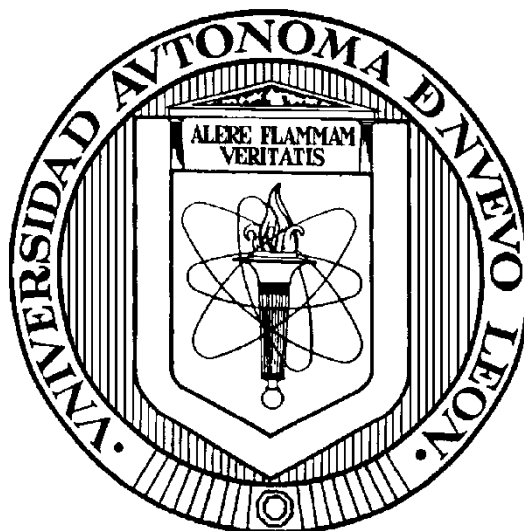


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



**“CARACTERIZACIÓN INTEGRAL DEL FENOTIPO DE DIETA DE BAJA
CALIDAD EN EL TRASTORNO BIPOLAR MEDIANTE UN ANÁLISIS
MULTIVARIADO Y DELINEACIÓN DE DIMENSIONES SUBYACENTES”**

Por

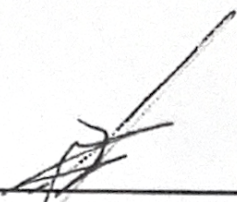
DR. MANUEL ANDRÉS GARDEA RESÉNDEZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

JULIO 2026

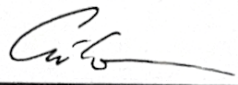
**"CARACTERIZACIÓN INTEGRAL DEL FENOTIPO DE DIETA DE BAJA
CALIDAD EN EL TRASTORNO BIPOLAR MEDIANTE UN ANÁLISIS
MULTIVARIADO Y DELINEACIÓN DE DIMENSIONES SUBYACENTES"**

Aprobación de la tesis:



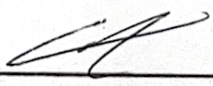
Dr. FRANCISCO ROMO NAVA

Director de Tesis



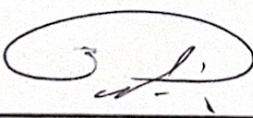
Dr. ALFREDO BERNARDO CUÉLLAR BARBOZA

Codirector



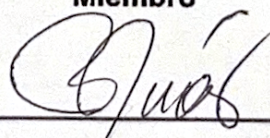
Dr. med. CARLOS AUGUSTO LÓPEZ ACEVO

Miembro



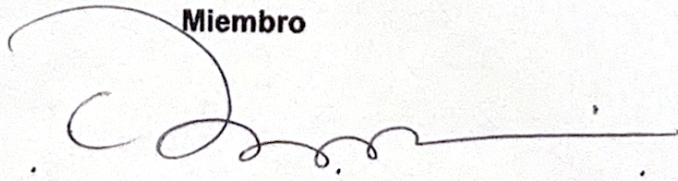
Dr. med. PABLO PATRICIO ZÁRATE GARZA

Miembro



Dra. med. MYRTHALA JUÁREZ TREVIÑO

Miembro



Dr. med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ

Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Expreso mi más profundo agradecimiento a:

Al Dr. **Francisco Romo Nava**, director de esta tesis, por haberse tomado el tiempo de acompañarme profesional y personalmente en esta travesía académica. Su trayectoria y la generosidad con la que comparte sus conocimientos son verdaderos ejemplos a seguir.

Al Dr. **Alfredo Cuéllar**, codirector de esta tesis, por haber abierto el camino de la investigación de alto impacto para quienes hemos tenido la fortuna de ser sus alumnos, y por haberme recibido con los brazos abiertos tras mi regreso a mi *alma mater*. Deseo que esta tesis sea solo un capítulo más de muchas colaboraciones por venir.

Al Dr. **Stefan Fernández**, Jefe del Departamento de Psiquiatría, quien desde mi etapa como residente ha sido una pieza clave y ha contribuido significativamente a mi desarrollo personal y profesional. Su liderazgo al frente del Departamento, junto con su apoyo y la confianza depositada en mi persona, han sido indispensables para mí.

A los todos los integrantes del Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” que dedicaron su tiempo en beneficio de esta investigación, en particular a Erika Cuéllar, mi mano derecha y apoyo constante, a Sofía, Susana y Mabel.

Al equipo de coinvestigadores de Mayo Clinic, en particular a la M.S. Vanessa K. Pazdernik y a la Dra. Joanna M. Biernacka, cuya asesoría desinteresada fue clave para la culminación de esta tesis. Espero que puedan dimensionar el impacto que han tenido en mi carrera profesional.

A mi gran amigo **Jorge Sánchez**, quien incluso a la distancia y en momentos personales complejos, estuvo y sigue estando presente con su amistad, su escucha, asesoría y conocimientos, cayendo sin falta en (casi) todas mis bromas.

A mis suegros, **Alma y Pepe**, cuyo ayuda ha sido indispensable para vivir plenamente tanto mi paternidad como mi vida profesional. Les agradezco, en particular, el amor infinito que brindan a mi esposa e hijo.

Este trabajo de tesis y este Doctorado están dedicados, con mucho cariño, a:

To Dr. **Mark A. Frye**, whose mentorship since 2020 has marked a definitive turning point in my personal and professional life. Your career has transformed the lives of many, and I count myself among those fortunate enough to have had their paths permanently reshaped by your guidance. This work is not only a milestone in my training but a reflection of the growth I have been able to achieve thanks, in great part, to you and the Mayo Clinic.

A mis padres, **Baldo y Elvia**, por haber sido mi apoyo constante; sin su respaldo incondicional, nada de lo que he alcanzado habría sido posible. Su ejemplo de integridad y ética de trabajo, unido al amor infinito que me han brindado, me ha permitido soñar, crecer, aprender y, por encima de todo, vivir plenamente. Gracias por su apoyo, por la familia que me dieron y por aceptar formar parte de la familia que Andrea y yo estamos construyendo.

A **Matías**, quien, de entre todos los títulos que he alcanzado en mi vida, me ha otorgado el más valioso de todos: el de ser tu papá. Tu presencia transformadora llena nuestros días de alegría y nuestro futuro de ilusión. Espero que este logro, junto con todos los que ha alcanzado y está por alcanzar tu mamá, te sirva algún día de inspiración para perseguir cualquier sueño o meta que te propongas, con la certeza de que siempre estaremos a tu lado apoyándote. Te amamos Mei.

A **Andrea**, mi esposa y amor de mi vida, quien ha sido mi pilar y mayor fuente aliento durante este proceso. Gracias por tu amor, tu compañía y por creer en mí;

esto solo fue posible caminando contigo. Que este doctorado, tu residencia y la formación de nuestra familia, proyectos que han crecido de forma paralela, sean testimonio de todo lo que podemos lograr juntos y nos motive a seguir construyendo una vida juntos. Te veo, te admiro y te amo.

TABLA DE CONTENIDO

Agradecimientos y dedicatoria	I
Lista de Tablas	VII
Listado de Figuras	VIII
Lista de abreviaturas	IX
Capítulo I	
Resumen	1
Abstract	2
Capítulo II	
1. Introducción	4
1.1 Introducción	4
1.2 Marco Teórico	5
1.2.1 Trastorno bipolar y alteraciones metabólicas	5
1.2.2 Psiquiatría nutricional	6
1.2.3 Calidad de dieta, ingesta dietética y patrones de alimentación	7
1.2.4 Herramientas para la evaluación y medición de la calidad de dieta	9
1.2.5 Métodos multivariados para reducción dimensional de datos	12
1.3 Antecedentes	12
1.4 Definición del Problema	14
1.5 Justificación	15
1.6 Originalidad	16
Capítulo III	
1.7 Hipótesis	16
1.8 Pregunta de investigación	17
Capítulo IV	
1.9 Objetivos	17

Capítulo V

2. Material y Métodos	17
2.1 Diseño del Estudio	17
2.2 Origen de los participantes y de los datos	18
2.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	18
2.4 Consideraciones éticas	19
2.5 Cálculo del tamaño de muestra	20
2.6 Obtención del fenotipo socio-clínico	20
2.7 Determinación de la calidad de dieta con la escala Rapid Eating Assessment for Participants- Shortened Version (REAP-S)	20
2.8 Variables sociodemográficas y clínicas seleccionadas para el estudio	21
2.9 Análisis estadístico	22
2.9.1 Plan de análisis estadístico para la determinación del fenotipo de calidad de dieta no saludable en trastorno bipolar	22
2.9.2 Plan estadístico para el análisis de componentes principales (PCA)	23

Capítulo VI

3. Resultados	24
3.1 Determinación de fenotipo socioclínico de mala calidad de dieta	24
3.1.1 Características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada	24
3.1.2 Relación de las variables socio-clínicas estudiadas con la calidad de dieta no saludable	32
3.1.3 Análisis de comorbilidades médicas, uso de psicotrópicos y estresores relacionados a determinantes sociales de la salud	33
3.2 Dimensiones de calidad de dieta derivadas del análisis de componentes principales (PCA)	36

Capítulo VII	
4. Discusión	39
5. Fortalezas y Limitaciones	44
Capítulo VIII	
6. Conclusiones	46
7. Anexos	48
Capítulo IX	
8. Referencias Bibliográficas	56
Capítulo XI	
9. Resumen Bibliográfico del Tesista	68

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Comparativa de características demográficas y clínicas de pacientes con trastorno bipolar con calidad de dieta saludable y no saludable (ajustado for sitio de reclutamiento)	25-27
2. Comparativa de respuestas a cada uno de los ítems de la escala REAP-S, categorizado por los subgrupos de “calidad de dieta saludable” y calidad de dieta no saludable”	29-31
3. Comorbilidades médicas.....	33-34
4. Psicotrópicos utilizados al momento del reclutamiento.....	34-35
5. Diferencias en estresores relacionados a determinantes sociales de la salud	36
6. Cargas de los ítems individuales de conducta dietética en los componentes principales derivados del PCA.....	38
7. Coeficientes beta y valores de p para las asociaciones entre variables clínicas y las puntuaciones de los componentes principales (PC).....	62-64

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Diagrama de Sankey.....	28-29
2. Fórmula para el tamaño de la muestra.....	32
3. Evaluación del modelo de PCA y cargas de las variables.	37
4. Visualización del patrón dietético y separación fenotípica en el trastorno bipolar	39

Lista de Abreviaturas

BD: Trastorno bipolar

UDQ: Calidad de dieta no saludable

PCA: Análisis de componentes principales

PC: Componente principal

REAP-S: Evaluación Rápida de la Alimentación para Participantes – Versión Breve (por sus siglas en inglés: *Rapid Eating Assessment for Participants-Shortened Version*)

Resumen

Objetivos: Considerando que el trastorno bipolar (BD) se asocia con una elevada morbimortalidad cardiometabólica, impulsada por una compleja interacción de factores biológicos y de estilo de vida, incluyendo patrones dietéticos de baja calidad, este estudio tuvo como objetivo investigar la calidad de dieta no saludable (UDQ) como un fenotipo clínico discreto del BD e identificar los patrones dietéticos específicos mediante análisis de componentes principales (PCA).

Métodos: Utilizando datos del Biobanco de Trastorno Bipolar de Mayo Clinic, se analizó la información de 737 de 2268 individuos con BD que completaron la escala de Evaluación Rápida de la Alimentación para Participantes – Versión Breve (en inglés: *Rapid Eating Assessment for Participants-Shortened Version; REAP-S*), para el cribado de calidad de dieta, en el cual puntajes <32 indicaron UDQ. Variables demográficas y clínicas fueron comparados entre individuos con calidad de dieta saludable versus UDQ. Se construyeron modelos de regresión para explorar asociaciones entre UDQ y variables sociodemográficas y clínicas. Para el PCA, el número de componentes a retener se determinó mediante un gráfico de sedimentación. Se utilizaron modelos de regresión para evaluar las asociaciones entre las puntuaciones de componentes principales (PC) y las características clínicas, realizando ajustes por edad, sexo y sitio de reclutamiento.

Resultados: Los individuos con UDQ (78.8%) fueron significativamente más jóvenes, y con mayor posibilidad de ser hombre y de tener un diagnóstico de BD tipo 1 o trastorno esquizoafectivo bipolar. La UDQ se asoció significativamente con cronotipo vespertino, trastorno por atracones, trastornos de ansiedad comórbidos, obesidad, hipertensión y estrés relacionado al desempleo. El modelo de regresión logística multivariable identificó que un mayor nivel educativo y una mayor edad al momento del diagnóstico de BD se asociaron con menor posibilidad de UDQ. El PCA reveló tres componentes principales: el PC1 representó la calidad global de la dieta; el PC2 reflejó el volumen de ingesta; y el PC3 se caracterizó por la omisión del desayuno y el alto consumo de dulces, asociándose significativamente con el sexo femenino y el cronotipo vespertino.

Limitaciones: El diseño transversal del estudio impide establecer relaciones de causalidad. Asimismo, el uso de herramientas de autorreporte puede estar sujeto a sesgos de memoria y selección, propios de una población de biobanco.

Conclusiones: La UDQ constituye un fenotipo clínico discreto en el BD, vinculado a la severidad de la enfermedad y a aspectos sociales. La identificación de patrones dietéticos específicos sugiere que las intervenciones deben trascender planes dietéticos genéricos, enfocándose en desarrollo de intervenciones personalizadas.

Abstract

Objectives: Considering that bipolar disorder (BD) is associated with high cardiometabolic morbidity and mortality, driven by a complex interplay of biological and lifestyle factors, including poor-quality dietary patterns, this study aimed to investigate unhealthy diet quality (UDQ) as a discrete clinical phenotype of BD and to identify specific dietary patterns using principal component analysis (PCA).

Methods: Using data from the Mayo Clinic Bipolar Disorder Biobank, information was analyzed from 737 out of 2,268 individuals with BD who completed the Rapid Eating Assessment for Participants-Shortened Version (REAP-S) for diet quality screening, where scores <32 indicated UDQ. Demographic and clinical variables were compared between individuals with healthy diet quality versus UDQ. Regression models were constructed to explore associations between UDQ and sociodemographic and clinical variables. For the PCA, the number of components to retain was determined based on a scree plot. Regression models were used to assess associations between principal component (PC) scores and clinical characteristics, adjusting for age, sex, and recruitment site.

Results: Individuals with UDQ (78.8%) were significantly younger and more likely to be male and have a diagnosis of BD type I or schizoaffective disorder, bipolar type. UDQ was significantly associated with evening chronotype, binge eating disorder, comorbid anxiety disorders, obesity, hypertension, and unemployment-related stress. The multivariable logistic regression model identified that higher

educational attainment and older age at BD diagnosis were associated with a lower likelihood of UDQ. PCA revealed three principal components: PC1 represented overall diet quality; PC2 reflected intake volume; and PC3 was characterized by breakfast skipping and high sweets consumption, significantly associated with female sex and evening chronotype.

Limitations: The cross-sectional design of the study precludes establishing causal relationships. Furthermore, the use of self-report tools may be subject to recall and selection biases, which are inherent to biobank populations.

Conclusions: UDQ constitutes a discrete clinical phenotype in BD, linked to illness severity and social factors. The identification of specific dietary patterns suggests that interventions should transcend generic dietary plans, focusing instead on the development of personalized interventions.

1. Introducción

1.1 Introducción

El trastorno bipolar (BD) es una enfermedad mental compleja, que se manifiesta frecuentemente en la edad adulta temprana y se caracteriza por cambios cíclicos en el estado de ánimo y la energía (1). Estas fluctuaciones resultan en alteraciones conductuales significativas, deterioro funcional y un riesgo elevado de mortalidad, tanto por suicidio como por causas médicas (2). Más allá de su sintomatología psiquiátrica central, los individuos con BD se ven afectados de manera desproporcionada por una alta prevalencia de comorbilidades médicas, particularmente afecciones metabólicas como la obesidad, la hipertensión, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia (3). Estas condiciones contribuyen sustancialmente a la morbilidad de los pacientes y a una mortalidad prematura derivada de enfermedades cardiovasculares (4).

Aunque las vías fisiopatológicas exactas que vinculan al BD con los trastornos cardiometabólicos no se comprenden en su totalidad, la evidencia actual apoya la concepción del BD como una enfermedad inflamatoria multisistémica. Esta perspectiva se refuerza por la observación de inflamación crónica, tanto periférica como cerebral, que incrementa el riesgo cardiometabólico del individuo (5). Esta vulnerabilidad biológica se ve exacerbada por una confluencia de factores únicos de la enfermedad, incluyendo la exposición prolongada a psicofármacos con potencial de ganancia de peso, alteraciones intrínsecas en la regulación del apetito y la energía, y factores conductuales como la alimentación emocional y la desinhibición (6).

En este contexto, la calidad de la dieta ha ganado reconocimiento como un factor clave en la trayectoria de la enfermedad bipolar. Los hábitos alimentarios poco saludables, caracterizados por una alta ingesta de alimentos ultraprocesados, grasas saturadas y bebidas azucaradas, así como por patrones de comida irregulares, se han asociado con resultados adversos tanto en el estado de ánimo como en la salud metabólica (7). Se ha propuesto que estos efectos

están mediados por mecanismos que incluyen la inflamación sistémica, el estrés oxidativo, el deterioro de la actividad mitocondrial y la alteración del microbioma intestinal (8,9). Se establece así un círculo vicioso donde la baja calidad de la dieta, el riesgo metabólico y los síntomas afectivos se amplifican recíprocamente. Sin embargo, la mayoría de los estudios en BD se han limitado a utilizar puntuaciones agregadas de dieta que podrían ocultar la heterogeneidad de los comportamientos alimentarios y a reportar la baja calidad de la misma en esta población clínica. Por lo tanto, existe una necesidad crítica de caracterizar no solo si la dieta es poco saludable o de baja calidad, sino también de caracterizarla como un fenotipo discreto de BD y determinar cuáles son los patrones específicos y las dimensiones latentes que impulsan estas asociaciones y que representan objetivos accionables para la intervención.

1.2 Marco Teórico

1.2.1 Trastorno bipolar y alteraciones metabólicas

Los trastornos bipolares (BD), conformados por los tipos I y II, son un grupo de trastornos mentales crónicos, severos y frecuentemente incapacitantes que afectan el ánimo, la energía y la cognición, y se caracterizan por episodios afectivos de (hipo)manía y depresión que alternan con periodos asintomáticos o eutimias (1,10). Durante los episodios hipomaníacos, característicos del trastorno bipolar tipo II, es observable un aumento en la energía y actividad intencionada, con disminución de la necesidad del sueño, distraibilidad, taquipsiquia y verborrea, con un aumento en la impulsividad y en las conductas de riesgo. Si bien estos síntomas también están presentes durante los episodios maníacos, exclusivos del trastorno bipolar tipo I, la diferencia clave es la severidad de la sintomatología, frecuentemente acompañada por sintomatología psicótica y/o de la necesidad de manejo intrahospitalario. En el polo opuesto, la depresión bipolar es similar en sintomatología al trastorno depresivo mayor, o depresión unipolar; sin embargo, presenta una alta incidencia de síntomas psicóticos, variaciones diurnas del ánimo e hipersomnia. A su vez, se complica adicionalmente por las limitadas opciones terapéuticas debido a la menor eficacia y riesgo de viraje afectivo (hacia la manía) inducido por los antidepresivos (11–13). A esto se suma un alto riesgo de suicidio,

problemas socioeconómicos y una mayor comorbilidad con otras enfermedades médicas y psiquiátricas que, a su vez, empeoran los desenlaces afectivos (11). A día de hoy, la patogénesis de la enfermedad no está del todo comprendida y sin embargo, es posible reconocer su origen multifactorial con un alto componente hereditario (hasta un 85%), considerándose un trastorno poligénico que resulta de la interacción de diferentes factores patológicos y/o de riesgo. Magioncalda & Martino (2021) propusieron un modelo unificado de fisiopatología del BD basado en daño a sustancia blanca mediado por una respuesta inmune-inflamatoria en diferentes regiones del cerebro, y que afecta, predominantemente, la red límbica, resultando en una sobreactividad mediada por estrés, con una desestabilización subsecuente de la actividad de neurotransmisores (14). En esta línea, un número creciente de estudios apoya la concepción del BD como una enfermedad inflamatoria multisistémica mediada por factores genéticos, biológicos y ambientales, donde alteraciones metabólicas (i.e., diabetes mellitus, obesidad, síndrome metabólico, etc.) juegan un rol clave en el curso y severidad de la enfermedad (5). Por ejemplo, en múltiples estudios, la obesidad en BD se ha asociado con síntomas afectivos más graves, una mayor prevalencia de intentos de suicidio y una peor respuesta al tratamiento (15). Mientras que factores externos como el uso de antipsicóticos y hábitos dietéticos contribuyen al alto riesgo metabólico y a la mortalidad excesiva en pacientes con BD, existe evidencia de que la interacción de estos con factores intrínsecos (ej. anormalidades inmuno-inflamatorias, desequilibrios en estrés oxidativo, disbiosis intestinal, disfunción en metabolismo glucosa-insulina, patrones de alimentación desordenada, cronotipo vespertino, etc.) guían el riesgo aumentado de obesidad y trastornos cardiometabólicos (3,4,16,17).

1.2.2 Psiquiatría nutricional

Con el reconocimiento de la interacción entre trastornos mentales graves, dieta y obesidad, ha habido un aumento en el interés por investigar el impacto de la calidad de la dieta y la ingesta dietética en el riesgo y trayectorias de los trastornos mentales (18). Dando paso al reciente desarrollo de la psiquiatría nutricional (i.e., enfoque en el eje intestino-cerebro, impacto de la dieta en el riesgo

de enfermedades mentales, el rol de nutrientes y vitaminas en la salud cerebral, etc.). Esta disciplina, por su carácter temprano, está sub-estudiada. Por lo tanto, la psiquiatría nutricional se encuentra actualmente en una situación que le impide alcanzar uno de sus objetivos principales: intervenciones dietéticas basadas en evidencia, ya sea para la prevención o como adyuvantes en el tratamiento de enfermedades mentales. (8,19).

En el contexto de los trastornos afectivos (i.e., depresión mayor, trastorno bipolar), la ingesta y calidad de dieta han demostrado contribuir a la estabilidad afectiva, al riesgo de episodios afectivos, a la severidad de los síntomas, y a la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, algunos estudios han encontrado un impacto positivo de intervenciones dietéticas en desenlaces afectivos de la depresión mayor (20,21). Sin embargo, estos estudios han dejado de lado el BD, resultando en una brecha de conocimiento en el campo de los trastornos afectivos; inclusive, considerando que la alta recurrencia y la complejidad del BD descrita anteriormente, comúnmente recaería en conductas de alimentación desordenada y donde los hábitos dietéticos son frecuentemente pasados por alto. Como consecuencia, las intervenciones dietéticas para BD, que, como establecimos es altamente comórbido con enfermedades metabólicas, están basadas en datos de estudios en depresión mayor/unipolar, más que en intervenciones personalizadas enfocadas en abordar los matices del trastorno bipolar, incluyendo los cambios en los patrones de alimentación asociados a estados de ánimo o al uso de psicotrópicos con impacto en el peso (22–24). Por lo anterior, es necesario un aumento en los estudios que investiguen la influencia de la dieta en desenlaces afectivos y en factores dietéticos que impacten la respuesta a tratamiento en BD para, así, poder emitir recomendaciones clínicas para este grupo de pacientes.

1.2.3 Calidad de dieta, ingesta dietética y patrones de alimentación

Al realizar estudios nutricionales y ensayos clínicos en nutrición, hay una necesidad de operacionalizar y definir términos relacionados a la dieta que, frecuentemente, son utilizados de forma intercambiable. Distintos métodos para la evaluación de la calidad de dieta pueden enfocarse en parámetros diferentes como variedad, adecuación, moderación y balance total. Sin embargo, factores

externos que influyen la dieta deben ser tomados en consideración al evaluar la calidad de dieta, incluyendo aquellos relacionados con la disponibilidad y asequibilidad de los alimentos, estrechamente asociados con variables geográficas y socioeconómicas. Por ejemplo, la dieta tradicional mexicana, basada en la combinación de maíz, frijol, chile y calabaza (conocida como la dieta de la milpa), está ampliamente extendida en el territorio nacional debido a la alta disponibilidad y el bajo costo de estos productos. Sin embargo, como consecuencia de la creciente disponibilidad, asequibilidad y sabor de los alimentos ultraprocesados, estos se han convertido en una fuente mayor, si no es que la principal, de energía en zonas de bajo ingreso en México (25).

- Calidad de dieta: Es un término amplio que indica el nivel de apego a recomendaciones dietéticas y guías nutricionales preexistentes y al cumplimiento de los requerimientos nutricionales necesarios para mantener una salud óptima. En consecuencia, es un elemento que puede ofrecer una estimación indirecta del riesgo metabólico y cardiovascular de un individuo (26). Contrario a las preferencias alimentarias y las conductas alimentarias, la calidad de dieta es más influenciada por factores externos (ej. culturales, socioeconómicos, etc.) que por factores internos. Considerando los múltiples factores que influyen en la calidad de dieta, un abordaje multidimensional de este constructo ha emergido recientemente como la opción preferida, con un enfoque en la variedad y la frecuencia con la cual ciertos alimentos son consumidos. Adicionalmente, si bien está limitado por la falta de definiciones y métricas estandarizadas, este concepto ha permitido investigar la relación dieta-enfermedad y desarrollar el campo de epidemiología nutricional (27). En esa línea, en investigación, la selección de las métricas y puntajes para calidad de dieta dependen en gran medida de los objetivos de cada estudio. Como estrategia para abordar la heterogeneidad de definiciones y métricas, el uso de herramientas categóricas puede ofrecer una comprensión más integral de la calidad de dieta (26,27).

- Ingesta dietética: Es la medida del consumo diario de nutrientes y alimentos en el largo plazo: la ingesta total es determinada, frecuentemente, con el uso de cuestionarios de frecuencia (recuerdos de periodos de 24 horas, semanales o mensuales) y puede ser comparada con recomendaciones dietéticas (28). Debido a que depende de auto reportes, es una variable susceptible a sesgos del respondedor.
- Patrones de preferencias alimentarias: Los patrones de gusto/disgusto de alimentos son definidos como las actitudes evaluativas que una persona realiza al elegir alimentos y “está compuesta por factores ambientales (ej. disponibilidad, exposición durante la infancia), cultural (ej. sabores y sazones de cocinas), económicos (ej. asequibilidad) y genéticos” (29). Según la evidencia, la tendencia a preferir ciertos alimentos suele enfocarse en productos de similar valor nutricional y/o características oro-sensoriales, y existe una heredabilidad modesta para preferir alimentos específicos, especialmente aquellos con sabores intensos o carnes (29). Igualmente, la densidad de las pailas gustativas en la lengua y la sensibilidad de los receptores gustativos, ambos determinados genéticamente, contribuyen al desarrollo de preferencias alimentarias (30).
- Conductas alimentarias: Es un término complejo utilizado para integrar las elecciones de alimentos y sus motivaciones patrones de ingesta (ej. cantidad, frecuencia, velocidad) y horarios de alimentación (30). Las conductas alimentarias, fuertemente dependientes de mecanismos autorregulatorios, resultan de la interacción de factores ambientales, fisiológicos, psicológicos y genéticos (31). En condiciones fisiológicas, mecanismos endógenos como el sistema circadiano y hormonas neuroendocrinas con propiedades digestivas, entre otras, juegan un rol en los ritmos de apetito, tiempos de ingesta y preferencias de comida. Estos sistemas endógenos, según evidencia científica, están alterados en pacientes con trastorno bipolar, impactando directamente en las conductas alimentarias.

1.2.4 Herramientas para la evaluación y medición de la calidad de dieta

La medición de la nutrición, incluyendo las conductas alimentarias y la calidad e ingestas dietéticas, conlleva retos específicos debido a la marcada inter- e intra-variabilidad entre individuos. Como se mencionó previamente, la selección de herramientas de medición específicas depende de una variedad de factores que se alinean con la población a estudiar, los recursos disponibles y los objetivos de un estudio. En el proceso de selección de una herramienta es necesario considerar algunos de los retos clave que surgen al evaluar la calidad de dieta en entornos clínicos y de investigación:

- Falta de estandarización: impide la colección de datos homogéneos y replicables, incluyendo la medición de distintos elementos (ej. enfoque en porciones, macro/micronutrientes, ingesta calórica, etc.), distintos sistemas de puntaje y la ausencia de una definición universal de lo que constituye una dieta “sana”.
- Métodos de medición de dieta: Similar al punto anterior, para la medición de la calidad de dieta, algunos estudios se enfocan en diarios de comida, cuestionarios de frecuencia o recuerdos de 24 horas, entre otros. Cada uno de estos métodos tiene fortalezas y limitaciones que, inevitablemente, impactan en los resultados obtenidos.
- Duración de la evaluación: determinar el periodo de tiempo que se evaluara la dieta es un factor crítico en un estudio, pues los patrones de alimentación, particularmente en contextos de enfermedad, pueden ser altamente inestables y varias con el tiempo.
- Variabilidad de la ingesta y de la disponibilidad de alimentos: las selecciones dietéticas pueden variar diariamente por factores geográficos, estacionales, culturales y socioeconómicos.
- Mala estimación de las porciones: al utilizar métricas de auto reporte existe un riesgo importante de que los individuos subestimen o sobreestimen el tamaño de las porciones y de la ingesta de alimentos. Este riesgo se ve aumentado cuando se utilizan cuestionarios que no incluyen imágenes o asistencias visuales.

- Sesgos: Incluyen sesgos de validación social (ej. ser percibido como “sano” por el evaluador), de recuerdo (ej. imposibilidad para recordar con precisión el consumo de alimentos), de selección (enfoque del investigador en evaluar (o no) ciertos alimentos) y de reporte.

Considerando las limitaciones de las distintas escalas dietéticas, para este análisis realizado con el Mayo Clinic Bipolar Disorder Biobank (colaboración establecida entre la UANL, Universidad de los Andes en Chile, Lindner Center of HOPE y Mayo Clinic), medimos la calidad de dieta utilizando la escala de Evaluación Rápida de la Alimentación para Participantes – Versión Breve (en inglés: *Rapid Eating Assessment for Participants-Shortened Version*; REAP-S), una herramienta de auto reporte compuesta por 16 incisos y basada en el REAP (32). Este último fue desarrollado, originalmente, como una encuesta de 31 preguntas y fue acortado, posteriormente, en el REAP-S para incrementar su aplicabilidad en clínicas de atención primaria y para guiar la consejería nutricional a pacientes basada en las Guías Dietéticas para Estados Unidos del 2000 (33,34). Según los autores de esta herramienta, el tiempo aproximado para completar el REAP-S es de diez minutos, y es una herramienta adaptada para ser completada en salas de espera, utilizando un lenguaje escrito comprensible para individuos con un nivel de lectura similar al de alguien en quinto año de primaria (33). Como lo reportamos previamente (24), el REAP-S ha sido piloteado en población de estudiantes de medicina y en utilizado en estudios enfocados en trastorno bipolar, diabetes mellitus tipo 2 mal controlada, depresión y VIH/SIDA (7,32,35,36). El estudio piloto realizado en estudiantes demostró excelentes puntajes de confiabilidad que se correlacionaron con el Healthy Eating Index (HEI) (33,37). El HEI está compuesto por 10 componentes que reflejan distintos aspectos de una dieta balanceada y mide el grado en el cual un individuo integra grupos específicos de alimentos, sodio y grasas en su dieta diaria y es utilizado por la USDA (Departamento de Agricultura de Estados Unidos) para monitorear patrones dietéticos a través del tiempo (37). La descripción específica de la puntuación e interpretación del REAP-S se explica con detalle en la sección de métodos de este protocolo.

1.2.5 Métodos multivariados para reducción dimensional de datos

Las técnicas de reducción dimensional multivariada tienen el objetivo de simplificar conjuntos de datos multidimensionales a través de la transformación de estos en representaciones de menor dimensión, preservando, a la par, la información esencial (38). A través de la reducción de la complejidad de los datos, permiten mejorar la visualización de estos, reducir el ruido y mejorar el desempeño de los modelos estadísticos. Existen distintas técnicas para la reducción dimensional multivariada, dependiendo de las características de los datos a analizar, entre los que destacan: el análisis de componentes principales (PCA, por sus siglas en inglés), análisis de factores, análisis de correlación canónica, entre otros.

El PCA es un método estadístico que permite la reducción de un set de datos de casos por variables a sus características esenciales, que son llamadas *componentes principales*. Estos últimos, representan combinaciones lineales de variables originales que permiten explicar al máximo la varianza de todas las variables, reteniendo las tendencias y patrones de conjuntos de datos complejos y multivariados (39). Es necesario tomar en cuenta que al existir más de un componente principal, éste o éstos no deben estar correlacionados con el primer componente principal, lo que implica que cada componente principal mide diferentes características del conjunto de datos (40). Este tipo de análisis busca combinaciones lineales de las variables estudiadas que tienen la máxima varianza, combinándolas de manera que reflejen la mayor variación. Este método de análisis es particularmente útil para estudios exploratorios y para evaluar problemáticas de la vida real, como por ejemplo la evaluación objetiva de los patrones dietéticos, que se caracterizan por ser conjuntos de datos de grandes dimensiones, donde el número de variables puede llegar a exceder el número de casos o sujetos estudiados.

1.3 Antecedentes

Existe evidencia de estudios observacionales y de ensayos clínicos que sugieren que la calidad de dieta es un factor de riesgo modificable para enfermedades mentales (8). Por ejemplo, dietas con alto potencial proinflamatorio (ej. altas en

carnes rojas y procesadas, carbohidratos refinados y bebidas azucaradas) se han asociado con un riesgo incrementado de depresión y de trastorno bipolar (22,41,42), mientras que aquellas con propiedades antiinflamatorias, como la dieta Mediterránea, se han asociado con una reducción del riesgo de estos trastornos (43,44). Sin embargo, como se mencionó con anterioridad, pocos estudios se han enfocado específicamente en la relación entre dieta y trastorno bipolar. Un estudio comparando patrones de alimentación en pacientes con BD eutímicos (n= 113) y controles sanos (n= 160) identificó que los pacientes con BD tenían un patrón dietético menos sano y menor adherencia a la dieta Mediterránea; además, más del 70% de los pacientes con BD tenían un índice de masa corporal mayor a 25 kg/m² (45). Igualmente, en este grupo, los triglicéridos y la glucosa en ayuno y la circunferencia de cintura eran significativamente mayores en el grupo BD comparado con los controles. Estos hallazgos se alinean con un estudio de nuestro grupo utilizando datos del MCBB. Analizando datos de 734 participantes, de los 2286 incluidos en el biobanco, que completaron el REAP-S, identificamos una relación entre pobre calidad de dieta con un mayor índice de masa corporal, circunferencia de cintura y alimentación desordenada, así como con síntomas depresivos más severos (24). La muestra estudiada estaba compuesta predominantemente por mujeres (n= 471; 64.2%) y el promedio de edad fue de 39.6 (14.7); el puntaje promedio del REAP-S fue de 27.6 (4.9), indicativo de baja calidad de dieta. En población femenina fue más notoria una dieta de peor calidad y mayores índices de alimentación desordenada; esto sugiere que las mujeres con BD pudieran estar en mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiometabólicas. A nuestro conocimiento, este estudio es el primer estudio transversal analizando la intersección entre calidad de dieta y anormalidades cardiometabólicas en el contexto de trastorno bipolar, así como el más grande estudiando dieta en BD. En esta misma cohorte, Romo-Nava et al. (2020) identificaron que individuos con trastorno bipolar que auto reportaron un cronotipo vespertino, un marcador estimado de disfunción circadiana, tenían índices más elevados de alimentación desordenada y dieta de baja calidad, incluyendo una menor habilidad que aquellos con cronotipo matutino para evitar

alimentos no sanos (7). Abonando a esto, hay evidencia clínica y genética que consistentemente sugiere mayores índices de atracones y conductas alimentarias subóptimas en personas con BD, lo que sugiere una susceptibilidad genética hacia un patrón de alimentación aberrante en estos pacientes (46,47). Jacka et al (2017) evaluó la asociación entre calidad de dieta y BD en una cohorte epidemiológica de mujeres seleccionada de forma aleatoria. Este estudio comparo a 23 mujeres con BD con 691 sin historia de psicopatología e identificó que las primeras tenían mayor carga glicémica y puntajes más elevados de dietas proinflamatorias y ricas en alimentos ultraprocesados (22). Estudios de esta naturaleza resaltan la necesidad de investigar con más detalle el trinomio BD-metabolismo-dieta y de desarrollar intervenciones nutricionales basadas en evidencia como adyuvantes para el tratamiento de BD (8). Por último, en una revisión narrativa por Koning y colaboradores (2022), la autora propone que el comportamiento alimentario en los trastornos del ánimo debe entenderse como un fenotipo clínico complejo y bidireccional, más que como un simple síntoma secundario o un mal hábito de estilo de vida. Los autores argumentan que factores como el consumo de dietas proinflamatorias, la alimentación emocional, los atracones y el cronotipo vespertino están impulsados por desregulaciones biológicas subyacentes en los sistemas de recompensa dopaminérgica, el eje intestino-cerebro y los ritmos circadianos (48). Esta revisión subraya que la presencia de estos patrones alimentarios desadaptativos no solo exacerba la carga cardiometabólica y la mortalidad prematura en pacientes con trastorno bipolar, sino que también empeora la trayectoria del BD al perpetuar la neuroinflamación y la resistencia al tratamiento. En consecuencia, los autores abogan por un cambio de paradigma hacia la psiquiatría nutricional de precisión, donde la identificación de subgrupos conductuales específicos permita diseñar intervenciones personalizadas que aborden tanto la estabilización del estado de ánimo como la salud metabólica.

1.4 Definición del Problema

El problema a abordar en este estudio es la alta prevalencia de calidad de dieta no saludable en individuos con trastorno bipolar que resulta en un riesgo

aumentado de inestabilidad afectiva, de obesidad y de riesgo metabólico (3,4,24). Influenciado por factores genéticos y por la alta prevalencia de obesidad en BD, este riesgo metabólico se ve aumentado también por el uso rutinario de psicotrópicos que impactan negativamente en el peso y por estilos de vida poco saludables (ej., baja actividad física, pobres hábitos de alimentación) comúnmente observados en personas con BD. Hasta la fecha, las intervenciones farmacológicas por sí solas han demostrado ser insuficientes como soluciones a largo plazo para reducir el riesgo metabólico que experimenta esta población, aunado a que la prescripción de cambios en estilo de vida se ve limitada, en parte, por la disfunción severa causada por los síntomas de trastorno bipolar. Además, existe un reconocimiento creciente de la influencia que tiene la dieta en el desarrollo y la severidad de síntomas afectivos. Sin embargo, la extensión y la naturaleza de esta influencia, particularmente en el contexto de trastorno bipolar, no está del todo estudiada en la literatura, limitando el desarrollo de intervenciones dietéticas. Estudiar las características específicas de la calidad de dieta y sus asociaciones sociales, clínicas y farmacológicas y las dimensiones alimentarias que determinan la calidad de dieta tiene el potencial de contribuir en el establecimiento de las bases para el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados de intervenciones dietéticas personalizadas (ej. dieta mediterránea, terapia ketogénica metabólica, etc.) dirigidas a vías específicas alteradas en el trastorno bipolar (49).

1.5 Justificación

Existe cada vez más evidencia epidemiológica y clínica de la alta prevalencia de dieta poco saludable, obesidad y enfermedades metabólicas en trastorno bipolar, lo que resalta la necesidad de investigar el binomio dieta-trastorno bipolar como un potencial objetivo para intervenciones clínicas. En esta línea, un análisis profundo e integral de la calidad de dieta en trastorno bipolar tiene el potencial de identificar asociaciones sociales, clínicas y farmacológicas que amplíen nuestra comprensión del rol de factores ambientales en la patogénesis y curso de la enfermedad bipolar. En esa línea, la identificación de un fenotipo discreto de mala calidad de dieta en trastorno bipolar basado en las asociaciones de los patrones

de alimentación con variables sociales, clínicas y farmacológicas, puede contribuir al desarrollo de abordajes nutricionales individualizados que impacten positivamente en la trayectoria de la enfermedad y en el riesgo de desarrollar comorbilidades metabólicas. Considerando la falta de métodos estandarizados para evaluar la calidad de dieta y la variabilidad de patrones dietéticos (i.e., factores individuales, socioeconómicos, geográficos, farmacológicos, etc.), realizaremos los distintos análisis propuestos utilizando la escala REAP-S como un fenotipo categórico (calidad de dieta saludable vs. no saludable) a fin de incluir a todos los participantes que completaron esta evaluación dietética en el MCBB, preservando el poder estadístico y el grado de confianza de la evaluación de dieta. Utilizar este abordaje puede también aumentar la replicabilidad futura de este diseño en otros estudios que evalúen calidad de dieta (50).

1.6 Originalidad

Si bien distintos estudios han evaluado la calidad de dieta en individuos sanos y con algunas patologías psiquiátricas (51), a nuestro conocimiento este es el estudio con el tamaño de muestra más grande de individuos diagnosticados con trastorno bipolar que auto-reportan su calidad de dieta. Además de la revisión por Koning et al., (48) antes mencionada, no existen estudios que evalúen directamente la calidad de dieta y patrones dietéticos en trastorno bipolar. Igualmente, este estudio contribuirá a la evidencia previamente generada por nuestro grupo de trabajo evaluando riesgo metabólico y calidad de dieta en trastorno bipolar (24,52–54) y de sentar las bases para el desarrollo de ensayos clínicos basados en intervenciones dietéticas como adyuvantes en el tratamiento del trastorno bipolar.

1.7 Hipótesis

Hipótesis nula: No existen asociaciones significativas entre la mala calidad de dieta y ninguno de los factores sociales, clínicos, metabólicos y farmacológicos en trastorno bipolar.

Hipótesis alterna: Existen asociaciones significativas entre la mala calidad de dieta y factores sociales, clínicos, metabólicos y farmacológicos en trastorno bipolar.

1.8 Pregunta de Investigación

¿Representa la mala calidad de dieta un fenotipo clínico discreto del trastorno bipolar, y como se asocia con variables sociales, clínicas, metabólicas y farmacológicas sugestivas de severidad clínica en pacientes con trastorno bipolar?

1.9 Objetivos

Considerando la asociación antes descrita entre la severidad del trastorno bipolar y la calidad de dieta, misma que está condicionada por la falta de estudios en esta área, nuestro objetivo primario es:

1. Investigar a la mala calidad de dieta como un fenotipo clínico discreto de trastorno bipolar y explorar asociaciones con factores sociales, clínicos, metabólicos y farmacológicos en una cohorte de adultos con trastorno bipolar que participaron en el Mayo Clinic Bipolar Disorder Biobank, utilizando la escala REAP-S como métrica de calidad de dieta.

Como objetivos específicos, buscaremos:

1. Examinar si las hipotéticas asociaciones entre mala calidad de dieta en trastorno bipolar y variables sociodemográficas, clínicas y metabólicas.
2. Explorar patrones dietéticos en personas con trastorno bipolar a partir del cuestionario REAP-S a través del análisis de componentes principales (PCA).

2. Material y Métodos

2.1 Diseño del Estudio

Esta investigación es un estudio exploratorio, analítico, transversal, observacional. Se realizó el presente estudio para explorar asociaciones sociales, clínicas, metabólicas y farmacológicas de la calidad de dieta no saludable y el trastorno bipolar utilizando la escala REAP-S en un subgrupo de participantes previamente reclutados y fenotipificados en el Mayo Clinic Bipolar Disorder Biobank (MCBB) que completaron este cuestionario en el momento del reclutamiento en la primera etapa de dicho estudio (2009-2016). Para este análisis secundario del MCBB, sólo este subgrupo de participantes (n= 737) fue incluido (24). Para este estudio no se reclutaron participantes nuevos ni se realizarán

evaluaciones o intervenciones adicionales ni se incluyeron a participantes de la segunda etapa del estudio (2021-2025).

2.2 Origen de los participantes y de los datos

El Mayo Clinic Bipolar Disorder Biobank representa una iniciativa internacional de múltiples sitios de investigación liderada por la Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, EUA) para crear un biorepositorio para investigar biomarcadores de riesgo de enfermedad bipolar e indicadores farmacogenómicos de respuesta a tratamiento (55). Los sitios participantes son el Mayo Clinic, el Lindner Center of HOPE (University of Cincinnati, Mason, Ohio, EUA), la Universidad de Minnesota (Minneapolis, Minnesota, EUA), la Universidad Autónoma de Nuevo León (Monterrey, Nuevo León, México) y la Universidad de los Andes (Santiago, Chile). En su primera fase, de la cual se incluyeron a los participantes de este análisis, el MCBB reclutó del 2009 al 2016 a 2,286 individuos con diagnóstico de trastorno bipolar (55). Los procedimientos que se realizaron en cada participante incluyeron: obtención de consentimiento informado escrito, realización de fenotipo clínico detallado, toma de medidas antropométricas (i.e., peso, talla, IMC) y recolección de una muestra de sangre para análisis genómicos subsecuentes (55).

2.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de trastorno bipolar tipo I o II o trastorno esquizoafectivo tipo bipolar confirmados con los módulos A, D y la descripción general de la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID, por sus siglas en inglés)
- Edades de 18 a 80 años
- Ser capaz de hablar de forma fluente inglés (para participantes de EUA) o español (para participantes de México y Chile)
- Ser capaz de proveer un consentimiento informado escrito y completar una prueba de comprensión del consentimiento informado con un puntaje >70 de 100

- No tener sintomatología psicótica ni ideación suicida activas al momento del reclutamiento
- Para el estudio planteado, se incluirán solamente a los participantes que, adicionalmente, hayan completado el Rapid Eating Assessment for Participants – Shortened Version (REAP-S) durante su reclutamiento.

Criterios de exclusión:

- Síntomas psicóticos activos
- Ideación suicida activa
- No haber completado parcial o totalmente el Rapid Eating Assessment for Participants – Shortened Version (REAP-S) durante su reclutamiento.

2.4 Consideraciones éticas

Cómo se mencionó previamente, el protocolo original del biobanco fue aprobado por el comité de ética de cada una de las instituciones participantes y cada sujeto de investigación proporcionó su consentimiento informado escrito para participar en el estudio. Dicho protocolo continúa vigente y en reclutamiento activo en nuestro Hospital. En relación a nuestra sede (UANL), el estudio fue sometido y aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León en Monterrey, México con el número de estudio PS14-006. Para el presente análisis, y en estricto apego a la Declaración de Helsinki y a la Ley General de Salud, Título Segundo, en relación a Aspectos Éticos de Investigación en Seres Humanos, Capítulo 1, Artículos 13 y 14 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, para todos los participantes prevaleció el derecho al respeto, tratamiento y confidencialidad.

Basado en el Artículo 17 de la Ley General de Salud, en relación a Investigación en Salud, se obtuvo una exención del consentimiento informado, considerando que este estudio se trata de un análisis secundario sin riesgo, utilizando datos previamente recolectados para el Biobanco de Trastorno Bipolar de participantes que otorgaron su consentimiento informado escrito para dicho estudio y para análisis posteriores de dichas muestras. Al otorgar su consentimiento para el MCBB, y como se especificó en el consentimiento

informado escrito, los participantes autorizaron el uso de su información biológica (sangre) y clínica para investigación futura en trastorno bipolar.

2.5 Cálculo del tamaño de muestra

Para el presente estudio, se utilizó una muestra por conveniencia de 1,113 participantes derivados del MCBB, de los cuales se incluyeron 737 individuos que completaron el REAP-S para el análisis estadístico (análisis de casos completos).

2.6 Obtención del fenotipo socio-clínico

Como parte de la participación en el MCBB, cada participante del estudio completó un fenotipo clínico obtenido por el equipo de investigación a través de la confirmación diagnóstica de trastorno bipolar a través de los módulos A, D y la descripción general de la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID), y del Cuestionario Clínico del Biobanco Bipolar (BiB-CQ; Bipolar Biobank Clinical Questionnaire), para obtener mayor información relacionada al curso de la enfermedad y a variables clínicas específicas (i.e., comorbilidades médicas y psiquiátricas, historia de tratamientos psicotrópicos, intentos de suicidio, síntomas psicóticos, ciclos rápido, manía inducida por antidepresivos, etc.). Información adicional relacionada a datos demográficos y antecedentes psiquiátricos familiares fue recolectada a través de auto reporte de pacientes en el Cuestionario de Pacientes del Biobanco Bipolar (BiB-PQ; Bipolar Biobank Patient Questionnaire). Entre las escalas incluidas en estos cuestionarios destacan el REAP-S, el Cuestionario de Cronotipo Matutino-Vespertino (MDQ), la Escala de Montgomery-Asberg para Evaluación de Depresión (MADRS), la Escala de Manía de Young (YMRS), el Cuestionario de Estresores en la Vida de la Red de Trastorno Bipolar de la Fundación Stanley (SFBN) y la Escala Diagnóstica de Trastornos de la Alimentación (EDDS), entre otros. Por último, todos los participantes recibieron una evaluación por somatometría para calcular su índice de masa corporal (IMC) utilizando técnicas de medición estandarizadas (56).

2.7 Determinación de la calidad de dieta con la escala Rapid Eating Assessment for Participants – Shortened Version (REAP-S)

La calidad de dieta fue evaluada utilizando la REAP-S, una escala de auto reporte de 16 ítems que permite la evaluación rápida en entornos clínicos y de

investigación del contenido de la dieta y la ingesta en una semana promedio (Anexo 1) (7,32). Los primeros trece ítems evalúan la ingesta relativa de grupos específicos de alimentos y las tres preguntas restantes indagan sobre estilo de vida (32,34). Los encuestados seleccionan entre tres opciones de respuestas según la frecuencia con la cual cada alimento es consumido y cada ítem es puntuado con un valor específico. Entre las posibles respuestas y puntajes están: a) 'generalmente/a menudo'= 1 punto; b) 'a veces'= 2 puntos; c) 'rara vez/nunca/no aplica'= 3 puntos. El puntaje total de los primeros trece ítems va de 13 a 39 puntos y ofrece un estimado de la calidad de dieta de un individuo; mayor puntaje total del REAP-S es indicativo de mayor calidad de dieta. Esta escala ha sido recomendada previamente por la Asociación Estadounidense del Corazón (en inglés: American Heart Association, AHA) para su uso como herramienta de tamizaje de calidad de dieta en entornos clínicos y de investigación con el fin de reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares (57).

Un estudio por Johnston et al. (2018) reportó un puntaje promedio para la dieta promedio de EUA de 32 puntos (58). Basándonos en ese punto de corte, en estudios previos con esta misma cohorte hemos utilizado el puntaje total de REAP-S ≥ 32 como definición de "dieta saludable" y puntajes < 32 para definir "dieta no saludable" (UDQ por sus siglas en inglés; *unhealthy diet quality*) (24). Para ofrecer más detalle sobre la calidad de dieta en esta cohorte, para propósitos de este estudio se reportó de nuevo en nuestros resultados las estadísticas resumen de esta escala en la población del biobanco.

2.8 Variables sociodemográficas y clínicas seleccionadas para el estudio

Las variables específicas que se incluyeron en este análisis son:

- Variables demográficas: edad al momento del consentimiento, sexo, raza y etnia, máximo grado de estudios, estado civil y estatus laboral.
- Variables clínicas: Además de evaluar el subtipo de trastorno bipolar (tipo 1, tipo 2, esquizoafectivo tipo bipolar) y edad al momento del reclutamiento, se incluyeron los siguientes marcadores de severidad de trastorno bipolar presentes en el año previo a la evaluación: historia de psicosis, historia de intentos de suicidio, historia de ciclos rápidos, historia de manía inducida

por antidepresivos, trastornos de ansiedad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno por atracones, trastorno por uso de sustancias ilícitas (i.e., cannabis, cocaína, anfetaminas, opioides, alucinógenos), nicotina y alcohol. Se analizaron, además, el IMC al momento del reclutamiento, la presencia/ausencia de obesidad, puntaje total de REAP-S, presencia/ausencia de atracones (según el reporte de la escala EDDS), cronotipo vespertino (MDQ) y uso de psicotrópicos/medicamentos psiquiátricos (carbonato de litio, estabilizadores del ánimo, antipsicóticos, antidepresivos, medicamentos para el TDAH, hipnóticos y medicamentos para el funcionamiento tiroideo) al momento del reclutamiento. Las variables médicas y metabólicas analizadas incluyen: hipertensión arterial, eccema, psoriasis, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de ovario poliquístico, trastornos tiroideos, fibromialgia, migraña, asma, apnea obstructiva del sueño, síndrome de intestino irritable y obesidad.

- Estresores relacionados a determinantes sociales de la salud: Se utilizaron siete ítems del cuestionario SFBN que asemejan a los cinco dominios de los determinantes sociales de la salud (estabilidad económica, acceso a educación de calidad, acceso a sistemas de salud de calidad, urbanidad y vecindario, contexto social y comunitario) para evaluar la presencia/ausencia de estos estresores durante los doce meses previos al reclutamiento. Los ítems seleccionados incluidos fueron: ausencia de apoyo familiar, desempleo, problemas financieros, problemas de residencia, cobertura inadecuada de salud y problemas para acceder a servicios de salud.

2.9 Análisis estadístico

2.9.1 Plan de análisis estadístico para la determinación del fenotipo de calidad de dieta no saludable en trastorno bipolar

En estadística descriptiva, las frecuencias se reportaron con porcentajes para las variables categóricas y la media y desviación estándar para las variables cuantitativas. Se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para evaluar la

normalidad de la muestra en cada variable. Se compararon las variables demográficas y clínicas entre individuos con calidad de dieta saludable y no saludable utilizando modelos de regresión logística que incluyeron el sitio de estudio como factor para controlar posibles diferencias entre sitios. Se realizaron pruebas de razón de verosimilitud (LRT) para comparar el modelo logístico generalizado ajustado por covariables (GLM) y el modelo multinomial ajustado por covariables. La edad, el sexo y el sitio de estudio se incluyeron a priori en todos los modelos para controlar sus efectos. Se agregaron variables adicionales basadas en la relevancia clínica y se evaluó su contribución al ajuste del modelo utilizando el LRT. Se realizó un modelo de regresión logística multivariable para predecir la calidad de dieta no saludable utilizando el método de entrada. Las comorbilidades médicas, los psicotrópicos al momento del reclutamiento y las diferencias en los estresores relacionados a determinantes sociales de la salud se analizaron en modelos de regresión logística separados, con la calidad de dieta no saludable como variable dependiente. Las pruebas estadísticas fueron bilaterales con un nivel de significancia de 0.05. Todos los análisis se realizaron utilizando el programa R-4.4.1 (59).

2.9.2 Plan estadístico para el análisis de componentes principales (PCA)

Para explorar los patrones dietéticos subyacentes, se llevó a cabo un análisis de componentes principales (PCA) sobre los trece ítems del REAP-S utilizando la función de R, con las variables estandarizadas mediante puntuaciones z antes de la descomposición, lo cual es equivalente a un PCA de la matriz de correlación. El número de componentes a retener se determinó basándose en el gráfico de sedimentación (*scree plot*).

Las asociaciones entre los patrones dietéticos y las características clínicas, incluyendo IMC, comorbilidades metabólicas, trastorno por atracón, estado afectivo al momento del reclutamiento y categorías de psicofármacos, se examinaron modelando las puntuaciones de los componentes principales como variables de resultado y las variables clínicas como predictores, ajustando por edad, sexo y sitio de reclutamiento.

Dada la aplicación del PCA a ítems del REAP-S codificados de manera similar, la fuerte correlación entre el PC1 (primer componente principal) y la puntuación total del REAP-S es esperada y refleja el eje dominante de la varianza compartida. Por lo tanto, la asociación entre el PC1 y la puntuación total se considerará una validación metodológica en lugar de un hallazgo sustantivo, incluida para confirmar la alineación entre el punto de corte establecido del REAP-S y el patrón dietético primario identificado por el PCA. Todos los análisis se realizaron utilizando el programa R-4.4.1 en RStudio (59).

3. Resultados

3.1 Determinación de fenotipo socioclínico de mala calidad de dieta

3.1.1 Características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada

De los 737 participantes incluidos en este análisis, los participantes con trastorno bipolar y calidad de dieta no saludable (UDQ) representaron el 78.8% del total de la muestra y comparados con aquellos con una calidad de dieta saludable eran significativamente más jóvenes (38.6 ± 14.2 años vs. 43.0 ± 15.3 años; $p < 0.001$) (Tabla 1). En participantes con calidad de dieta saludable se observó con mayor frecuencia un estado civil y nivel educativo superior a bachillerato. En cuanto al diagnóstico específico de BD, en participantes con UDQ el diagnóstico de trastorno bipolar tipo 1 fue significativamente más frecuente que el tipo 2 (65.6% vs. 53.8%; $p = 0.03$), así como el haber recibido un diagnóstico de trastorno bipolar a edad temprana (≤ 19 años) (75.2% vs. 61.9%; $p = 0.003$).

La presencia de un cronotipo vespertino, mismo que se definió como una respuesta de “definitivamente un tipo vespertino” en el MDQ, fue significativamente más común en UDQ (53.2% vs. 38.7%; $p = 0.001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al estado de ánimo al momento de la evaluación, en historia pasada de psicosis o intentos de suicidio, de manía inducida por antidepresivos ni de periodos de ciclaje rápido.

Las comorbilidades psiquiátricas, incluyendo trastornos de ansiedad (69.0% vs. 52.3%; $p < 0.001$), abuso de sustancias ilícitas (34.6% vs. 20.3%; $p = 0.002$), dependencia a la nicotina (43.3% vs. 30.7%; $p = 0.04$) y trastorno por

atracción (13.9% vs. 8.5%; $p = 0.03$), fueron significativamente más comunes en los participantes con UDQ.

En cuanto a la composición corporal, los participantes con UDQ, en comparación con aquellos con calidad de dieta saludable, tuvieron un índice de masa corporal (IMC) más alto (30.3 ± 7.6 vs. 27.5 ± 6.2 ; $p < 0.001$) y mayor prevalencia de obesidad (42.8% vs. 27.9%; $p < 0.001$).

Tabla 1. Comparativa de características demográficas y clínicas de pacientes con trastorno bipolar con calidad de dieta saludable y no saludable (ajustado por sitio de reclutamiento).

Características	Calidad de Dieta Saludable (N= 156)	Calidad de Dieta No Saludable (N= 581)	Total (N= 737)	<i>p-value</i>
Puntuación de REAP-S p, media (DE)	33.8 (1.7)	25.8 (3.7)	27.5 (4.7)	
Edad, media (DE), N=728	43.0 (15.3)	38.6 (14.2)	39.6 (14.6)	<0.001
Sexo, femenino, N (%)	110 (70.5%)	362 (62.3%)	472 (64.0%)	0.05
Identidad racial, blanco, n (%), N=734	105 (67.7%)	407 (70.3%)	512 (69.8%)	0.17
Etnicidad, Hispánico o Latino, N=728	55 (35.5%)	172 (30.0%)	227 (31.2%)	0.66
Empleo, tiempo completo, N=725	36 (23.5%)	139 (24.3%)	175 (24.1%)	0.89
Nivel de estudios > preparatoria, N=709	136 (91.9%)	453 (80.7%)	589 (83.1%)	<0.001
Estado civil casado, N=728	78 (50.6%)	209 (36.4%)	287 (39.4%)	<0.001

Trastorno bipolar tipo 1 y subtipo esquizoafectivo	84 (53.8%)	381 (65.6%)	465 (63.1%)	0.04
Edad de diagnóstico, ≤19 años, N=700	91 (61.9%)	416 (75.2%)	507 (72.4%)	0.003
<u>Estado de ánimo actual</u> , N=736				0.24
Manía	7 (4.5%)	38 (6.6%)	45 (6.1%)	
Mixto	8 (5.1%)	47 (8.1%)	55 (7.5%)	
Hipomanía	15 (9.6%)	53 (9.1%)	68 (9.2%)	
Depresión mayor	58 (37.2%)	236 (40.7%)	294 (39.9%)	
Eutimia	68 (43.6%)	206 (35.5%)	274 (37.2%)	
<u>Historia de:</u>				
Psicosis, N=736	44 (28.2%)	213 (36.7%)	257 (34.9%)	0.07
Intentos de suicidio, N=725	50 (32.7%)	225 (39.3%)	275 (37.9%)	0.14
Manida inducida por antidepresivos N=600	17 (13.9%)	97 (20.3%)	114 (19.0%)	0.12
Ciclador rápido, N=602	65 (51.6%)	264 (55.5%)	329 (54.7%)	0.52
Índice de masa corporal, media (DE), N=720	27.5 (6.2)	30.3 (7.6)	29.7 (7.4)	<0.001
Categoría de IMC, N=720				<0.001
<25.0	57 (37.0%)	132 (23.7%)	191 (26.5%)	

25.0 – 29.9	54 (35.1%)	190 (33.6%)	244 (33.9%)	
30.0 – 39.9	39 (25.3%)	180 (31.8%)	219 (30.4%)	
≥40.0	4 (2.6%)	62 (11.0%)	66 (9.2%)	
Obesidad, N=720	43 (27.9%)	242 (42.8%)	285 (39.6%)	<0.001
Cronotipo vespertino, N=732	60 (38.7%)	307 (53.2%)	367 (50.1%)	<0.001
<u>Comorbilidades psiquiátricas</u>				
Trastornos de ansiedad, N=724	80 (52.3%)	394 (69.0%)	474 (65.5%)	<0.001
Abuso de sustancias ilícitas, N=723	31 (20.3%)	197 (34.6%)	228 (31.5%)	0.002
Dependencia a la nicotina, N=723	47 (30.7%)	247 (43.3%)	294 (40.7%)	0.04
Dependencia al alcohol N=722	46 (30.1%)	208 (36.6%)	254 (35.2%)	0.14
TDA/TDAH, N=723	25 (16.3%)	129 (22.6%)	154 (21.3%)	0.31
Trastorno por atracón N=723	13 (8.5%)	79 (13.9%)	92 (12.7%)	0.03

Los valores de p se obtuvieron a partir de análisis comparativos, utilizando la calidad de dieta no saludable (UDQ) como variable dependiente, y evaluando su asociación con cada una de las características analizadas, ajustando por el sitio del estudio. Abreviaturas: DE = desviación estándar; IMC = índice de masa corporal; TDA/TDAH = trastorno por déficit de atención / trastorno por déficit de atención e hiperactividad; REAP-S = Evaluación Rápida de la Alimentación de Participantes – Versión Corta.

El diagrama de Sankey incluido (Figura 1) ilustra la distribución de los participantes según el subtipo de BD, las puntuaciones de calidad de la dieta y las categorías de IMC, indicando que los participantes con BD-I tienen una mayor tendencia a tener una UDQ (65.6% vs. 34.4%) y un IMC >25 (76.9% vs. 69.3%). Las medias y desviaciones estándar de los puntajes de cada uno de los ítems del REAP-S en ambos grupos y en el total de la cohorte, junto con un análisis comparativo de las mismas se muestran en la Tabla 2. En comparación con los participantes con calidad de dieta saludable, individuos con UDQ reportaron con mayor frecuencia una tendencia a saltarse el desayuno (2.6 (0.6) vs. 1.9 (0.9); $p < 0.001$) y a comer fuera de casa (2.7 (0.6) vs. 2.2 (0.8); $p < 0.001$) y a consumir con menor frecuencia productos integrales/ricos en fibra (2.5(0.8) vs. 1.8 (0.8); $p < 0.001$), frutas (2.6 (0.6) vs. 1.7 (0.8); $p < 0.001$) y verduras (2.7 (0.5) vs. 1.8 (0.8); $p < 0.001$), los cuales se consideran componentes clave de una dieta saludable. De igual manera, se observó una mayor frecuencia en el consumo de productos procesados y ultraprocesados en UDQ (Tabla 2).

Figura 1. Diagrama de Sankey ilustrando la relación entre subtipos de trastorno bipolar, calidad de dieta e IMC en la cohorte estudiada; el grosor de cada barra corresponde con el número de participantes en cada subgrupo.

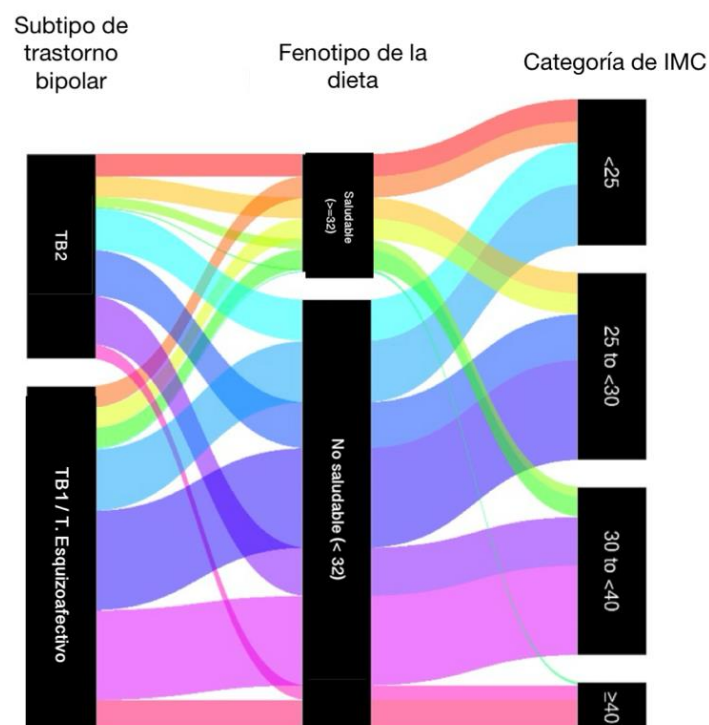


Tabla 2. Comparativa de respuestas a cada uno de los ítems de la escala REAP-S, categorizado por los subgrupos de “calidad de dieta saludable” y calidad de dieta no saludable”.

Evaluación Rápida de la Alimentación para Participantes – Versión Breve (REAP-S) <i>En una semana normal, ¿Con qué frecuencia?:</i>	Puntaje individual de cada ítem, media (DE)			<i>p-value</i>
	Calidad de Dieta Saludable (N=156)	Calidad de Dieta No Saludable (N=581)	Total (N=737)	
1. ¿Se salta el desayuno?	2.6 (0.6)	1.9 (0.9)	2.0 (0.9)	< 0.001 ¹
2. ¿Come 4 o más comidas en restaurantes o para llevar?	2.7 (0.6)	2.2 (0.8)	2.3 (0.8)	< 0.001 ¹
3. ¿Come menos de 2 raciones de productos integrales o	2.5 (0.8)	1.8 (0.8)	2.0 (0.8)	< 0.001 ¹

almidones ricos en fibra al día?				
4. ¿Come menos de 2 raciones de fruta al día?	2.6 (0.6)	1.7 (0.8)	1.9 (0.8)	< 0.001 ¹
5. ¿Come menos de 2 raciones de verdura al día?	2.7 (0.5)	1.8 (0.8)	2.0 (0.8)	< 0.001 ¹
6. ¿Come o bebe menos de 2 raciones de leche, yogur o queso al día?	2.5 (0.7)	2.0 (0.8)	2.1 (0.8)	< 0.001 ¹
7. ¿Come más de 8 onzas de carne, pollo, pavo o pescado al día?	2.6 (0.7)	2.0 (0.8)	2.1 (0.8)	< 0.001 ¹
8. ¿Utiliza carnes procesadas normales lugar de carnes procesadas bajas en grasa?	2.7 (0.6)	2.2 (0.8)	2.3 (0.8)	< 0.001 ¹
9. ¿Come alimentos fritos como pollo frito, pescado frito, papas fritas, plátanos fritos, tostones o yuca frita?	2.7 (0.5)	2.1 (0.7)	2.2 (0.7)	< 0.001 ¹
10. ¿Come papas fritas normales, nachos chips, chips de maíz, galletas saladas, palomitas normales, frutos secos en lugar de pretzels, papas fritas bajas en grasa o galletas saladas bajas en grasa, palomitas de maíz?	2.4 (0.7)	2.0 (0.8)	2.1 (0.8)	< 0.001 ¹

11. ¿Añade mantequilla, margarina o aceite al pan, las patatas, el arroz o las verduras en la mesa?	2.4 (0.7)	1.9 (0.9)	2.0 (0.9)	< 0.001 ¹
12. ¿Come dulces como pasteles, galletas, repostería, donas, muffins, chocolate y caramelos más de 2 veces al día?	2.6 (0.7)	2.0 (0.8)	2.1 (0.8)	< 0.001 ¹
13. ¿Bebe al día 16 onzas o más de refrescos no dietéticos, bebidas de frutas o Kool-Aid?	2.8 (0.5)	2.2 (0.9)	2.4 (0.8)	< 0.001 ¹
14. ¿Usted o algún miembro de su familia suele ir de compras y cocinar en lugar de comer en restaurantes o pedir comida para llevar? **	131 (85.1%)	442 (76.6%)	573 (78.4%)	0.023 ²
15. ¿Suele sentirse bien para realizar las compras o cocinar? **	119 (76.8%)	413 (71.7%)	532 (72.8%)	0.208 ²
16 ¿Está dispuesto a cambiar sus hábitos alimenticios para estar más sano? ***				< 0.001 ²
1 Muy dispuesto	101 (65.2%)	266 (45.9%)	367 (50.0%)	
2	32 (20.6%)	159 (27.5%)	191 (26.0%)	
3	16 (10.3%)	117 (20.2%)	133 (18.1%)	
4	5 (3.2%)	28 (4.8%)	33 (4.5%)	
5 Nada dispuesto	1 (0.6%)	9 (1.6%)	10 (1.4%)	

¹ ANOVA de modelo lineal; ²prueba de chi cuadrada de Pearson.

*Puntajes y respuestas posibles para cada ítem del REAPS-S 1= generalmente/a menudo; 2 = a veces; 3 = rara vez/nunca o no aplica.

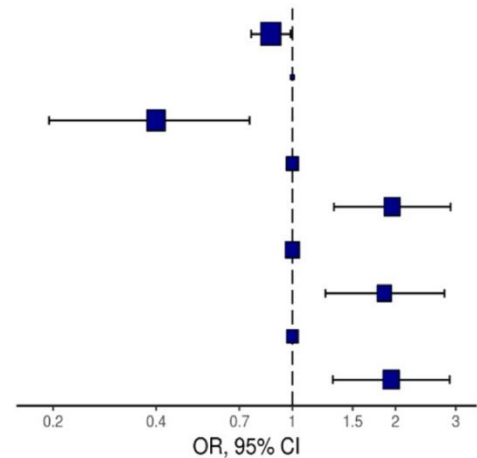
**N (%) corresponde al número y porcentaje de participantes que respondieron “sí” a la pregunta.

*** Pregunta evaluada mediante escala tipo Likert

3.1.2 Relación de las variables socio-clínicas estudiadas con la calidad de dieta no saludable Se construyó un modelo de regresión logística multivariable para examinar las asociaciones entre variables sociodemográficas y clínicas, y la probabilidad de presentar un fenotipo de calidad de dieta no saludable o UDQ (Figura 2), en el cual diversas variables mostraron asociaciones significativas. Basándonos en la experiencia y las variables clínicas con un valor de $p < 0.05$ en el análisis univariado preliminar, las variables independientes seleccionadas para el modelo fueron la edad, el nivel educativo mayor, el subtipo de trastorno bipolar

UDQ: OR (95% CI, p-value)

Edad, cada 10 años	-	0.87 (0.76-0.99, $p=0.031$)
Educación	<= preparatoria	-
	>preparatoria	0.40 (0.19-0.75, $p=0.007$)
Subtipo de trastorno bipolar	TB2	-
	TB1 o T. Esquizoafectivo	1.95 (1.32-2.89, $p=0.001$)
Cronotipo	No Vespertino	-
	Vespertino	1.86 (1.25-2.78, $p=0.002$)
Trastornos de ansiedad	No	-
	Sí	1.94 (1.31-2.88, $p=0.001$)



(tipo 1 + esquizoafectivo vs. tipo 2), el cronotipo vespertino y la presencia de cualquier trastorno de ansiedad.

Figura 2. Modelo de regresión logística multivariable prediciendo la calidad de dieta no saludable en trastorno bipolar.

La edad avanzada se asoció con una menor probabilidad de UDQ (OR: 0.87; IC 95%: 0.76-0.99; $p= 0.031$; por cada incremento de 10 años), lo que sugiere que los individuos más jóvenes con trastorno bipolar podrían ser más

propensos a comportamientos dietéticos no saludables. De manera similar, tener un nivel educativo más alto se asoció con una probabilidad sustancialmente reducida de UDQ (OR: 0.40; IC 95%: 0.19-0.75; $p=0.007$), lo que resalta un posible efecto protector relacionado con la educación. Por el contrario, los participantes con trastorno bipolar tipo 1 o trastorno esquizoafectivo de tipo bipolar, en comparación con aquellos con trastorno bipolar tipo 2, eran significativamente más propensos a presentar UDQ (OR: 1.95; IC 95%: 1.32-2.89; $p=0.001$), lo que posiblemente refleja la mayor complejidad de estos subtipos. El cronotipo vespertino también se asoció con mayores probabilidades de UDQ (OR: 1.86; IC 95%: 1.25-2.78; $p=0.002$), lo que refuerza la relevancia de las alteraciones del ritmo circadiano en el comportamiento dietético. Finalmente, la presencia de trastornos de ansiedad comórbidos mostró una mayor probabilidad de UDQ (OR: 1.94; IC 95%: 1.31-2.88; $p=0.001$), lo que apoya vínculos previos entre la ansiedad y los patrones de alimentación subóptimos.

3.1.3 Análisis de comorbilidades médicas, uso de psicotrópicos y estresores relacionados a determinantes sociales de la salud.

De las catorce comorbilidades médicas analizadas en este estudio, solamente la hipertensión arterial sistémica y la obesidad tuvieron asociaciones estadísticamente significativas con la calidad de dieta no saludable. Los participantes con UDQ tuvieron una probabilidad significativamente mayor de presentar hipertensión (OR= 1.95, IC 95%: 1.13-3.53; $p=0.02$) y obesidad (OR= 2.07, IC 95%: 1.38, 3.14; $p<0.001$) comórbidas en comparación con aquellos con una calidad de dieta no saludable (Tabla 3).

Tabla 3. Asociación entre calidad de dieta y comorbilidades médicas auto reportadas ($n=728$).

	Calidad de Dieta Saludable (N= 154)	Calidad de Dieta no Saludable (N= 574)	Razón de momios	<i>p-value</i>

Hipertensión	20 (13.0%)	104 (18.1%)	1.95 (1.13, 3.53)	0.021
Eczema	7 (4.5%)	59 (10.3%)	2.00 (0.95, 4.84)	0.071
Psoriasis	6 (3.9%)	17 (3.0%)	0.89 (0.35, 2.57)	0.81
Diabetes	9 (5.8%)	47 (8.2%)	1.83 (0.88, 4.19)	0.13
SOP, N=466	3 (2.8%)	36 (10.1%)	2.77 (0.93, 11.94)	0.11
Trastornos tiroideos	29 (18.8%)	101 (17.6%)	1.02 (0.64, 1.67)	0.93
Fibromialgia	10 (6.5%)	33 (5.7%)	0.91 (0.44, 2.05)	0.81
Migraña	32 (20.8%)	179 (31.2%)	1.50 (0.95, 2.42)	0.09
Asma	28 (18.2%)	113 (19.7%)	0.99 (0.61, 1.62)	0.96
Apnea obstructiva del sueño	14 (9.1%)	63 (11.0%)	1.39 (0.74, 2.75)	0.31
Síndrome de intestino irritable	17 (11.0%)	81 (14.1%)	1.34 (0.76, 2.47)	0.32
Obesidad, N=714	42 (27.6%)	239 (42.5%)	2.07 (1.38, 3.14)	<0.001

¹ Los valores de p se obtuvieron a partir de modelos de regresión logística, utilizando la calidad de dieta no saludable (UDQ) como variable dependiente, y evaluando su asociación con cada una de las características analizadas, ajustando por el sitio del estudio. Razón de momios (odds ratio, OR) de las comorbilidades médicas en relación con la presencia de calidad de dieta no saludable (UDQ), ajustada por edad, sexo y sitio del estudio.

Abreviaturas: SOP = síndrome de ovario poliquístico.

Tabla 4. Asociación entre calidad de dieta y psicotrópicos utilizados al momento del reclutamiento (n= 737).

	Calidad de Dieta	Calidad de Dieta no	Razón de momios	p-value
--	-------------------------	----------------------------	------------------------	----------------

	Saludable (N= 156)	Saludable (N= 581)		
Litio, N=417	38 (43.7%)	151 (45.8%)	0.89 (0.53, 1.49)	0.66
Estabilizadores de ánimo antiepilépticos, N=606	85 (68.0%)	284 (59.0%)	0.77 (0.50, 1.19)	0.24
Antipsicóticos, N=608	74 (63.2%)	305 (62.1%)	0.97 (0.63, 1.48)	0.88
Antidepresivos, N=608	65 (53.3%)	233 (47.9%)	0.84 (0.55, 1.27)	0.41
Medicamentos para TDAH, N=201	10 (24.4%)	58 (36.2%)	2.03 (0.92, 4.80)	0.08
Hipnóticos, N=675	18 (12.6%)	87 (16.4%)	1.37 (0.79, 2.49)	0.28

¹ Los valores de p se obtuvieron a partir de modelos de regresión logística, utilizando la calidad de dieta no saludable (UDQ) como variable dependiente, y evaluando su asociación con cada una de las características analizadas, ajustando por el sitio del estudio. Razón de momios (odds ratio, OR) del uso de medicamentos psicotrópicos en relación con la presencia de calidad de dieta no saludable (UDQ), ajustada por edad, sexo y sitio del estudio. Los grupos de medicamentos analizados incluyeron: estabilizadores del ánimo antiepilépticos (valproato, lamotrigina, carbamazepina); antipsicóticos (antipsicóticos típicos y atípicos); antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina [ISRS], inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina [IRSN], antidepresivos tricíclicos, mirtazapina y otros antidepresivos); medicación para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (sales de anfetaminas, estimulantes no anfetamínicos, bupropión y atomoxetina); e hipnóticos (benzodiacepinas, sedantes no benzodiacepínicos y ramelteón).

Contrario a lo esperado, debido al impacto de algunos psicotrópicos en el metabolismo y en el apetito, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los diferentes psicotrópicos utilizados y la calidad de dieta no saludable (Tabla 4).

Por último, el análisis de los estresores relacionados con determinantes sociales de la salud, presentes en el año anterior a la participación en el estudio, mostró que solo el estrés relacionado con el desempleo se asoció

significativamente con la UDQ (Tabla 5). Estos modelos se ajustaron por edad, sexo y sitio de reclutamiento.

Tabla 5. Asociación entre calidad de dieta y estresores relacionados a determinantes sociales de la salud (n= 719).

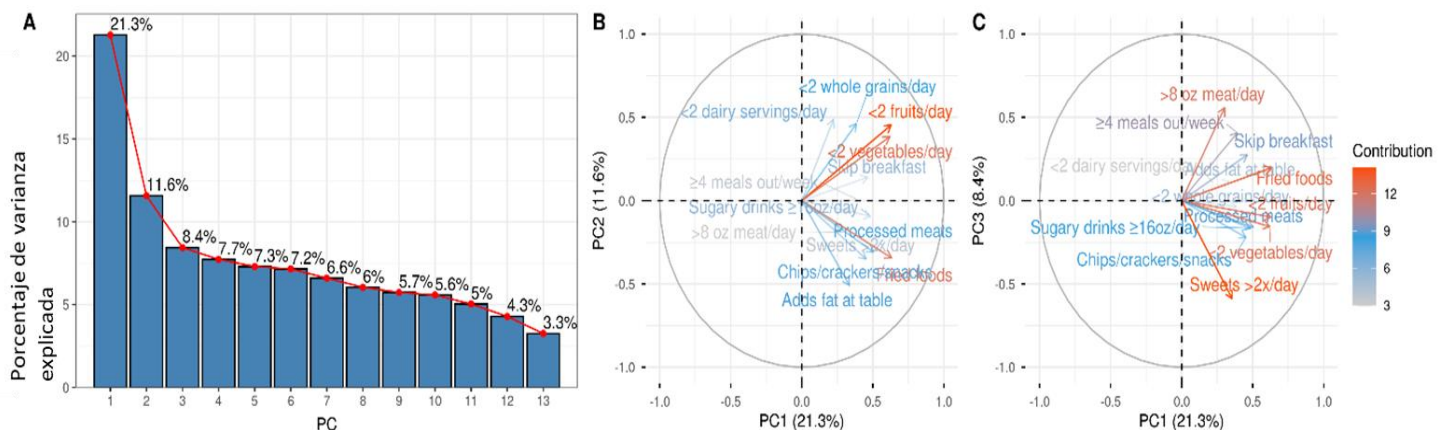
Estresor	Calidad de Dieta Saludable (N= 156)	Calidad de Dieta no Saludable (N= 568)	Odds Ratio	p-value
Falta de apoyo familiar	39 (25.8%)	209 (36.8%)	1.48 (0.96, 2.30)	0.08
Desempleo	25 (16.6%)	160 (28.2%)	1.69 (1.05, 2.80)	0.04
Problemas financieros	43 (28.5%)	235 (41.4%)	1.52 (0.99, 2.35)	0.06
Problemas con la cobertura médica	14 (9.3%)	79 (13.9%)	1.17 (0.64, 2.27)	0.62
Problemas de acceso a salud	13 (8.6%)	74 (13.0%)	1.25 (0.68, 2.46)	0.48
Problemas de educación	13 (8.6%)	60 (10.6%)	0.84 (0.44, 1.72)	0.63
Problemas en el hogar	6 (4.0%)	59 (10.4%)	2.05 (0.91, 5.50)	0.11

¹ Los valores de p se obtuvieron a partir de modelos de regresión logística, utilizando la calidad de dieta no saludable (UDQ) como variable dependiente, y evaluando su asociación con cada una de las características analizadas, ajustando por el sitio del estudio. Razón de momios (odds ratio, OR) de los estresores relacionados con los determinantes sociales de la salud (SDoH), en relación con la presencia de calidad de dieta no saludable (UDQ), ajustada por edad, sexo y sitio del estudio.

3.2 Dimensiones de calidad de dieta derivadas del análisis de componentes principales (PCA)

En un análisis de componentes principales (PCA), el punto de inflexión o codo en el gráfico de sedimentación (*scree plot*) se observó alrededor del tercer componente principal (PC3). El codo en el gráfico indica el punto donde la curva de la varianza explicada comienza a aplanarse significativamente, indicando que los componentes subsiguientes al PC3 explican mucho menos varianza. Basándose en el gráfico de sedimentación (*scree plot*), se retuvieron tres componentes, ya que el descenso en la varianza explicada se vuelve menos pronunciado después del tercer componente, capturando el 41.3 % de la varianza de los datos dietéticos (PC1= 21.3%, PC2= 11.6%, PC3= 8.4%) (Figura 3A). La Tabla 6 muestra las cargas (loadings) de los tres primeros componentes.

Figura 3. Evaluación del modelo de PCA y cargas de los ítems individuales 1 al 13 del REAP-S. (A) Gráfica de sedimentación (*scree plot*) que muestra el porcentaje de varianza explicado por cada componente principal (PC). (B) Biplot de las contribuciones de las variables para PC1 versus PC2 y (C) PC1 versus PC3. Las flechas representan los ítems dietéticos individuales del REAP-S, cuya dirección y longitud indican su contribución a los componentes. Un gradiente de color de azul a rojo refleja un aumento en la magnitud de la contribución a través de ambos componentes principales.



El PC1 se caracterizó por cargas positivas en los trece ítems, representando una dimensión general de "calidad de dieta saludable versus no saludable". El PC2 contrastó una ingesta general alta frente a una baja, tanto en

alimentos saludables como no saludables (Figura 3B). El PC3 contrastó una menor ingesta de carne, menos comidas fuera de casa y un consumo regular de desayuno, junto con una mayor frecuencia de dulces y snacks, frente a una mayor ingesta de carne, comidas frecuentes fuera de casa y la omisión del desayuno con menos dulces o snacks (Figura 3C).

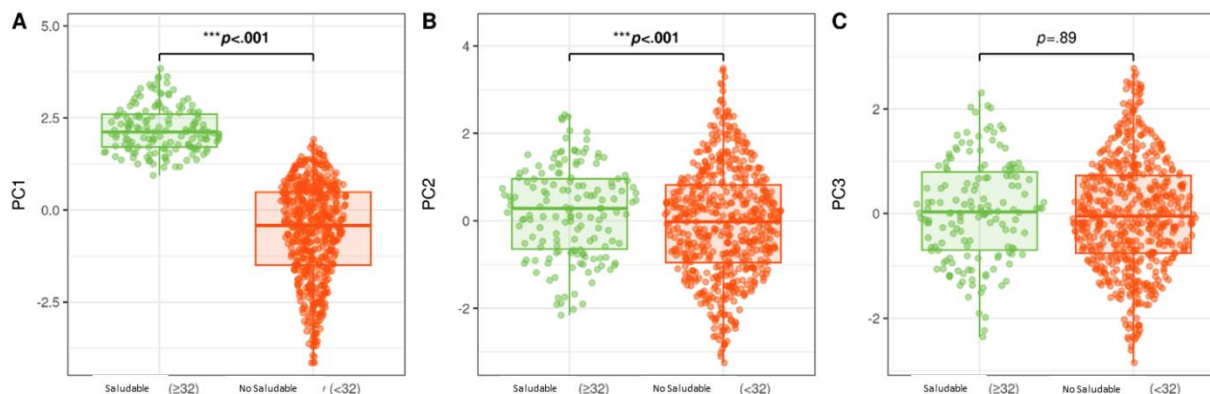
Tabla 6. Cargas de los ítems individuales de conducta dietética en los componentes principales derivados del PCA. Los valores absolutos más altos indican contribuciones más fuertes al componente correspondiente. Los valores absolutos mayores a 0.2 se muestran en negritas.

Ítem		PC1	PC2	PC3
1	Saltarse el desayuno	0.2783	0.1143	0.2628
2	≥4 comidas fuera/ semana	0.2353	0.0045	0.3888
3	<2 granos integrales/día	0.2311	0.3768	-0.0342
4	<2 frutas/día	0.3780	0.3700	-0.0943
5	<2 vegetales/día	0.3727	0.3127	-0.1486
6	<2 porciones de lácteos/día	0.1340	0.3971	0.0989
7	>8 onzas de carne/día	0.1816	-0.1548	0.5323
8	Carnes procesadas	0.3034	-0.2518	-0.1518
9	Comida frita	0.3799	-0.2804	0.1878
10	Papitas/crackers/snacks	0.2718	-0.2846	-0.2108
11	Agrega grasas a la mesa	0.2011	-0.4146	0.1100
12	Dulces >2x/día	0.2135	-0.1668	-0.5609
13	Bebidas azucaradas ≥16oz/día	0.2911	-0.0762	-0.1580

Acorde a lo esperado, se identificó una alta correlación entre PC1 y el puntaje total del REAP-S, con un coeficiente de correlación de $r = 0.99$, con una marcada separación entre los grupos de calidad de dieta saludable versus no saludable. Consecuentemente, las puntuaciones de PC1 mostraron una diferencia significativa ($p < 0.001$) entre los grupos clasificados como de dieta de buena calidad y de mala calidad, según lo definido por la puntuación total del REAP-S (Figura 4A), recordando que, a mayor puntaje, mejor calidad de dieta. El PC2

también mostró una diferencia modesta pero significativa entre los grupos ($p < 0.001$), mientras que el PC3 no mostró distinción alguna ($p = 0.89$) (Figuras 4B y 4C).

Figura 4. Visualización del patrón dietético y separación fenotípica en el trastorno bipolar. Diagramas de caja que muestran la relación entre el fenotipo dietético (basado en las puntuaciones totales del REAP-S) y las puntuaciones de los componentes principales: (A) PC1, (B) PC2 y (C) PC3. Las diferencias entre grupos se evaluaron ajustando por edad, sexo y sitio de reclutamiento.



Por último, el IMC, las categorías de IMC y la obesidad se asociaron significativamente tanto con el PC2 como con el PC3; un mayor IMC se asoció con un PC2 más alto y un PC3 más bajo tras ajustar por edad, sexo y sitio de reclutamiento (Anexo 2). Así mismo, la población mujer tendió a presentar puntuaciones más altas en el PC3 tras ajustar por edad y sitio de reclutamiento. Ninguna otra característica clínica se asoció significativamente con estos patrones dietéticos (todos los $p \geq 0.18$).

4. Discusión

La presente investigación constituye un análisis profundo sobre la configuración del fenotipo de dieta de baja calidad (UDQ) en el trastorno bipolar y, a nuestro conocimiento, representa el primer estudio de su tipo en el campo del trastorno bipolar, resaltando el uso de factores sociales, clínicos y metabólicos en una cohorte detalladamente caracterizada de adultos con el mencionado trastorno. Adicional a la generación del fenotipo mencionado, realizamos un análisis de componentes principales que,

en conjunto, permiten no solo la identificación de la dieta como un factor de riesgo clínico, sino también el desglose de la estructura interna mediante técnicas de análisis multivariado, revelando dimensiones de comportamiento alimentario que suelen ser pasadas por alto a las métricas convencionales de dieta que ofrecen un puntaje global con escasa granularidad.

De inicio, nuestros hallazgos revelan que el UDQ no solo es altamente prevalente en pacientes con trastorno bipolar (78.8% versus 60-65% en población general adulta de Estados Unidos de América (57)), sino que está intrínsecamente ligado a marcadores de severidad clínica del trastorno bipolar. Nuestros hallazgos son comparables a los pocos estudios enfocados en calidad de dieta en trastorno bipolar, incluyendo uno que reportaba mayores puntajes en patrones de dietas proinflamatorias en mujeres con trastorno bipolar (22) y en pacientes eutímicos con trastorno bipolar (45). De igual manera, los índices de sobrepeso/obesidad en nuestra muestra (73%) fueron similares a los reportados por Łojko et al., 2019 (45). Los hallazgos del estudio del fenotipo clínico discreto apoyan la noción de que existe un subgrupo de individuos con trastornos afectivos que exhiben un mayor consumo de alimentos y bebidas poco saludables que pudiera no estar solamente ligado al uso de psicotrópicos que impactan el apetito (48,60).

La discusión sobre la dieta en el trastorno bipolar no puede estar completa sin abordar la vulnerabilidad socioeconómica. La asociación del UDQ con un menor nivel educativo y el estrés relacionado con el desempleo resalta barreras sistémicas que van más allá de la elección individual de alimentos. El menor nivel educativo, frecuentemente utilizado como marcador sugestivo de bajo nivel socioeconómico, es consistente con estudios previos en psiquiatría y en población general que han asociado la UDQ con niveles más pobres de salud y de alfabetización alimentaria (61–64). La alfabetización alimentaria implica no solo el conocimiento de qué alimentos son saludables, sino la capacidad cognitiva y financiera para planificar, comprar y preparar alimentos (65). En el trastorno bipolar, los déficits cognitivos en funciones ejecutivas (planeación, memoria de trabajo) pueden exacerbarse durante los episodios depresivos o maníacos, dificultando la toma de decisiones nutricionales complejas (66,67). Lo anterior, es

de particular relevancia considerando la mayor posibilidad de estrés relacionado al desempleo en el fenotipo UDQ observado en nuestra cohorte. Los costos indirectos del trastorno bipolar, relacionados al desempleo o a la disminución de la productividad laboral relacionada a los síntomas afectivos, representan hasta el 80% de la carga financiera del trastorno bipolar, lo cual potencialmente contribuye a un riesgo elevado de inseguridad alimentaria y de condicionamiento de las elecciones de alimentos (68). Esto sugiere que las intervenciones dietéticas no deben limitarse a funcionar de forma informativa, sino que deben integrar un enfoque de rehabilitación cognitiva y apoyo social, considerando que el costo de los alimentos saludables suele ser una barrera para aquellos con inestabilidad laboral. Además, la asociación significativa con un diagnóstico temprano (≤ 19 años) sugiere que la exposición a la enfermedad en etapas críticas del neurodesarrollo podría contribuir a la generación y consolidación de hábitos dietéticos poco saludables. Esta observación es consistente con la teoría de la carga alostática del trastorno bipolar, donde el estrés crónico altera los sistemas de recompensa cerebral (69), lo que potencialmente pudiera resultar en la promoción de búsqueda de alimentos altamente palatables (ricos en grasas y azúcares) como una fuente de estímulo ante estados afectivos patológicos (depresión, (hipo)manías) (70). Esto se combina con la exposición crónica a psicofármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar y que frecuentemente impactan negativamente el peso y otras variables cardiometabólicas. Además, la mayor frecuencia de UDQ en pacientes con trastorno bipolar tipo 1 y trastorno esquizoafectivo tipo bipolar apunta a que los episodios de manía e hipomanía, caracterizados por la impulsividad y el juicio comprometido, facilitan la ruptura de patrones alimentarios estructurados y pudieran favorecer el consumo de aquellos con mayor palatabilidad y menor valor nutricional (48). La asociación con el trastorno por atracón refuerza esta conexión entre la desinhibición conductual y el fenotipo dietético, sugiriendo que el UDQ pudiese ser, en parte, una manifestación de la desregulación de los impulsos que define el espectro bipolar.

Uno de los hallazgos más relevantes es la robusta asociación entre el cronotipo vespertino y el UDQ, que contribuye a la comprensión de los mecanismos cronobiológicos involucrados en el trastorno bipolar, donde la desregulación de los ritmos circadianos es un síntoma cardinal (7). La asociación entre UDQ y cronotipo vespertino, un marcador de disfunción circadiana previamente asociada con alteraciones dietéticas y metabólicas y alimentación desordenada, puede ser consecuencia de un mecanismo de retroalimentación positivo. En éste, el cronotipo vespertino afecta los tiempos de ingesta de comida, la interpretación de señales interoceptivas, el deseo y la preferencia por ciertos alimentos y las conductas alimentarias, lo que, a su vez, puede exacerbar la disrupción circadiana y aumentar el riesgo de desarrollar obesidad (48,71). Por ejemplo, previamente ha sido reportado que los pacientes con trastorno bipolar y cronotipo vespertino muestran una mayor tendencia a la omisión del desayuno y a la ingesta de alimentos ultraprocesados durante la noche (7), un patrón capturado por el PC3 en nuestro análisis de PCA. Este fenómeno podría estar mediado por la alteración de hormonas como la leptina y la ghrelina, que se ven afectadas por la privación de sueño y la desincronización de los relojes periféricos, lo que posiciona a la arquitectura temporal de la dieta como un objetivo terapéutico tan crucial como el contenido de la dieta (72). Lo anterior abre el paso a la consideración a desarrollar ensayos clínicos que estudien el impacto de dietas basadas en zeitgeber, o de alimentación sincronizada, en trastorno bipolar (73,74).

Si bien el PCA es un método analítico comúnmente utilizado para investigación exploratoria en epidemiología nutricional para el análisis de consumo de alimentos, a nuestro conocimiento, este estudio representa la primera aplicación de este modelo en el contexto de trastornos afectivos (75). En esa línea, el uso de análisis de componentes principales (PCA) permitió una sofisticación estadística necesaria para capturar la heterogeneidad del consumo de alimentos en pacientes con trastorno bipolar.

Mientras que el PC1 confirmó la validez de la puntuación total del REAP-S como medida de calidad general, el PC2 (volumen de ingesta) reveló un perfil que refleja el grado de compromiso dietético" (bajo/alto consumo de productos saludables versus no saludables) que no se detecta con escalas lineales. Este hallazgo es fundamental: dos pacientes con la misma puntuación de REAP-S pueden tener perfiles biológicos distintos si uno consume grandes volúmenes de todo tipo de alimentos (alto PC2) frente a uno que consume de forma restrictiva. La asociación del PC2 con el IMC sugiere que el volumen total de ingesta es un conductor independiente de la ganancia de peso, posiblemente relacionado con el efecto orexigénico de ciertos psicofármacos utilizados en el tratamiento del BD. En este perfil de pacientes, implementar intervenciones dietéticas enfocadas en reducir la ingesta de ciertos alimentos de bajo aporte nutricional, aumentando en sustitución el consumo de productos saludables, en lugar de modificar radicalmente el patrón dietético, pudiese ser suficiente para mejorar la calidad de dieta. El PC3, como se mencionó previamente, se caracterizó por un contraste entre bajo consumo de carnes con alto consumo de alimentos azucarados versus alto consumo de carnes con bajo consumo de alimentos azucarados, siendo particularmente notorio en población mujer. Los resultados del PCA, por ende, resaltan la posibilidad de que las intervenciones nutricionales diseñadas para su implementación a nivel poblacional pudiesen ser de eficacia limitada si no se toma en cuenta la variabilidad interindividual en la respuesta a exposiciones dietéticas similares (76).

Finalmente, la asociación entre el UDQ, la obesidad y la hipertensión refuerza la hipótesis del BD como una enfermedad inflamatoria multisistémica (5). Tanto la obesidad como la hipertensión, junto con elementos de anormalidades observadas en el síndrome metabólico, han sido ampliamente descritos en población con BD, incluso en individuos que no han iniciado tratamiento con psicotrópicos, lo que sugiere que la ocurrencia de éstos no puede explicarse en su totalidad por los efectos adversos de los fármacos (77,78). Parte de las hipótesis fisiopatológicas que subyacen a estas tasas elevadas de comorbilidad

sugieren que la inflamación leve periférica y en sistema nervioso central observada en las distintas fases del BD (Manía: ↑ de interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-4, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α); Depresión: ↑IL-6 (79)) pueden tener un efecto pro-aterogénico y actuar de forma sinérgica con estado proinflamatorio secundario a la obesidad, asociado, entre otras cosas, a elevaciones de IL-6, TNF- α y de estrés oxidativo (80,81). Dentro de las múltiples alteraciones ocurridas en la obesidad, incluyendo desregulaciones de adipocinas, destaca una reducción en niveles de adiponectina por su valor como predictor de mortalidad cardiovascular y su asociación con alteraciones en el metabolismo de la glucosa (82). A su vez, estos estados proinflamatorios desencadenados por las distintas patologías, impactan las características de la microbiota intestinal, con aumento atípico de especies bacterianas específicas y de la permeabilidad intestinal a productos bacterianos proinflamatorios (82). Este contexto adquiere particular relevancia en pacientes con BD y UDQ debido a que esta última se considera intrínsecamente proinflamatoria, por su alto contenido de productos ultraprocesados y carbohidratos refinados, lo que contribuye adicionalmente al estado proinflamatorio característico del BD y, por ende, al riesgo cardiometabólico (83,84). Una dieta de baja calidad es intrínsecamente proinflamatoria, lo que podría potenciar la neuroinflamación ya presente en el BD, exacerbando los síntomas afectivos y contribuyendo al desarrollo de comorbilidades cardiometabólicas. Este "círculo vicioso", donde la enfermedad bipolar promueve una mala dieta y esta, a su vez, empeora el curso de la enfermedad, posiciona a las intervenciones nutricionales como estrategias de neuroprotección. Nuestros hallazgos orientan a que parte del estado inflamatorio puede beneficiarse de cambios en el patrón dietético, particularmente integrando estrategias nutricionales con evidencia antiinflamatoria (ej. dieta Mediterránea), que impacten directa e indirectamente estos procesos (24).

5. Fortalezas y Limitaciones

La interpretación e integración de los resultados del presente estudio deben realizarse previo reconocimiento de las fortalezas y limitaciones de éstos. En

relación a las fortalezas del estudio, primero, la cohorte estudiada representa una muestra grande de individuos con trastorno bipolar caracterizado de forma rigurosa y de distintos contextos demográficos (55), lo que favorece la generalizabilidad del estudio. Segundo, utilizamos una escala breve y validada (REAP-S) que, como se mencionó con anterioridad, ha sido previamente reconocida por la AHA como una de tres herramientas de cribado de calidad de dieta recomendadas para su uso en la práctica clínica como estrategia para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular (57) y ha sido estudiada previamente en cohortes con trastornos afectivos (7,36). En esta línea, la aplicación del PCA proporciona una validación metodológica robusta de la escala REAP-S al demostrar que el PC1 se correlaciona de forma sólida con la puntuación total de la escala. Esto confirma que el instrumento mide efectivamente la calidad global de dieta y otorga mayor credibilidad a los puntos de corte empleados en este y en otros estudios (24). Tercero, el estudio aborda de forma integral la asociación entre calidad de dieta con una variedad de factores clínicos, demográficos y psicosociales en una población históricamente subestudiada. Destaca, además, la inclusión pionera de los determinantes sociales de la salud en conjunto con técnicas de aprendizaje estadístico como la regresión LASSO para la selección de predictores clínicos. Cuarto, la identificación de la UDQ como un fenotipo clínico discreto del trastorno bipolar puede facilitar el desarrollo de intervenciones dietéticas personalizadas y la identificación de subgrupos de pacientes que pudieran beneficiarse de intervenciones dietéticas específicas. Por último, a diferencia de análisis nutricionales convencionales, el empleo del PCA permitió la identificación de dimensiones latentes, reflejando que la UDQ no es un constructo monolítico, sino un fenómeno complejo que puede manifestarse a través de distintas vías (85).

Con respecto a las limitaciones del estudio, debe destacarse el diseño transversal que impide discernir si la UDQ es una causa o consecuencia de la severidad del trastorno bipolar y restringe el desarrollo de recomendaciones clínicas específicas.

Segundo, si bien el REAP-S es una herramienta validada de tamizaje, no permite calcular la ingesta calórica total ni de micronutrientes específicos, además de depender del autorreporte, lo cual es susceptible al sesgo de memoria.

Tercero, este estudio está sujeto al sesgo de selección intrínseco a los biobancos, donde los participantes suelen tener una mayor conciencia de salud o mejor acceso a servicios médicos. Cuarto, la relativa juventud de nuestra muestra podría subestimar la prevalencia de comorbilidades que suelen manifestarse en etapas más avanzadas de la vida. Finalmente, el estudio no toma en consideración potenciales variables de confusión residuales como nivel socioeconómico, factores culturales y uso de medicamentos no psiquiátricos.

6. Conclusiones

En conclusión, esta investigación proporciona evidencia sólida para conceptualizar la mala calidad de la dieta no solo como un hábito conductual, sino como un fenotipo clínico discreto y prevalente dentro del espectro del trastorno bipolar, estrechamente vinculado a una mayor carga de morbilidad psiquiátrica y metabólica. Los hallazgos demuestran que el fenotipo de dieta de baja calidad (UDQ) está intrínsecamente asociado con el subtipo de trastorno bipolar tipo I, un debut temprano de la enfermedad y la presencia de comorbilidades como la obesidad, la hipertensión y el cronotipo vespertino, subrayando la naturaleza multisistémica de esta patología. A través de la aplicación del análisis de componentes principales (PCA), se logró identificar que la varianza en el comportamiento alimentario de estos pacientes está impulsada por dimensiones subyacentes que trascienden la simple calidad nutricional, donde el volumen de ingesta y la irregularidad en la estructura de las comidas, específicamente la omisión del desayuno y el consumo compensatorio de dulces, emergen como factores críticos asociados al incremento del índice de masa corporal.

Asimismo, la relación observada entre el UDQ y determinantes sociales como el bajo nivel educativo y el estrés por desempleo resalta la necesidad de abordar la "alfabetización alimentaria" y las barreras socioeconómicas como parte integral del tratamiento. En conjunto, estos resultados enfatizan que la integración sistemática de herramientas de tamizaje dietético breve en la práctica psiquiátrica

habitual representa un imperativo clínico y una oportunidad terapéutica de precisión para mitigar el riesgo cardiometabólico y mejorar la trayectoria longitudinal de los individuos que viven con trastorno bipolar.

7. Anexos

Anexo 1. Evaluación Rápida de la Alimentación para Participantes – Versión Breve (REAP-S)



DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
HOSPITAL UNIVERSITARIO
“DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”



Evaluación Rápida de la Alimentación para Participantes – Versión Breve (REAP-S)

En una semana normal, ¿Con qué frecuencia?:

¿Se salta el desayuno?

☐
☐
☐

Gene
mente

/A menudo A veces

Rara vez/nunca

¿Come **4 o más** comidas en restaurantes o para llevar?

☐
☐
☐

Gener
alment
e/A
menud
o A
veces
Rara vez/nunca

¿Come **menos de 2 raciones** de productos integrales o almidones ricos en fibra al día?

(**Ración** = 1 rebanada de pan 100% integral; 1 taza de cereales integrales como All-Bran, Special K, Fitness, cereales ricos en fibra, avena, 3-4 galletas integrales, ½ taza de arroz integral o pasta integral, papas cocidas o asadas, yuca, camote o plátano macho).

☐
☐
☐

Gener
alment
e/A
menud
o A

veces
Rara vez/nunca

¿Come **menos de 2 raciones** de fruta al día? (**Ración** = $\frac{1}{2}$ taza o 1 fruta mediana o $\frac{3}{4}$ de taza de jugo 100% de fruta).

☐ Gener
☐ alment
☐ e/A
menud
o A
veces
Rara vez/nunca

¿Come **menos de 2 raciones** de verdura al día? (**Ración** = $\frac{1}{2}$ taza de verdura, o 1 taza de verdura de hoja cruda).

☐ Gener
☐ alment
☐ e/A
menud
o A
veces
Rara vez/nunca

¿Come o bebe **menos de 2 raciones** de leche, yogur o queso al día? (**Ración** = 1 taza de leche o yogur; 1 $\frac{1}{2}$ - 2 onzas de queso).

☐ Gener
☐ alment
☐ e/A
menud
o A
veces
Rara vez/nunca

¿Come **más de 8 onzas** de carne, pollo, pavo o pescado **al día**? Nota: 3 onzas de carne o pollo es el tamaño de una baraja de cartas o UNO de los siguientes: 1 hamburguesa normal, 1 pechuga o muslo de pollo o 1 chuleta de cerdo.

☐ Gener
☐ alment
☐ e/A
☐ menud
o A

veces

Rara vez/nunca

Rara vez consumo carne, pollo, pavo o pescado

¿Utiliza carnes procesadas normales (como mortadela, salami, carne en conserva, salchicha o tocino) en lugar de carnes procesadas bajas en grasa (como carne asada, pavo, jamón magro; fiambres/salchichas bajas en grasa)?

☐

Generalme
nte/A

menudo

☐

A veces

☐

Rara vez/nunca

☐

Rara vez consumo carne procesada

¿Come **alimentos fritos** como pollo frito, pescado frito, papas fritas, plátanos fritos, tostones o yuca frita?

☐

Generalme
nte/A

menudo

☐

A veces

☐

Rara vez/nunca

¿Come **papas fritas normales, nachos chips, chips de maíz, galletas saladas, palomitas normales, frutos secos** en lugar de pretzels, papas fritas bajas en grasa o galletas saladas bajas en grasa, palomitas de maíz infladas?

☐

Generalme
nte/A

menudo

☐

A veces

☐

Rara vez/nunca

¿Añade **mantequilla, margarina o aceite** al pan, las patatas, el arroz o las verduras en la mesa?

☐

Generalme
nte/A

menudo

- ☐ A veces
- ☐ Rara vez/nunca

¿Come **dulces** como pasteles, galletas, repostería, donas, muffins, chocolate y caramelos más de 2 veces al día?

- ☐
- Generalmente/A menudo
- ☐ A veces
- ☐ Rara vez/nunca

¿Bebe **al día 16 onzas o** más de refrescos no dietéticos, bebidas de frutas o Kool-Aid?

Nota: 1 lata de refresco = 12 onzas.

- ☐
- Generalmente/A menudo
- ☐ A veces
- ☐ Rara vez/nunca

¿Usted o algún miembro de su familia suele ir de compras y cocinar en lugar de comer en restaurantes o pedir comida para llevar?

- ☐ Si
- ☐ No

¿Suele sentirse bien para realizar las compras o cocinar?

- ☐ Si
- ☐ No

¿Está dispuesto a cambiar sus hábitos alimenticios para estar más sano?

Muy dispuesto

Nada dispuesto

1

2

3

4

5

¿Con qué frecuencia realiza ejercicio aeróbico en una semana normal?

☐

Generalme

nte/A

menudo

☐

A veces

☐

Rara vez/nunca

¿Con qué frecuencia toma multivitaminas a la semana?

☐

Generalme

nte/A

menudo

☐

A veces

☐ Rara vez/nunca

Anexo 2. Coeficientes beta y valores de *p* para las asociaciones entre variables clínicas y las puntuaciones de los componentes principales (PC).

Características		PC1			PC2			PC3		
		Estimado	<i>p</i> -value	anova	Estimado	<i>p</i> -value	anova	Estimado	<i>p</i> -value	anova
Fenotipo de la dieta	Saludable (≥32)			<0.001			<0.001			0.89
	No saludable (<32)	-2.7325	<0.001		-0.3823	<0.001		0.0137		
Género	Masculino			0.034			0.11			<0.001
	Femenino	0.2703			-0.1517			0.3002		
Hipertensión		-0.5304		0.002	0.1177		0.36	-0.0924		0.39
Diabetes		-0.3293		0.16	0.1652		0.34	0.027		0.86
Obesidad	No			<0.001			0.26			0.004
	Yes	-0.5199			0.106			-0.2323		
IMC		-0.0459		<0.001	0.0134		0.033	-0.0103		0.056
Categoría de IMC	<25			<0.001			0.048			0.04
	25 a <30	-0.5157	0.001		-0.0954	0.42		0.0118	0.91	
	30 a <40	-0.6931	<0.001		-0.0415	0.73		-0.2343	0.025	
	≥40	-1.2192	<0.001		0.3826	0.03		-0.1951	0.19	
Trastorno de la conducta alimentaria	No			0.051			0.88			0.91
	Sí	-0.3693			0.0213			0.0129		

según el DSM5										
Trastorno por atracón actual	No			0.051			0.88			0.91
	Sí	-0.3693			0.0213			0.0129		
Subtipo de Trastorno Bipolar	BD2			0.014			0.23			0.18
	BD1 o Trastorno Esquizoafectivo	-0.3190			0.1159			0.1091		
Estado de ánimo actual	Manía			0.007			0.43			0.53
	Eutimia	0.7575	0.004		0.1693	0.38		0.2121	0.2	
	Hipomanía	0.5947	0.061		0.0039	0.99		0.2842	0.16	
	Depresión mayor	0.4097	0.12		-0.0069	0.97		0.279	0.093	
	Mixto	0.1636	0.62		0.1941	0.43		0.2785	0.18	
<i>Psicofármacos al momento de la inclusión en el estudio</i>										
Litio		0.2829		0.093	-0.1348		0.3	0.0444		0.67
Estabilizadores de ánimo antiepilépticos		0.1367		0.3	-0.0115		0.9	0.0128		0.88
Medicamentos para TDAH		-0.2281		0.37	-0.0663		0.72	0.1203		0.42
Antipsicóticos		-0.0479		0.67	0.0253		0.76	0.0186		0.79
Antidepresivos		0.0595		0.55	-0.0532		0.47	0.0729		0.23
Hipnóticos		-0.0794		0.6	-0.0656		0.56	0.0251		0.79

Medicamentos para trastornos tiroideos	0.6186		0.002	-0.1041		0.54	0.0889		0.52
--	--------	--	--------------	---------	--	------	--------	--	------

Para cada resultado de CP, los modelos de regresión consideraron la puntuación del componente principal como la variable dependiente y las características clínicas como predictores, ajustando por edad, sexo y centro de estudio. Para los predictores categóricos con más de dos niveles, se reportan los valores de p que comparan cada nivel con la categoría de referencia.

8. Referencias Bibliográficas

1. Singh B, Swartz HA, Cuellar-Barboza AB, Schaffer A, Kato T, Dols A, et al. Bipolar disorder. *The Lancet*. 2025 Jul. doi:10.1016/s0140-6736(25)01140-7
2. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10027):1561–72. doi:10.1016/S0140-6736(15)00241-X
3. Miola A, Alvarez-Villalobos NA, Ruiz-Hernandez FG, De Filippis E, Veldic M, Prieto ML, et al. Insulin resistance in bipolar disorder: A systematic review of illness course and clinical correlates. *Journal of Affective Disorders*. 2023 Aug;334:1–11. doi:10.1016/j.jad.2023.04.068
4. Foroughi M, Medina Inojosa JR, Lopez-Jimenez F, Saeidifard F, Suarez L, Stokin GB, et al. Association of Bipolar Disorder with Major Adverse Cardiovascular Events: A Population-Based Historical Cohort Study. *Psychosomatic Medicine*. 2021;Published. doi:10.1097/psy.0000000000001017
5. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *Journal of Affective Disorders*. 2012;141(1):1–10. doi:10.1016/j.jad.2011.12.049 PubMed PMID: 22497876.
6. McIntyre RS, Kwan ATH, Rosenblat JD, Teopiz KM, Mansur RB. Psychotropic Drug–Related Weight Gain and Its Treatment. *AJP*. 2024 Jan 1;181(1):26–38. doi:10.1176/appi.ajp.20230922
7. Romo-Nava F, Blom TJ, Guerdjikova A, Winham SJ, Cuellar-Barboza AB, Nunez NA, et al. Evening chronotype, disordered eating behavior, and poor dietary habits in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2020;142(1):58–65. doi:10.1111/acps.13179 PubMed PMID: 32335894.
8. Marx W, Lane M, Hockey M, Aslam H, Berk M, Walder K, et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Molecular*

- Psychiatry. 2021;26(1):134–50. doi:10.1038/s41380-020-00925-x PubMed PMID: 33144709.
9. Ortega MA, Álvarez-Mon MA, García-Montero C, Fraile-Martínez Ó, Monserrat J, Martinez-Rozas L, et al. Microbiota–gut–brain axis mechanisms in the complex network of bipolar disorders: potential clinical implications and translational opportunities. *Mol Psychiatry*. 2023 Jul;28(7):2645–73. doi:10.1038/s41380-023-01964-w
 10. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Calabrese JR, Gao K, Miskowiak KW, et al. Bipolar Disorders. *Nature*. 2018;4. doi:10.1038/nrdp.2018.8
 11. Frye MA, Helleman G, Mcelroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE, et al. Correlates of Treatment-Emergent Mania Associated With Antidepressant Treatment in Bipolar Depression. *American Journal of Psychiatry*. 2009;166(2):164–72.
 12. Biernacka JM, McElroy SL, Crow S, Sharp A, Benitez J, Veldic M, et al. Pharmacogenomics of antidepressant induced mania: A review and meta-analysis of the serotonin transporter gene (5HTTLPR) association. *Journal of Affective Disorders*. 2012;136(1–2):e21–9. doi:10.1016/j.jad.2011.05.038 PubMed PMID: 21680025.
 13. Frye MA. Bipolar Disorder: Focus on Depression. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):51–9. doi:10.1056/nejmcp1000402 PubMed PMID: 21208108.
 14. Magioncalda P, Martino M. A unified model of the pathophysiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2022 Jan;27(1):202–11. doi:10.1038/s41380-021-01091-4
 15. Goldstein BI, Baune BT, Pao- DJB, Chen H, Eyler L, Fagiolini A, et al. Call to action regarding the vascular-bipolar link : A report from the Vascular Task

- Force of the International Society for Bipolar Disorders. *Bipolar Disorders*. 2020;22:440–60. doi:10.1111/bdi.12921
16. McElroy SL, Keck PE. Obesity in bipolar disorder: An overview. *Current Psychiatry Reports*. 2012;14(6):650–8. doi:10.1007/s11920-012-0313-8
 17. Prieto ML, Schenck LA, Kruse JL, Klaas JP, Chamberlain AM, Bobo WV, et al. Long-term risk of myocardial infarction and stroke in bipolar i disorder: A population-based Cohort Study. *Journal of Affective Disorders*. 2016;194:120–7. doi:10.1016/j.jad.2016.01.015 PubMed PMID: 26820761.
 18. Marx W, Moseley G, Berk M, Jacka F. Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. *Proc Nutr Soc*. 2017 Nov;76(4):427–36. doi:10.1017/S0029665117002026
 19. Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, Williams SM, Romans SE. Determinants of Overweight and Obesity in Patients With Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(6):486–91.
 20. Bayes J, Schloss J, Sibbritt D. The effect of a Mediterranean diet on the symptoms of depression in young males (the “AMMEND: A Mediterranean Diet in MEN with Depression” study): a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2022 Aug;116(2):572–80. doi:10.1093/ajcn/nqac106
 21. Jacka FN, O’Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the ‘SMILES’ trial). *BMC Med*. 2017 Dec;15(1):23. doi:10.1186/s12916-017-0791-y
 22. Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, Williams LJ, Nicholson GC, Kotowicz MA, et al. Diet quality in bipolar disorder in a population-based sample of women. *Journal of Affective Disorders*. 2011;129(1–3):332–7. doi:10.1016/j.jad.2010.09.004 PubMed PMID: 20888648.

23. Beyer JL, Payne ME. Nutrition and Bipolar Depression. *Psychiatric Clinics of North America*. 2016;39(1):75–86. doi:10.1016/j.psc.2015.10.003 PubMed PMID: 26876319.
24. Gardea-Resendez M, Winham SJ, Romo-Nava F, Cuellar-Barboza A, Clark MM, Cristina A, et al. Quantification of diet quality utilizing the rapid eating assessment for participants-shortened version in bipolar disorder: Implications for prospective depression and cardiometabolic studies. *Journal of Affective Disorders*. 2022;310(May):150–5. doi:10.1016/j.jad.2022.05.037
25. Novotny IP, Tiltonell P, Fuentes-Ponce MH, López-Ridaura S, Rossing WAH. The importance of the traditional milpa in food security and nutritional self-sufficiency in the highlands of Oaxaca, Mexico. Hussain A, editor. *PLoS ONE*. 2021 Feb 19;16(2):e0246281. doi:10.1371/journal.pone.0246281
26. Alkerwi A. Diet quality concept. *Nutrition*. 2014;30(6):613–8. doi:10.1016/j.nut.2013.10.001 PubMed PMID: 24800663.
27. Coulston AM. The search continues for a tool to evaluate dietary quality. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001 Oct;74(4):417. doi:10.1093/ajcn/74.4.417
28. Macdiarmid J, Blundell J. Assessing dietary intake: Who, what and why of under-reporting. *Nutr Res Rev*. 1998 Dec;11(2):231–53. doi:10.1079/NRR19980017
29. Pallister T, Sharafi M, Lachance G, Pirastu N, Mohny RP, MacGregor A, et al. Food Preference Patterns in a UK Twin Cohort. *Twin Res Hum Genet*. 2015 Dec;18(6):793–805. doi:10.1017/thg.2015.69
30. Grimm ER, Steinle NI. Genetics of eating behavior: established and emerging concepts. *Nutrition Reviews*. 2011 Jan;69(1):52–60. doi:10.1111/j.1753-4887.2010.00361.x

31. Roseboom T, De Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Human Development*. 2006 Aug;82(8):485–91. doi:10.1016/j.earlhumdev.2006.07.001
32. Segal-Isaacson C, Wylie-rosett J, Gans KM. Validation of a Short Dietary Assessment Questionnaire: The Rapid Eating and Activity Assessment for Participants Short Version (REAP-S). *The Diabetes Educator*. 2004;30(5):5–8.
33. Gans KM, Ross E, Barner CW, Wylie-Rosett J, McMurray J, Eaton C. REAP and WAVE : New Tools to Rapidly Assess/Discuss Nutrition with Patients. *The Journal of Nutrition*. 2003;133(21):556S-562S. PubMed PMID: 35400010393867.
34. Gans KM, Risica PM, Wylie-Rosett J, Ross EM, Strolla LO, McMurray J, et al. Development and Evaluation of the Nutrition Component of the Rapid Eating and Activity Assessment for Patients (REAP): A New Tool for Primary Care Providers. *Journal of Nutrition Education and Behavior*. 2006;38(5):286–92. doi:10.1016/j.jneb.2005.12.002 PubMed PMID: 16966049.
35. Tobin JN, Weiss SM, Brondolo E, Wang C, Camille J, Gousse Y, et al. Improving Dietary Habits in Disadvantaged Women with HIV/AIDS: The SMART/EST Women’s Project. *AIDS and Behavior*. 2006;10(6):659–70. doi:10.1007/s10461-006-9115-5.Improving
36. Lutes LD, Cummings DM, Littlewood K, Solar C, Carraway M, Kirian K, et al. COMRADE: A randomized trial of an individually tailored integrated care intervention for uncontrolled type 2 diabetes with depression and/or distress in the rural southeastern US. *Contemporary Clinical Trials*. 2018;70(April):8–14. doi:10.1016/j.cct.2018.04.007
37. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index. *Journal of the American Dietetic Association*. 1995 Oct;95(10):1103–8. doi:10.1016/S0002-8223(95)00300-2

38. Gola D, Mahachie John JM, Van Steen K, König IR. A roadmap to multifactor dimensionality reduction methods. *Brief Bioinform.* 2016 Mar;17(2):293–308. doi:10.1093/bib/bbv038
39. Lever J, Krzywinski M, Altman N. Principal component analysis. *Nat Methods.* 2017 Jul;14(7):641–2. doi:10.1038/nmeth.4346
40. Greenacre M, Groenen PJF, Hastie T, D’Enza AI, Markos A, Tuzhilina E. Principal component analysis. *Nat Rev Methods Primers.* 2022 Dec 22;2(1). doi:10.1038/s43586-022-00184-w
41. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Molecular Psychiatry.* 2019;24(7):965–86. doi:10.1038/s41380-018-0237-8 PubMed PMID: 30254236.
42. Neufcourt L, Assmann KE, Fezeu LK, Touvier M, Graffouillère L, Shivappa N, et al. Prospective association between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome: Findings from the SU.VI.MAX study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2015;25(11):988–96. doi:10.1016/j.numecd.2015.09.002 PubMed PMID: 26482566.
43. Akbaraly TN, Brunner EJ, Ferrie JE, Marmot MG, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *British Journal of Psychiatry.* 2009;195(5):408–13. doi:10.1192/bjp.bp.108.058925 PubMed PMID: 19880930.
44. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutritional Neuroscience.* 2019;22(7):474–87. doi:10.1080/1028415X.2017.1411320 PubMed PMID: 29215971.

45. Łojko D, Stelmach-Mardas M, Suwalska A. Diet quality and eating patterns in euthymic bipolar patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019;23(3):1221–38. doi:10.26355/eurev_201902_17016 PubMed PMID: 30779092.
46. Cuellar-Barboza AB, Winham SJ, Biernacka JM, Frye MA, McElroy SL. Clinical phenotype and genetic risk factors for bipolar disorder with binge eating: an update. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2019 Sep 2;19(9):867–79. doi:10.1080/14737175.2019.1638764
47. Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2007 Aug;9(5):443–52. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00386.x
48. Koning E, Vorstman J, McIntyre RS, Brietzke E. Characterizing eating behavioral phenotypes in mood disorders: a narrative review. *Psychol Med*. 2022 Oct;52(14):2885–98. doi:10.1017/S0033291722002446
49. Sethi S, Ford JM. The Role of Ketogenic Metabolic Therapy on the Brain in Serious Mental Illness: A Review. *J Psychiatry Brain Sci*. 2022. doi:10.20900/jpbs.20220009
50. Schifano ED, Li L, Christiani DC, Lin X. Genome-wide Association Analysis for Multiple Continuous Secondary Phenotypes. *The American Journal of Human Genetics*. 2013 May;92(5):744–59. doi:10.1016/j.ajhg.2013.04.004
51. Niarchou M, Byrne EM, Trzaskowski M, Sidorenko J, Kemper KE, McGrath JJ, et al. Genome-wide association study of dietary intake in the UK biobank study and its associations with schizophrenia and other traits. *Transl Psychiatry*. 2020 Feb 3;10(1):51. doi:10.1038/s41398-020-0688-y
52. Cuellar-Barboza AB, Winham SJ, McElroy SL, Geske JR, Jenkins GD, Colby CL, et al. Accumulating evidence for a role of TCF7L2 variants in bipolar

- disorder with elevated body mass index. *Bipolar Disorders*. 2016;18(2):124–35. doi:10.1111/bdi.12368
53. Cuellar-Barboza AB, Cabello-Arreola A, Winham SJ, Colby C, Romo-Nava F, Nunez NA, et al. Body Mass Index and Blood Pressure in Bipolar Patients: Target Cardiometabolic Markers for Clinical Practice. *Journal of Affective Disorders*. 2021;282(November 2020):637–43. doi:10.1016/j.jad.2020.12.121
54. McElroy SL, Winham SJ, Cuellar-Barboza AB, Colby CL, Ho AMC, Sicotte H, et al. Bipolar disorder with binge eating behavior: A genome-wide association study implicates PRR5-ARHGAP8. *Translational Psychiatry*. 2018;8(1). doi:10.1038/s41398-017-0085-3 PubMed PMID: 29391396.
55. Frye MA, McElroy SL, Fuentes M, Sutor B, Schak KM, Galardy CW, et al. Development of a bipolar disorder biobank: differential phenotyping for subsequent biomarker analyses. *International Journal of Bipolar Disorders*. 2015;3(1). doi:10.1186/s40345-015-0030-4
56. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization; 2008 Dec. p. 1–39.
57. Vadiveloo M, Lichtenstein AH, Anderson C, Aspary K, Foraker R, Griggs S, et al. Rapid Diet Assessment Screening Tools for Cardiovascular Disease Risk Reduction Across Healthcare Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020 Sep;13(9). doi:10.1161/hcq.0000000000000094
58. Johnston CS, Bliss C, Knurick JR, Scholtz C. Rapid Eating Assessment for Participants [shortened version] scores are associated with Healthy Eating Index-2010 scores and other indices of diet quality in healthy adult omnivores and vegetarians. *Nutrition Journal*. 2018;17(1):1–7. doi:10.1186/s12937-018-0399-x PubMed PMID: 30266095.

59. RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R [Internet]. Boston; 2020. Available from: <http://www.rstudio.com/>.
60. Lopresti AL, Jacka FN. Diet and bipolar disorder: A review of its relationship and potential therapeutic mechanisms of action. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2015;21(12):733–9. doi:10.1089/acm.2015.0125 PubMed PMID: 26348597.
61. Azizi Fard N, De Francisci Morales G, Mejova Y, Schifanella R. On the interplay between educational attainment and nutrition: a spatially-aware perspective. *EPJ Data Sci*. 2021 Dec;10(1):18. doi:10.1140/epjds/s13688-021-00273-y
62. Glahn DC, Bearden CE, Bowden CL, Soares JC. Reduced educational attainment in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2006 Jun;92(2–3):309–12. doi:10.1016/j.jad.2006.01.025
63. Van Rossum C, Van De Mheen H, Witteman J, Grobbee E, Mackenbach J. Education and nutrient intake in Dutch elderly people. The Rotterdam Study. *Eur J Clin Nutr*. 2000 Feb 1;54(2):159–65. doi:10.1038/sj.ejcn.1600914
64. Nishinakagawa M, Sakurai R, Nemoto Y, Matsunaga H, Takebayashi T, Fujiwara Y. Influence of education and subjective financial status on dietary habits among young, middle-aged, and older adults in Japan: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2023 Jun 26;23(1):1230. doi:10.1186/s12889-023-16131-7
65. Krause C, Sommerhalder K, Beer-Borst S, Abel T. Just a subtle difference? Findings from a systematic review on definitions of nutrition literacy and food literacy. *Health Promot Int*. 2016 Nov 1;daw084. doi:10.1093/heapro/daw084
66. McAulay C, Dawson L, Mond J, Outhred T, Touyz S. “The Food Matches the Mood”: Experiences of Eating Disorders in Bipolar Disorder. *Qual Health Res*. 2021 Jan;31(1):100–12. doi:10.1177/1049732320956267

67. McDonald CE, Rossell SL, Phillipou A. The comorbidity of eating disorders in bipolar disorder and associated clinical correlates characterised by emotion dysregulation and impulsivity: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2019 Dec;259:228–43. doi:10.1016/j.jad.2019.08.070
68. Bessonova L, Ogden K, Doane MJ, O’Sullivan AK, Tohen M. The Economic Burden of Bipolar Disorder in the United States: A Systematic Literature Review. *CEOR*. 2020 Sep;Volume 12:481–97. doi:10.2147/CEOR.S259338
69. Dargél AA, Volant S, Brietzke E, Etain B, Olié E, Azorin J, et al. Allostatic load, emotional hyper-reactivity, and functioning in individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2020 Nov;22(7):711–21. doi:10.1111/bdi.12927
70. Pettorruso M, De Risio L, Di Nicola M, Martinotti G, Conte G, Janiri L. Allostasis as a Conceptual Framework Linking Bipolar Disorder and Addiction. *Front Psychiatry*. 2014 Dec 3;5. doi:10.3389/fpsyt.2014.00173
71. Platzer M, Fellendorf FT, Bengesser SA, Birner A, Dalkner N, Hamm C, et al. The Relationship Between Food Craving, Appetite-Related Hormones and Clinical Parameters in Bipolar Disorder. *Nutrients*. 2020 Dec 29;13(1):76. doi:10.3390/nu13010076
72. Mazri FH, Manaf ZA, Shahar S, Mat Ludin AF. The Association between Chronotype and Dietary Pattern among Adults: A Scoping Review. *IJERPH*. 2019 Dec 20;17(1):68. doi:10.3390/ijerph17010068
73. Johnson SL, Murray G, Kriegsfeld LJ, Manoogian ENC, Mason L, Allen JD, et al. A randomized controlled trial to compare the effects of time-restricted eating versus Mediterranean diet on symptoms and quality of life in bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2024 May 18;24(1):374. doi:10.1186/s12888-024-05790-4

74. McHill AW, Butler MP. Eating Around the Clock: Circadian Rhythms of Eating and Metabolism. *Annual Review of Nutrition*. 2024 Aug 29;44(1):25–50. doi:10.1146/annurev-nutr-062122-014528
75. Schwedhelm C, Iqbal K, Knüppel S, Schwingshackl L, Boeing H. Contribution to the understanding of how principal component analysis–derived dietary patterns emerge from habitual data on food consumption. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2018 Feb;107(2):227–35. doi:10.1093/ajcn/nqx027
76. Mathers JC. Paving the way to better population health through personalised nutrition. *EFS2*. 2019 Jul;17(Proceedings of the Third EFSA Scientific Conference: Science, Food and Society Guest Editors: Devos Y, Elliott KC and Hardy A). doi:10.2903/j.efsa.2019.e170713
77. McElroy SL, Frye MA, Suppes TM, Dhavale D, Keck PE, Leverich GS, et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*. 2002;4(2):83–4.
78. Yates WR, Wallace R. Cardiovascular risk factors in affective disorder. *Journal of Affective Disorders*. 1987 Mar;12(2):129–34. doi:10.1016/0165-0327(87)90004-8
79. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant’Anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2009 Aug;116(3):214–7. doi:10.1016/j.jad.2008.12.001
80. Maes M, Ruckoanich P, Chang YS, Mahanonda N, Berk M. Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in

- depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011 Apr;35(3):769–83. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.06.008
81. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *aoms*. 2017;4:851–63. doi:10.5114/aoms.2016.58928
82. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2025 Jan;S2213858724003164. doi:10.1016/S2213-8587(24)00316-4
83. Ahluwalia N, Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolism*. 2013 Apr;39(2):99–110. doi:10.1016/j.diabet.2012.08.007
84. Khan I, Kwon M, Shivappa N, Hébert JR, Kim MK. Proinflammatory dietary intake is associated with increased risk of metabolic syndrome and its components: Results from the population-based prospective study. *Nutrients*. 2020;12(1196):1–15. doi:10.3390/nu12041196 PubMed PMID: 32344617.
85. Heerman WJ, Jackson N, Hargreaves M, Mulvaney SA, Schlundt D, Wallston KA, et al. Clusters of Healthy and Unhealthy Eating Behaviors Are Associated With Body Mass Index Among Adults. *Journal of Nutrition Education and Behavior*. 2017 May;49(5):415-421.e1. doi:10.1016/j.jneb.2017.02.001

9. Resumen Bibliográfico del Tesista

El Dr. Manuel Andrés Gardea Reséndez nació un 9 de marzo de 1991 en Monterrey, México donde completó su formación académica hasta el grado de especialidad médica. Se graduó como médico cirujano del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey (ITESM), carrera que cursó del 2009 al 2015. Posteriormente, realizó la Especialidad en Psiquiatría en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León del 2016 al 2020, tiempo durante el cual fue reconocido en dos ocasiones con el premio al Residente Distinguido, otorgado por la Subdirección de Estudios de Posgrado del Hospital y donde fungió como Jefe de Residentes de Investigación y Jefe de Residentes.

Tras su graduación del programa de especialidad, completó un *Fellowship* en trastornos afectivos en Mayo Clinic (Rochester, USA) del 2020 al 2021 y una estancia como *Fellow* de investigación del 2021 al 2022. Durante su estancia en Mayo Clinic, recibió el Premio Estatal de Psiquiatría Comunitaria por la Sociedad de Psiquiatría de Minnesota por su trabajo en pos de promover la participación de minorías raciales en estudios de investigación y el Premio para Nuevos Investigadores otorgado por la Sociedad Americana de Psicofarmacología Clínica (ASCP).

Tras completar su estancia en Mayo Clinic y ser nombrado Investigador Colaborador por dicha institución, el Dr. Gardea Reséndez regresó en 2022 al Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” donde funge como Coordinador de la Consulta Externa, Profesor Asociado de Pregrado y Posgrado y miembro nivel 1 del Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación. En agosto de 2023 inició el Doctorado en Medicina en esta misma institución, donde culminará su formación con el presente trabajo en Junio 2026. En marzo 2026, el Dr. Gardea Reséndez fue nombrado Profesor Asistente Adjunto de Psiquiatría de Mayo Clinic.

Adicional a su práctica clínica y académica, el Dr. Gardea Reséndez disfruta profundamente de la compañía de su familia, especialmente de su esposa Andrea y su hijo Matías, quienes representan su principal motivación en la vida