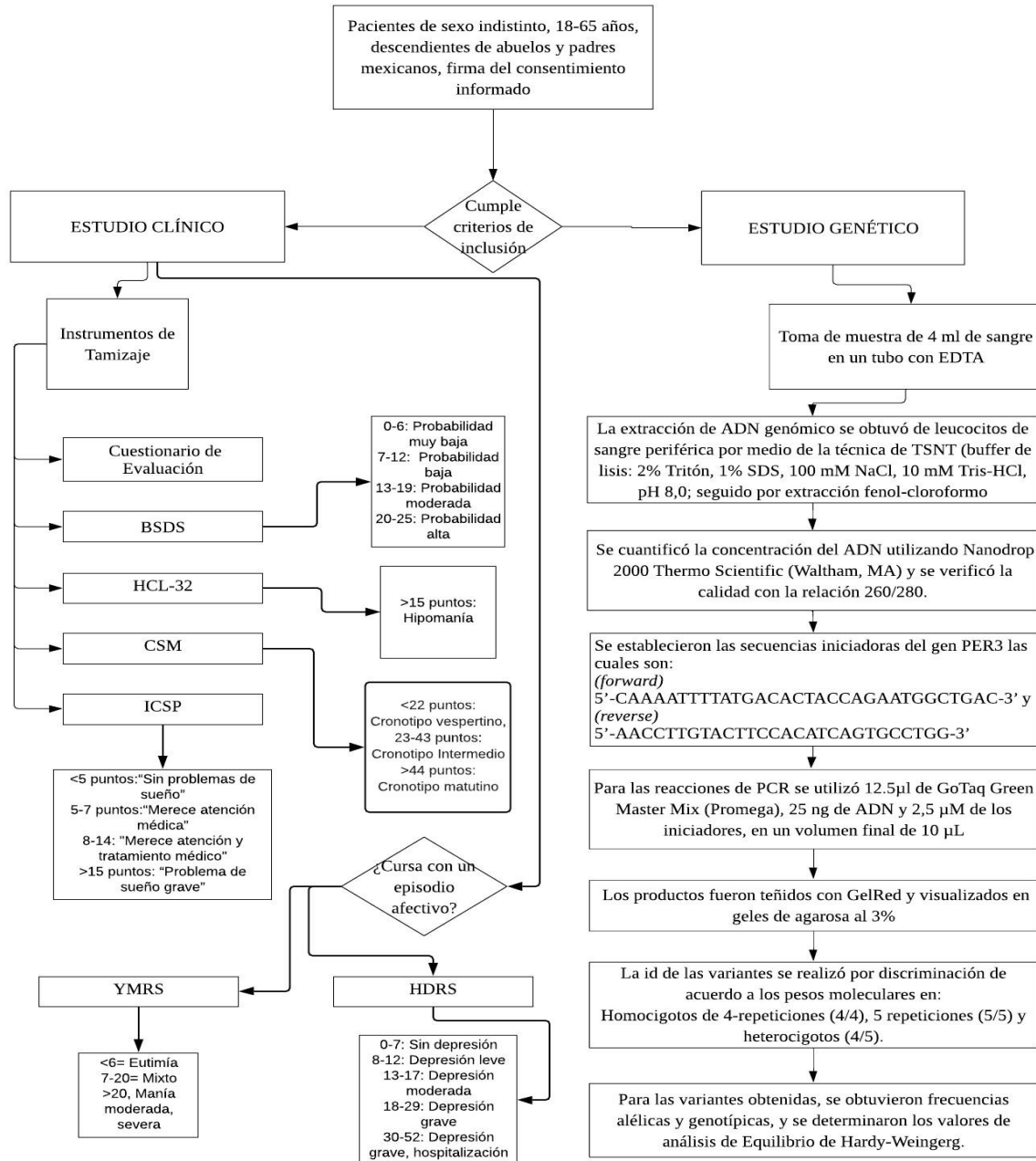
En un solo estudio, se analizó la relación entre *VNTR* del gen *PER3* con rasgos antropométricos relacionados con la obesidad, sueño, y el comportamiento nutricional. No se encontró ninguna asociación con la obesidad. Sin embargo, los individuos con el genotipo 5/5 tenían un mayor porcentaje de energía diaria derivada de la grasa, tenían un menor porcentaje de energía diaria derivada de carbohidratos, y son más propensos a un aumento dependiente de la edad en la ingesta de colesterol. (Say, 2017)

Capítulo 3. METODOLOGÍA

3.1 Descripción del estudio

Estudio Transversal, Observacional, Comparativo

Figura 2. Flujo de la Metodología



3.2 Características de la Muestra

SNP	Función	Cambio	MAF México		Secuencia
Gen rs 10462020 T/G	Cambio de sentido	Val/Gly	G=	T=	GGTTACAGCAGCACCATTGTCCATG[G/T] CCCACCCCAGAGACAGGTACCACA
			0.19	0.81	
	rs 57875989*	Variante de intrón	Delección / Inserción		
rs 2859387 A/C/G	Codón sinónimo		A=	G=	GGAAGCACAAGCGGAAGAAGCTGCC[A/C/G] GAGCCGCCAGACAGCAGCAGCTCGA
rs 10462021 A/G	Cambio de sentido	His/Arg	G=	A=	AGGCAGCAGCAGCCCCAGTTTTCTC[A/G] TGGCAAAAGGAGGAGCTGGCTAAG

PER3

rs 2640909 C/T	Cambio de sentido	Met/Thr	C=	T=	CATCCTACTGCCAGCACACTGTCCA[C/T] GGGATTGCCTCCCAGCAGGACTCCA
rs 228697 C/G	Cambio de sentido	Pro/Ala	G=	C=	TATGACCGTTTTCTGCCTGACCCC[C/G] CTGTCTGTCTCTGTTGTGCCATC

(“HapMap 3 - Wellcome Sanger Institute,” n.d.)

*: VNTR de *PER3*, función, cambio, frecuencia del alelo menor (MAF) y secuencia cebadora.

Tabla 3. Frecuencias alélicas de *SNP*'s del gen *PER3* en población mexicana

El presente estudio incluyó la toma de muestras sanguíneas de individuos descendientes de abuelos y padres mexicanos, diagnosticados con *TAB*.

Previo al inicio de la captación, se realizó el cálculo del tamaño de la muestra mediante el programa estadístico *Quanto* versión 1.2.4.(Gauderman, 2002) considerado un diseño de casos y controles no pareados

en proporción 1:2, bajo un modelo de herencia aditivo tomando en cuenta la frecuencia del alelo menor (*MAF*) de 0.20 de *PER3 rs57875989* reportada por Liberman y cols. (Liberman, Halitjaha, Ay, & Ingram, 2018); una prevalencia de *TAB* del 1% obteniendo un poder estadístico de $\beta=0.99$ para un tamaño de muestra total de 58 pacientes con *TAB*.

3.3 Grupo control

Se conformó un grupo control de 97 participantes. Estos se obtuvieron del proyecto con número de registro del comité de Ética de la UANL BI12-005 con la autorización del DAR y la DGB. Esta investigación tuvo por objetivo el analizar variantes alélicas y su relación con el consumo de tabaco en una población de estudiantes universitarios de la ciudad de Monterrey. Los controles de este estudio son aproximadamente 148 sujetos que participaron en el estudio (67 mujeres, 81 hombres) con una media de edad de 20.1 años (18-35 años), sin enfermedades médicas ni tomando medicamentos. No se realizó tamizaje para detectar *TAB*. Se seleccionaron los controles pareándolos 2:1 de acuerdo con el sexo. Se obtuvo acceso a las muestras genéticas de los controles de interés para la identificación del polimorfismo en estudio. (Borrego-Soto et al., 2015)

Tabla 4. Criterios de Selección

GRUPO	Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión	Criterios de Suspensión
CONTROL	Pacientes de género indistinto, con edad entre 18 y 35 años, sin enfermedades médicas ni tomando medicamentos.		
	Pacientes de género indistinto, con edad entre 18 años y padres mexicanos.	Pacientes que revoquen y 65 años, descendientes de participación y/o no	su completen su evaluación
	Pacientes con diagnóstico de acuerdo estudio.	Pacientes con duda diagnóstica sobre <i>TAB</i> (que se sospeche trastorno bipolar de	durante la duración del
CASO	con los criterios establecidos con diagnóstico	trastorno esquizoafectivo o trastorno del estado de ánimo por el DSM-5.	Pacientes

secundario a causa médica).
Pacientes que acepten clínico de déficit participar en el estudio y intelectual
moderado a firmar el consentimiento grave. informado.

3.4 Consideraciones Éticas

Todos los pacientes autorizaron su participación en esta investigación mediante el llenado del consentimiento informado (*Anexos*: Consentimiento Informado para realización de estudios genéticos). El estudio se realizó de conformidad según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Secretaría de Salud, 1987) y con la aprobación de los Comités de Ética en Investigación de la *URP* y TEC de Monterrey.

3.5 Evaluación Clínica

El reclutamiento de participantes se realizó durante los meses de agosto, septiembre y octubre de 2019, en el área de hospitalización, urgencias y consulta externa de la *URP*.

Se aplicaron los cuestionarios y/o escalas clinimétricas según sea el caso (Ver *Anexos*: Instrumentos de Tamizaje, Instrumentos de Medición), esto con la finalidad de corroborar los datos demográficos de todos los participantes; así como cuantificar la gravedad de la sintomatología del episodio. Se revisó el expediente clínico de cada paciente para obtener información no referida por el mismo durante la evaluación y se registró en la hoja de recolección de datos (*Anexo*: Hoja de Recolección de Datos). Se tomaron mediciones de los signos vitales: frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica, temperatura, talla, peso e índice de masa corporal y perímetro abdominal.

3.6 Instrumentos de Tamizaje

3.6.1 Cuestionario de Evaluación

El Cuestionario de Evaluación es una recopilación de preguntas de entrevistas bien validadas e incluye 32 preguntas y pruebas de detección de manía, psicosis, depresión, trastorno de ansiedad, alcohol, nicotina y otros antecedentes de uso de sustancias. Además, hay una sección sobre información demográfica (es decir, edad, género y raza y etnicidad auto identificables) y una sección sobre afecciones y trastornos médicos, incluidos traumatismo craneal e historial de convulsiones. (Pato et al., 2013)

3.6.2 Escala Diagnóstica del Espectro Bipolar (BSDS)

El *BSDS* es una escala basada en narrativa de auto informe de 20 elementos, desarrollada para detectar con precisión trastornos del espectro bipolar. La primera parte del instrumento es una historia de una página que contiene 19 oraciones que describen algunas experiencias típicas de cambios de humor. Esta parte está escrita en tercera persona y debe marcarse como "presente" para cada experiencia que el individuo ha vivido. La segunda parte es una simple pregunta de escala de *Likert* de 4 puntos, que va de 0 (esta historia no describe nada) a 6 (esta historia me describe muy bien o casi perfectamente) utilizando solo números de pares; está diseñado para evaluar qué tan bien la historia describe al individuo. La puntuación en la primera parte puede variar de 0 a 19 y en la segunda parte de 0 a 6, con una puntuación total de 0 a 25. El estudio de validación de la escala indica que una puntuación total igual o superior a 12 representa un cribado positivo para el trastorno bipolar. La sensibilidad (0.76) y la especificidad (0.85) para *BSDS* han sido descritas previamente. (Vázquez et al., 2010) Existe un estudio de validación al español en población mexicana donde se observó una sensibilidad de 0.76 y una especificidad de 0.91. (Sánchez De La Cruz et al., 2018)

3.6.3 Lista de Valoración de Síntomas de Hipomanía 32 (HCL-32)

La escala *HCL-32* es un cuestionario auto aplicado y validado en diferentes países e idiomas (alemán, inglés, sueco, italiano, chino, polaco y español). Esta escala consiste en un listado de posibles síntomas hipomaniacos (32 ítems) a los que el paciente responde «SÍ/NO». También tiene otras 8 secciones que evalúan

la severidad e impacto de los síntomas en diferentes aspectos de la vida del paciente: 1) el estado actual comparado con el habitual; 2) el estado habitual comparado con el resto de las personas; 3) la frecuencia de los periodos de hipomanía; 4) las consecuencias socio familiares y laborales de dichos estados; 5) las reacciones de los otros ante los estados; 6) su duración en general; 7) la existencia de algún estado de ánimo elevado en el último año, y 8) el número de días con estado elevado en el último año. La puntuación total de la *HCL-32* se obtiene sumando las respuestas afirmativas al listado de los 32 síntomas de hipomanía. La escala está aceptada y validada al español, con un punto de corte de 14, para la detección de síntomas hipomaniacos y para la discriminación entre trastorno bipolar y otros grupos (Trastorno depresivo mayor y sujetos sanos), y al cual corresponde una sensibilidad 0,85 IC 95% (0,78-0,91) y una especificidad 0,79 IC 95% (0,72-0,87). (García-Castillo et al., 2012)

3.6.4 Escala Compuesta de Matutinidad (*CSM*)

La *CSM* es considera que la preferencia por realizar las actividades en diferentes momentos del día, principalmente la mañana o la tarde, es un procedimiento fiable para determinar la ritmicidad circadiana. Está formada por 13 ítems con formato de respuesta *Likert*. Cinco de los elementos de la escala hacen referencia a diferentes horas del día. La puntuación obtenida a partir de la suma de los ítems oscila entre 13 (tipo vespertino) y 55 (tipo matutino). La versión adaptada al castellano fue utilizada en una muestra de universitarios y adultos, en las que encontraron una consistencia mediante el coeficiente α de *Cronbach* = 0.90 y alta correlación ($r=0.79$, $p<0.001$) con el cuestionario de matutinidad (*MEQ*) de *Horne* y *Östberg*. (Morales Díaz, Sánchez-López, & Thorne, 2005)

3.6.5 Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (*ICSP*)

El índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (*ICSP*) es un cuestionario que mide la calidad de sueño y sus alteraciones en el último mes. El Cuestionario cuenta con 19 preguntas de autoevaluación y 5 preguntas dirigidas al compañero de habitación o de cama, siendo solo las primeras 19, las utilizadas para la obtención

de la puntuación global. Estas preguntas se organizan en 7 componentes, como son: calidad subjetiva de sueño, latencia, duración, eficiencia, perturbaciones del sueño, uso de medicación para dormir, disfunción diurna. La suma de las puntuaciones de estos componentes da una puntuación total que varía entre 0 y 21 puntos, siendo una puntuación menor de 5, denominada “Sin problemas de sueño”, entre 5 a 7 como “Merece atención médica”, entre 8 y 14 como “Merece atención y tratamiento médico” y cuando la puntuación es de 15 a más, “se trata de un problema de sueño grave”. Por tanto, a mayor puntuación menor calidad de sueño. Presenta una consistencia interna, con el α de *Cronbach*, de 0,81 en la población clínica, y de 0,67 en una muestra de estudiantes. Sobre la fiabilidad *test-retest*, no se obtuvo diferencias significativas, con excepción de la duración del sueño. Respecto a la validación, se comparó con el diagnóstico clínico como “*Gold estándar*”, encontrándose una sensibilidad de 88,63% y especificidad de 74,99%, con un índice κ de 0,61. (Luna-Solis, Robles-Arana, & Agüero-Palacios, 2015)

3.7 Escalas de Medición

3.7.1 Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS)

La *YMRS* es una escala destinada a la medición continua de la intensidad de los síntomas maníacos y; goza de un mayor grado de aceptación entre la comunidad científica. Consta de 11 *ítems*, a saber: euforia, hiperactividad, impulso sexual, sueño, irritabilidad, expresión verbal, trastornos del lenguaje y curso del pensamiento, contenido del pensamiento, conductas agresivas/disruptivas, apariencia y conciencia de enfermedad. Cada uno de estos *ítems* es puntuado en una escala con 5 opciones de respuesta que corresponden a distintos grados de gravedad de la manía y que son definidas explícitamente para cada *ítem*, aunque hay que señalar que dichas definiciones suponen únicamente una guía para la puntuación. Para cada *ítem* las 5 opciones de respuesta son puntuadas con 0, 1, 2, 3 o 4 puntos, respectivamente, excepto en los *ítems* 5, 6, 8 y 9, en los que las 5 opciones de respuesta son puntuadas con el doble de puntos –con 0, 2, 4 u 8 puntos, respectivamente, aunque es posible puntuar valores intermedios– con el fin de contrarrestar la falta de

colaboración de los pacientes más graves. La puntuación final total de la escala se obtiene mediante la suma de todos los puntos, indicando el grado de gravedad del estado de manía del paciente de menor a mayor gravedad. La versión en castellano de la *YMRS* demostró poseer además una buena factibilidad y sensibilidad al cambio. Se obtuvieron unos marcadores de fiabilidad de 0,88 (consistencia interna) y de 0,76 (*test-retest*), y una buena validez tanto interna como externa cuando se comparó con la subescala de manía de la Impresión Clínica Global, versión para bipolares (*CGI-BP-M*) ($p < 0,001$). (Colom et al., 2002)

3.7.2 Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (*HDRS*)

La *HDRS* es una escala, heteroaplicada, diseñada para ser utilizada en pacientes diagnosticados previamente de depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente deprimido. Consta de 17 ítems que componen presentan 3 o 5 opciones de respuesta ordinal (de 0 a 2 puntos o de 0 a 4 puntos), y la puntuación total de la escala oscila entre 0 puntos (ausencia de síntomas depresivos) y 54 (síntomas depresivos graves). Esta escala posee una buena consistencia interna (α de *Cronbach* entre 0,76 y 0,92). El coeficiente de correlación intraclase es de 0,92. La fiabilidad interobservador oscila, según autores, entre 0,65 y 0,9. Su correlación con otros instrumentos de valoración de la depresión como la *MADRS* o el Inventario de Sintomatología Depresiva y la Escala de Melancolía de Beck, oscila entre 0,8 y 0,9. (Bobes et al., 2003)

3.8 Variables

Tabla 5. Definición operacional de las variables del estudio

Variable	Definición Operacional	Tipo De Variable	Escala De Medición	Valor De La Variable
<i>Edad</i>	Basado en la fecha de nacimiento del paciente	Dependiente, cuantitativa, continua	Se mide en años	Entre 18 y 65 años

<i>Sexo</i>	Características sexuales secundarias y fenotipo	Dependiente, cualitativa, nominal Dicotómica	Femenino o masculino	0: Masculino 1: Femenino
<i>Peso</i>	Volumen del cuerpo expresado en kilogramos	Dependiente, cuantitativa, Continua	Se mide en kg	45-90 kg
<i>Talla</i>	Es la medición desde el talón hasta la parte más elevada de la cabeza	Dependiente, cuantitativa, continua	Se mide en metros	1.50-1.81 m
<i>IMC</i>	Asociación entre la masa y la talla de un individuo	Dependiente, cuantitativa, Continua	Se mide en kg/m^2	$18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$
<i>Temperatura corporal</i>	Magnitud física que expresa el nivel de calor que ostenta un cuerpo Determinado	Dependiente, cuantitativa, continua	Se mide en $^{\circ}\text{C}$	$36-38^{\circ}\text{C}$

<i>Frecuencia Cardíaca</i>	Número de contracciones del corazón por unidad de tiempo	Dependiente, cuantitativa, continua	Se mide en latidos por minuto	60-80 lpm
<i>Frecuencia Respiratoria</i>	Número de respiraciones que efectúa un organismo por unidad de tiempo	Dependiente, cuantitativa, continua	Se mide en respiraciones por minuto	16-20 rpm
<i>Tensión Arterial</i>	Resultado de la presión que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias	Dependiente, cuantitativa, continua	Se mide en mmHg	Menor a 120/80 mmHg

<i>Calidad de Sueño</i>	Hecho de dormir bien por la noche y tener un adecuado funcionamiento diurno	Dependiente, cualitativa, categórica	Se determinará mediante la aplicación del Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (ICSP)	Se establecerán categorías en base al puntaje obtenido
<i>Depresión</i>	Presencia de un estado de ánimo triste, vacío o irritable, acompañado de cambios somáticos y cognitivos que afectan significativamente la capacidad de funcionamiento del individuo	Independiente, cualitativa, categórica	Se determinará por clinimetría aplicando la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (HDRS)	0 puntos (ausencia de síntomas depresivos) y 54 (síntomas depresivos graves)
<i>Cronotipo</i>	Las variaciones de los ritmos circadianos endógenos	Independiente, cualitativa, categórica	Se determinará por clinimetría aplicando la Escala Compuesta de Matutinidad (CSM)	Entre 13 (tipo vespertino) y 55 (tipo matutino)
<i>Frecuencias alélicas</i>	Es la proporción que se observa de un alelo específico respecto al conjunto de los que pueden ocupar un gen determinado en la población	Independiente, cualitativa, categórica	Frecuencia observada en el número de individuos estudiados	Se obtendrán frecuencias de variantes silvestres y mutadas
<i>Frecuencias genotípicas</i>	Es la frecuencia o proporción de genotipos en una población	Independiente, cualitativa, categórica	Frecuencia observada en el número de individuos estudiados	Se identificará en frecuencias de heterocigotos, homocigotos silvestres y homocigotos mutados

3.9 Estudio Genético

3.9.1 Toma de muestras sanguíneas

Se realizó la recolección de 4 ml. de sangre periférica por punción venosa por el método Vacutainer, en tubos anticoagulados con *EDTA* y posteriormente trasladadas al Laboratorio de Investigación de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey (*ITESM*)

3.9.2 Extracción de ADN genómico y reacciones de PCR

El *ADN* fue aislado a partir de leucocitos de sangre periférica utilizando la técnica de TSNT (*buffer* de lisis: 2% *Tritón*, 1% *SDS*, 100 mM *NaCl*, 10 mM *Tris-HCl*, *pH* 8,0; seguido por extracción fenolcloroformo). Se cuantificó la concentración del *ADN* utilizando *Nanodrop 2000 Thermo Scientific* (Waltham, MA) y se verificó la calidad con la relación 260/280. Todas las muestras fueron almacenadas a 20°C hasta su uso.

Para amplificar por *PCR* el número variable de repeticiones en tándem (*VNTR*) del gen *PER3* se utilizó 12.5µl de *GoTaq Green Master Mix* (Promega), 25 ng de *ADN* y 2,5 µM de los iniciadores (forward) 5'-CAAAATTTTATGACTACTACCAGAATGGCTGAC-3' y (reverse) 5'-AACCTTGTACTIONTCCACATCAGTGCCTGG-3' en un volumen final de 10 µL. Las reacciones se efectuaron por medio de un termociclador *Veriti, Applied Biosystems by Thermo Fisher Scientific* (El programa de *PCR* inició con desnaturalización a 93°C por 2 min, seguida por 35 ciclos de desnaturalización a 94°C por 30 segundos, alineamiento a 60°C por 30 segundos, extensión a 72°C por 50 segundos y extensión final a 72°C por 7 min). Los productos fueron teñidos con *GelRed* y visualizados en geles de agarosa al 3% y se identificaron homocigotos de 4 repeticiones (4/4), 5 repeticiones (5/5) y heterocigotos (4/5).

3.10 Equilibrio de Hardy-Weinberg (*EHW*)

El *EHW* es un modelo teórico para genética de poblaciones. El concepto *EHW* se basa en las siguientes hipótesis:

- La población es panmítica (todos los individuos tienen la misma probabilidad de aparearse y el apareamiento es al azar, (panmixia).
- La población es suficientemente grande (para minimizar las diferencias existentes entre los individuos).
- La población no está sometida a migración, mutación o selección (no hay pérdida ni ganancia de alelos).
- Las frecuencias génicas y genotípicas se mantienen constantes de generación en generación.

Bajo estas circunstancias las poblaciones genéticas se mantienen en equilibrio.

Su fórmula es:

$$p^2 + 2pq + q^2 = (p+q)^2 = 1$$

Donde, p^2 corresponde al genotipo homocigoto silvestre, $2pq$ al heterocigoto y q^2 homocigoto mutado.

(Crow, 1999)

Antes de realizar un análisis de asociación se debe comprobar si se cumple el principio de *EHW* en la muestra de controles (como representantes de la población general). En el caso de que se observara una desviación del equilibrio se debería revisar el método de genotipificación, pues en ocasiones se producen sesgos al interpretar los resultados por ser más fácil de detectar un genotipo que otros. Otras posibilidades son que los individuos no sean independientes o que se dé una selección de un alelo. Tampoco debe olvidarse que, si empleamos un nivel de significación del 5%, por azar puede observarse falta de ajuste al esperado, aunque la condición de transmisión de alelos con independencia sea correcta en la población del estudio. En la muestra de casos es posible que no se cumpla el *EHW*; ello puede ser indicativo de que el polimorfismo pueda estar asociado con la enfermedad. (Iniesta, Guinó, & Moreno, 2005)

La comprobación de la desviación del *EHW* se suele llevar a cabo utilizando la prueba χ^2 de Pearson, utilizando las frecuencias genotípicas observadas que se han obtenido de los datos y las frecuencias genotípicas esperadas obtenidas mediante el *EHW*. Hay 1 grado de libertad (los grados de libertad para el test

de las proporciones de *EHW* son número de fenotipos - número de alelos). El nivel de significancia para 1 grado de libertad es $\chi^2= 3,84$, si el valor es menor. Para los sistemas en los que hay un gran número de alelos, esto puede ofrecer datos con muchos genotipos vacíos posibles y poca cantidad de genotipos, porque a menudo no hay suficientes individuos en la muestra para representar adecuadamente todas las clases genotípicas. Si este es el caso, entonces la suposición asintótica de la distribución chi cuadrada no se sostendrá y puede ser necesario utilizar una forma de la prueba exacta de Fisher. (Crow, 1999)

3.11 Técnicas de Análisis Estadístico

Se utilizaron los programas *Excel* (Saiful Nizam, 2019) y *SPSS V.25* (IBM, 2017) para la creación y procesamiento del análisis descriptivo de la población estudiada.

La muestra fue estratificada según el género, edad, episodio actual, presencia de conducta suicida, calidad de sueño reducida, latencia de sueño, puntuación de *BSDS*, *HDRS*, *YMRS*, *HCL-32*.

Para la obtención de las frecuencias genotípicas del *VNTR* del gen *PER3* de los participantes del estudio, se calculó la tasa observada de genotipos en la población estudiada, según la siguiente fórmula:

Frecuencia genotípica = Número de genotipos observados/ Genotipos totales

Para calcular las frecuencias alélicas se contó cada tipo de alelo observado y se duplicó el total de la muestra, debido a que cada individuo contribuye con dos alelos, correspondientes a cada cromosoma.

Se utilizó el programa *STATA v14* (StataCorp, 2015) para la evaluación del *EHW* entre las frecuencias alélicas y genotípicas de los casos y los controles.

El análisis de asociación entre *VNTR* del gen *PER3* y el riesgo a padecer *TAB*, así como los análisis de interacción con covariables se llevaron a cabo mediante la herramienta estadística web *SNPStats* (<http://www.snpstats.net/start.htm>) y el programa estadístico *STATA v14* (StataCorp, 2015), utilizando análisis múltiples de regresión logística y lineal.

El criterio de información de *Akaike* (*AIC*) fue utilizado para determinar el modelo adecuado de herencia. El efecto de la asociación genética se estableció con el valor de *odds ratio* (*OR*) y sus respectivos intervalos de confianza (*IC*) al 95%. Se consideró el valor de *P* estadísticamente significativo cuando $P < 0.05$.

Capítulo 4. RESULTADOS

Para los propósitos de este estudio, se reporta los datos obtenidos del análisis de 58 casos y 97 no se encontró relación entre la presencia de los genotipos de *VNTR* de *PER3* y el antecedente de intentos suicidas ($t=0.05$, $p=0.96$).

Tabla 6. Pruebas de normalidad

Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
Estadístico	Gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.

Episodio afectivo actual	.292	58	.000	.823	58	.000
Genotipo <i>VTR PER3</i>	.366	58	.000	.633	58	.000

a. Corrección de significación de Lilliefors

controles que se incluyeron dentro del análisis descriptivo; obteniéndose los resultados siguientes.

Se analizó la normalidad de la muestra mediante el estadístico de prueba Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors presenta un nivel de significación igual a 0,000. En consecuencia, tenemos una distribución no normal por lo que se utilizaran medidas no paramétricas.

La muestra se compuso de 39 casos (67.2%) mujeres y 19 casos (32.8) varones. El estado civil actual de la muestra fue: 28 individuos eran solteros (48.2%), 16 eran casados (27.6%), 10 en unión libre (17.2%) y 4 eran divorciados (6.9%).

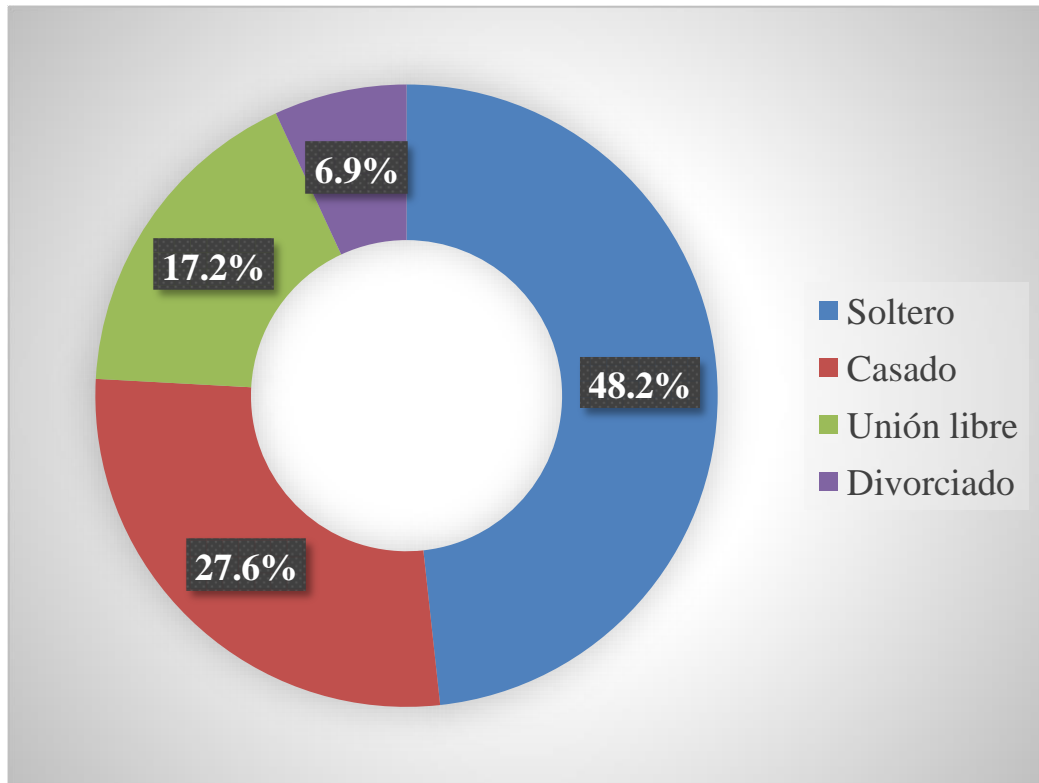


Figura 3. Estado civil actual de la muestra

Tabla 7. Datos demográficos y clínicos de los pacientes (n=58)

<i>Variable</i>	<i>Media</i>	<i>Intervalo</i>	<i>Valores normales</i>
Edad (años)	39.71	18-65	NA
IMC (kg/m²)	28.93 (F:29.15)	16.03-41.32 16.03-41.32	18.5 – 24.9 kg/m ²
Peso (kg)	78.01 (F:75.31)	40-116 40-99.1	45-90 kg
Estatura (m)	1.64 (F: 1.60)	1.48-1.85 1.48-1.71	1.50-1.81 m
Perímetro abdominal (cm)	F: 89.78 M: 94.23	60-122 75-110	F: <80 cm M: <90 cm
Frecuencia respiratoria (rpm)	19.53	16-28	16-20 rpm
Frecuencia cardíaca (lpm)	78.24	48-126	60-80 lpm
Tensión arterial sistólica (mmHg)	117.07 (F: 116.41)	90-150	<120 mmHg
Tensión arterial diastólica (mmHg)	75.52 (F: 73.85)	50-90	<80 mmHg
Temperatura (°C)	36.42	35.6-37.0	<37.5 °C

La media de la edad fue de 39.71 años con una mínima de 18 años y una máxima de 65 años. El peso y talla promedio fue de 78.01 kg (intervalo de 40 a 116 kg) y 1.64 m (intervalo de 1.48 a 1.85 m) respectivamente. Se calculó la media del índice de masa corporal (IMC) de nuestra población obteniéndose un resultado de 28.93 kg/m² (rango de 16.03 a 41.32 kg/m²). El perímetro abdominal medio para mujeres fue de 89.78 cm (rango de 60 a 122 cm) y 94.23 cm (valor mínimo y máximo de 75 y 110 cm

respectivamente) en hombres. Los promedios de la tensión arterial sistólica y diastólica fueron de 117.07 y 75.52 mmHg para cada una con un intervalo de 90 a 150 mmHg para la sistólica y 50 a 90 mmHg para la diastólica. La temperatura promedio fue de 36.42° (rango de 35.6 a 37.0 °C).

La frecuencia del diagnóstico de ingreso de acuerdo con los códigos de la CIE-10 fue: 26 individuos con trastorno bipolar, episodio maniaco con síntomas psicóticos (44.8%); 20 individuos con trastorno bipolar en remisión (35.5%); 4 individuos con trastorno bipolar, episodio mixto (6.9%); 4 individuos con trastorno bipolar, episodio depresivo grave con síntomas psicóticos (6.9%); 3 participantes con trastorno bipolar, episodio depresivo grave (5.2%), y; 1 participante con otros trastorno bipolares (1.7%).

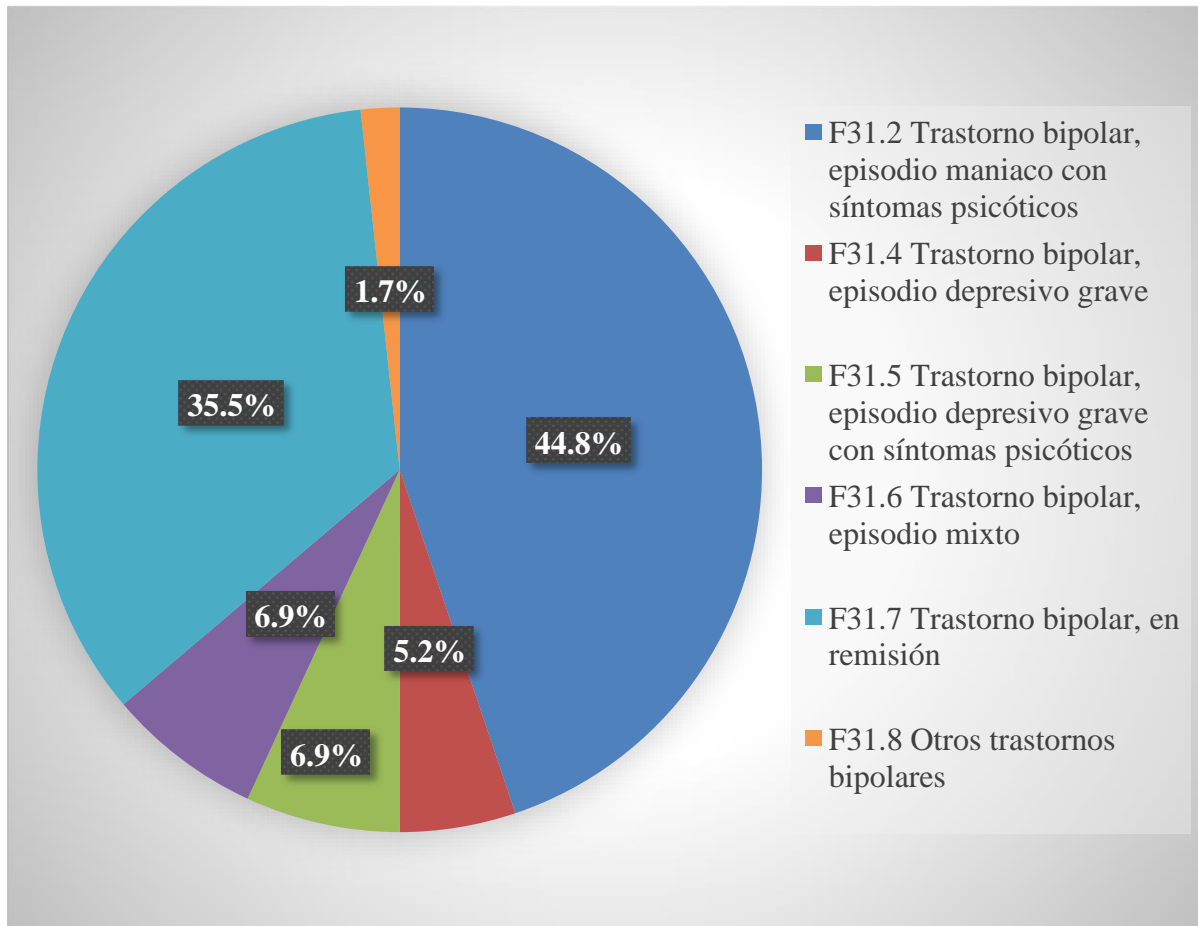


Figura 4. Frecuencia del Diagnóstico de Ingreso (CIE-10)

La frecuencia con respecto al episodio actual de la población fue representada por: 26 participantes cursaron con un cuadro de manía con síntomas psicóticos (44.8%), 20 participantes se encontraban en eutimia (34.5%), 5 participantes presentaron un cuadro mixto (8.6%), 4 participantes tuvieron un episodio depresivo (6.9%), 2 participantes se encontraban dentro de un episodio depresivo con síntomas psicóticos (3.4%) y 1 participante presentó un cuadro de manía sin síntomas psicóticos (1.7%).

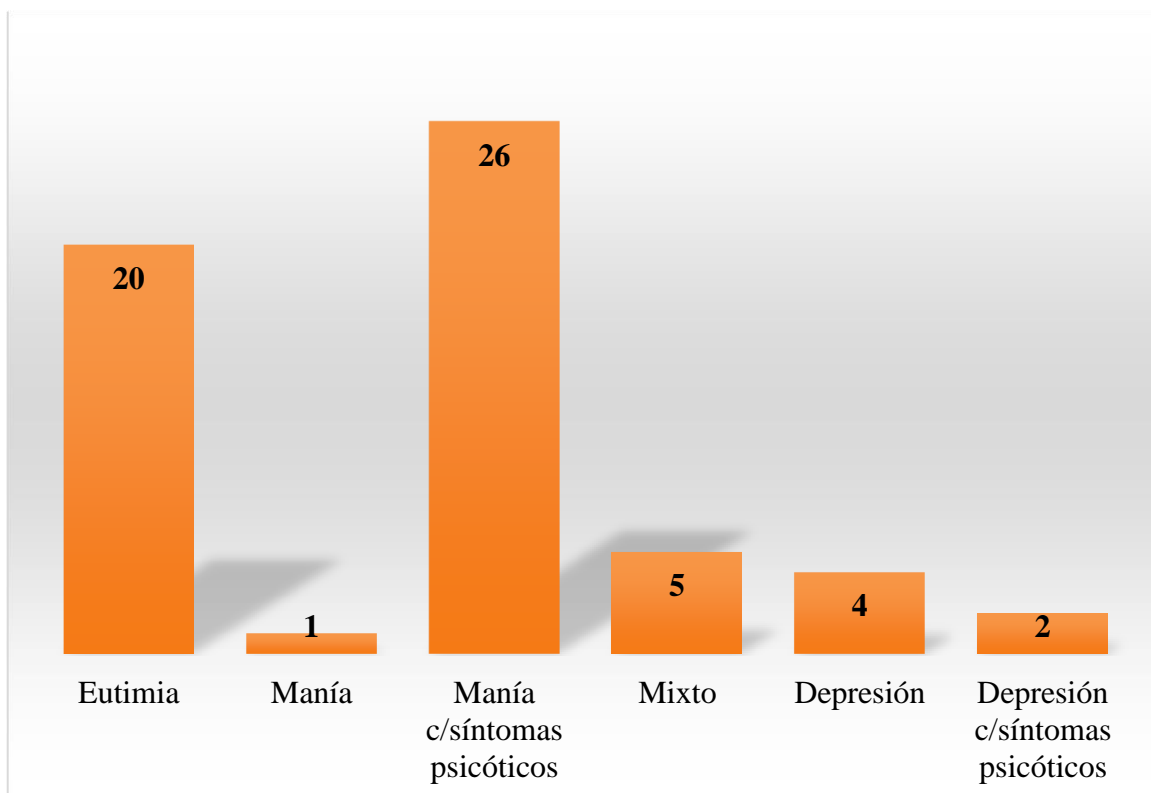


Figura 5. Distribución del episodio actual.

De acuerdo con los antecedentes familiares, 12 pacientes (20.7%) afirmaron tener algún familiar con diagnóstico de trastorno bipolar y 2 pacientes (3.4%) refirieron tener algún pariente con diagnóstico de esquizofrenia.

En cuanto al número de intentos suicidas, 44 participantes (75.9%) negaron haber tenido algún intento suicida; 14 participantes (24.1%) afirmaron haber atentado en contra de su vida. De los últimos; 8 sujetos (13.8%) lo realizaron en una sola ocasión; 4 sujetos (6.9%) lo cometieron en dos ocasiones y 2

(3.4%) lo intentaron en 3 o más ocasiones.

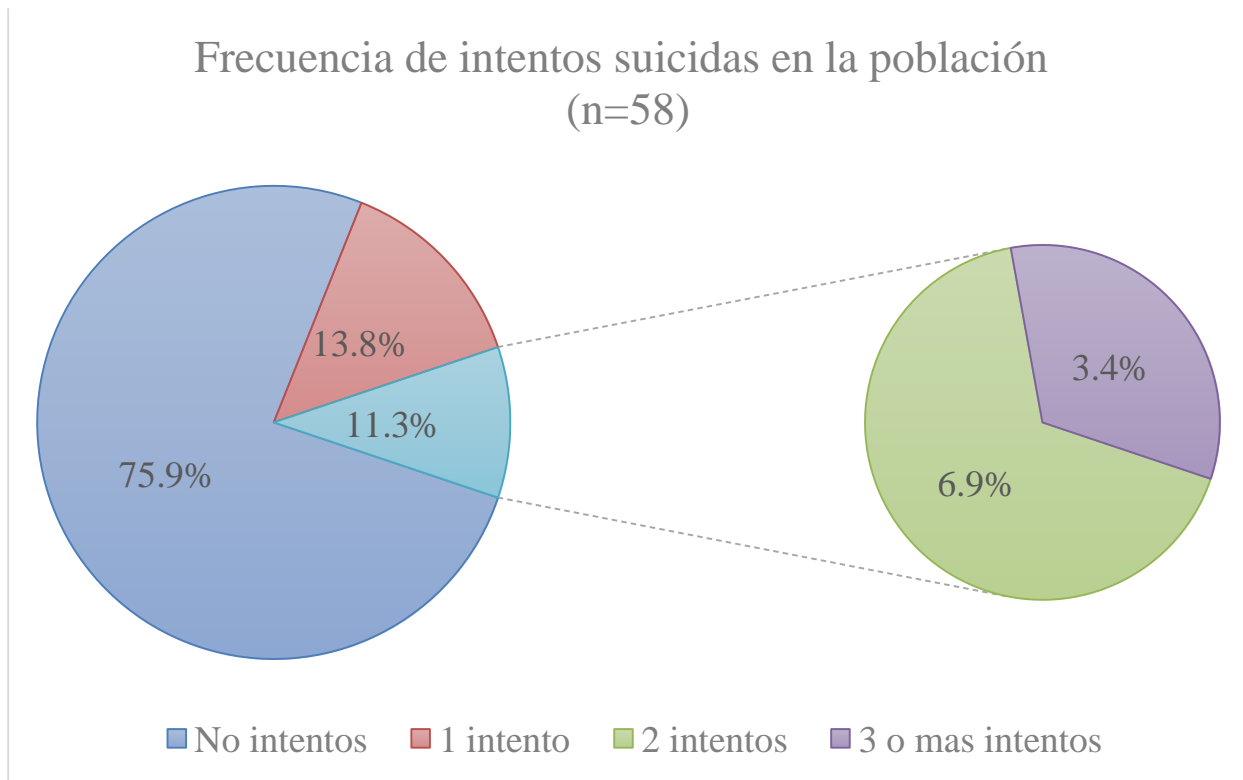


Figura 6. Frecuencia de intentos suicidas en la muestra

Con respecto al consumo de sustancias incluyendo alcohol y tabaco, 18 participantes (31.03%) comentaron consumo de tabaco; 14 sujetos (24.13%) refirieron consumo de etanol y; 11 participantes (18.96%) afirmaron consumo de sustancias psicoactivas.

Tabla 8. Frecuencia de consumo de sustancias (tabaco, alcohol y otras sustancias psicoactivas) (n=58)

Comorbilidad Psiquiátrica	Frecuencia	Porcentaje
Consumo de Etanol	14	24.13%
Tabaquismo	18	31.03%
Consumo de Sustancias	11	18.96%

La frecuencia de comorbilidades médicas encontradas en la población muestreada fueron las siguientes: 9 participantes con traumatismo craneoencefálico, 6 participantes con hipertensión arterial sistémica, 6 participantes con trastornos de la visión, 3 participantes con diabetes mellitus tipo 2, 3 participantes con epilepsia, 3 participantes con migraña, 2 participantes con enfermedad osteoarticular, 2 participantes con hipotiroidismo, 2 participantes con hipertiroidismo, 1 participante con enfermedad cardiaca y 1 participante con dislipidemia.

Tabla 9. Frecuencia de Comorbilidades Médicas (n=58)

Comorbilidad Médica	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedad Cardiaca	1	1.7%
Hipertensión Arterial Sistémica	6	10.3%
Diabetes mellitus tipo 2	3	5.2 %
Hipotiroidismo	2	3.4%
Hipertiroidismo	2	3.4%
Dislipidemia	1	1.7%
Enfermedad Osteoarticular	2	3.4%
Trastornos Oculares	6	10.3%
Traumatismo Craneoencefálico	9	15.5%
Epilepsia	3	5.2%
Migraña	3	5.2%

Tabla 10. Comparación entre los puntajes por componente de la ICSP y cronotipo establecido por CSM.

Componente	Media (n=58)		Cronotipo Intermedio (n=47)	Cronotipo Matutino (n=8)
		DE		
Calidad de sueño subjetiva	1.83	(1.011)	1.47 (.747)	1.50 (.756)
Latencia de sueño	1.47	(.731)	1.96 (.977)	1.13 (.991)
Duración del dormir	0.45	(.882)	.49 (.882)	.38 (1.061)
Eficiencia de sueño	0.43	(.728)	.45 (.746)	.13 (.354)
Alteraciones del sueño	1.26	(.579)	1.28 (.615)	1.25 (.463)
Uso de medicamentos para dormir	2.21	(1.239)	2.09 (1.282)	2.63 (1.061)
Disfunción diurna	1.09	(.978)	1.02 (.967)	1.13 (.991)
Global	8.72	(2.802)	8.74 (2.817)	8.13 (2.850)
Final	1.66	(.608)	1.72 (.579)	1.25 (.707)

Se analizaron las medias y la desviación estándar de los resultados obtenidos por componentes y de acuerdo a los cronotipos dados por los puntos de corte de la CSM. El componente 1: calidad de sueño subjetiva en la muestra total fue de: 1.83 (DE:1.011), para el grupo integrado por el cronotipo intermedio 1.47 (DE:747) y para el cronotipo matutino 1.50 (DE:.756); el componente 2: latencia de sueño en la población total 1.47 (DE:.731), el grupo de cronotipo intermedio 1.96 (DE:.977) y cronotipo matutino 1.13 (DE:.991); el componente 3: duración del dormir para el total de la muestra 0.45 (DE:.882), el grupo del cronotipo intermedio .49 (DE:.882) y el del cronotipo matutino .38 (DE:1.061); el componente 4: eficiencia de sueño para la población fue de 0.43 (DE:.728), para el grupo del cronotipo vespertino .45 (DE:.746) y para el cronotipo matutino .13 (DE:.354); el componente 5: alteraciones del sueño, obtuvo una media población de 1.26 (DE:.579), para el grupo del cronotipo intermedio 1.28 (DE:.615) y el matutino 1.25 (DE:.463); el componente 6: uso de medicamentos para dormir mostro una media de la muestra de 2.21(DE:1.239), para el grupo conformado por individuos del cronotipo intermedio 2.09 (DE:1.282) y el del cronotipo matutino

2.63 (DE:1.061); el componente 7: disfunción diurna obtuvo una media población de 1.09 (DE:.978), el grupo del cronotipo intermedio 1.02 (DE:.967) y el matutino 1.13 (DE:.991); la puntuación global mostro una puntuación media de 8.72 (DE:2.802), para el grupo del cronotipo intermedio de 8.74 (DE:2.817) y para el cronotipo matutino 8.13 (DE:2.850). Las puntuaciones finales para los tres componentes fueron de: 1.66 (DE:.608) para la muestra global; 1.72 (DE:.579) para el cronotipo intermedio y 1.25 (DE:.707) para el cronotipo matutino.

<i>Tabla 11. Frecuencias Genotípicas y Alélicas de rs 57875989 del gen PER3 en muestras de casos y controles (n=155)</i>		
	Controles ^a (n%)	Casos ^b (n%)
(4/4)	66 (68.04%)	32 (55.17%)
(4/5)	26 (26.8%)	26 (44.83%)
(5/5)	5 (5.16%)	0
4	158(0.8144)	90 (0.7759)
5	36 (0.1856)	26 (0.2241)
Nota: Equilibrio de Hardy Weinberg. a: $\chi^2= 1,87$; P-value= 1, b: $\chi^2= 4,14$; P-value= 1.		

Los resultados obtenidos a través del estudio genético mostraron una distribución de la frecuencia del genotipo 4/4 obteniendo un porcentaje de 68.04% para el grupo de casos (n=66) y del 55.17% para casos (n=32). Para el genotipo 4/5 se encontró una distribución del 26.8% y 44.83%, respectivamente. No se encontraron sujetos portadores del genotipo 5/5 en el grupo de casos y en los controles se expresó en 5.16% de los controles. Para la comprobación de una distribución de alelos proporcionales bajo la ley del *EHW* se utilizó la prueba exacta de χ^2 de Pearson con un grado de libertad (condiciones de *EHW* $\chi^2= > 3,84$) obteniéndose resultados de $\chi^2= 1,87$ para el grupo control y $\chi^2= 4,14$ para el grupo de casos.

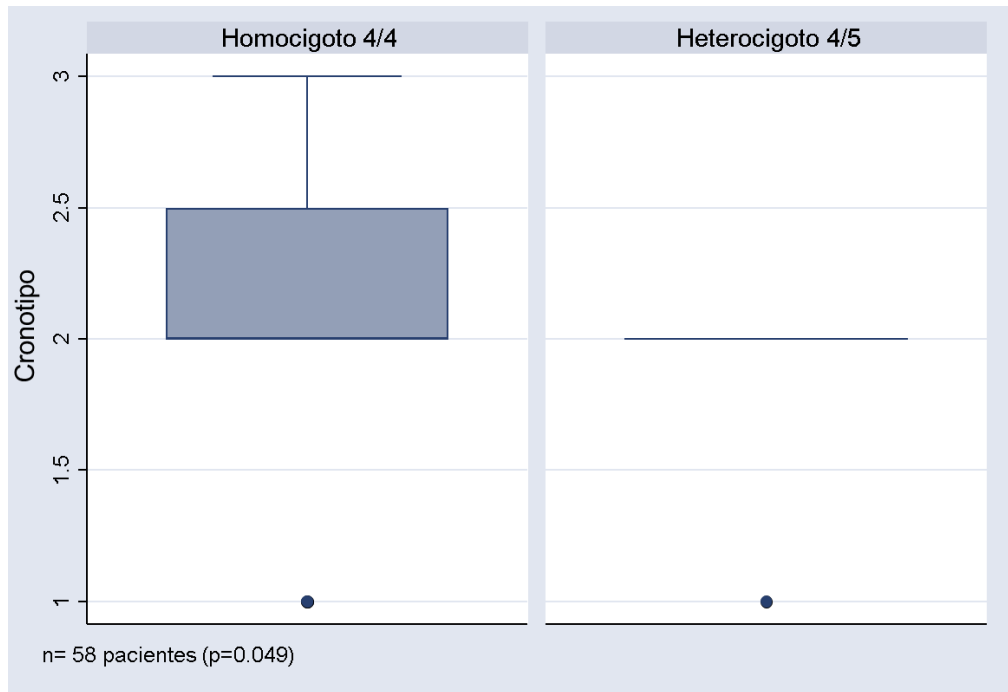


Figura 7. Gráfica de cajas y bigotes entre las *V3TR* de *PER3* y Cronotipo medido por *CSM* (1: Vespertino 2: Intermedio, 3: Matutino)

Se utilizó regresión lineal para medir el grado de asociación entre los puntos de corte de la *CSM* y las variantes 4/4 y 4/5 del *VNTR PER3* obteniéndose un resultado de $t = -2.01$ ($p = 0.049$) para la variante 4/4.

Se estimó la regresión lineal simple de los genotipos del gen *PER3* y el *TAB* y probamos la hipótesis de que las variantes alélicas del gen *PER3* se encuentran asociadas positivamente con el *TAB* obteniéndose un valor de $t = 0.39$ ($p = 0.703$).

Se establecieron regresiones lineales entre los genotipos del gen *PER3* y el sexo ($t = 0.84$, $p = 0.402$), episodio depresivo actual ($t = 1.44$, $p = 0.157$), IMC ($t = -0.35$, $p = 0.729$) perímetro abdominal ($t = 1.21$, $p = 0.23$), número de intentos suicidas ($t = 0.05$, $p = 0.96$), antecedentes familiares de *TAB* ($t = -0.15$, $p = 0.879$), gravedad de episodio maniaco por la puntuación de *YMRS* ($t = 0.74$, $p = 0.462$) y el componente 2: latencia de sueño de

la *ICSP* ($t=1.45$, $p=0.15$), TA sistólica ($t=1.94$, $p=0.057$) y la calidad de sueño global por la puntuación de *ICSP* ($t=1.75$, $p=0.085$).

Se estratificó la muestra de acuerdo con el género y se utilizaron regresiones lineales para las variables del cronotipo establecido por la puntuación de *CSM*, calidad de sueño definido por la puntuación global del *ICSP* ($t=-2.58$, $p=0.014$), el componente 2 “Latencia de sueño” del *ICSP*” ($t=-1.67$, $p=0.103$). Al analizar los genotipos *VNTR* del *gen PER3* y calidad de sueño del *ICSP* ($t=1.75$, $p=0.085$) y el componente 2 “Latencia de sueño del *ICSP*” ($t= 11.93$, $p=0.061$).

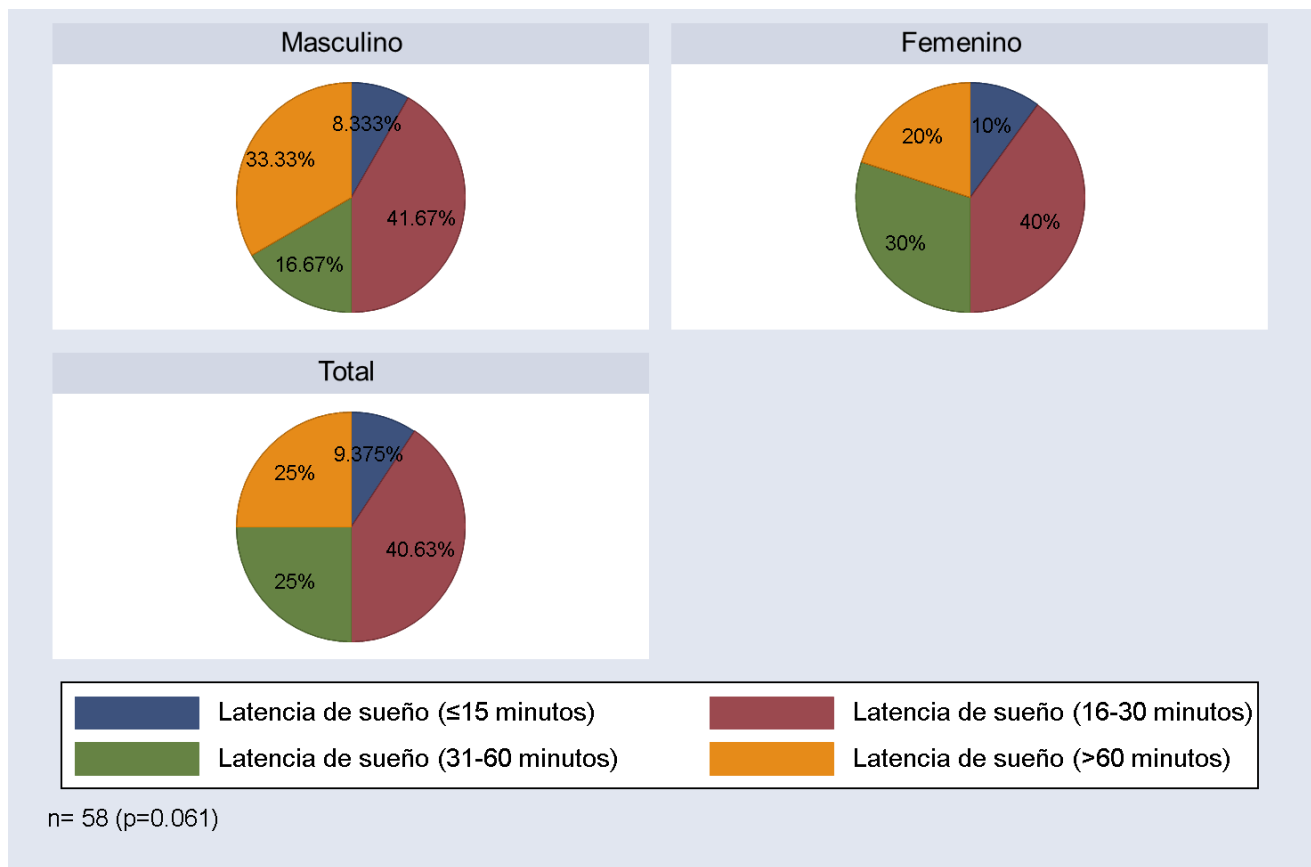


Figura 8. Distribución de la latencia de sueño por sexo.

Tabla 12. Asociación del rs57875989 del gen <i>PER3</i> y calidad de sueño (n=150).					
Genotipo	Controles	Casos	OR (95% IC)	Valor de P	AIC
4/4	66 (68%)	32 (55,2%)	1.00	0,011	201,9
4/5	26 (26,8%)	26 (44,8%)	2.06 (1.04-4.11)		
5/5	0	0	0		
Nota: n (%): Número y porcentaje de individuos que presentaron cada genotipo; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza; AIC: Criterio de Información de Akaike. Nota: No se hizo comparación por modelos de herencia, debido a la ausencia de individuos homocigotos para el alelo 5.					

Se utilizó un modelo de herencia genética sobre dominante para establecer la asociación entre la calidad de sueño (*ICSPG*= >5 puntos) y la presencia del polimorfismo 4/4 o 4/5 del gen *PER3*. La variante 4/5 obtuvo un OR= 2.06 (IC=1.04-4.11) y un valor de p= 0.011.

Capítulo 5. DISCUSIÓN

En la actualidad, las investigaciones enfocadas en los trastornos afectivos han tratado de integrar las alteraciones del ritmo circadiano como un mecanismo que aporte evidencia en la neurobiología del *TAB*.

El presente estudio tiene limitaciones que deben ser tomadas en cuenta al interpretar los resultados.

Una de ellas es la obtención de una muestra representativa. El cálculo del tamaño de muestra debe realizarse desde un principio; y es recomendable su constante ajuste para garantizar resultados óptimos en caso de no contar con reportes de prevalencia de las frecuencias alélicas estudiadas. (Esparragón, Rodríguez Pérez, & García Bello, 2009)

Una segunda limitación, es la conformación del grupo control del estudio. Es importante recalcar que los sujetos del grupo control no se les realizó tamizaje específico para detección de *TAB*; ya que son procedentes de una línea de investigación asociada al estudio de tabaquismo.

De acuerdo con Esparragón, mientras que para la mayoría de los investigadores la inclusión de pacientes no supone un problema, sí lo es el reclutamiento de sujetos control, ya que se requiere una base poblacional que necesita de recursos específicos. Dado que un control es potencialmente un caso, un sesgo común es incluir a controles de bancos de sangre. La selección de controles que sean casos no diagnosticados supone una reducción del poder estadístico en el estudio. (Esparragón et al., 2009)

Por lo anterior, se debe tomar en cuenta la identificación de sujetos de ultrarriesgo o en etapas premórbidas de los principales trastornos mentales graves.

El cuestionario de evaluación utilizado en nuestro estudio como una herramienta de tamizaje en el grupo de casos; propuesto por el grupo de Pato et. al.; se debe considerar como un instrumento adecuado en el tamizaje de la presencia y/o antecedentes heredofamiliares de psicopatología de los principales trastornos

mentales, entre ellos *TAB*; así como enfermedades médicas más frecuentes tanto en el grupo de individuos sanos y en el grupo de personas no afectadas. (Pato et al., 2013)

De igual forma, gracias al cuestionario adaptado se logró identificar en la muestra de casos, el grupo racial y establecer su ancestría hasta por dos generaciones, sin embargo, no se logró determinar el grupo étnico correspondiente.

Otro punto que debe ser tomado en cuenta, tiene relación con la distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas entre grupos. Según Iniesta, previo al análisis de asociación se debe comprobar si se cumple el principio de *EHW* en la muestra de controles (como representantes de la población general). Las existencias de desviaciones en el *EHW* pueden indicar errores de selección y estratificación de la muestra, presencia de endogamia o errores de genotipificación. En la muestra de casos es posible que no se cumpla el *EHW*; esto es un indicador que el polimorfismo podría estar asociado con la enfermedad. (Iniesta et al., 2005)

El grupo control fueron de $\chi^2= 1,87$ ($\chi^2= <3.84$) por lo que al ser menor se encuentra dentro de *EHW*. En lo que respecta al grupo de casos, se obtuvo un resultado de $\chi^2= 4,14$ por lo que al ser mayor del rango definido no cumple condiciones de *EHW*. Esto puede ser debido a que el grupo de casos no logró identificar el genotipo 5/5 del gen *PER3* en la población captada.

Por lo anterior, el análisis que a continuación se menciona se realizó con base a los resultados obtenidos entre la asociación de los genotipos 4/4 y 4/5 del gen *PER3* en un grupo de 58 casos con diagnóstico de *TAB* que no cumplió con condiciones de *EHW* y; 92 sujetos que integraron el grupo control.

La distribución alélica y la expresión de genotipos entre grupos de casos y controles cumplió criterios de *EHW*; a pesar de que no se identificó la variante 5/5 en el grupo de casos. Las frecuencias genotípicas de

V3TR *PER3* identificadas en nuestro estudio (4/4=0.63, 4/5=0.35, 5/5=0.03) son similares a las reportadas por *Lieberman y cols.* (4/4=0.65, 4/5=0.31, 5/5=0.04). (*Lieberman et al.*, 2018)

Al realizar el análisis de regresión múltiple entre las frecuencias alélicas y genotípicas de *VNTR*'s del gen *PER3* y *TAB*, no se encontró asociación estadísticamente significativa ($t=0.39$, $p=0.703$).

De igual forma, no se encontró asociación significativamente estadística entre las frecuencias alélicas y episodio depresivo actual ($t=1.44$, $p=0.157$). Estos resultados contrastan con los resultados de *Dallaspezia*, en el que asoció la presencia del alelo 4/4 de *PER3* con un incremento en el riesgo de desarrollar depresión postparto ($\chi^2=8.295$, $P=0.016$). (*Dallaspezia et al.*, 2011). Por lo tanto, el genotipo 4/4 de *PER3* tiene relación con una predisposición a desarrollar depresión postparto, pero no para un incremento en el riesgo de desarrollar episodios depresivos en pacientes con *TAB*.

En este estudio, no se logró comprobar la hipótesis que la presencia de los genotipos de *VNTR* de *PER3* incrementa el riesgo de conducta suicida en pacientes con *TAB* ($t=0.05$, $p=0.96$).

Por lo tanto, de acuerdo con los reportes en que las tasas de suicidio son cercanas a un 8.6% en pacientes que cursan con un trastorno afectivo; (*Mendlewicz*, 2009) las variantes de *VNTR* de *PER3* no suponen un riesgo mayor de presentar conducta suicida en pacientes con *TAB*.

La población de casos analizada en este estudio, a pesar de presentar un predominio de sobrepeso de acuerdo a un $IMC >25 \text{ kg/m}^2$; tras realizar el análisis de regresión múltiple, no se encontró asociación estadísticamente significativa ($t=-0.35$, $p=0.729$).

Lo anterior puede explicarse de acuerdo al estudio de *Say*, en el que asocia el genotipo 5/5, con un riesgo a una ganancia de peso de acuerdo con la edad que va de la mano con un incremento en la ingesta de colesterol en la dieta (*Say*, 2017). Por lo que podemos sustentar que el alelo de 4 repeticiones es un factor protector para la obesidad.

Los modelos de regresión logística identificaron al genotipo 4/5 con un riesgo dos veces mayor de presentar una mala calidad de sueño (OR= 2.06, IC95%:1.04-4.11, p=0.011). De igual forma, se detectó una asociación no significativa entre el incremento en la latencia de sueño (t= 11.93, p=0.061) y los heterocigotos 4/5 del sexo femenino con diagnóstico de TAB.

El estudio de Viola *et. al.* de 2007 integra el registro de polisomnografía con la presencia del VNTR del gen *PER3* en personas sanas y pacientes con síndrome de fase de sueño retrasada, encontrándose una asociación entre el genotipo homocigoto *PER3*^{5/5} y el acortamiento en las latencias de sueño (*PER3*^{5/5}, 8.6 ± 1.3 min; *PER3*^{4/4}, 18.1 ± 2.6 min; p < 0.005). De igual forma, identificaron que los portadores de VNTR mutada *PER3*^{5/5} presentan una tendencia a tener intervalos acortados en la fase del sueño de ondas lentas (22.7% ± 1.6% del tiempo total de sueño, p < 0.05). (Viola et al., 2007)

Esto toma aún más relevancia al relacionar la distribución de VNTR de *PER3* y la expresión del cronotipo. *PER3* 5/5 presenta una frecuencia baja en las poblaciones analizadas, y a su vez está altamente asociado con un cronotipo extremo matutino. Caso contrario con los individuos homocigotos *PER3* 4/4, quienes tienen una tendencia a desarrollar un cronotipo diurno.

La medición de niveles hormonales de melatonina y cortisol han permitido identificar picos en diferentes horarios del día de acuerdo con la expresión de los genotipos 4/4 y 5/5 del gen *PER3*. Estos pulsos han coincidido en horarios en los que se incrementan la cantidad de accidentes relacionados con la somnolencia y el mayor deterioro se ve en los trastornos del sueño por turnos de trabajo. (Viola et al., 2007)

Integrando estos hallazgos, se ha determinado que los portadores de *PER3* 5/5 son susceptibles a desarrollar síndrome de retraso de fase de sueño y los portadores de *PER3* 4/4 a padecer síndrome de fase del sueño avanzada.

Por lo tanto, el *V3TR* del gen *PER3* parece contribuir a las diferencias en la estructura del sueño, pero no a las diferencias en el tiempo circadiano, entre los tipos de matutino o vespertino. (Viola et al., 2007)

Nuestros resultados contrastan a lo mencionado anteriormente, ya que se encontró relación entre el cronotipo intermedio y matutino dado por los puntos de corte de la *CSM* y el grupo de heterocigotos 4/5 del *VNTR PER3* ($t = -2.01$, $p = 0.049$).

Rocha y cols. consideran el abordaje más a fondo entre la posible vulnerabilidad compartida de los trastornos del sueño y *TAB*. Esto en función que el sueño está controlado genéticamente, y los actuales *GWAS*, han expuesto una vulnerabilidad creciente de algunos *loci* a los trastornos del sueño primarios como la narcolepsia y el síndrome de piernas inquietas. (Rocha, Campos, Neves, & da Silva Filho, 2017)

A través de los hallazgos encontrados en este estudio, se puede establecer que existe relación entre las *VNTR* del gen *PER3* la calidad de sueño reducida y la latencia de sueño incrementada en pacientes con *TAB*.

Capítulo 6. CONCLUSIONES

A manera de conclusión se encontró que el *V3TR* del gen *PER3* no es un factor de riesgo para desarrollar *TAB*. No existe asociación entre las *V3TR* del gen *PER3* y el predominio de episodios depresivos, la presencia de obesidad ni presencia de suicidabilidad. Existe asociación entre *V3TR* del gen *PER3*^{4/5} con mala calidad de sueño por *ICSP* e incremento en la duración de la latencia del sueño por *ICSP*. El cronotipo expresado por los puntos de corte de la *CSM* (cronotipo intermedio y matutino) tienen relación con las *VNTR* del gen *PER3*.

Se plantean expectativas y líneas futuras las cuales son:

- Captación de los individuos controles, para garantizar la ausencia de psicopatología.
- Integrar el registro por polisomnografía para la evaluación del patrón de ciclo circadiano.
- Continuar la captación de un mayor tamaño de muestra de casos para incrementar la potencia del estudio, para así garantizar el *EHW*.
- Como sugerencia para estudios posteriores dentro de esta línea, se recomienda la captación de casos a lo largo de un año, estratificando a la población de acuerdo al episodio actual cursado.

REFERENCIAS

- Akiskal, H. S., Maser, J. D., Zeller, P. J., Endicott, J., Coryell, W., Keller, M., ... Goodwin, F. (1995). Switching From “Unipolar” to Bipolar II. *Archives of General Psychiatry*, 52(2), 114. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950140032004>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- An, H., Zhu, Z., Zhou, C., Geng, P., Xu, H., Wang, H., ... Qian, Y. (2014). Chronotype and a PERIOD3 variable number tandem repeat polymorphism in Han Chinese pilots. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(10), 3770–3776.
- Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., Ajdacic, V., Eich, D., & Rössler, W. (2003). Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Journal of Affective Disorders*, 73(1–2), 133–146. [https://doi.org/10.1016/S01650327\(02\)00322-1](https://doi.org/10.1016/S01650327(02)00322-1)
- Benloucif, S., Burgess, H. J., Klerman, E. B., Lewy, A. J., Middleton, B., Murphy, P. J., ... Revell, V. L. (2008). Measuring melatonin in humans. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 4(1), 66–69. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18350967>
- 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)
- Bollettini, I., Melloni, E. M. T., Aggio, V., Poletti, S., Lorenzi, C., Pirovano, A., ... Benedetti, F. (2017). Clock genes associate with white matter integrity in depressed bipolar patients. *Chronobiology International*, 34(2), 212–224. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1260026>
- Borrego-Soto, G., Costilla-Esquivel, A., Padilla-Rivas, G. R., Cázares-Samaniego, P. J., Posadas-Valay, R., Velasco-Castañón, J. G., ... Rojas-Martínez, A. (2015). Análisis de frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes CYP2A6*12 y rs16969968 de CHRNA5 y su asociación con el hábito de fumar y el índice de masa corporal (IMC) en sujetos jóvenes del noreste de México. *Revista Médica de Chile*, 143(11), 1377–1385. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872015001100002>
- Cardinali, D. P., Srinivasan, V., Spence, D. W., Brown, G. M., & Pandi-perumal, S. R. (2011). *Progress in Neurobiology Melatonin — A pleiotropic , orchestrating regulator molecule*. 93, 350–384. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.12.004>
- Carlson, G. A., Kotin, J., Davenport, Y. B., & Adland, M. (1974). Follow-up of 53 bipolar manicdepressive patients. *British Journal of Psychiatry*.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Garcia-Garcia, M., Reinares, M., Torrent, C., ... Salamero, M. (2002). Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Medicina Clínica*, 119(10), 366–371. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)73419-2](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(02)73419-2)

- Córdova, A., Platas, E. C., Torres L.P. & Zamora, M. A. (2009). *Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Trastorno Bipolar*. 10–14. Retrieved from www.cenetec.salud.gob.mx
- Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., Keller, M. B., Leon, A. C., & Akiskal, H. S. (1995). Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *American Journal of Psychiatry*, *152*(3), 385–390. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.3.385>
- Crow, J. F. (1999). Hardy, Weinberg and language impediments. *Genetics*, *152*(3), 821–825.
- Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., & Sundquist, J. (2013). Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry*, *70*(9), 931. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>
- Dallaspezia, S., Lorenzi, C., Pirovano, A., Colombo, C., Smeraldi, E., & Benedetti, F. (2011). Circadian clock gene *Per3* variants influence the postpartum onset of bipolar disorder. *European Psychiatry*, *26*(3), 138–140. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.11.009>
- Ebisawa, T., Uchiyama, M., Kajimura, N., Mishima, K., Kamei, Y., Katoh, M., ... Yamauchi, T. (2001). Association of structural polymorphisms in the human *period3* gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO Reports*, *2*(4), 342–346. <https://doi.org/10.1093/embo-reports/kve070>
- Esparragón, F., Rodríguez Pérez, J. C., & García Bello, M. A. (2009). Guía práctica a los estudios de asociación genética. Consideraciones sobre su utilidad clínica. *Nefrología*, *29*(6), 582–588. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.2009.29.6.5483.en.full>
- Etain, B., Milhiet, V., Bellivier, F., & Leboyer, M. (2011). Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *European Neuropsychopharmacology*, *21*(SUPPL.4), S676–S682. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.007>
- Fountoulakis, K. N. (2015). Bipolar Disorder. In *Psychology Today*. <https://doi.org/10.1007/978-3-64237216-2>
- García-Blanco, A. C., Sierra, P., & Livianos, L. (2014). Psiquiatría Biológica Nosology, epidemiology and pathogenesis of bipolar disorder: Recent approaches Keywords: Bipolar disorder Epidemiology Causality Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Psiquiatría Biológica*, *21*(3), 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2014.07.004>
- García-Castillo, I., Fernández-Mayo, L., Serrano-Drozdowskyij, E., Carmona, R., Martín-Calvo, M. J., Ovejero, S., ... Baca-García, E. (2012). Detección precoz de episodios de hipomanía en pacientes con trastorno afectivo. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, *5*(2), 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2011.12.002>
- Gauderman, W. J. (2002). Sample size requirements for matched case-control studies of gene-environment interaction. *Statistics in Medicine*, *21*(1), 35–50. <https://doi.org/10.1002/sim.973>
- Gibbons, R. D., Hur, K., Brown, C. H., & Mann, J. J. (2009). Relationship Between Antiepileptic Drugs and Suicide Attempts in Patients With Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *66*(12), 1354. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.159>

- Goldberg, J. F., Harrow, M., & Whiteside, J. E. (2001). Risk for Bipolar Illness in Patients Initially Hospitalized for Unipolar Depression. *American Journal of Psychiatry*, *158*(8), 1265–1270. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1265>
- Gonda, X., Pompili, M., Serafini, G., Montebovi, F., Campi, S., Dome, P., ... Rihmer, Z. (2012). Suicidal behavior in bipolar disorder: Epidemiology, characteristics and major risk factors. *Journal of Affective Disorders*, *143*(1–3), 16–26. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.041>
- Goodwin, G. M. (2016). Bipolar disorder. *Medicine*, *44*(11), 661–663. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.08.007>
- Goodwin, G. M., Anderson, I., Arango, C., Bowden, C. L., Henry, C., Mitchell, P. B., ... Wittchen, H.-U. (2008). ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *18*(7), 535–549. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.03.003>
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *The Lancet*, *387*(10027), 1561–1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
- Grandin, L. D., Alloy, L. B., & Abramson, L. Y. (2006). The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: Review and evaluation. *Clinical Psychology Review*, *26*(6), 679–694. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.07.001>
- Guess, J., Burch, J. B., Ogoossan, K., Armstead, C. A., Zhang, H., Wagner, S., ... Hrushesky, W. L. M. (2009). Circadian disruption, Per3, and human cytokine secretion. *Integrative Cancer Therapies*, *8*(4), 329–336. <https://doi.org/10.1177/1534735409352029>
- Hantouche, E. G., & Akiskal, H. S. (2005). Bipolar II vs. unipolar depression: psychopathologic differentiation by dimensional measures. *Journal of Affective Disorders*, *84*(2–3), 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.01.017>
- HapMap 3 - Wellcome Sanger Institute. (n.d.). Retrieved October 21, 2019, from <https://www.sanger.ac.uk/resources/downloads/human/hapmap3.html>
- IBM. (2017). IBM SPSS Statistics Software for Windows, Version 25. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.02.009>
- Iniesta, R., Guinó, E., & Moreno, V. (2005). Statistical analysis of genetic polymorphisms in epidemiological studies. *Gaceta Sanitaria / S.E.S.P.A.S*, *19*(4), 333–341. <https://doi.org/10.1157/13078029>
- Karthikeyan, R., Marimuthu, G., Ramasubramanian, C., Arunachal, G., BaHammam, A. S., Spence, D. W., ... Pandi-Perumal, S. R. (2014). Association of Per3 length polymorphism with bipolar idisorder and schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *10*, 2325–2330. <https://doi.org/10.2147/NDT.S73765>
- Larach, V. (2005). Consideraciones clínicas sobre los trastornos bipolares especialmente los llamados espectro bipolar “soft.” *Rev. Med. Clin. Condes*, *16*(4), 194–208. Retrieved from http://www.clinicalascondes.cl/clcprod/media/contenidos/pdf/MED_16_1/ConsideracionesTrastornosBipolaresEspecialmente.pdf

- Lázár, A. S., Slak, A., Lo, J. C.-Y., Santhi, N., von Schantz, M., Archer, S. N., ... Dijk, D.-J. (2012). Sleep, Diurnal Preference, Health, and Psychological Well-being: A Prospective Single-Allelic-Variation Study. *Chronobiology International*, *29*(2), 131–146. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.641193>
- Lieberman, A. R., Halitjaha, L., Ay, A., & Ingram, K. K. (2018). Modeling Strengthens Molecular Link between Circadian Polymorphisms and Major Mood Disorders. *Journal of Biological Rhythms*, *33*(3), 318–336. <https://doi.org/10.1177/0748730418764540>
- Luna-Solis, Y., Robles-Arana, Y., & Agüero-Palacios, Y. (2015). Validación del índice de calidad de sueño de pittsburgh en una muestra peruana. *Anales de Salud Mental*, *21*(2), 23–30. Retrieved from www.insm.gob.pe/ojsinsm/index.php/Revista1/article/download/15/14
- Mazzarini, L., Colom, F., Pacchiarotti, I., Nivoli, A. M. A., Murru, A., Bonnin, C. M., ... Vieta, E. (2010). Psychotic versus non-psychotic bipolar II disorder. *Journal of Affective Disorders*, *126*(1–2), 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.03.028>
- Medina-Mora, M. E., Borges, G., Lara, C., Benjet, C., Blanco, J., Fleiz, C., ... Zambrano, J. (2005). Prevalence, service use, and demographic correlates of 12-month DSM-IV psychiatric disorders in Mexico: results from the Mexican National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine*, *35*(12), 1773–1783. <https://doi.org/10.1017/S0033291705005672>
- Mendlewicz, J. (2009). Disruption of the Circadian Timing Systems. *CNS Drugs*, 15–26. <https://doi.org/10.2165/11318630-000000000-00000>
- Mitchell, P. B., & Malhi, G. S. (2004). Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disorders*, *6*(6), 530–539. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00137.x>
- O'Hare, C., O'Sullivan, V., Flood, S., & Kenny, R. A. (2016). Seasonal and meteorological associations with depressive symptoms in older adults: A geo-epidemiological study. *Journal of Affective Disorders*, *191*, 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.029>
- Pato, M. T., Sobell, J. L., Medeiros, H., Abbott, C., Sklar, B. M., Buckley, P. F., ... Pato, C. N. (2013). The genomic psychiatry cohort: Partners in discovery. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *162*(4), 306–312. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32160>
- Perlis, R. H., Brown, E., Baker, R. W., & Nierenberg, A. A. (2006). Clinical Features of Bipolar Depression Versus Major Depressive Disorder in Large Multicenter Trials. *American Journal of Psychiatry*, *163*(2), 225–231. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.2.225>
- Phillips, M. L., & Kupfer, D. J. (2013). Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *The Lancet*, *381*(9878), 1663–1671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60989-7)
- Pompili, M., Gonda, X., Serafini, G., Innamorati, M., Sher, L., Amore, M., ... Girardi, P. (2013). Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disorders*, *15*(5), 457–490. <https://doi.org/10.1111/bdi.12087>
- Rocha, P. M. B., Campos, S. B., Neves, F. S., & da Silva Filho, H. C. (2017). Genetic association of the PERIOD3 (Per3) clock gene with bipolar disorder. *Psychiatry Investigation*, *14*(5), 674–680. <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.5.674>

- Saiful Nizam, J. (2019). Microsoft Office 365 Education With Mobile Apps. *Microsoft Office Products*.
- Sánchez De La Cruz, J. P., Fresán, A., González Morales, D. L., López-Narváez, M. L., Tovilla-Zarate, C. A., Pool-García, S., ... Velázquez-Sánchez, P. (2018). Validation of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale in Mexican Psychiatric Patients. *Spanish Journal of Psychology*, 1–6. <https://doi.org/10.1017/sjp.2018.59>
- Say, Y. H. (2017). The association of insertions/deletions (INDELs) and variable number tandem repeats (VNTRs) with obesity and its related traits and complications. *Journal of Physiological Anthropology*, 36(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s40101-017-0142-x>
- Schaffer, A., Isometsä, E. T., Tondo, L., H Moreno, D., Turecki, G., Reis, C., ... Yatham, L. N. (2015). International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17(1), 1–16. <https://doi.org/10.1111/bdi.12271>
- Secretaria de Salud. (1987). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigaciones para la Salud. *Ley General de Salud*.
- Secretaría de Salud de la Ciudad de México (SEDESA). (2016). Prevención Salud Mental. Retrieved September 3, 2018, from 20/04/2016 website: <http://www.salud.df.gob.mx/portal/index.php/programas-y-acciones/84-ssp/programas/309-sm>
- StataCorp. (2015). Stata: Release 14. Statistical Software. *College Station, TX: StataCorp LP*.
- Takahashi, J. S., Hong, H.-K., Ko, C. H., & McDearmon, E. L. (2008). The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nature Reviews Genetics*, 9(10), 764–775. <https://doi.org/10.1038/nrg2430>
- Valentí, M., Pacchiarotti, I., Undurraga, J., Bonnín, C. M., Popovic, D., Goikolea, J. M., ... Vieta, E. (2015). Risk factors for rapid cycling in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17(5), 549–559. <https://doi.org/10.1111/bdi.12288>
- Vázquez, G. H., Romero, E., Fabregues, F., Pies, R., Ghaemi, N., & Mota-Castillo, M. (2010). Screening for bipolar disorders in Spanish-speaking populations: Sensitivity and specificity of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale-Spanish Version. *Comprehensive Psychiatry*, 51(5), 552–556. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.02.007>
- Viola, A. U., Archer, S. N., James, L. M. M., Groeger, J. A., Lo, J. C. Y., Skene, D. J., ... Dijk, D. J. (2007). PER3 Polymorphism Predicts Sleep Structure and Waking Performance. *Current Biology*, 17(7), 613–618. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.01.073>
- World Health Organization. (1993). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research*. [https://doi.org/10.1002/1520-6505\(2000\)9:5<201::AIDEVAN2>3.3.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1520-6505(2000)9:5<201::AIDEVAN2>3.3.CO;2-P)
- Zhang, L., Hirano, A., Hsu, P., Jones, C. R., Sakai, N., & Okuro, M. (2016). A *PERIOD3* variant causes a circadian phenotype and is associated with a seasonal mood trait.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1600039113>

ANEXOS

Cuestionario de Evaluación

FAMILIA significa solo su madre biológica (de sangre), padre, hermanos, hermanas (incluidos los medios hermanos) o hijos.
 No considere a otros familiares al contestar las preguntas. Por favor responda a cada pregunta. Si una pregunta no se aplica a usted, marque NO.

Fecha - -

D O - M M - A A

Uso exclusivo del estudio:
 Sujeto de estudio
 Control
 Miembro de la familia

Página 1 Datos de identificación del Cuestionario de Selección

¿Ha participado alguna vez en un estudio de genética?

- Si Si ya ha participado en ESTE estudio, ¡gracias!
 No Por favor, no complete este formulario más de una vez.
 Desconozco

Sexo

- Masculino
 Femenino

¿Usted fue adoptado?

- Si
 No
 Desconozco

¿Se considera de

ascendencia hispana o latina?

- Si
 No
 Desconozco

¿Qué raza se considera usted?	¿Cuál es su edad?		¿Cuál es su código postal?					¿En qué año nació su madre?			¿En qué año nació su padre?				
Indio americano/Nativo de Alaska	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Asiático	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hawaiano nativo / Isleño del Pacífico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Afroamericano o negro	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Blanco	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Más de una raza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Otra / Desconozco	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												

*"FAMILIA" significa solo su madre biológica (de sangre), padre, hermanos, hermanas (incluidos los medios hermanos) o hijos.
No considere a otros familiares al contestar las preguntas. Por favor responda a cada pregunta. Si una pregunta no se aplica a usted, marque NO.*

¿En toda tu vida...	Usted		Su familia		
	Si	No	Si	No	Desc.
1. ¿Alguna vez has tenido un tiempo que duró 3 días o más... cuando se sentía inusualmente alegre, irritable, enérgico o hiperactivo? ¿Tanto que sentiste o actuaste de una manera que era claramente diferente de tu ser normal?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ¿Alguna vez has tenido un tiempo que duró 3 días o más... cuando necesitabas dormir mucho menos de lo habitual (o no dormir en absoluto) sin sentirte cansado, o incluso sentirte más enérgico de lo habitual?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Durante el mismo tiempo (ya sea 1 o 2), ¿hablaste mucho más de lo habitual, tomaste muchas más actividades o tareas de lo habitual, o hiciste cosas que podrían haberte metido en problemas, cosas que normalmente no harías? (Ejemplos: hiperactividad sexual, gastos desenfrenados, inversiones insensatas y otras conductas riesgosas o imprudentes)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. ¿Alguna vez te han diagnosticado enfermedad maniaco-depresiva (trastorno bipolar)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ¿Ha recibido medicamentos psiquiátricos u otro tratamiento psiquiátrico por cualquier problema que figura en las preguntas 1 a 4?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ¿Alguna vez has tenido un momento en el que escuchaste voces en las que nadie estaba presente, tenía visiones o veías cosas que otras personas no podían ver?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. ¿Alguna vez tuvo creencias o ideas que otros no compartieron, o más tarde descubrió que no eran ciertas? (Ejemplos: personas que intentaron lastimarte, algo fuera de ti controlaba tus pensamientos, pensaba que tenía poderes únicos o extraordinarios, o creía que la televisión o la radio te estaban dando mensajes especiales)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. ¿Alguna vez ha tenido su cuerpo atascado en una posición para que no pudiera moverse, actuó de manera que otras personas pensaron que era muy extraña o inapropiada, o dijo cosas que no tenían ningún sentido para otras personas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. ¿Alguna vez te han diagnosticado esquizofrenia?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. ¿Ha recibido medicación psiquiátrica u otro tratamiento psiquiátrico para algún problema enumerado en las preguntas 6 a 9?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. ¿Alguna vez tuvo la experiencia de sentirse repentinamente ansioso o temeroso y tener síntomas físicos de pánico que se desarrollaron y se intensificaron en 10 minutos? (Ejemplos: corazón acelerado, dolor en el pecho, sensación de asfixia, náuseas, sudoración, desmayos, pensar que se estaba volviendo loco o morir).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
11a. ¿Has tenido más de un ataque como este ... ¿Y tuvo un período de al menos 1 mes de preocupaciones intensas por tener otro ataque? ¿O cambió su comportamiento durante al menos 1 mes debido a los ataques?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
12. ¿A menudo toma más de 4 bebidas en un día (para mujeres) o más de 5 bebidas en un día (para hombres)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
13. ¿Ha estado bajo la influencia del alcohol 3 o más veces en situaciones en las que podría haber causado un accidente o haberse lastimado? (Ejemplos: conducir intoxicado, operar maquinaria, practicar deportes o usar una pistola)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
14. ¿Ha bebido a menudo mucho más de lo que tenía previsto o a menudo bebe para calmar los nervios?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
15. ¿Alguna vez ha querido dejar de fumar o ha intentado reducir su consumo de alcohol y descubrió que no podía?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
16. ¿Te ha molestado la gente criticando tu forma de beber?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
17. ¿Alguna vez has tomado una copa a primera hora de la mañana para calmar tus nervios o deshacerte de una resaca [manifesta]?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			

"FAMILIA" significa solo su madre biológica (de sangre), padre, hermanos, hermanas (incluidos los medios hermanos) o hijos.
No considere a otros familiares al contestar las preguntas. Por favor responda a cada pregunta. Si una pregunta no se aplica a usted, marque NO.

¿En toda tu vida...	Usted		Su familia		Desc.
	Si	No	Si	No	
18. Durante su vida, ¿ha fumado más de 100 cigarrillos? Incluya cigarros, pipas y tabaco de mascar.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
19. ¿Alguna vez ha tenido un período de un mes o más cuando fumaba cigarrillos todos los días?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
20. ¿Generalmente fumaste tu primer cigarrillo dentro de una hora después de despertarte?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
21. ¿Alguna vez ha querido dejar de fumar o ha intentado dejar de fumar y descubrió que no podía?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
22. ¿Alguna vez te has sentido deprimido, decaído, triste o pesimista la mayor parte del día, casi todos los días durante 2 semanas o más?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
23. ¿Alguna vez tuvo un período de 2 semanas o más cuando perdió la mayoría o todo el interés en sus actividades normales? (Ejemplos: realizar su trabajo, pasar tiempo con su familia o amigos, disfrutar de sus pasatiempos o intereses, hacer ejercicio o salir a caminar)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
24. Durante ese mismo tiempo (ya sea 22 o 23), ¿tuvo también sentimientos de inutilidad, se sintió demasiado culpable, pasó mucho tiempo pensando en la muerte o muriendo, o tuvo pensamientos de lastimarse o matarse?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
25. Durante ese mismo tiempo (ya sea 22 o 23), ¿experimentó un cambio significativo en su apetito, tuvo un aumento o pérdida de peso no planificado, experimentó cambios en su patrón de sueño normal o tuvo dificultades para concentrarse?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
26. ¿Alguna vez ha tenido pensamientos o imágenes repetidas, más exageradas que las preocupaciones normales, que no pudo sacar de su cabeza, que se sintieron intrusivas o incómodas y duraron una hora o más al día?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
27. ¿Alguna vez ha tenido que repetir algún comportamiento una y otra vez durante una hora o más al día? (Ejemplos: lavarse las manos o revisar una cerradura de la puerta una y otra vez, o repetir palabras o contar cosas en su cabeza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
28. ¿Alguna vez has fumado marihuana más de 21 veces en un solo año?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
29. ¿Alguna vez ha usado drogas recreativas (callejeras) o medicamentos recetados más de 10 veces para sentirse bien o drogarse? (Ejemplos: Vicodin, Tafil, Rivotril, benzos, cocaína, crack, heroína, codeína, anfetaminas, metanfetamina, cristal, PCP, LSD o alucinógenos)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
30. ¿Alguna vez has tratado de reducir o dejar de usar drogas y has encontrado que no puedes?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
31. ¿Alguna vez te ha causado problemas tu consumo de drogas? (Ejemplos: problemas físicos, emocionales, interpersonales, laborales, escolares, legales).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
32. ¿Alguna vez ha experimentado un evento traumático en el que sintió que su vida podría estar en peligro? (Por ejemplo: un accidente automovilístico grave u otro accidente, un desastre natural (como terremotos o huracanes), ser atacado o amenazado físicamente con un cuchillo o arma de fuego, ser agredido o violado sexualmente, sufrir combate o haber estado en una zona de guerra, o haber observado una muerte violenta repentina (homicidio o suicidio)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
32a A veces, las imágenes o los recuerdos fuertes de eventos traumáticos siguen apareciendo en flashbacks, pensamientos de los que no puedes deshacerte o pesadillas repetidas. ¿Te ha pasado alguna vez?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
32b ¿Hizo un esfuerzo especial para evitar pensar o hablar sobre lo que sucedió o se mantuvo deliberadamente alejado de las cosas o personas que le recordaron la terrible experiencia?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
32c Después de esta experiencia, ¿tuvo problemas para dormir, tuvo dificultad para concentrarse, estuvo inusualmente irritable, tuvo arrebatos de ira, se sintió demasiado vigilante o en guardia, o se puso muy nervioso o se sobresaltó fácilmente?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			

¿Alguna vez le han diagnosticado alguna de estas enfermedades o trastornos médicos?		Si	No
Problemas cardíacos (ejemplos: enfermedad coronaria, infarto de miocardio)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Presión arterial alta (hipertensión)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tiroides hiperactiva (hipertiroidismo)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tiroides poco activa (hipotiroidismo)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Problemas digestivos (ejemplos: enfermedad gastrointestinal celíaca)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Problemas hepáticos (ejemplos: hepatitis o ictericia)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nivel alto de azúcar en la sangre (diabetes mellitus)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nivel bajo de azúcar en la sangre (hipoglucemia)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Colesterol alto (hipercolesterolemia)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Problemas articulares (ejemplos: artritis, reumatismo, bursitis, tendinitis)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Trastorno del aprendizaje (lectura/escritura)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Trastornos autoinmunes (ejemplos: lupus eritematoso, miastenia gravis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Problemas de visión (ejemplo: glaucoma)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cáncer (cualquier tipo)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Alguna vez has tenido una lesión grave en la cabeza?		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Si es así, ¿cuántas veces?	¿Cuál fue el tiempo más largo que perdiste la conciencia?		
1 <input type="radio"/>	Menos de 60 minutos <input type="radio"/>		
2 <input type="radio"/>	Entre 1 y 24 horas <input type="radio"/>		
3 <input type="radio"/>	Entre 1 día y 1 semana <input type="radio"/>		
4 <input type="radio"/>	Más de una semana <input type="radio"/>		
5 o más <input type="radio"/>			
Epilepsia, crisis convulsivas, ataques		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infección-inflamación cerebral (ejemplos: encefalitis, meningitis)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Accidente cerebrovascular (EVC, embolia, coágulos, hemorragia cerebral)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Migrañas		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Otros trastornos neurológicos (ejemplos: enfermedades de Parkinson o de Huntington, encefalitis, parálisis de Bell)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cualquier otro problema médico o de salud		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Recabado de: Pato, M. T., Sobell, J. L., Medeiros, H., Abbott, C., Sklar, B. M., Buckley, P. F., ... Pato, C. N. (2013). The genomic psychiatry cohort: Partners in discovery. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 162(4), 306–312. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32160>.

Traducido al español: Versión adaptada el 20 de Junio de 2019 por el Dr. José Luis Rocha González.

Escala Diagnóstica del Espectro Bipolar (BSDS)

Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS) Spanish version.

Instrucciones: por favor leer todo el párrafo atentamente antes de marcar los espacios en blanco
(____)

De vez en cuando, algunos individuos notan que su humor y/o su nivel de energía cambian drásticamente_____.

También notan que a veces su energía es muy baja y otras es muy alta_____.

Durante su fase “baja” estos individuos sienten a menudo falta de energía, necesidad de quedarse en cama o de dormir de más, y poca o ninguna motivación para realizar las cosas que tienen que hacer_____.

A menudo suben de peso durante estos períodos_____.

Durante esta fase se sienten “bajoneados,” tristes todo el tiempo o deprimidos_____.

A veces durante estas etapas se sienten desesperanzados y hasta con pensamientos suicidas_____.

Tienen dificultades laborales y sociales_____.

Habitualmente estas etapas duran semanas, aunque a veces pueden durar sólo unos pocos días_____.

Los individuos con estas características pueden experimentar un período de estado de ánimo “normal” entre los cambios de humor, durante estas fases su nivel de energía y su humor no son adecuados y sus capacidades no se ven alteradas_____.

Luego pueden sentir un marcado cambio en la manera en que se sienten_____.

Su energía aumenta por encima de lo que es habitual para ellos, y con frecuencia realizan más actividades de las que harían normalmente_____.

A veces, durante estos períodos en “alta” los individuos sienten que tienen demasiada energía y hasta se sienten “excelentemente bien” _____.

Algunos individuos en estas etapas también pueden sentirse irritables, intolerantes o más agresivos_____.

Algunos realizan muchas actividades al mismo tiempo durante estas fases_____.

Durante estos períodos también algunos individuos pueden meterse en problemas por gastar más dinero_____.

También pueden estar más conversadores, más extrovertidos o tener más interés en la actividad sexual_____.

A veces durante esta fase su comportamiento puede ser extraño o incluso molesto para las demás personas_____.

A veces se meten en problemas con sus compañeros de trabajo o hasta con la policía en estos períodos_____.

A menudo aumentan su consumo de alcohol o de drogas no recetadas por un médico durante estos períodos_____.

Ahora que ha leído este párrafo, por favor marque alguna de las siguientes cuatro opciones:

- () Esta historia me describe muy bien o casi perfectamente.
- () Esta historia me describe bastante bien.
- () Esta historia me describe hasta cierto punto pero no en todos los aspectos.
- () Esta historia no me describe en lo absoluto.

En este momento relea la historia y marque con una cruz al final de cada oración que lo describa perfectamente.

Para el evaluador: Puntuación: Se otorga un punto por cada oración del párrafo marcada. Se suman 6 puntos para “me describe muy bien,” 4 puntos para “me describe bastante bien,” y 2 puntos para “me describe hasta cierto punto”. La puntuación más alta es 25

Puntuación del paciente: _____

20-25 = Probabilidad alta de Trastorno Bipolar.

19-13 = Probabilidad moderada de Trastorno Bipolar.

12-7 = Probabilidad baja de Trastorno Bipolar.

6-0 = Probabilidad muy baja de Trastorno Bipolar.

(El umbral óptimo para el diagnóstico positivo es de 13 o más puntos)

Recabado de: Sánchez De La Cruz, J. P., Fresán, A., González Moralez, D. L., López-Narváez, M. L., Tovilla-Zarate, C. A., Pool-García, S., ... Velázquez-Sánchez, P. (2018). Validation of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale in Mexican Psychiatric Patients. *Spanish Journal of Psychology*, 1–6. <https://doi.org/10.1017/sjp.2018.59>

Traducido al español: Versión adaptada el 20 de junio de 2019 por el Dr. José Luis Rocha González.

Escala Compuesta de Matutinidad (CSM)

Escala Compuesta de Matutinidad (Composite Morningness Scale)

Instrucciones: Por favor, elige la respuesta con la que mejor te identifiques en cada caso.

- 1.- Considerando únicamente tu sensación de “sentirte bien”, a qué hora te levantarías si fueses totalmente libre para planear tu actividad diaria?
- 5:00-6:30 a.m. _____ (5)
 6:30-7:45 a.m. _____ (4)
 7:45-9:45 a.m. _____ (3)
 9:45-11:00 a.m. _____ (2)
 11:00 a.m.-12:00 p.m. _____ (1)
- 2.- Considerando únicamente tu sensación de “sentirte bien”, a qué hora te acostarías si fueses totalmente libre para planear tu tarde/ noche?
- 20:00-21:00 p.m. _____ (5)
 21:00-22:15 p.m. _____ (4)
 22:15 p.m.-24:30 a.m. _____ (3)
 24:30-1:45 a.m. _____ (2)
 1:45-3:00 a.m. _____ (1)
- 3.- En condiciones normales ¿te resulta fácil madrugar?
- En absoluto _____ (1)
 Poco fácil _____ (2)
 Bastante fácil _____ (3)
 Muy fácil _____ (4)
- 4.- Una vez que te has despertado ¿te sientes despejado durante la primera media hora?
- En absoluto _____ (1)
 Poco despejado _____ (2)
 Bastante despejado _____ (3)
 Muy despejado _____ (4)
- 5.- Una vez que te has despertado ¿te sientes cansado durante la primera media hora?
- Muy cansado _____ (1)
 Algo cansado _____ (2)
 Algo descansado _____ (3)
 Muy descansado _____ (4)
- 6.- Has decidido seriamente empezar a hacer ejercicio. Un amigo te sugiere hacerlo durante una hora, dos veces a la semana, y la mejor hora para él sería de 7 a 8 de la mañana. Considerando únicamente tu sensación de “sentirte bien”, ¿cómo crees que llevarías a cabo esta actividad?
- Estaría en buena forma _____ (4)
 Estaría suficientemente en forma _____ (3)
 Lo encontraría difícil _____ (2)
 Lo encontraría muy difícil _____ (1)
- 7.- ¿A qué hora te sientes cansado y sientes la necesidad de dormir?
- 20:00-21:00 p.m. _____ (5)
 21:00-22:15 p.m. _____ (4)
 22:15 p.m.-24:30 a.m. _____ (3)
 24:30-1:45 a.m. _____ (2)
 1:45-3:00 a.m. _____ (1)
- 8.- Te gustaría estar en tu mejor momento para realizar un examen que sabes que va a ser difícil y de al menos 2 horas. Suponiendo que eres totalmente libre para planear tu día, y considerando únicamente tu sensación de “sentirte bien”, ¿cuál de estos cuatro horarios elegirías?
- 8:00-10:00 a.m. _____ (4)
 11:00 a.m.-13:00 p.m. _____ (3)
 15:00-17:00 p.m. _____ (2)
 19:00-21:00 p.m. _____ (1)
- 9.- Se habla de personas matutinas y de personas vespertinas ¿en cuál de estos grupos te incluirías?
- Totalmente matutino _____ (4)
 Más matutino que vespertino _____ (3)
 Más vespertino que matutino _____ (2)
 Totalmente vespertino _____ (1)
- 10.- ¿Cuándo preferirías despertarse (teniendo en cuenta que tienes un trabajo de jornada completa de ocho horas) si fueses absolutamente libre para decidirlo?
- Antes de 6:30 a.m. _____ (4)
 6:30-7:30 a.m. _____ (3)
 7:30-8:30 a.m. _____ (2)
 8:30 o más tarde a.m. _____ (1)
- 11.- ¿Cómo encontrarías levantarse todos los días a las 6:30 de la mañana?
- Muy difícil y desagradable _____ (1)
 Bastante difícil y desagradable _____ (2)
 Un poco desagradable, pero no problemático _____ (3)
 Fácil y no desagradable _____ (4)
- 12.- Al levantarse por la mañana tras una noche de sueño ¿cuánto tardas en despejarse?
- 0-10 min. _____ (4)
 11-20 min. _____ (3)
 21-40 min. _____ (2)
 Más de 40 min. _____ (1)
- 13.- Por favor, indica hasta qué punto te consideras una persona más activa por la mañana o más activa por la noche:
- Muy activo por la mañana (despejado por la mañana y cansado por la noche) _____ (4)
 Hasta cierto punto activo por la mañana _____ (3)
 Hasta cierto punto activo por la noche _____ (2)
 Muy activo por la noche (cansado por la mañana y despejado por la noche) _____ (1)
- Total.....

Recabado de: Morales, J. F. D., Sánchez-López, M. P., & Thorne, C. (2005). La escala de preferencias y la escala compuesta de matutinidad en universitarios peruanos. *Interamerican Journal of Psychology*, 39(2), 203–210. Retrieved from <http://www.redalyc.org/pdf/284/28439203.pdf>

Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (ICSP)

9.2.2. Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)

1

Apellidos y nombre _____ N° historia clínica _____
Sexo _____ Estado civil _____ Edad _____ Fecha ____/____/____

Instrucciones:

Las siguientes preguntas hacen referencia a cómo ha dormido usted normalmente durante el último mes. Intente ajustarse en sus respuestas de la manera más exacta posible a lo ocurrido durante la mayor parte de los días y noches del último mes.
¡Muy importante! CONTESTE A TODAS LAS PREGUNTAS

1. Durante el último mes, ¿cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse?
APUNTE SU HORA HABITUAL DE ACOSTARSE: _____

2. ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, normalmente, las noches del último mes?
APUNTE EL TIEMPO EN MINUTOS: _____

3. Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?
APUNTE SU HORA HABITUAL DE LEVANTARSE: _____

4. ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes? (El tiempo puede ser diferente al que usted permanezca en la cama)
APUNTE LAS HORAS QUE CREA HABER DORMIDO: _____

Para cada una de las siguientes preguntas, elija la respuesta que más se ajusta a su caso. Intente contestar a TODAS las preguntas.

5. Durante el último mes, cuántas veces ha tenido usted problemas para dormir a causa de:
 - a) No poder conciliar el sueño en la primera media hora:

Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>
 - b) Despertarse durante la noche o de madrugada:

Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>
 - c) Tener que levantarse para ir al servicio:

Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>
 - d) No poder respirar bien:

Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>
 - e) Toser o roncar ruidosamente:

Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>
 - f) Sentir frío:

Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>

g) Sentir demasiado calor:	
Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>
h) Tener pesadillas o «malos sueños»:	
Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>
i) Sufrir dolores:	
Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>
j) Otras razones (por favor, descríbalas a continuación): _____	

6. Durante el último mes, ¿cómo valoraría en conjunto, la calidad de su sueño?	
Bastante bueno	<input type="checkbox"/>
Bueno	<input type="checkbox"/>
Malo	<input type="checkbox"/>
Bastante malo	<input type="checkbox"/>
7. Durante el último mes, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?	
Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>
8. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?	
Ninguna vez en el último mes	<input type="checkbox"/>
Menos de una vez a la semana	<input type="checkbox"/>
Una o dos veces a la semana	<input type="checkbox"/>
Tres o más veces a la semana	<input type="checkbox"/>
9. Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el «tener ánimos» para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?	
Ningún problema	<input type="checkbox"/>
Sólo un leve problema	<input type="checkbox"/>
Un problema	<input type="checkbox"/>
Un grave problema	<input type="checkbox"/>
10. ¿Duerme usted solo o acompañado?	
Solo	<input type="checkbox"/>
Con alguien en otra habitación	<input type="checkbox"/>
En la misma habitación, pero en otra cama	<input type="checkbox"/>
En la misma cama	<input type="checkbox"/>

Recabado de: García-Portilla MP, Bascarán MT, Saiz PA, Parellada M, Bousoño M, B. J. et al. (2011). Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. Comunicación y Ediciones Sanitarias, SL. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(95\)93263-D](https://doi.org/10.1016/0142-9612(95)93263-D)

Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS)

5.1.2. Escala de Young para la Evaluación de la Manía (Young Mania Rating Scale, YMRS)

1

<p>1. <i>Euforia</i></p> <p>0. Ausente</p> <p>1. Posible o moderada, sólo cuando se le pregunta</p> <p>2. Clara aunque subjetiva y apropiada al contenido: optimista, seguro de sí mismo/a, alegre</p> <p>3. Elevada e inapropiada</p> <p>4. Claramente eufórico/a, risa inadecuada, canta durante la entrevista, etc.</p>
<p>2. <i>Hiperactividad</i></p> <p>0. Ausente</p> <p>1. Subjetivamente aumentada</p> <p>2. Vigoroso/a, hipergestual</p> <p>3. Energía excesiva, hiperactividad fluctuante, inquietud (puede ser calmado/a)</p> <p>4. Agitación o hiperactividad constante (no puede ser calmado/a)</p>
<p>3. <i>Impulso sexual</i></p> <p>0. Normal, no aumentado</p> <p>1. Posible o moderadamente aumentado</p> <p>2. Claro aumento al preguntar</p> <p>3. Referido como elevado de forma espontánea, contenido sexual del discurso, preocupación por temas sexuales</p> <p>4. Actos o incitaciones sexuales evidentes (hacia pacientes, personal o entrevistador)</p>
<p>4. <i>Sueño</i></p> <p>0. No reducido</p> <p>1. Disminución en menos de 1 hora</p> <p>2. Disminución en más de 1 hora</p> <p>3. Refiere disminución de la necesidad de dormir</p> <p>4. Niega necesidad de dormir</p>
<p>5. <i>Irritabilidad</i></p> <p>0. Ausente</p> <p>2. Subjetivamente aumentada</p> <p>4. Irritabilidad fluctuante durante la entrevista, episodios recientes de rabia o enfado</p> <p>6. Predominantemente irritable durante la entrevista, brusco y cortante</p> <p>8. Hostil, no colaborador/a, entrevista imposible</p>
<p>6. <i>Expresión verbal</i></p> <p>0. No aumentada</p> <p>2. Sensación de locuacidad</p> <p>4. Aumentada de forma fluctuante, verborrea ocasional</p> <p>6. Claramente aumentada en ritmo y cantidad, difícil de interrumpir, intrusiva</p> <p>8. Verborrea ininterrumpible y continua</p>
<p>7. <i>Trastornos del curso del pensamiento y el lenguaje</i></p> <p>0. Ausentes</p> <p>1. Circunstancialidad, distraibilidad moderada, aceleración del pensamiento</p> <p>2. Distraibilidad clara, descarrilamiento, taquipsiquia</p> <p>3. Fuga de ideas, tangencialidad, discurso difícil de seguir, rimas, ecolalia</p> <p>4. Incoherencia, ininteligibilidad, comunicación imposible</p>
<p>8. <i>Trastornos del contenido del pensamiento</i></p> <p>0. Ausentes</p> <p>2. Planes discutibles, nuevos intereses</p> <p>4. Proyectos especiales, misticismo</p> <p>6. Ideas grandiosas o paranoides, ideas de referencia</p> <p>8. Delirios, alucinaciones</p>

9. *Agresividad*

0. Ausente, colaborador/a
2. Sarcástico/a, enfático/a, lacónico/a
4. Querulante, pone en guardia
6. Amenaza al entrevistador, habla a gritos, entrevista difícil
8. Claramente agresivo/a, destructivo/a, entrevista imposible

10. *Apariencia*

0. Higiene e indumentaria apropiada
1. Ligeramente descuidada
2. Mal arreglado/a, moderadamente despeinado/a, indumentaria sobrecargada
3. Despeinado/a, semidesnudo/a, maquillaje llamativo
4. Completamente desaseado/a, adornado/a, indumentaria extravagante

11. *Conciencia de enfermedad*

0. Presente, admite la enfermedad, acepta tratamiento
1. Según él/ella, posiblemente enfermo/a
2. Admite cambio de conducta, pero niega enfermedad
3. Admite posible cambio de conducta, niega enfermedad
4. Niega cualquier cambio de conducta

Recabado de: García-Portilla MP, Bascarán MT, Saiz PA, Parellada M, Bousoño M, B. J. et al. (2011). Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. Comunicación y Ediciones Sanitarias, SL. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(95\)93263-D](https://doi.org/10.1016/0142-9612(95)93263-D)

Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (HDRS)

6.1.1. Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

1

<i>Ítems</i>	<i>Criterios operativos de valoración</i>
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritabilidad 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle

11. Ansiedad somática	<p>0. Ausente</p> <p>1. Ligera</p> <p>2. Moderada</p> <p>3. Grave</p> <p>4. Incapacitante</p> <p>Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones • Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias • Respiratorios: hiperventilación, suspiros • Frecuencia urinaria • Sudoración
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	<p>0. Ninguno</p> <p>1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen</p> <p>2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales</p>
13. Síntomas somáticos generales	<p>0. Ninguno</p> <p>1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad</p> <p>2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2</p>
14. Síntomas genitales	<p>0. Ausente</p> <p>1. Débil</p> <p>2. Grave</p> <p>3. Incapacitante</p> <p>Síntomas como</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de la libido • Trastornos menstruales
15. Hipocondría	<p>0. No la hay</p> <p>1. Preocupado de sí mismo (corporalmente)</p> <p>2. Preocupado por su salud</p> <p>3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc.</p> <p>4. Ideas delirantes hipocondríacas</p>
16. Pérdida de peso (completar A o B)	<p>A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)</p> <p>0. No hay pérdida de peso</p> <p>1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual</p> <p>2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)</p> <p>B. Según peso evaluado por el psiquiatra (evaluaciones siguientes)</p> <p>0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana</p> <p>1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana</p> <p>2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)</p>
17. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)	<p>0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo</p> <p>1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc.</p> <p>2. Niega que esté enfermo</p>

Recabado de: García-Portilla MP, Bascarán MT, Saiz PA, Parellada M, Bousoño M, B. J. et al. (2011). Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. Comunicación y Ediciones Sanitarias, SL. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(95\)93263-D](https://doi.org/10.1016/0142-9612(95)93263-D)

Listado de Síntomas de Hipomanía-32 (HCL-32)

5.1.6. Listado de Síntomas de Hipomanía-32 (Hypomania Symptom Checklist-32, HCL-32)

1

En diferentes momentos de la vida se experimentan cambios o fluctuaciones de energía, actividad y estado de ánimo (altibajos). El objetivo de este cuestionario es evaluar las características de los periodos de estado de ánimo elevado.

1. **En primer lugar, indique cómo se encuentra hoy en comparación con su estado habitual:**
(Por favor, marque sólo una de las siguientes opciones)

<i>Mucho peor que de costumbre</i>	<i>Peor que de costumbre</i>	<i>Un poco peor que de costumbre</i>	<i>Ni mejor ni peor que de costumbre</i>	<i>Un poco mejor que de costumbre</i>	<i>Mejor que de costumbre</i>	<i>Mucho mejor que de costumbre</i>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. **Comparado con otras personas, ¿cómo se siente usted habitualmente?**
Independientemente de cómo se encuentra hoy, por favor, indíquenos cómo se siente usted normalmente en comparación con otras personas marcando cuál de las afirmaciones siguientes le describen mejor.

En comparación con otras personas mi nivel de actividad, energía y estado de ánimo...
(Por favor, marque sólo una de las siguientes opciones)

<i>...es siempre bastante estable y equilibrado</i>	<i>...es generalmente superior</i>	<i>...es generalmente inferior</i>	<i>...repetidamente muestra altibajos</i>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. **Por favor, trate de recordar un período en el que usted estuviera en un estado de ánimo elevado. ¿Cómo se sintió entonces?**
Por favor, conteste todas estas afirmaciones independientemente de su estado actual.

En ese estado:

	<i>Sí</i>	<i>No</i>
1. Necesito dormir menos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Me siento con más energía y más activo/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Me siento más seguro/a de mí mismo/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Disfruto más de mi trabajo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Soy más sociable (hago más llamadas telefónicas, salgo más)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Quiero viajar y viajo más	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Suelo conducir más rápido o de forma más arriesgada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Gasto más/demasiado dinero	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Me arriesgo más en mi vida diaria (en mi trabajo y/u otras actividades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Fisicamente estoy más activo/a (deporte, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Planeo más actividades o proyectos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Tengo más ideas, soy más creativo/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Soy menos tímido/a o inhibido/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Llevo ropa / maquillaje más llamativo y extravagante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Quiero quedar y, de hecho, quedo con más gente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Estoy más interesado/a en el sexo y/o tengo un mayor deseo sexual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Flirteo más y/o soy más activo/a sexualmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Hablo más	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Pienso más deprisa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Bromeo más o hago más juegos de palabras cuando hablo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Me distraigo más fácilmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Me embarco en muchas cosas nuevas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Mis pensamientos saltan de un tema a otro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Hago las cosas más rápidamente y/o más fácilmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Estoy más impaciente y/o me irrito más fácilmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Puedo ser agotador/a o irritante para los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Me meto en más broncas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Mi estado de ánimo es más elevado, más optimista	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Tomo más café	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Fumo más cigarrillos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Bebo más alcohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Tomo más fármacos (tranquilizantes, ansiolíticos, estimulantes, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Las preguntas anteriores, que caracterizan un período de estado de ánimo elevado, ¿describen cómo es usted...
(Por favor, marque sólo una de las siguientes opciones)

...algunas veces? Si marca esta casilla, por favor, responda a todas las preguntas de la 5 a la 9

...la mayor parte del tiempo? Si marca esta casilla, por favor, responda sólo a las preguntas 5 y 6

Nunca he experimentado un estado de ánimo elevado de este tipo Si marca esta casilla, por favor, no continúe respondiendo al cuestionario

5. Consecuencias de sus períodos de euforia en varios aspectos de su vida.

	Positivas y negativas	Positivas	Negativas	Sin consecuencias
Vida familiar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vida social	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trabajo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ocio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Reacciones y comentarios de otras personas acerca de sus estados de ánimo elevado.
¿Cómo fueron las reacciones o comentarios de las personas cercanas a usted sobre sus períodos de estado de ánimo elevado?
(Por favor, marque sólo una de las siguientes opciones)

Positivas (animando o apoyando)	Neutras	Negativas (preocupación, molestia, irritación, crítica)	Positivas y negativas	Ninguna reacción
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. La duración de sus períodos de estado de ánimo elevado por norma general (por término medio) es de...
(Por favor, marque sólo una de las siguientes opciones)

1 día 2-3 días 4-7 días Más de 1 semana Más de 1 mes No sabría valorarla / no lo sé

8. ¿En los últimos 12 meses ha experimentado un período de estado de ánimo elevado?

Sí No

9. En caso afirmativo, por favor, estime cuántos días pasó con el estado de ánimo elevado durante los últimos 12 meses.

En conjunto: unos ____ días

Recabado de: García-Portilla MP, Bascarán MT, Saiz PA, Parellada M, Bousoño M, B. J. et al. (2011). Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. Comunicación y Ediciones Sanitarias, SL. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(95\)93263-D](https://doi.org/10.1016/0142-9612(95)93263-D)

Hoja de Recolección de Datos

Estudio: "Variantes Alélicas del gen PER3 y su relación con el cronotipo en pacientes con Trastorno Bipolar atendidos en la Unidad de Rehabilitación Psiquiátrica".

DATOS DEL PACIENTE

Nombre (iniciales): _____ Estado Civil: _____

Edad: _____ No. de Participante/ Expediente: _____

Sexo (M/F): _____ Fecha de ingreso: _____

Fecha de nacimiento: _____ Peso _____ actual:

Talla Actual: _____ IMC: _____

Diagnóstico: _____

Episodio Actual: _____ Intentos _____ Suicidas _____ (No.): _____

CONDICIONES CLINICAS

Temperatura: _____ FC: _____ FR: _____ TA: _____ Glucosa: _____

SNP	MUESTRA	VARIANTE SILVESTRE	VARIANTE MUTADA	GENOTIPO	HAPLO TIPO

**Consentimiento Informado para el Paciente para su participación en Estudios Genéticos.
Protocolo: CLOCKWORK**

Titulado: “Variantes Alélicas del gen PER3 y su relación con el cronotipo en pacientes con Trastorno Bipolar atendidos en la Unidad de Rehabilitación Psiquiátrica”.

Centro del estudio:	Unidad de Rehabilitación Psiquiátrica
---------------------	---------------------------------------

Domicilio:	Capitán Mariano Azueta No. 680. Monterrey, N.L., MX C.P. 64800.
Número telefónico de oficina:	(81) 8128-5858
Número telefónico de atención las 24 horas al día	(55) 2559-4692
Médico del estudio:	Dr. David Eduardo Saucedo Martínez
Comité de Ética:	Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.
Persona de contacto:	Dr. Federico Ramos Ruiz Presidente del Comité de Ética en Investigación Dr. Carlos Jerjes Sánchez Díaz Presidente del Comité de Investigación
Domicilio:	Av. Ignacio Morones Prieto 3000 Pte. Col. Los Doctores CP: 64710 Monterrey, Nuevo León México
Número telefónico:	81 88 88 21 07

Introducción

Se le invita a usted a participar en un estudio de investigación. Es necesario que usted decida si participará o no en el estudio. Lea cuidadosamente este formato y pregunte al médico del estudio cualquier duda al respecto.

Antes de que usted acepte participar en este estudio, se le presenta este documento de nombre "Consentimiento Informado", que tiene como objetivo comunicarle de los posibles riesgos y beneficios para que usted pueda tomar una decisión informada.

El consentimiento informado le proporciona información sobre el estudio al que se le está invitando a participar, por ello es de suma importancia que lo lea cuidadosamente antes de tomar alguna decisión y si usted lo desea, puede comentarlo con quien desee (un amigo, un familiar de confianza, etc.) Si usted tiene preguntas puede hacerlas directamente a su médico tratante o al personal del estudio quienes le ayudarán a resolver cualquier inquietud.

Una vez que tenga conocimiento sobre el estudio y los procedimientos que se llevarán a cabo, se le pedirá que firme esta forma para poder participar en el estudio. Su decisión de que es voluntaria, lo que significa que usted es totalmente libre de ingresar a o no en el estudio. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que explicar las razones sin que esto signifique una disminución en la calidad de la atención médica que se le provea, ni deteriorará la relación con

su médico. Si decide no participar, usted puede platicar con su médico sobre los cuidados médicos regulares. Su médico puede retirarlo o recomendarle no participar en caso de que así lo considere.

Propósito del Estudio

Hoy en día existen en el mundo alrededor de 300 a 400 millones de personas que padecen de algún trastorno mental. A nivel mundial, los trastornos mentales representan un problema serio de salud pública con un alto costo social para los afectados sin distinción de edad, sexo, nivel socioeconómico o cultura. En México, uno de cada cuatro mexicanos entre 18 y 65 años ha padecido en algún momento de su vida un trastorno mental.

El trastorno bipolar tiene un fuerte impacto sobre la vida de los individuos, la familia y la sociedad en su conjunto. Investigaciones previas han encontrado cierta relación entre alteraciones genéticas y trastorno bipolar.

¿Cuántos pacientes participaran en el Estudio?

Se le solicitará la participación a un total de 191 pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar que sean usuarios de la Unidad de Rehabilitación Psiquiátrica.

¿Cuánto durará la participación?

La participación durará aproximadamente 1 hora.

¿Qué sucederá durante el estudio de Investigación?

El estudio consiste en que, a cada participante se le aplicará de una entrevista neuropsiquiátrica y escalas clinimétricas (cuestionarios). Además, se le tomara una muestra sanguínea de 5 ml. para obtener su ADN. Con este, se realizarán pruebas genéticas en donde se buscarán alteraciones de genes que pudieran estar involucrados en el desarrollo de trastorno bipolar. A su vez se registrarán datos clínicos obtenidos durante la entrevista y de su expediente clínico que, serán almacenados en una base de datos y concentrará la información de todos los participantes. Su muestra no se utilizará para la creación de líneas celulares inmortales ni en estudios que tengan algún nexo con la industria farmacéutica. Su material genético estará resguardado en el Laboratorio de Investigación de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey, hasta la finalización del estudio. Al término de la investigación su muestra será destruida mediante procedimientos sanitarios adecuados.

- Los participantes deben ser pacientes mayores de 18 años, de sexo indistinto, con abuelos y padres de origen mexicano, con diagnóstico de trastorno bipolar que acepten participar en el estudio a través de la firma de consentimiento informado, tratados dentro de la Unidad de Rehabilitación Psiquiátrica.
- No deben participar en esta investigación, pacientes con duda diagnóstica, que el origen del cuadro afectivo sea secundario a enfermedad médica o trastorno esquizoafectivo.

Riesgos

La toma de la muestra sanguínea representa un riesgo mínimo, si se llegarán a provocar molestias menores como un ligero dolor en el sitio de la punción o un ligero moretón, se otorgará atención inmediata por parte del equipo de trabajo responsable del estudio. Si bien en estudios que se han hecho en donde se ha involucrado el código genético de los participantes, se ha llegado a conocer su identidad; las medidas de seguridad de acceso a la información personal tienen la finalidad de proteger y mantener completamente el anonimato de quienes decidan participar en este estudio. Si en algún momento algo fallara en este proceso y usted se viera afectado, los investigadores responderán ante esto.

Beneficios

Se debe recalcar que usted no obtendrá algún beneficio personal. El beneficio esperado de este estudio es el aportar información reciente que amplíe la detección oportuna de trastorno bipolar en la población local que presenta esta sintomatología.

Compensación por lesiones

Si usted experimenta una lesión física o emocional relacionada con la investigación, se le proporcionará atención médica de emergencia sin costo para usted. Esto aplica desde el momento que usted acepta participar en el estudio firmando el presente documento, hasta el momento en que termine su participación en el proyecto o usted retire su consentimiento.

De ninguna manera el firmar esta forma de consentimiento anula sus derechos legales ni libera a los investigadores, patrocinador o instituciones participantes de su responsabilidad legal y profesional.

¿Participar en el estudio es voluntario?

La participación del sujeto en el estudio es voluntaria, el sujeto puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización o pérdida de los beneficios a los que tiene derecho.

Si. Participar en este estudio de investigación es decisión de usted. Usted puede decidir no participar o cambiar de opinión y después retirarse (abandonar).

Le diremos si tenemos información nueva que pueda hacerlo cambiar de opinión acerca de su participación en este estudio de investigación. Si usted desea salirse, deberá decirnos. Nos aseguraremos de que usted pueda terminar el estudio de la manera más segura. También le hablaremos sobre la atención de seguimiento, si fuera necesaria.

El médico del estudio puede decidir retirarlo del estudio sin su consentimiento si:

Usted no sigue las instrucciones del equipo del estudio;

El médico del estudio decide que el estudio no es lo mejor para usted.

Costo de la participación

No habrá ningún costo por su participación en este estudio. La realización de las pruebas genéticas correrá a cargo del grupo de investigación a cargo.

¿Me pagarán por participar en este estudio?

No recibirá ningún pago por participar en este estudio.

Si participo en este estudio de Investigación, ¿Cómo se protegerá mi privacidad? Confidencialidad

Los registros que identifican al sujeto se mantendrán en forma confidencial y, hasta donde lo permitan las leyes y/o regulaciones aplicables, no se harán del conocimiento público. Si los resultados del estudio se publican, la identidad del sujeto no tendrá asociación con la información obtenida.

Con su consentimiento, su médico psiquiatra será informado que usted decidió participar en este estudio de investigación.

Los registros médicos obtenidos mientras usted participa en este estudio, así como los registros de salud relacionados, permanecerán estrictamente resguardados en todo momento.

Sin embargo, sus datos tendrán que estar disponibles para, los miembros del Comité de Ética Independiente y las Autoridades Médicas Regulatorias.

Al firmar la forma de consentimiento, usted otorga este acceso para el estudio actual y cualquier investigación posterior que pueda llevarse a cabo utilizando esta información.

Sin embargo, el Investigador del estudio tomará las medidas necesarias para proteger su información personal, lo anterior será promovido inicialmente mediante la asignación de un número consecutivo a cada individuo que participe en el estudio. No se incluirá su nombre en ningún formato, publicaciones o divulgación futura. Si se retira del estudio, no obtendremos más información personal acerca de usted, pero podremos necesitar continuar utilizando la información ya recopilada.

Usted no será identificado en ninguno de los reportes o publicaciones que resulten de este estudio.

¿A quién poder contactar si tengo preguntas?

Antes de que usted firme este documento, deberá preguntar acerca de cualquier cosa que no haya entendido. El equipo del estudio responderá sus preguntas antes, durante y después del estudio. Si usted piensa que su pregunta no ha sido contestada completamente o si no entiende la respuesta, por favor continúe preguntando hasta que esté satisfecho.

No firme este formato a menos que usted haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y de que haya obtenido respuestas satisfactorias a todas sus preguntas.

SUS DERECHOS NO SON AFECTADOS BAJO NINGUNA LEY DE PROTECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

¿A quién poder contactar si tengo preguntas sobre mis derechos?

Este Consentimiento ha sido revisado por Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey y el Comité de Investigación de la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey y; la Unidad de Rehabilitación Psiquiátrica de los Servicios de Salud de Nuevo León.

Si tiene alguna preocupación o queja acerca de este estudio o sobre cómo se está realizando, o alguna pregunta con respecto a sus derechos como un paciente de investigación, usted puede comunicarse al (01) 81 88882107.

FIRMAS:

Marcar con una X si se cumplió con lo que se menciona.

He sido informado acerca del estudio y tuve mi primer diálogo con el médico del estudio o el personal de la investigación acerca de dicha información el (Fecha) _____ a la hora (si es necesario) __

(La hora es necesaria solamente si la información y el consentimiento fueron entregados el mismo día.) He

leído y entendido la información en este documento de consentimiento informado.

He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas fueron contestadas a mí satisfacción.

Consiento voluntariamente participar en este estudio. No renuncio a ninguno de mis derechos legales al firmar este documento de consentimiento.

Entiendo que recibiré una copia firmada y fechada de este documento, que tiene 6 páginas.

Nombre del participante

Firma del Participante

Fecha de la firma

Hora

Nombre del representante legalmente autorizado

Parentesco

Firma del representante Fecha de la firma legalmente

Hora autorizado

Testigos Imparciales

Nombre del Testigo Imparcial 1

Dirección del Testigo Imparcial 1

Parentesco

Firma del Testigo Imparcial 1

Fecha (dd-mmm-aa)

Hora

Nombre del Testigo Imparcial 2

Dirección del Testigo Imparcial 2

Parentesco

Firma del Testigo Imparcial 2

Fecha (dd-mmm-aa)

Hora

Persona que Obtiene el Consentimiento

Nombre de la persona que condujo el Proceso del consentimiento

Firma

Fecha de la firma

Hora

- **Certifico que me han entregado una copia de este documento firmado, así como he entregado una copia de mi identificación oficial.**

Firma del Paciente

Curriculum vitae



Loma Larga No. 2964 col. Altavista Invernadero
64770, Monterrey, Nuevo León
+52 (55) 25594692
j.luisrg@live.com.mx

JOSÉ LUIS ROCHA GONZÁLEZ

FORMACIÓN

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

Médico Cirujano 2016 C.P. 10229849

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY

Programa Multicéntricos de Residencias Médicas (ITESM-SSNL)

Especialidad en Psiquiatría 2016-Actualmente

Matrícula: A00820719

EXPERIENCIA

PASANTE DE SERVICIO SOCIAL EN INVESTIGACIÓN – TORRE DE INVESTIGACIÓN JOAQUÍN CRAVIOTO (INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA)

Febrero 2015-Enero 2016

Participación en el protocolo "Variantes alélicas del CYP3A4 y su relación con el metabolismo de Midazolam en una población pediátrica mexicana: Un acercamiento a esquemas terapéuticos individualizados"

Tutores: QA. Ana María del Carmen Flores Pérez / Dr. Victor Manuel Dávila Borja

INTERNADO MÉDICO DEPREGRADO – HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

Enero-Diciembre 2014

DIPLOMADOS, CURSOS, SEMINARIOS

SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN, INP

CXX REUNIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA

CURSO "ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA PARA TODOS", INP

14º CURSO IOF DE SALUD ÓSEA EN PEDIATRÍA

V SIMPOSIO INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES LISOSOMALES

34º CONGRESO NACIONAL DE PEDIATRÍA, AMP

XIX CONGRESO ESTUDIANTIL DE FARMACOLOGÍA, AMEFAR

PHARMACOLOGY 2015, BPS

2º SIMPOSIUM DE ACTUALIDADES EN PSIQUIATRÍA: LA PSICOSIS AYER Y HOY

XX JORNADAS DE RESIDENTES DEL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ

3º SIMPOSIUM DE ACTUALIDADES EN PSIQUIATRÍA: RETOS DE LA SALUD MENTAL EN EL SIGLO XXI

AFILIACIONES

MIEMBRO DE LA BRITISH PHARMACOLOGICAL ASSOCIATION (BPS)

Noviembre 2015 – Actualmente

2/Septiembre/2018