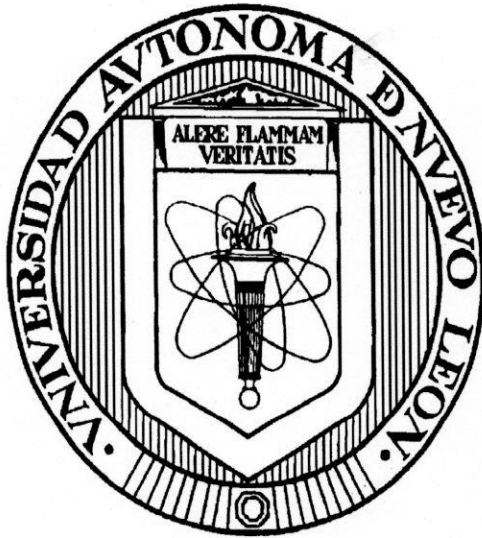


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



Trayectoria Clínica de Sujetos Mexicanos con Trastorno Bipolar

PRESENTA

Carola Sada Fernández

PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN PSICOTERAPIA CLÍNICA Y
HOSPITALARIA CON ORIENTACIÓN EN ADULTOS

JUNIO, 2024

El presente trabajo titulado "Trayectoria Clínica de Sujetos Mexicanos con Trastorno Bipolar, presentado por Carola Sada Fernández, ha sido aprobado por el comité de trabajo terminal.



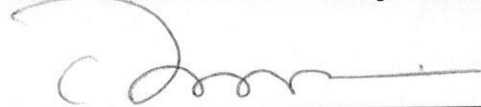
Dr. Alfredo Bernardo Cuéllar Barboza
Director de Trabajo Terminal



Dr. Manuel Gardea Resendez
Co-director de Trabajo Terminal



Mtra. Daniela Haydee Romero Guerra
Miembro de la Comisión de Trabajo Terminal



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

Monterrey, Nuevo León, México

Julio 2, 2024

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi papá y a mi familia, a quienes les debo absolutamente todo. A el Dr. Alfredo Cuellar, por demostrarme día tras día tanto cariño y apoyo incondicional, al igual que por su confianza. A el Dr. Stefan Fernández, por siempre haber estado ahí para guiarme y dejarme aprender de él. A la Lic. Martha Cantú, por nunca soltarme de la mano. A mis compañeros y colegas de trabajo, por tantas risas compartidas y por haber tenido el privilegio de tenerlos conmigo durante todo este proceso.

Agradecimientos

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a todas las personas que hicieron posible la culminación de este trabajo de investigación, principalmente al Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" y a la Universidad Autónoma de Nuevo León por darme la oportunidad de ingresar a este programa y permitirme participar en este estudio.

En primer lugar, agradezco de todo corazón a mi papá y a mi familia. Su amor incondicional, apoyo constante y sacrificios han sido la base fundamental que me ha permitido llegar hasta aquí. Cada gota de sudor derramada para permitirme tomar estas oportunidades no pasa desapercibida ningún día. Sin tener yo razón para merecer tanto, ustedes me lo han dado todo. Sin ustedes, nada de esto habría sido posible. Gracias por escogerme para formar parte de esta familia.

A Alfredo, te agradezco con todo mi corazón el apoyo incondicional y cariño que me ha brindado estos años. El haberme permitido ganarme tu confianza es algo que no te voy a poder terminar de agradecer nunca. Gracias por siempre estar ahí para mí, por escucharme, por tu sabiduría que tan generosamente quisiste compartir conmigo, y por estar siempre a mi lado en cada paso del camino. Es todo un honor haber podido coincidir contigo. Al igual, gracias infinitas por permitirme participar en este proyecto.

A Stefan, te debo un agradecimiento especial por tu paciencia, tus enseñanzas y por haberme brindado la oportunidad de poder aprender y crecer contigo a mi lado. Tu sabiduría y consejos han sido invaluable para mí. Al igual, gracias por permitirme verte haciendo lo que más te gusta. Quedas con mi más alto respeto en todos los aspectos posibles. Te quiero.

A la Lic. Martha, quien ha sido más que una tutora, una guía y un apoyo constante a lo largo de este proceso. Gracias por tantas enseñanzas, risas, y más que nada, por siempre confiar en mí y por alentarme a alcanzar mis metas académicas y profesionales. Le agradezco infinitamente su paciencia. El poder haberla visto trabajar fue toda una enseñanza en sí. Tiene mi más profundo respeto, admiración y cariño. Espero llegar a ser, aunque sea $\frac{1}{3}$ de la persona que es usted. La voy a llevar conmigo siempre.

A mis compañeros y colegas de trabajo, quienes fueron los causantes de que sonriera a diario y disfrutara toda esta trayectoria. Sus ánimos y apoyo fueron fundamentales para mantenerme motivada y enfrentar los desafíos con entusiasmo. Fue un total privilegio haber podido coincidir con ustedes en esta vida. Si algo agradezco del programa, fue haberlos conocido.

Finalmente, a Andoni, quien ha sido una presencia esencial en mi vida. Tu sabiduría y amistad han sido un regalo invaluable que ha enriquecido mi experiencia académica y personal. Te agradezco absolutamente todo, y te deseo siempre lo mejor. Estoy segura que vas a llegar lejísimos. Nunca pierdas ese corazón tan grande que tienes.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento por formar parte de esta maestría y por contribuir de manera significativa a la realización de esta tesis. Sus contribuciones y presencias han dejado una marca permanente en mi vida, en mi trabajo, y mi corazón.

Los quiero,
Carola

Resumen

Introducción: Estudios sobre la trayectoria del trastorno bipolar permiten el entendimiento del impacto de la severidad de la enfermedad sobre otras variables comórbidas, así como el estado funcional del paciente. Existen escasos estudios en población mexicana y Latinoamericana que consideren la posible variabilidad clínica de esta población. El objetivo de este estudio es evaluar la trayectoria de la población mexicana mediante un modelo de estadiaje de trastorno bipolar y determinar las diferencias en variables médicas, familiares y clínicas.

Material y métodos: Los datos se adquirieron de una cohorte retrospectiva de un estudio de trastorno bipolar del Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario "Dr. José E. González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Se incluyó a los sujetos mediante consentimiento informado por escrito. Los procedimientos realizados fueron: confirmar el diagnóstico mediante entrevista clínica estructurada, recabar información de evolución clínica de los sujetos con el modelo de Berk et. al. (2007) para definir gravedad y observar variables clínicas de acuerdo al estadiaje. Para el análisis, se obtuvieron estadísticos descriptivos tradicionales para las variables cuantitativas y frecuencias para las variables cualitativas. Los valores de estudio fueron contrastados según la etapa de la enfermedad, mediante pruebas de hipótesis para medias y proporciones, según el tipo de variable a una confiabilidad del 95%; la obtención de asociación se realizó mediante Chi2 a la misma confiabilidad.

Resultados: Se incluyeron 223 sujetos, 71.3% mujeres. La tercera categoría de gravedad fue la más predominante (3c3, 32.6%). Observamos en clasificaciones de menor gravedad (3c1) mayor presencia de trastorno bipolar tipo 1, edad de inicio de la enfermedad en la adultez y polaridad depresiva. Por el contrario, en los estadiajes más avanzados de la enfermedad encontramos más intentos de

suicidio, comorbilidad psiquiátrica, antecedente de abuso y mayor consumo de sustancias.

Conclusión: Diferente a lo reportado en la literatura, observamos un menor estadiaje en trastorno bipolar tipo 1. La edad de inicio y factores ambientales como abuso de sustancias pudieran estar asociadas a una peor severidad en nuestra población. Es necesario seguir investigando sobre la posibilidad de un modelo con mayor adaptabilidad global en pacientes con trastorno bipolar.

Abstract

Introduction: Studies on the trajectory of bipolar disorder help to understand the impact of the severity of the illness on other comorbid variables, as well as on the patient's functional status. There are few studies in the Mexican and Latin American populations that consider the potential clinical variability in this population. The objective of this study is to evaluate the trajectory of the Mexican population using a staging model for bipolar disorder and to determine differences in medical, familial, and clinical variables.

Materials and Methods: Data were obtained from a retrospective cohort of a bipolar disorder study conducted by the Department of Psychiatry at the "Dr. José E. González" University Hospital of the Autonomous University of Nuevo León. Subjects were included through written informed consent. Procedures included confirming the diagnosis through a structured clinical interview, collecting sociodemographic and clinical information of the subjects using Berk et al.'s (2007) staging model to define severity and observe clinical variables according to staging. For the analysis, traditional descriptive statistics were obtained for quantitative variables and frequencies for qualitative variables. The study values were compared according to the stage of the illness using hypothesis tests for means and proportions, depending on the type of variable, with a 95% confidence level; association was evaluated using Chi2 with the same confidence level.

Results: A total of 223 subjects were included, 71.7% of whom were women. The third severity category was the most predominant (3c3, 32.6%). In the lower severity classification (3c1), we observed a higher presence of bipolar disorder type 1, onset of the illness in adulthood, and depressive polarity. Conversely, in more advanced stages of the illness, we found more suicide attempts, psychiatric comorbidities, a history of abuse, and higher substance use.

Conclusion: Unlike what is reported in the literature, we observed lower staging in bipolar disorder type 1. The age of onset and environmental factors such as substance abuse may be associated with greater severity in our population. It is necessary to continue investigating the possibility of a more globally adaptable model in patients with bipolar disorder.

Índice

I. Introducción	10
I.I Antecedentes	10
I.II Planteamiento del problema	14
I.III Justificación	14
I.IV	Objetivos
15II.	Marco
15III.	Teórico
	Método
	15
III.I Participantes	15
III.II Procedimiento de Salud	Error! Bookmark not defined.
III.III Estadística	21
III.IV Ética	21
IV. Resultados	23
V. Discusión y Conclusiones	32
VI. Referencias	39

I. Introducción

El trastorno bipolar es un padecimiento crónico de gran impacto negativo en la salud mental, física y en el estado funcional del paciente. La trayectoria o progresión de la enfermedad engloban el estudio de este alto impacto médico y funcional. Sabemos que dicho impacto depende de la enfermedad en sí, pero también de factores ambientales que son distintos a cada sociedad. Sin embargo, existen escasos estudios en población mexicana y Latinoamericana sobre la trayectoria clínica y funcional de los pacientes con trastorno bipolar. Esto conlleva a aplicar conocimiento y estrategias terapéuticas en México, que son basadas en poblaciones anglosajonas.

I.I Antecedentes

El trastorno bipolar es un padecimiento muy prevalente, estimando una afectación del 2% de la población mundial, su prevalencia en México llega desde 1-3% y generalmente tiene su inicio en edades de 25-34 años, siendo de los padecimientos con mayor contribución a discapacidad en el mundo ya que puede afectar la funcionalidad de los sujetos, aunado a altos índices de comorbilidad médica (Grande I. et. al, 2016).

El TB se caracteriza por cambios recurrentes en el estado de ánimo con episodios depresivos, de manía y/o hipomanía, alternando con episodios de eutimia (Grande I. et. al, 2016). De acuerdo al DSM V el trastorno bipolar se divide en tipo 1 y 2. Para el diagnóstico de TB tipo 1 se requiere al menos de un episodio de manía, con o sin presencia de una depresión previa, y al menos un episodio depresivo previo a la aparición de una hipomanía para el caso del TB tipo 2 (DSM-V, 2014). Su curso y resultados longitudinales son heterogéneos y su pronóstico puede ser fatal, debido a esto la estadificación en el trastorno bipolar ha ganado interés en los últimos años, sin embargo, no se ha llegado a un consenso específico (GBD, 2019).

Estudios de investigación del curso del TB indican que las etapas tempranas del diagnóstico tienden a tener una respuesta más favorable al tratamiento (Berk M. et. al., 2011), y al contrario los pacientes en etapas tardías presentan múltiples episodios previo al diagnóstico y tratamiento, tienen mayor discapacidad, deterioro, síntomas más crónicos y graves y una peor calidad de vida (Magalhães, P. V. et. al., 2012). También se han investigado predictores de gravedad y de respuesta al tratamiento del TB, entre los que destacan la historia familiar, antecedentes de abuso en la infancia, mayor duración de la enfermedad, las comorbilidades psiquiátricas, la resistencia al tratamiento y el funcionamiento cognitivo (Van der Markt A. et. al., 2022). Por esto es importante poder tener un método para estadificación ya que como mencionamos anteriormente, al clasificar se podría tener un impacto en el pronóstico y el tratamiento de los pacientes.

Para entender un poco a que se refiere, iniciaremos describiendo la estadificación de la enfermedad, este es un sistema de clasificación que utiliza hallazgos de diagnóstico para generar grupos de pacientes que requieren un tratamiento similar y tienen resultados esperados similares (Marchionatti L.E., et. al., 2022; Gonnella J. S., et. al., 1984). Las enfermedades se dividen generalmente en categorías de niveles crecientes de gravedad que van desde el estadio 1, correspondiente a condiciones sin complicaciones o problemas de mínima gravedad; etapa 2, problemas limitados con complicaciones locales, riesgo significativamente mayor de complicaciones sobre la etapa 1; estadio 3, afectación en múltiples sitios, afectación sistémica generalizada, mal pronóstico; etapa 4, probabilidad de muerte o deterioro residual (Gonnella J. S., 1984; Markson, L. E. et. al., 1991).

Se han definido subdivisiones de estos estadios para permitir una clasificación más precisa. El desafío es incluir suficientes detalles para permitir una descripción rica de cada enfermedad.

La mayoría de las enfermedades comienzan en el estadio 1 y continúan hasta la etapa 4, hay varias excepciones a esta regla, y otras comienzan en la etapa 2 o 3 ya que a menudo son complicaciones de otras enfermedades. La etapa 0 también ha sido incluida en la clasificación de enfermedades para pacientes con antecedentes de factor de riesgo predisponente para la enfermedad, pero para quienes actualmente no hay patología (Gonnella, J. S. 2010).

El desarrollo de escalas que miden la gravedad de las enfermedades es un gran desafío para la profesión médica. La gravedad se define aquí como la probabilidad de muerte o deterioro residual como resultado de una enfermedad, sin considerar el tratamiento (Gonnella, J. S., 1984). Sin embargo, las utilidades de tener un buen sistema de estadiaje puede servir como la base para la agrupación de pacientes clínicamente homogéneos inicialmente para medir la gravedad de la enfermedad, para la evaluación de la calidad de la atención, análisis de resultados clínicos, revisión de la utilización de recursos, evaluación de la eficiencia de tratamiento alternativos (Marchionatti L.E., et. al., 2022; Gonnella J. S., et. al.1984), predecir el tiempo de hospitalización, dotación de personal profesional, planificación de las instalaciones en instituciones de atención, predecir el pronóstico, para la elección de la modalidad terapéutica y hacer programas de atención para mejorar la calidad de vida del paciente (Markson, L. E. et. al., 1991).

En el trastorno bipolar, los modelos de estadiaje propuestos han investigado diferentes variables entre las cuales se encuentran los antecedentes de riesgo biológico de vulnerabilidad (familiares con diagnóstico de BD), síntomas prodrómicos, manifestaciones sintomáticas, recurrencia de episodios, cronicidad y deterioro funcional (Kapczinski et al., 2014; Kupka et al., 2021). En la tabla 1 se describen los diferentes modelos de estadiaje hasta el momento, a nuestro conocimiento.

Estos modelos se han investigado principalmente en poblaciones anglosajonas, existiendo escasos estudios en población mexicana y latinoamericana sobre la trayectoria clínica de los sujetos con trastorno bipolar, esto conlleva a aplicar conocimientos y estrategias terapéuticas en México, basados en poblaciones anglosajonas.

Tabla 1. Modelos de estadiaje en el trastorno bipolar				
Berk et al. (2007)	Kapczinski et al. (2009)	Post. et al. (2010)	Cosi & Fava (2012)	Duffy et al. (2014)
<p>0 = Riesgo incrementado de trastorno de ánimo, sin síntomas específicos.</p> <p>1a = Síntomas leves o no específicos de trastornos del estado de ánimo</p> <p>1b = Características prodrómicas, riesgo aumentado.</p> <p>2 = Primer episodio del estado de ánimo.</p> <p>3a = recurrencia de síntomas subumbrales afectivos.</p> <p>3b = Primer recaída</p> <p>3c = Múltiples recaídas</p> <p>4= Enfermedad persistente sin remisión.</p>	<p>Latente = En riesgo de desarrollar TB, antecedentes familiares, síntomas de estado de ánimo o ansiedad sin criterios para umbral de TB</p> <p>Períodos bien definidos de eutimia sin síntomas psiquiátricos evidentes</p> <p>1 = Síntomas en períodos inter-episódicos relacionados con comorbilidades</p> <p>2 = Deterioro marcado</p> <p>3 = Deterioro marcado en la cognición y síntomas psiquiátricos</p> <p>4 = Incapaz de vivir de forma autónoma, deterioro cognitivo y funcional</p>	<p>0 = Vulnerabilidad</p> <p>1 = Pre-sintomático</p> <p>2 = Pródromo</p> <p>3 = Síndrome</p> <p>4 = Recurrencia</p> <p>5 = Progresión</p> <p>6 = Resistencia al tratamiento</p>	<p>1a = síntomas leves o inespecíficos de trastornos del estado de ánimo / fase prodrómica</p> <p>1b = ciclotimia</p> <p>2 = Manifestaciones agudas de trastorno depresivo mayor y manía/hipomanía</p> <p>3 = Síntomas de fase residual con deterioro marcado en la cognición y el funcionamiento a pesar del tratamiento estabilizador del estado de ánimo</p> <p>4 = Episodios agudos a pesar del tratamiento estabilizador del estado de ánimo</p>	<p><u>Bipolar episódico clásico</u></p> <p>0 = Riesgo familiar para bipolaridad clásica y trastornos del estado de ánimo recurrentes</p> <p>1 = Riesgo familiar + Trastornos de ansiedad episódicos y del sueño</p> <p>2 = Antecedentes familiares + Un solo episodio depresivo, depresión NE, distimia, ciclotimia, trastornos de adaptación</p> <p>3 = Depresión mayor melancólica recurrente (con o sin características psicóticas)</p> <p>4a = Hipomanía episódica, manía o bipolar NE (con o sin características psicóticas)</p> <p>4b = Efectos de la carga de la enfermedad (adicción, comorbilidad médica)</p> <p><u>Espectro bipolar</u></p> <p>0 = Riesgo familiar para trastornos crónicos del espectro psicótico o trastorno bipolar atípico</p> <p>1 = Trastornos de ansiedad y del sueño crónicos fluctuantes, trastornos del neurodesarrollo</p> <p>2 = Síntomas negativos incluyen: apatía, anhedonia, afecto aplanado, alogia</p> <p>3 = Disfunción cognitiva, síntomas psicóticos atenuados, deterioro en el funcionamiento (académico, social), rasgos del clúster A</p> <p>4a = Episodios maníacos mixtos o maníacos psicóticos cíclicos (típicamente no remiten completamente)</p>

			4b = Trastornos del espectro psicótico con mala remisión, incluyendo esquizoafectivo, esquizofrenia, y psicosis.
--	--	--	--

I.II Planteamiento del problema

El trastorno bipolar es una enfermedad de gran impacto a nivel mundial, generando cambios en el estado de ánimo que pueden interferir con la funcionalidad de los pacientes que la padecen, actualmente se están investigando marcadores o factores que pudieran estar asociados con la progresión de la enfermedad, sin embargo, es algo que no se ha investigado en población latinoamericana. Estudios de investigación se han llevado a cabo en países desarrollados, sin embargo, en poblaciones desfavorecidas, los factores asociados con la progresión de la enfermedad pueden ser diferentes por las condiciones de vida de países menos desarrollados. Conocer los factores que pudieran estar asociados y su impacto con la progresión de la enfermedad, nos pueden dar las pautas para generar estrategias de intervención enfocadas en la prevención de progresión a un mayor estadiaje, para disminuir consecuentemente la disfuncionalidad que esta pudiera provocar en la población mexicana. La interrogante que queremos resolver sería: ¿Qué impacto tienen las variables clínicas en el estadiaje del trastorno bipolar?

I.III Justificación

El trastorno bipolar es una de las enfermedades mentales que causa mayor impacto a nivel mundial y en la población mexicana, sin embargo, desconocemos su trayectoria clínica. Además, factores socioeconómicos, de salud y de acceso a servicios, son muy distintos a los de otros países. Por ejemplo, factores de unión familiar, violencia en la infancia o mala dieta y sedentarismo serían muy distintos entre países. Por lo tanto, es necesario conocer la trayectoria del trastorno bipolar, y el impacto de estos factores

ambientales, para poder establecer estrategias asistenciales aplicables a nuestra población.

I.IV Objetivos

El objetivo de este estudio es evaluar la asociación de variables clínicas, estilo de vida, comorbilidad médica y psiquiátrica con el estadiaje de los pacientes mexicanos con trastorno bipolar.

II. Marco Teórico

Estadiaje es el proceso de clasificar la extensión y severidad de una enfermedad en el momento del diagnóstico. Es fundamental para establecer el pronóstico, planificar el tratamiento y evaluar la respuesta al tratamiento. El estadiaje se utiliza comúnmente en áreas médicas como en oncología para describir la extensión del cáncer, pero también se aplica en otras áreas de la medicina.

En psiquiatría, el estadiaje se refiere a la categorización de la progresión de los trastornos mentales. Ayuda a los profesionales de la salud mental a identificar la etapa en la que se encuentra un paciente en su enfermedad mental, lo que puede influir en la elección del tratamiento y en el pronóstico.

El trastorno bipolar se puede estadificar para evaluar su progresión y severidad. El estadiaje del trastorno bipolar permite a los profesionales de la salud mental adaptar las estrategias de tratamiento y manejo, mejorando así los resultados para los pacientes.

Los trastornos bipolares son condiciones crónicas que afectan a más del 1% de la población mundial. Estos trastornos son grandes contribuyentes a la discapacidad entre los jóvenes, a menudo resultando en deterioros cognitivos y

funcionales y en tasas elevadas de mortalidad, especialmente debido al suicidio y enfermedades cardiovasculares (Vieta, et al., 2018).

En el DSM-5, los trastornos bipolares se subclasifican como trastorno bipolar I (TB1), trastorno bipolar II (TB2), ciclotimia y categorías residuales de formas atípicas que no encajan en los subtipos mencionados anteriormente. Esta subclasificación depende de la gravedad y duración de los episodios maníacos (TB1) o hipomaníacos (TB2) y depresivos. A menudo, los episodios agudos de alteraciones del estado de ánimo pueden incluir síntomas de ambos polos (es decir, síntomas mixtos) (Vieta, et al., 2018).

Trastorno bipolar 1: Se cumplen los criterios para al menos un episodio maníaco, que puede haber sido precedido o seguido por un episodio hipomaníaco o un trastorno depresivo mayor; no es necesario que un episodio depresivo o psicosis esté presente para el diagnóstico.

Trastorno bipolar 2: Se cumplen los criterios para al menos un episodio hipomaníaco actual o pasado y un episodio depresivo mayor; no hay episodios maníacos.

Trastorno ciclotímico: Síntomas hipomaníacos que no cumplen los criterios para episodios hipomaníacos y síntomas depresivos que no cumplen los criterios para episodios depresivos mayores en numerosos períodos (al menos la mitad del tiempo) durante al menos 2 años (1 año en aquellos ≤ 18 años); nunca se han cumplido los criterios para episodios depresivos mayores, maníacos o hipomaníacos.

Otros trastornos bipolares especificados: Fenómenos similares al trastorno bipolar que no satisfacen los criterios para el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II o la ciclotimia (es decir, episodios hipomaníacos de corta duración y episodios depresivos mayores, episodios hipomaníacos con síntomas

insuficientes y episodios depresivos mayores, un episodio hipomaniaco sin un episodio depresivo mayor previo y ciclotimia de corta duración).

Trastorno bipolar y relacionado no especificado: Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en áreas importantes del funcionamiento social, ocupacional u otras, pero no cumplen los criterios completos para ninguno de los trastornos en la clase diagnóstica de trastornos bipolares y relacionados (McIntyre, et al., 2020).

La prevalencia a lo largo de la vida de las comorbilidades psiquiátricas y médicas en adultos con trastornos bipolares se estima en alrededor del 90%. Además, aproximadamente el 50% de los individuos con trastornos bipolares experimentan polimorbilidad, lo que significa que tienen tres o más condiciones comórbidas. Las comorbilidades en los trastornos bipolares están vinculadas a una edad de inicio más temprana, una presentación clínica más compleja, tasas aumentadas de suicidabilidad y una respuesta y pronóstico de tratamiento menos favorables en comparación con los trastornos bipolares sin comorbilidades. Notablemente, los adultos con trastornos bipolares que han tenido múltiples episodios afectivos tienden a tener tasas más altas de comorbilidades en comparación con aquellos que experimentan su primer episodio de manía. Este hallazgo subraya el potencial para la prevención primaria y secundaria. Por ejemplo, los individuos recién diagnosticados con trastornos bipolares deben recibir educación y consejería sobre los riesgos de los trastornos por uso de alcohol y sustancias, independientemente de su estado actual de uso de sustancias. La alta prevalencia de comorbilidades en individuos con múltiples episodios de trastornos bipolares probablemente se deba, en parte, a factores relacionados con la edad, como las enfermedades cardiovasculares, pero también puede estar influenciada por cambios neurofisiológicos asociados con cada episodio, como alteraciones en el volumen cerebral (McIntyre, et al., 2020).

Los trastornos de ansiedad son las comorbilidades psiquiátricas más frecuentemente observadas en individuos con trastornos bipolares, con alrededor del 70-90% cumpliendo los criterios para el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social o el trastorno de pánico. Además, aproximadamente el 30-50% de los adultos con trastornos bipolares tienen un trastorno por uso de sustancias o un trastorno por uso de alcohol, y el 25-45% cumple los criterios para el TDAH. Los trastornos de la personalidad (20-40%) y el trastorno por atracción (10-20%) también son comunes entre aquellos con trastornos bipolares. Dada la alta prevalencia y los riesgos asociados con las comorbilidades psiquiátricas en individuos con trastornos bipolares, es crucial detectar condiciones psiquiátricas concurrentes en esta población (McIntyre, et al., 2020).

III. Método

III.I Participantes y Procedimiento

Los datos se adquirieron de la cohorte retrospectiva de la población mexicana reclutada en el Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), para el estudio aprobado en marzo 2016 con clave de aprobación PS14-006 por el comité de ética de investigación de la facultad de medicina, del biobanco farmacogenético de trastorno bipolar de la Clínica Mayo. Los sujetos fueron reclutados en el periodo del año 2016 a 2023, de la consulta externa del hospital, sujetos referidos de manera privada y sujetos en internamiento. Se consideraron sujetos con diagnóstico previo de trastorno bipolar, mismo que fue confirmado mediante la entrevista clínica estructurada del DSM-IV (SCID-I). Para los criterios de inclusión y de exclusión se consideró a sujetos de entre 18 a 85 años, con diagnóstico previo de trastorno bipolar con al menos un episodio de manía o hipomanía, con capacidad para leer, escribir, comprender y extender su

consentimiento informado por escrito. No se incluyeron a sujetos que se encontraban en un período de descompensación, con un episodio psicótico activo o riesgo de auto o heteroagresión al momento de la entrevista.

Durante la conducción del estudio se tomaron datos sociodemográficos, medidas antropométricas, datos clínicos, antecedentes familiares e historia de tratamientos farmacológicos. Los datos clínicos fueron recabados mediante diversos recursos de autorreporte. Se llevó a cabo la entrevista clínica estructurada SCID-I en cada participante para confirmar el diagnóstico y tipo de TB, determinar la edad de inicio, el número de episodios y la presencia o ausencia de síntomas psicóticos durante los episodios. Así mismo, basados en el manual de psicoeducación para trastorno bipolar de Colom y Vieta, 2006 se diseñó un life chart para recabar información específica, por autorreporte, de manera retrospectiva, desde el inicio de la enfermedad hasta el momento de la entrevista; en donde documentamos episodios previos, duración, severidad del episodio, internamientos, tratamientos previos, así como factores desencadenantes y agravantes de los episodios. Mediante el biobank clinical questionnaire (Bib-CQ) se registró información de comorbilidades psiquiátricas y médicas diagnosticadas previamente por DSM IV y médico general, respectivamente; así como antecedentes relevantes como intentos de suicidio con o sin necesidad de intervención médica. Además, se recabó el historial de tratamientos farmacológicos, psicotrópicos, previos y actuales. Hábitos de vida, trastornos de la conducta alimentaria y antecedentes psiquiátricos (trastorno bipolar, trastorno depresivo, esquizofrenia, autismo, trastorno de la atención, alcoholismo y suicidio) en familiares de primer grado fueron recabados a través del bipolar biobank participant questionnaire (BiB-PQ). Finalmente, se aplicaron escalas de medición sintomática actual. Mediante la Montgomery-Asberg scale (MADRS) se valoraron los síntomas depresivos, Young Mania Rating Scale (YMRS) para síntomas maníacos, The Clinical Global Impressions (CGI-BP) para ponderar la severidad del episodio actual y Adverse childhood experiences (ACEs) para evaluar antecedentes de abuso en los primeros 18 años de vida,

con 5 items enfocados a antecedentes de abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligencia física y negligencia emocional.

Para definir y categorizar la severidad se asignaron los datos al modelo de estadiaje de Berk. et. al. (2007) como se muestra en la tabla 1. En el caso de las variables clínicas seleccionamos 14 variables de nuestro estudio para su posterior análisis (van der Markt A, et. al., 2022).

VARIABLES ESTUDIADAS

- Datos sociodemográficos que incluyen edad, estado civil y escolaridad.
- Variables clínicas:
 - Tipo de trastorno bipolar: Se determinó el trastorno bipolar mediante el SCID-I por la presencia de episodios que cumplieran con criterios diagnósticos para manía, se consideraron como TB1 o TB2 en pacientes con episodios depresivos e hipomaniacos.
 - Edad de inicio: Se consideró como edad de inicio de la enfermedad a la edad del primer episodio del estado de ánimo presente en la vida del sujeto, que cumpliera criterios para poder clasificarlo en el DSM IV, documentado en el SCID-I.
 - Ciclación rápida: Fue tomada como variable dicotómica con la ausencia o presencia de antecedente de ciclación rápida descrita como 4 o más episodios del estado de ánimo durante un periodo de 12 meses la cual fue documentada en la life chart de cada participante.
 - Hospitalizaciones previas: Esta variable la consideramos como dicotómica de positivo o negativo, así como también una variable cuantitativa indicando el número de hospitalizaciones previas a la entrevista, en el área de psiquiatría y se recabó mediante una pregunta directa durante la evaluación.
 - Predominancia de episodios: La predominancia de episodios fue tomada a partir del número de episodios depresivos o maniacos/hipomaniacos, la presencia de mayor número de

episodios de determinada polaridad se consideró como predominante, sin tomar en cuenta los días de duración de cada episodio. El número de episodios totales fue recabado mediante el SCID-I.

- Síntomas psicóticos: Tomamos en cuenta el antecedente de síntomas psicóticos durante los episodios, dividiendo en síntomas psicóticos en depresiones, en manías o en ambos.
- Suicidabilidad: se tomó en cuenta el número de intentos de suicidio previos a la entrevista, mismo que fue documentado en el Bib-PQ.
- Comorbilidades psiquiátricas: se documentó la presencia de algún otro diagnóstico psiquiátrico comorbilidad al momento de la entrevista ya sea como antecedente diagnosticado por su psiquiatra particular o un diagnóstico evidente al momento de la entrevista en el cuestionario Bib-CQ.
- consumo de sustancias: estas fueron recabadas mediante el Bib-CQ como antecedente de consumo, además en el Bib-PQ como autoreporte de consumo actual de alcohol, tabaco y cafeína.
- Comorbilidades médicas: Se tomaron en cuenta patologías existentes diagnosticadas previas al momento de la entrevista, que estuvieran activas o inactivas, que fueron documentados en el Bib-CQ.
- Historia de trauma: Se evaluó utilizando la escala de ACEs, como variable categórica, dependiendo el dominio que resultara positivo (abuso físico, abuso sexual o abuso psicológico, negligencia emocional o negligencia física). También como una variable numérica, tomando en cuenta el número total de antecedentes de experiencias en la infancia que va del 0-10.
- Tratamientos farmacológicos: se tomó mediante el Bib-CQ y escala de Alda para valorar la respuesta al tratamiento. Se consideró polifarmacia a los pacientes que estuvieran tomando más de un medicamento psicotrópico al momento de la entrevista y como

monoterapia a los que estuvieran con un solo fármaco, los pacientes que no estaban bajo tratamiento farmacológico durante la entrevista fueron excluidos al momento del análisis estadístico de esta variable.

- Antecedentes psiquiátricos familiares: Se tomaron en cuenta antecedentes de trastorno bipolar, trastorno depresivo, esquizofrenia, autismo, trastorno de la atención, alcoholismo y suicidio consumado en familiares de primer grado lo cuales fueron autoreportados por los pacientes mediante el Bib-PQ.

III.II Procedimiento de Solicitud

En este estudio, aplicamos el modelo de estadificación propuesto por Berk et al. (tabla 1) en consideración de su aplicabilidad y utilidad para determinar el curso de la enfermedad a largo plazo en pacientes con trastorno bipolar. Recopilamos información de la cohorte retrospectiva con patrones de recurrencia, cambios y respuesta a tratamiento. Evaluamos por autoreporte y retrospectivamente la enfermedad a largo plazo de los pacientes, desde el inicio de la enfermedad hasta el momento de la entrevista, considerando todos aquellos episodios que tuvieron presencia a lo largo de la vida, y aplicamos el modelo de estadificación basado en los patrones de recurrencia de la enfermedad. Este modelo se incluyó en el consenso de nomenclatura para el estadiaje del trastorno bipolar en la international society for bipolar disorders (ISBD) y para poder homogeneizar los términos en investigación, tomamos en cuenta la nomenclatura propuesta por ellos (Kupka, R. et. al., 2021).

El modelo está conformado por 4 etapas y estas a su vez tienen subdivisiones. La etapa 0 incluye sujetos con riesgo incrementado de padecer trastorno bipolar sin tener presente la enfermedad. La etapa 1 está conformada por 2 subcategorías, 1a que son pacientes que tienen síntomas inespecíficos, pero no han desarrollado cuadros que cumplan con criterios diagnósticos de

trastorno bipolar y 1b que son pacientes con ultra-high-risk o síntomas prodrómicos de la enfermedad. La etapa 2 está conformada por pacientes que tuvieron un primer episodio de la enfermedad con criterios específicos. La etapa 3 se caracteriza ser una enfermedad recurrente, este a su vez se subdivide en 3a, que está conformada por sujetos con enfermedad recurrente con síntomas subumbrales de la enfermedad, 3b por un relapso de la enfermedad con un episodio específico de trastorno bipolar, 3c se caracteriza por tener múltiples recurrencias, a su vez este se subdivide en 3c1, que está conformado por pacientes que han tenido menos de 5 episodios en la evolución de su enfermedad, 3c2, sujetos que han tenido de 6-10 episodios a lo largo de la vida y 3c3 quienes han tenido más de 10 episodios. Por último, la etapa 4 está conformada por pacientes con una enfermedad sin remisión interepisódica de al menos un año.

En nuestra cohorte solo incluimos paciente con diagnóstico confirmado de trastorno bipolar, por lo tanto, la clasificación según el estadiaje comenzó en la etapa 2, y debido a que dentro de la etapa 2 contábamos con pocos sujetos dentro de la categoría y con el objetivo de realizar un análisis estadístico adecuado, decidimos incluir solo las etapas 3 y 4 de estadiaje con sus subdivisiones.

III.III Estadística

Para el análisis estadístico se recabo la información en una base de datos realizada en excel posteriormente trasladada al programa SPSS IBM versión 21.0 para su análisis estadístico. De las variables evaluadas se obtuvieron estadísticos descriptivos tradicionales (medidas de tendencia central, dispersión y posición) para las variables de tipo cuantitativo, así como frecuencias y porcentajes observadas para las variables cualitativas.

Se dividió la muestra según el modelo de estadiaje de Berk, obteniendo 4 grupos. Realizamos pruebas de chi cuadrada para valorar asociaciones entre el estadiaje y las variables de tipo cualitativas. Posteriormente realizamos pruebas de hipótesis utilizando ANOVA para comparar entre los grupos y las variables cuantitativas. Realizamos correlaciones de Spearman o Pearson, según la distribución de las variables cuantitativas estudiadas. Se realizaron análisis de regresión lineal en variables en las cuales obtuvimos una correlación significativa. Todas las pruebas fueron realizadas con una confiabilidad del 95%, con un valor de $p < 0.05$, para definir una diferencia significativa.

III.IV Ética

El estudio de investigación fue sometido al comité de ética de investigación y a la subdirección de estudios de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, que fue aprobado por el mismo.

Cada participante se somete a un consentimiento informado por escrito, el cual se entrega al paciente y se da oportunidad de resolver dudas en caso de que tengan alguna. Posteriormente se le brinda una evaluación de comprensión de la información del contenido del consentimiento informado para después firmar el documento de manera voluntaria en presencia de dos testigos e iniciar con los procedimientos. Además, el comité de ética de investigación se encarga de realizar auditorías mientras el estudio está vigente para cerciorarse de la seguridad de los sujetos de investigación

IV. Resultados

Resultados de la muestra total

Nuestra muestra estuvo conformada por 223 sujetos con diagnóstico de trastorno bipolar, el 71.7% (n=160) fueron mujeres. La edad media fue de 32.65 (DS=12.56), el estado civil fue mayormente solteros (n=134, 60.4%), seguido por casados (n=44, 19.8%), con nivel de escolaridad de licenciatura (n=109, 48.9%). El 68.5% (n=152) de la población presentaba sobrepeso u obesidad al momento de la entrevista.

En variables clínicas, 110 (49.3%) sujetos cumplieron criterios para un diagnóstico de trastorno bipolar tipo 1 y el resto, tipo 2. En promedio nuestra población inició con el padecimiento en etapas tempranas de la vida ($x=17.71$, DS=7.86), presentando depresiones con inicio mayormente en la adolescencia ($x=17.93$, DS=8.15), mientras que las manías e hipomanías se mostraron con predominio en la juventud, ($x=25.94$, DS=10.20; $x=23.70$, DS=9.45, respectivamente). Se observó homogeneidad en la presencia o ausencia de ciclación rápida (49.5%; n=111, 50.5%, respectivamente) y hospitalizaciones (n=109, n=101, 48.8%; n=106, 51.2%, respectivamente). Así como una mayor predominancia de episodios depresivos comparados con los maníacos (n=117, 53.7%; n=93, 42.7%, respectivamente), y mayor presencia de síntomas psicóticos durante episodios maníacos en contraste con episodios depresivos (n=85, 39.3%; n=22, 10.2%, respectivamente). El 39% (n=87) de la población expuso haber llevado a cabo al menos 1 intento de suicidio durante la historia de enfermedad.

En cuanto a las comorbilidades psiquiátricas al momento de la entrevista, el 78.9% (n=176) de nuestra población contaba con la presencia de otro diagnóstico por DSM IV, siendo el trastorno por ansiedad generalizada el más frecuente en el 41.2% (n=92), seguido por Trastorno de Personalidad (n=62, 28.3%), Trastorno por Atracones (n=62, 27.9%), y Trastorno de Estrés

Postrauumático (n=40, 17.9%). El abuso de sustancias fue predominantemente por alcohol (n=58, 26.1%).

Además, el 44.4% (n=99) de nuestra población contaba también con algún diagnóstico de enfermedad médica previo al reclutamiento, siendo más llamativa la presencia en el 13% (n=29) de la población la enfermedad tiroidea, seguida por migrañas (n= 21, 10.8%), hipertensión (n=13, 5.8%), síndrome de ovario poliquístico (n=13, 5.8%) y síndrome de intestino irritable (n=13, 5.8%).

Los resultados, de acuerdo a la Adverse childhood experiences (ACEs) muestran presencia de eventos traumáticos en el 89.9% de la población, siendo abuso psicológico el predominante (n=126, 63.3%), seguido por abuso físico (n=80, 40.2%) y abuso sexual (n=78, 36.4%).

El 70.4% (n=157) de los sujetos reclutados en el estudio se encontraban en tratamiento con polifarmacia psicotrópica.

En antecedentes familiares, la mayoría de los sujetos tenía al menos un familiar con antecedente de diagnóstico psiquiátrico (n=181, 83%). Dentro de estas, la más prevalente fue depresión con 61% (n=122), alcoholismo con 45.8% (n=97) y trastorno bipolar con 23.4% (n=51).

Resultados comparativos entre grupos

Comparación de subdivisiones

Al dividir la muestra en el estadiaje propuesto por Berk, se obtuvieron los siguientes resultados. Dentro de las variables sociodemográficas no encontramos diferencias estadísticamente significativas (tabla 2).

Tabla 2. Datos Sociodemográficos					
	3c1	3c2	3c3	4	P
Sexo (n,%)					
Masculino	7 (31.8)	21 (35)	16 (22.5)	18 (27.7)	0.453
Femenino	15 (68.2)	39 (65)	55 (77.5)	47 (72.3)	
Estado Civil (n,%)					
Soltero	15 (68.2)	38 (63.3)	47 (66.2)	31 (47.7)	0.165
Unión libre	2 (9.1)	1 (1.7)	2 (4.2)	2 (3.1)	
Casado	4 (18.2)	9 (15.0)	11 (15.5)	18 (27.7)	
Separado		1 (1.7)	4 (5.6)	4 (6.2)	
Divorciado	1 (4.5)	9 (15.0)	5 (7.0)	10 (15.4)	
Viudo		2 (3.3)			
Escolaridad (n,%)					
Secundaria	4 (18.2)	2 (3.3)	7 (9.9)	4 (6.2)	0.252
Preparatoria	5 (22.7)	19 (31.7)	12 (16.9)	18 (27.7)	
Preparatoria Técnica	5 (22.7)	8 (13.3)	9 (12.7)	4 (6.2)	
Licenciatura	7 (31.8)	27 (45.0)	39 (54.9)	35 (53.8)	
Posgrado	1 (4.5)	3 (5.0)	4 (5.6)	3 (4.6)	
Índice de Masa Corporal (n,%)					
Desnutrición	1 (4.5)	2 (3.3)			0.325
Normal	5 (22.7)	14 (23.3)	29 (40.8)	19 (29.2)	
Sobrepeso	8 (36.4)	23 (38.3)	23 (32.4)	24 (36.9)	
Obesidad	8 (36.4)	21 (31.0)	19 (26.8)	21 (32.3)	

Las comparaciones en las variables clínicas se encuentran en la tabla 3. Encontramos una diferencia significativa entre los niveles de estadiaje de acuerdo al tipo de trastorno bipolar ($p=0.033$), una edad de inicio de la enfermedad más temprana de 10 a 20 años se relaciona con un estadiaje mayor ($p=0.001$). En cuanto a la edad de inicio de depresiones, esta también fue significativa ($p=0.006$), mostrando que aquellos que inician con depresiones a edades más tempranas presentan un estadiaje mayor.

La ciclación rápida como era de esperarse, fue más prevalente en etapas avanzadas de trastorno bipolar, sin embargo, como el número de episodios fue tomada para la subdivisión del estadiaje de Berk, por este motivo es estadísticamente significativa la diferencia que presentan ($p < 0.001$). El número de hospitalizaciones no fue diferente entre grupos ($p = 0.144$). A pesar de que la edad de inicio de manías o hipomanías no fueron diferentes entre los grupos de estadiaje, se encontró una mayor predominancia en el número de episodios maníacos para los grupos 3c3 y 4 ($p = 0.008$).

Los síntomas psicóticos durante episodios no fueron diferentes entre grupos, el antecedente de intento de suicidio en general fue más alto en la etapa 4 ($p = 0.001$) mostrando una disminución lineal a menor estadiaje, los intentos de suicidio fueron más prevalentes en pacientes de mayor estadiaje ($p = 0.003$).

La presencia o ausencia de comorbilidad psiquiátrica no fue estadísticamente significativa entre grupos, sin embargo, al hacer el análisis por comorbilidad, los antecedentes de trastornos de la personalidad ($p = 0.001$) y bulimia ($p = 0.036$) mostraron diferencias significativas entre grupos. (Tabla 4)

El uso de sustancias en general tuvo diferencias significativas, teniendo mayor uso de sustancias en los de mayor estadiaje ($p = 0.001$), particularmente el trastorno por uso de alcohol ($p = 0.005$) y el consumo de tabaco actual ($p = 0.035$). Así mismo el consumo de café, fue mayor en pacientes en estadijes más avanzados ($p = 0.019$). (Tabla 4)

En cuanto a comorbilidades médicas, únicamente encontramos diferencias estadísticamente significativas en sujetos con antecedente de hipertensión arterial ($p = 0.028$). (Tabla 4)

Encontramos diferencias significativas en antecedentes de experiencias traumáticas en la infancia a mayor gravedad de estadiaje tanto para la valoración

total de presencia o ausencia ($p=0.009$) como para los subtipos de la misma (abuso verbal, $p<0.001$; abuso físico, $p=0.034$; abuso sexual, $p=0.037$). (Tabla 4)

La comparación entre grupos en antecedentes farmacológicos (polifarmacia o monoterapia) y antecedentes familiares no fue estadísticamente significativa (Tabla 4).

Tabla 3. comparación de variables clínicas entre grupos					
	3c1	3c2	3c3	4	P
Tipo de Trastorno Bipolar (n,%)					
Tipo 1	17 (77.3)	26 (43.3)	35 (49.3)	28 (43.1)	0.033
Tipo 2	5 (22.7)	34 (56.7)	36 (50.7)	37 (56.9)	
Edad de inicio (x,sd)					
0-10	22.23 (7.55)	17.73 (5.83)	16.17 (6.92)	17.29 (9.68)	0.016
Edad de inicio categórica (n,%)					
0-10	1 (4.5)	3 (5.0)	10(14.1)	12 (18.5)	0.001
10-20	10 (45.5)	41 (68.3)	50 (70.4)	42 (64.6)	
20-40	10 (45.5)	16 (26.7)	11 (15.5)	7 (10.8)	
40-60	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)	4 (6.2)	
Edad de inicio por episodio (x,sd)					
Primera depresión	23.29 (9.36)	18.35 (6.44)	16.34 (6.89)	17.32 (9.70)	0.006
Primera manía	27.50 (10.00)	26.15 (9.18)	25.24 (11.26)	25.97 (10.60)	0.912
Primera hipomanía	22.22 (3.11)	24.72 (9.02)	22.85 (8.43)	23.97 (11.40)	0.704
Ciclación rápida (n,%)					
No	21 (95.5)	50 (84.7)	21(30.0)	14 (21.9)	<0.001
Si	1 (4.5)	9 (15.3)	49 (70.0)	50 (78.1)	
Predominancia de episodios (n,%)					
Depresión	16 (72.7)	38 (65.5)	31 (45.6)	31 (47.7)	0.008
Manía/hipomanía	6 (27.3)	15 (25.9)	35 (51.5)	34 (52.3)	
Episodios con síntomas psicóticos (n,%)					
Negado	9 (40.9)	36 (61.0)	40 (58.8)	39 (62.9)	0.464
En manías	12 (54.5)	17 (28.8)	19 (27.9)	16 (25.8)	
En depresiones	1 (4.5)	1 (1.7)	2 (2.9)	2 (3.2)	
En manías y depresiones		4 (6.8)	7 (10.3)	5 (8.1)	
Hospitalizaciones (x,sd)					
Cantidad	0.45 (0.73)	0.67 (1.05)	1.28 (2.01)	1.06 (1.74)	0.068
Suicidalidad (x,sd)					
Intentos de suicidio	0.27 (0.76)	0.62 (1.29)	1.00 (1.612)	1.85 (3.31)	0.003
Intentos con intervención médica	0.23 (0.612)	0.45 (1.11)	0.62 (1.43)	1.26 (2.32)	0.013

Tabla 4. Comparación de comorbilidades entre grupos

	3c1	3c2	3c3	4	P
Comorbilidad Psiquiátrica (n,%)					
No	7 (31.8)	13 (21.7)	16 (22.5)	7 (10.8)	0.121
Si	15 (68.2)	47 (78.3)	55 (77.5)	58 (89.2)	
Trastornos de la Personalidad					
No	21 (95.5)	47 (79.7)	50 (70.4)	34 (54.8)	0.001
Si	1 (4.5)	12 (20.3)	21 (29.6)	28 (45.2)	
Trastornos Ansiosos					
No	11 (50.0)	28 (46.7)	29 (40.8)	24 (36.9)	0.607
si	11 (50.0)	32 (53.3)	42 (59.2)	41 (63.1)	
TEPT (trastornos de estrés post traumáticos)					
No	21 (95.5)	52 (86.7)	58 (81.7)	47 (72.3)	0.055
Si	1 (4.5)	8 (13.3)	13 (18.3)	18 (27.7)	
NSSI, pasado o actual (autlesiones no suicidas)					
No	20 (90.9)	45 (75.0)	52 (73.2)	48 (73.8)	0.371
Si	2 (9.1)	15 (25.0)	19 (26.8)	17 (26.2)	
Bulimia					
No	20 (90.9)	41 (68.3)	57 (80.3)	42 (64.6)	0.036
Si	2 (9.1)	19 (31.7)	14 (19.7)	23 (35.4)	
Atracones					
No	15 (68.2)	45 (76.3)	50 (70.4)	46 (70.8)	0.843
Si	7 (31.8)	14 (23.7)	21 (29.6)	19 (29.2)	
Abusos de Substancias					
No	19 (86.4)	47 (78.3)	48 (67.6)	32 (49.2)	0.001
Si	3 (13.6)	13 (21.7)	23 (32.4)	33 (50.8)	
Alcohol (pasado o actual)					
No	21 (95.5)	48 (80.0)	52 (73.2)	39 (60.0)	0.005
Si	1 (4.5)	12 (20.0)	19 (26.8)	26 (40.0)	
Café (si vs no)					
No	9 (40.9)	30 (50.0)	19 (26.8)	18 (27.7)	0.019
Si	12 (59.1)	30 (50.0)	52 (73.2)	47 (72.3)	

Tabaco (pasado o actual)					
No	21 (95.5)	58 (96.7)	65 (91.5)	55 (85.6)	0.098
Si	1 (4.5)	2 (3.3)	6 (8.5)	10 (15.4)	
<hr/>					
> 100 cigarros					
No	18 (85.7)	35 (59.3)	34 (48.6)	32 (50.0)	0.016
Si	3 (14.3)	24 (40.7)	36 (51.4)	32 (50.0)	
<hr/>					
Fumador Actual					
No	20 (90.9)	44 (73.3)	43 (60.6)	41 (63.1)	0.035
Si	2 (9.1)	16 (26.7)	28 (39.4)	24 (36.9)	
<hr/>					
Cannabis (pasado o actual)					
No	20 (90.9)	55 (91.7)	60 (84.5)	53 (81.5)	0.350
Si	2 (9.1)	5 (8.3)	11 (15.5)	12 (18.5)	
<hr/>					
Trauma Adverso Infantil (ACEs)					
No	5 (26.3)	7 (13.2)	5 (7.9)	1 (1.7)	0.009
Si	14 (73.7)	46 (86.8)	58 (92.1)	57 (98.3)	
<hr/>					
Abuso Verbal					
No	14 (73.7)	19 (35.8)	25 (39.7)	12 (20.3)	0.000
Yes	5 (26.3)	34 (64.2)	38 (60.3)	47 (79.7)	
<hr/>					
Abuso Físico					
No	14 (73.7)	34 (64.2)	41 (65.1)	26 (44.1)	0.034
Si	5 (26.3)	19 (35.8)	22 (34.9)	33 (55.9)	
<hr/>					
Abuso Sexual					
No	12 (66.7)	40 (75.5)	40 (63.5)	29 (49.2)	0.037
Si	6 (33.3)	13 (24.5)	23 (36.5)	30 (50.8)	
<hr/>					

Tabla 5. Regresión lineal simple						
Variable	F	R2	beta	SE	p	
TB1	1.430	0.002	0.080	0.061 - 0.097	0.233	
RC	33.746	0.130	0.366	0.057 - 0.040	<.001	
Polaridad manía	2.461	0.007	0.108	0.064-0.043	0.118	
BN	0.639	-0.002	-0.054	0.050-0.031	<.001	
TUA	4.141	0.014	0.136	0.028-0.035	0.043	
TUS	15.181	0.060	0.254	0.063-0.036	<.001	
TLP	12.690	0.051	0.235	0.066-0.035	<.001	
intentos de suicidio (num)	12.743	0.050	0.233	0.014-0.033	<.001	
intentos c/intervención (num)	10.802	0.042	0.216	0.018-0.033	0.001	
ACES positivo	6.482	0.027	0.179	0.106-0.101	0.012	
ACES (num)	14.931	0.066	0.265	0.013-0.060	<.001	
TUA	10.154	0.040	0.210	0.068-0.035	0.002	
TUT	4.890	0.019	0.154	0.110-0.034	0.028	
<p>*Variable dependiente: Staging TB1: Trastorno bipolar tipo 1, RC: ciclación rápida , BN: Bulimia Nervosa, TUA: Trastorno por uso de alcohol , TUS: Trastorno por uso de sustancias, TLP: trastorno límite de la personalidad, ACES: experiencias traumáticas en la infancia TUT: Trastorno por uso de tabaco.</p>						

Posteriormente se realizó una regresión lineal simple de variables que resultaron relacionadas o asociadas en análisis de correlación y pruebas de hipótesis, respectivamente, los resultados se muestran en la tabla 5. Se encontró significancia estadística en las variables, sin embargo, su impacto individual en el estadiaje es muy bajo. Posteriormente se realizó un modelo de regresión en cual utilizamos las mismas variables, con un impacto igualmente leve sobre el estadiaje.

Resumen del modelo						
Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	estándar de la estimación		
1	.449*	0.202	0.181	0.413		
a. Predictores: (Constante), ABUSO DE ALCOHOL SI VS NO, suma total de ACES,						
ANOVA ^a						
Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	8.276	5	1.655	9.709	.000*
	Residuo	32.734	192	0.170		
	Total	41.010	197			
a. Variable dependiente: Stage model A						
b. Predictores: (Constante), ABUSO DE ALCOHOL SI VS NO, suma total de ACES, numero de intentos de						
Coeficientes ^a						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Desv. Error			
1	(Constante)	3.033	0.058		52.319	0.000
	trastorno por uso de alcohol	-0.258	0.077	-0.614	-3.327	0.001
	sustancias positivo vs negativo	0.293	0.120	0.305	2.438	0.016
	numero de intentos de suicidio	0.041	0.014	0.201	3.027	0.003
	suma total de ACES	0.039	0.013	0.203	3.087	0.002
	ABUSO DE ALCOHOL SI VS	0.478	0.218	0.468	2.198	0.029
a. Variable dependiente: Stage model A						

V. Discusión y Conclusiones

Es inesperado que BD2 tenga peor trayectoria, hay literatura que dice que no debería de ser distinta o incluso peor para BD1,2. Parece que los factores como comorbilidad no es tan importante, mientras que la edad de inicio, factores ambientales como sustancias son las que influyen en el nivel de staging.

En el presente artículo describimos las características sociodemográficas y clínicas de sujetos con diagnóstico de trastorno bipolar en población mexicana y las diferencias en estas dependiendo del estadiaje de gravedad propuesto por Berk et. al.

El trastorno bipolar es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial y heterogeneidad clínica hace difícil predecir el curso clínico de la enfermedad. Como vimos en los resultados podemos observar que los sujetos con estadiaje más bajo (3c1) eran principalmente sujetos con trastorno bipolar tipo 1, esto es inesperado ya que este se ha visto relacionado con una discapacidad mayor en comparación con el trastorno bipolar tipo 2 (Arvilommi, P. et. al., 2022; Arvilommi, P. et. al., 2015; Guzman-Parra, J. et. al., 2021), sin embargo, estudios recientes indican que el trastorno bipolar tipo 2 tiene un curso crónico, con mayor número de episodios, una predominancia depresiva con mayor riesgo de suicidio (Guzman-Parra, J. et. al., 2021). Asimismo, una edad mayor de inicio de la enfermedad se asoció a un menor estadiaje, lo cual coincide con lo reportado en la literatura donde los sujetos con un inicio temprano de la enfermedad tienden a tener un mayor número de episodios por año (Soni, A. et. al., 2021) y un curso clínico de mayor severidad (Circone, C. et. al., 2021; Barton, J. et. al., 2023; Kalman, J. L. et. al., 2021), polaridad depresiva, antecedente de abuso en la infancia, uso de cannabis e historia familiar de suicidio. Además, los sujetos en este grupo presentaron menores hospitalizaciones psiquiátricas, esta se ha visto relacionada con el trastorno bipolar tipo 1, un menor funcionamiento,

mayor desempleo y comorbilidad con abuso de sustancias (Tokumitsu, K. et. al., 2023).

La polaridad depresiva fue otra de las características de este grupo, en comparación con el estadiaje 4 en donde la polaridad se distribuye de manera homogénea en ambos grupos (polaridad depresiva/ polaridad maniaca). Contrario a nuestros resultados, estudios de investigación reportan que el número de episodios depresivos predicen un peor funcionamiento, mayores dificultades terapéuticas y un, mayor tiempo en episodios con síntomas depresivos residuales interepisódicos (Kamali, M. et. al. 2021; García-Jiménez, J. et. al., 2020).

Los sujetos en etapas 3c2 y 3c3 fueron muy similares en las características clínicas comparado las variables, observamos una predominancia depresiva y mayor consumo de café.

Por último, los sujetos en estadiaje 4 presentaron una edad de inicio menor, usualmente la edad promedio de inicio de la enfermedad es entre 20-30 años (Rowland, T. A. et. al., 2018), en nuestra muestra fue un poco menor con una media de 17.7, iniciando con episodios depresivos, tomando en cuenta la edad del primer episodio en su vida y no la edad de diagnóstico de trastorno bipolar. Así mismo se observó una frecuencia mayor de presencia de ciclación rápida, la cual podría deberse a la forma en que se realizó el estadiaje clínico, tomando en cuenta el número de episodios a lo largo de la vida.

El número de intentos de suicidio en el estadiaje 4 fue mayor. El riesgo de suicidio en TB es mayor comparado con la mayoría de los otros trastornos psiquiátricos. Las tasas de suicidio (por 100,000/año) están aproximadamente en 11 y 4 en adultos y jóvenes de la población general, pero en 200 y 100 entre jóvenes diagnosticados con TB. Los intentos de suicidio en población con diagnóstico de TB son al menos 20 veces mayores que los de la población

general, y aproximadamente 50 veces mayor entre jóvenes. Los factores de riesgo de suicidio en TB incluyen previos intentos de suicidio, depresión, episodios mixtos, ciclación rápida, impulsividad, abuso de sustancias, presencia de otras comorbilidades psiquiátricas y un mayor número de hospitalizaciones psiquiátricas (Tondo, L. et. al., 2021).

Las comorbilidades psiquiátricas son muy frecuentes en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar, dentro de estas la más común es el abuso de sustancias, seguido por trastornos de ansiedad y trastorno de personalidad (Hossain, S. et. al., 2019). Similar a nuestros resultados, encontramos una alta prevalencia de abuso de sustancias, principalmente de uso de alcohol, además de trastornos de personalidad y bulimia y estos se asociaron a un mayor estadiaje de la enfermedad

Los trastornos de la personalidad y el trastorno bipolar tienen síntomas compartidos que pudieran dificultar el diagnóstico diferencial además de considerarse como de difícil manejo o refractarios a tratamiento y con un curso clínico de peor funcionamiento (Carbone, E. A. et. al., 2021). Se ha relacionado con antecedentes de abuso en la infancia, comorbilidad con trastornos de ansiedad, ciclación rápida y un inicio temprano de la enfermedad (Post, R. M. et. al., 2020; Post, R. M. et. al., 2018). Los sujetos con trastorno límite de la personalidad comorbido tienen mayor riesgo de suicidio, y mayores tasas de internamiento (Patel, R. S., et. al., 2019). Los trastornos alimenticios en pacientes con trastorno bipolar igualmente juegan un rol importante en el manejo terapéutico y en el curso de enfermedad, estos se han visto mayormente asociados a antecedente de abuso, mayor riesgo de suicidio, polaridad depresiva, labilidad emocional y rasgos de personalidad limítrofe (Khoubaeva, D. et. al., 2022; Radon, L. et. al., 2022).

La patología dual es una de las principales dificultades en pacientes con trastorno bipolar. Estos tienen un impacto negativo en la funcionalidad, en el curso clínico y pronóstico, a menudo presentan una edad de inicio temprana,

mayor prevalencia de síntomas residuales interepisódicos y síntomas psicóticos (Aguglia, A. et. al., 2022). En nuestro estudio encontramos que el abuso de sustancias aumentaba conforme aumentaba el estadiaje de la enfermedad, entre la que se asoció individualmente fue el abuso de alcohol. Se ha reportado que las personas con trastorno bipolar y que además son solteros, hombres, con episodios depresivos a edad temprana y el consumo de otras sustancias tienen mayor riesgo de presentar un trastorno por consumo de alcohol (Xia, Y. et. al., 2020).

Otro de nuestros hallazgos fue el consumo de cafeína, esta estuvo presente en mayor medida en estadios avanzados de la enfermedad. Este se ha visto relacionado en reportes de casos con viraje a episodios de hipomanía o manía en sujetos con trastorno bipolar, así mismo se ha relacionado con mayor riesgo de suicidio en algunos estudios, con resultados inconsistentes (Frigerio, S., et. al., 2021).

Los antecedentes de abuso en la infancia son predictores de enfermedad psiquiátrica en general, en nuestro estudio el antecedente de cualquier tipo de abuso se asoció con estadios más avanzados de la enfermedad, las de mayor impacto fueron el abuso psicológico, seguido de abuso físico y sexual.

En la literatura se ha reportado que el abuso físico, emocional y sexual están presentes en una gran parte de ellos comparándolo con personas sin el diagnóstico (Guillen-Burgos, H., et. al., 2023). Así mismo, presentan más comorbilidades psiquiátricas (Grillault-Laroche, D. et. al., 2022), un curso de enfermedad con características clínicas más graves (Park, Y. M., et. al., 2020), riesgo de suicidio, presencia de episodios psicóticos y mixtos, edad de inicio más temprana, ciclación rápida, mas hospitalizaciones psiquiátricas (Guillen-Burgos, H., et. al., 2023), que además tienen un impacto negativo en funcionamiento y calidad de vida en sujetos con trastorno bipolar (Park, Y. M., et. al., 2020).

Las comorbilidades médicas en pacientes con TB también son muy frecuentes, considerándolo a este último como factor de riesgo para desarrollar comorbilidades metabólicas, se han reportado mayores porcentajes de hipertensión arterial, asma, diabetes, obesidad, hipotiroidismo y migraña (Hossain, S. et. al., 2019; Liu, Y. K. et. al., 2022; Henriques, F. et. al., 2022; Sinha, A., et. al., 2018) y estas pueden contribuir al difícil manejo, un curso crónico y recurrente de la enfermedad (Amann, B. L., et. al., 2017). En nuestro estudio esto no fue diferente entre los grupos de estadiaje y no obtuvimos una alta prevalencia de estos diagnósticos, esto puede deberse a que muchos de los participantes tenían una edad menor en comparación con otros estudios o a subdiagnóstico de algunas enfermedades.

Los antecedentes familiares en sujetos con diagnóstico de trastorno bipolar, se han reportado como un factor de riesgo para el desarrollo de la misma (Özdemir, O. et. al, 2016), estos también se ven relacionados con la severidad de la enfermedad (mayor número de hospitalizaciones, intentos de suicidio, edad de inicio menor), también requieren más tratamientos psicofarmacológicos que los que no tienen antecedentes familiares (Köhler-Forsberg, O. et. al., 2020).

Sin embargo, no logramos identificar diferencias entre los subgrupos de severidad y antecedentes familiares, esto puede deberse a que muchos sujetos y sus familias desconocen si tienen algún padecimiento psiquiátrico por no ir a atención especializada.

En resumen, nuestro estudio describe las características clínicas y trayectoria de la enfermedad en sujetos con diagnóstico de trastorno bipolar, en población mexicana. En los resultados observamos un inicio de la enfermedad en etapas tempranas de la vida, con depresiones generalmente como primer episodio. La mitad de los sujetos han presentado ciclación rápida e igualmente la mitad han estado hospitalizados al menos una vez en el curso de su enfermedad.

Los episodios depresivos fueron más prevalentes. La mayoría de los sujetos tenían una comorbilidad psiquiátrica, principalmente trastornos de ansiedad. Los eventos traumáticos en la infancia fueron frecuentes en nuestra población, siendo el abuso psicológico el más prevalente. La mayoría de los sujetos tuvieron antecedente de al menos un familiar con diagnóstico psiquiátrico, siendo la mayor parte un trastorno depresivo.

En cuanto al estadiaje, el trastorno bipolar tipo 1 se encontró en estadios más bajos en comparación con el trastorno bipolar tipo 2. Contrario a lo que encontramos en la literatura en donde se menciona que la severidad de la enfermedad no debería de ser distinta en trastorno bipolar tipo uno comparado con el tipo 2. En contraste, la edad de inicio más temprana, la predominancia maniaca, los intentos de suicidio, comorbilidad con trastornos de la personalidad o abuso de sustancias, así como mayor antecedente de abuso en la infancia y mayor consumo de café fueron más prevalentes en un estadiaje mayor. Lo que nos indicaría que las cuestiones ambientales pudieran estar más relacionadas con la severidad de la enfermedad, incluso más que las comorbilidades médicas.

La prevalencia de trastornos comórbidos psiquiátricos es alta y estos se asocian a un peor funcionamiento, un curso clínico más grave y a un funcionamiento y calidad de vida deficientes.

Es importante destacar que los estudios que hablan acerca de la gravedad del trastorno bipolar en su mayoría provienen de países del primer mundo. Al realizar el estudio en población mexicana, que probablemente cuente con diferentes oportunidades para adquirir el tratamiento o el diagnóstico, delimitamos las características que pueden verse relacionadas con la estadificación del trastorno bipolar para así poder prevenir su progresión.

VI. Referencias

- Aguglia, A., Natale, A., Fusar-Poli, L., Amerio, A., Bruno, E., Placenti, V., Vai, E., Costanza, A., Serafini, G., Aguglia, E., & Amore, M. (2022). Bipolar Disorder and Polysubstance Use Disorder: Sociodemographic and Clinical Correlates. *Frontiers in psychiatry*, 13, 913965. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.913965>
- Amann, B. L., Radua, J., Wunsch, C., König, B., & Simhandl, C. (2017). Psychiatric and physical comorbidities and their impact on the course of bipolar disorder: A prospective, naturalistic 4-year follow-up study. *Bipolar disorders*, 19(3), 225–234. <https://doi.org/10.1111/bdi.12495>
- American Psychological Association [APA]. (2014). *Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)*
- Arvilommi, P., Pallaskorpi, S., Linnaranta, O., Suominen, K., Leppämäki, S., Valtonen, H., & Isometsä, E. (2022). Long-term work disability due to type I and II bipolar disorder: findings of a six-year prospective study. *International journal of bipolar disorders*, 10(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40345-022-00264-6>
- Arvilommi, Petri; Suominen, Kirsi; Mantere, Outi; Valtonen, Hanna; Leppämäki, Sami; Isometsä, Erkki (2015). Predictors of long-term work disability among patients with type I and II bipolar disorder: a prospective 18-month follow-up study. *Bipolar Disorders*, 17(8), 821–835. doi:10.1111/bdi.12349
- Barton, J., Mio, M., Timmins, V., Mitchell, R. H. B., & Goldstein, B. I. (2023). Prevalence and correlates of childhood-onset bipolar disorder among adolescents. *Early intervention in psychiatry*, 17(4), 385–393. <https://doi.org/10.1111/eip.13335>
- Berk, M., Brnabic, A., Dodd, S., Kelin, K., Tohen, M., Malhi, G. S., Berk, L., Conus, P., & McGorry, P. D. (2011). Does stage of illness impact

treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar disorders*, 13(1), 87–98. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00889.x>

Carbone, E. A., de Filippis, R., Caroleo, M., Calabrò, G., Staltari, F. A., Destefano, L., Gaetano, R., Steardo, L., Jr, & De Fazio, P. (2021). Antisocial Personality Disorder in Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(2), 183. <https://doi.org/10.3390/medicina57020183>

Cirone, C., Secci, I., Favole, I., Ricci, F., Amianto, F., Davico, C., & Vitiello, B. (2021). What Do We Know about the Long-Term Course of Early Onset Bipolar Disorder? A Review of the Current Evidence. *Brain sciences*, 11(3), 341. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030341>

Cosci, F., & Fava, G. A. (2013). Staging of mental disorders: systematic review. *Psychotherapy and psychosomatics*, 82(1), 20–34. <https://doi.org/10.1159/000342243>

Duffy A. (2014). Toward a comprehensive clinical staging model for bipolar disorder: integrating the evidence. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 59(12), 659–666. <https://doi.org/10.1177/070674371405901208>

Frigerio, S., Strawbridge, R., & Young, A. H. (2021). The impact of caffeine consumption on clinical symptoms in patients with bipolar disorder: A systematic review. *Bipolar disorders*, 23(3), 241–251. <https://doi.org/10.1111/bdi.12990>

García-Jiménez, J., Gutiérrez-Rojas, L., Jiménez-Fernández, S., González-Domenech, P. J., Carretero, M. D., & Gurpegui, M. (2020). Features Associated With Depressive Predominant Polarity and Early Illness Onset in Patients With Bipolar Disorder. *Frontiers in psychiatry*, 11, 584501. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.584501>

- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. (2022). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 9(2):137-150. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35026139; PMCID: PMC8776563.
- Gonnella, J. S. (2010). *Disease staging: clinical and coded criteria*. Thomson Reuters.
- Gonnella, J. S., Hornbrook, M. C., & Louis, D. Z. (1984). Staging of disease. A case-mix measurement. *JAMA*, 251(5), 637-644.
- Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. (2016). Bipolar disorder. *Lancet*. 387(10027):1561-1572. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26388529.
- Grillault Laroche, D., Godin, O., Dansou, Y., Belzeaux, R., Aouizerate, B., Burté, T., Courtet, P., Dubertret, C., Haffen, E., Llorca, P. M., Olie, E., Roux, P., Polosan, M., Schwan, R., Leboyer, M., Bellivier, F., Marie-Claire, C., Etain, B., & FACE-BD Collaborators (2022). Influence of childhood maltreatment on prevalence, onset, and persistence of psychiatric comorbidities and suicide attempts in bipolar disorders. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 65(1), e15. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.7>
- Guillen-Burgos, H., Moreno-Lopez, S., Acevedo-Vergara, K., Pérez-Florez, M., Pachón-García, C., & Gálvez-Flórez, J. F. (2023). Risk of childhood trauma exposure and severity of bipolar disorder in Colombia. *International journal of bipolar disorders*, 11(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s40345-023-00289-5>
- Guzman-Parra, J., Streit, F., Forstner, A. J., Strohmaier, J., González, M. J., Gil Flores, S., Cabaleiro Fabeiro, F. J., Del Río Noriega, F., Perez Perez, F., Haro González, J., Orozco Diaz, G., de Diego-Otero, Y., Moreno-

- Kustner, B., Auburger, G., Degenhardt, F., Heilmann-Heimbach, S., Herms, S., Hoffmann, P., Frank, J., Foo, J. C., ... Rietschel, M. (2021). Clinical and genetic differences between bipolar disorder type 1 and 2 in multiplex families. *Translational psychiatry*, 11(1), 31. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01146-0>
- Henriques, F., Ferreira, A. R., Gonçalves-Pinho, M., Freitas, A., & Fernandes, L. (2022). Bipolar disorder and medical comorbidities: A Portuguese population-based observational retrospective study (2008-2015). *Journal of affective disorders*, 298(Pt A), 232–238. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.090>
- Hossain, S., Mainali, P., Bhimanadham, N. N., Imran, S., Ahmad, N., & Patel, R. S. (2019). Medical and Psychiatric Comorbidities in Bipolar Disorder: Insights from National Inpatient Population-based Study. *Cureus*, 11(9), e5636. <https://doi.org/10.7759/cureus.5636>
- Kalman, J. L., Olde Loohuis, L. M., Vreeker, A., McQuillin, A., Stahl, E. A., Ruderfer, D., Grigoriou-Serbanescu, M., Panagiotaropoulou, G., Ripke, S., Bigdeli, T. B., Stein, F., Meller, T., Meinert, S., Pelin, H., Streit, F., Papiol, S., Adams, M. J., Adolfsson, R., Adorjan, K., Agartz, I., ... Ophoff, R. A. (2021). Characterisation of age and polarity at onset in bipolar disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 219(6), 659–669. <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.102>
- Kamali, M., Pegg, S., Janos, J. A., Bobo, W. V., Brody, B., Gao, K., Ketter, T. A., McElroy, S. L., McInnis, M. G., Rabideau, D. J., Reilly-Harrington, N. A., Shelton, R. C., Sylvia, L. G., Tohen, M., & Nierenberg, A. (2021). Illness stage and predominant polarity in bipolar disorder: Correlation with burden of illness and moderation of treatment outcome. *Journal of psychiatric research*, 140, 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.082>

- Kapczinski, F., Dias, V. V., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B. N., Grassi-Oliveira, R., Colom, F., Berk, M. (2009). Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *9(7)*, 957–966. doi:10.1586/ern.09.31
- Khoubaeva, D., Dimick, M. K., Roane, J. L., Timmins, V. H., Mitchell, R. H. B., & Goldstein, B. I. (2022). Comorbid Eating Disorders in a Sample of Youth With Bipolar Disorder: Elevated Burden of Dimensional and Categorical Psychopathology. *The Journal of clinical psychiatry*, *83(4)*, 21r14201. <https://doi.org/10.4088/JCP.21r14201>
- Köhler-Forsberg, O., Sylvia, L. G., Ruberto, V. L., Kuperberg, M., Shannon, A. P., Fung, V., Overhage, L., Calabrese, J. R., Thase, M., Bowden, C. L., Shelton, R. C., McInnis, M., Deckersbach, T., Tohen, M., Kocsis, J. H., Ketter, T. A., Friedman, E. S., Iosifescu, D. V., McElroy, S., Ostacher, M. J., ... Nierenberg, A. A. (2020). Familial severe psychiatric history in bipolar disorder and correlation with disease severity and treatment response. *Journal of affective disorders*, *273*, 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.157>
- Kupka, R., & Hillegers, M. (2022). Early intervention and staging bipolar disorder: Conceptual and clinical dilemmas. *European Neuropsychopharmacology: the Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *63*, 9-11.
- Kupka, R., Duffy, A., Scott, J., Almeida, J., Balanzá-Martínez, V., Birmaher, B., Bond, D. J., Brietzke, E., Chendo, I., Frey, B. N., Grande, I., Hafeman, D., Hajek, T., Hillegers, M., Kauer-Sant'Anna, M., Mansur, R. B., van der Markt, A., Post, R., Tohen, M., Tremain, H., ... Kapczinski, F. (2021). Consensus on nomenclature for clinical staging models in bipolar disorder: A narrative review from the International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Staging Task Force. *Bipolar disorders*, *23(7)*, 659–678. <https://doi.org/10.1111/bdi.13105>

- Liu, Y. K., Ling, S., Lui, L. M. W., Ceban, F., Vinberg, M., Kessing, L. V., Ho, R. C., Rhee, T. G., Gill, H., Cao, B., Mansur, R. B., Lee, Y., Rosenblat, J., Teopiz, K. M., & McIntyre, R. S. (2022). Prevalence of type 2 diabetes mellitus, impaired fasting glucose, general obesity, and abdominal obesity in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 300, 449–461. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.110>
- Magalhães, P. V., Dodd, S., Nierenberg, A. A., & Berk, M. (2012). Cumulative morbidity and prognostic staging of illness in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 46(11), 1058–1067. <https://doi.org/10.1177/0004867412460593>
- Marchionatti L. E., Antonelli-Salgado T., Erthal I. N., Lopes S. L. S., Lucas L. S., Rebouças D. B., Passos I. C. (2022). Bipolar disorder treatment according to illness trajectory: a systematic review of clinical trials. *Psychiatry Res.* 312:114572. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114572. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35490572.
- Markson, L. E.; Nash, D. B.; Louis, D. Z.; Gonnella, J. S. (1991). Clinical Outcomes Management and Disease Staging. *Evaluation & the Health Professions*, 14(2), 201–227. doi:10.1177/016327879101400205
- Özdemir, O., Coşkun, S., Aktan Mutlu, E., Özdemir, P. G., Atli, A., Yilmaz, E., & Keskin, S. (2016). Family History in Patients with Bipolar Disorder. *Noro psikiyatri arsivi*, 53(3), 276–279. <https://doi.org/10.5152/npa.2015.9870>
- Park, Y. M., Shekhtman, T., & Kelsoe, J. R. (2020). Effect of the Type and Number of Adverse Childhood Experiences and the Timing of Adverse Experiences on Clinical Outcomes in Individuals with Bipolar Disorder. *Brain sciences*, 10(5), 254. <https://doi.org/10.3390/brainsci10050254v>
- Patel, R. S., Manikkara, G., & Chopra, A. (2019). Bipolar Disorder and Comorbid Borderline Personality Disorder: Patient Characteristics and Outcomes

- in US Hospitals. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(1), 13.
<https://doi.org/10.3390/medicina55010013>
- Post R. M. (2010). Mechanisms of illness progression in the recurrent affective disorders. *Neurotoxicity research*, 18(3-4), 256–271.
<https://doi.org/10.1007/s12640-010-9182-2>
- Post, R. M., Leverich, G. S., McElroy, S., Kupka, R., Suppes, T., Altshuler, L., Nolen, W., Frye, M., Keck, P., Grunze, H., & Rowe, M. (2020). Relationship of comorbid personality disorders to prospective outcome in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 276, 147–151.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.031>
- Post, R. M., McElroy, S., Kupka, R., Suppes, T., Helleman, G., Nolen, W., Frye, M., Keck, P., Grunze, H., & Rowe, M. (2018). Axis II Personality Disorders Are Linked to an Adverse Course of Bipolar Disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 206(6), 469–472.
<https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000819>
- Radon, L., Lam, C. B. K., Letranchant, A., Hirot, F., Guillaume, S., & Godart, N. (2022). Bipolar disorders in severe anorexia nervosa: prevalence and relationships. *Eating and weight disorders : EWD*, 27(3), 1063–1075.
<https://doi.org/10.1007/s40519-021-01215-3>
- Rowland, T. A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 8(9), 251–269.
<https://doi.org/10.1177/2045125318769235>
- Sinha, A., Shariq, A., Said, K., Sharma, A., Jeffrey Newport, D., & Salloum, I. M. (2018). Medical Comorbidities in Bipolar Disorder. *Current psychiatry reports*, 20(5), 36. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0897-8>
- Soni, A., Singh, P., Kumar, S., Shah, R., Batra, L., & Verma, M. (2021). Role of age at onset in the clinical presentation of bipolar disorder in Indian

population. *Industrial psychiatry journal*, 30(1), 41–46.
https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_8_20

Tokumitsu, K., Yasui-Furukori, N., Adachi, N., Kubota, Y., Watanabe, Y., Miki, K., Azekawa, T., Edagawa, K., Katsumoto, E., Hongo, S., Goto, E., Ueda, H., Kato, M., Nakagawa, A., Kikuchi, T., Tsuboi, T., Watanabe, K., Shimoda, K., & Yoshimura, R. (2023). Predictors of psychiatric hospitalization among outpatients with bipolar disorder in the real-world clinical setting. *Frontiers in psychiatry*, 14, 1078045. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1078045>

Tondo L., Vázquez G. H., & Baldessarini R. J. (2022). Prevention of suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 23(1):14-23. doi: 10.1111/bdi.13017. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33037692.

Van der Markt, A., Klumpers, U. M. H., Dols, A., Boks, M. P., Vreeker, A., Beekman, A. T. F., & Kupka, R. W. (2022). Clinical profiles of subsequent stages in bipolar disorder: Results from the Dutch Bipolar Cohort. *Bipolar disorders*, 24(4), 424–433. <https://doi.org/10.1111/bdi.13159>

Xia, Y., Ma, D., Perich, T., Hu, J., & Mitchell, P. B. (2020). Demographic and Clinical Differences Between Bipolar Disorder Patients With and Without Alcohol Use Disorders. *Frontiers in psychiatry*, 11, 570574. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.570574>