

Validez de la versión venezolana del cuestionario de trastornos del estado de ánimo (MDQ) para detectar al trastorno bipolar tipo II en pacientes con depresión mayor.

Alfonso González^{1,2}, Astrid Arias², Salvador Mata^{1,2} y Lucimey Lima^{2,3}.

¹Cátedra de Psiquiatría, Escuela de Medicina "José María Vargas", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, ²Servicio de Psiquiatría, Hospital Vargas de Caracas e ³Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Caracas, Venezuela.

Palabras clave: Depresión mayor, trastorno bipolar Tipo II, MDQ.

Resumen. El Cuestionario de Trastornos del Estado de Ánimo (MDQ) ha sido validado en varios países para pesquisar al trastorno bipolar tipo II (TB II). Por esta razón los autores nos propusimos determinar la validez de criterio del MDQ -versión venezolana- en pacientes con el diagnóstico previo de trastorno depresivo mayor, episodio único o recurrente. Mediante un estudio realizado en dos etapas, fueron evaluados 199 pacientes provenientes de la Consulta Externa de Psiquiatría del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela. Inicialmente fueron sometidos a una evaluación diagnóstica guiada por la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV (SCID-I) y, posteriormente, se les pidió que contestaran el MDQ con un punto de corte $\geq 7/13$. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la institución. La mayoría de los pacientes pertenecían al sexo femenino (78,4%). La edad media de las mujeres fue de 43,94 años (DE = 12,06) y la de los hombres fue de 43,60 años (DE = 14,19). La frecuencia de falsos unipolares fue de 28,1% (23,6% trastorno bipolar tipo I y 4,5% TB II). Al asociar los resultados obtenidos mediante la SCID-I y el MDQ, se encontró una sensibilidad de 100% (95% IC: 0,66-1,00) y una especificidad de 61,1% (95% IC: 0,53-0,68) para el diagnóstico de TB II. Sobre la base de los índices de validez obtenidos, los autores concluimos que el MDQ, con un punto de corte $\geq 7/13$, es un instrumento válido para detectar al TB II en una consulta de psiquiatría general venezolana.

Validation of the spanish version of the mood disorder questionnaire to detect bipolar disorder type II in patients with major depression disorder.
Invest Clin 2009; 50(2): 163 - 171

Key words: Major depression, bipolar disorder type II, MDQ.

Abstract. The Mood Disorder Questionnaire (MDQ) is an inventory used to detect bipolar disorder type II (BD II) and it has been validated in several countries, other than Venezuela. For this reason, the authors tried to determine the criterion validity of the Venezuelan version of the MDQ in Venezuelan patients. The study was carried out in two stages at the Psychiatric Department of the Hospital Vargas of Caracas, Venezuela, which is a general teaching hospital. A group of 199 adult outpatients, who had been previously diagnosed as suffering from major depression disorder -single episode or recurrent- were evaluated. Initially, they were diagnosed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV for Axis I Disorders (SCID-I). Afterwards, they were asked to answer the MDQ using a cut-off point $\geq 7/13$. The protocol was approved by the institutional review board of the Hospital Vargas of Caracas. A total of 78.4% of the subjects were female. The mean age was 43.60 years for males (SD = 14.19) and 43.94 years for females (SD = 12.06). The frequency of false unipolar patients was 28.1% (23.6% bipolar disorder type I and 4.5% BD II). While comparing the results of the SCID-I and the MDQ, a sensitivity of 100.0% (95% CI: 0.66-1.00) and a specificity of 61.1% (95% CI: 0.53-0.68) were found for the diagnosis of BD II. According to our results, the MDQ with a cut-off point $\geq 7/13$ is a valid instrument to detect the bipolar disorder type II in Venezuelan depressed outpatients.

Recibido: 21-02-2008. Aceptado: 09-10-2008.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el trastorno bipolar estuvo entre las cinco primeras causas de discapacidad en la población mundial entre 15 y 44 años para el año 2000 (1). Adicionalmente, debido a las características del trastorno bipolar, los individuos tienen más riesgo de mortalidad por suicidio, homicidio, accidentes y por causas naturales como las enfermedades cardiovasculares (2-5). La alta morbilidad y mortalidad en el trastorno bipolar podría deberse a que un gran porcentaje de los pacientes no recibe un trata-

miento apropiado por una variedad de razones, entre ellas, la falla en su diagnóstico (6-9). Hay estudios que sugieren que en promedio transcurren entre 8 y 10 años antes de que se haga correctamente el diagnóstico de trastorno bipolar (10).

El empleo de cuestionarios y de entrevistas estructuradas ha mejorado la detección de muchos de los trastornos psiquiátricos, entre ellos el trastorno bipolar (TB) (11). Determinar la frecuencia del TB puede ser difícil, ya que entre otras razones el diagnóstico no se hace al inicio de la enfermedad (12); esto ocurre sobre todo con el trastorno bipolar tipo II (TB II) (13, 14).

Debido a esta dificultad diagnóstica, las cifras de prevalencia del TB II en estudios comunitarios oscilan ampliamente entre 0,6% y 5% (15, 16)

El TB II no se consideró oficialmente una entidad diagnóstica distinta hasta 1994 (17). Este trastorno se caracteriza por la presencia de uno o más episodios depresivos y, al menos, un episodio hipomaniaco que por definición debe durar 4 o más días (12, 17). Sin embargo, el criterio de duración de la hipomanía está en discusión ya que algunos sujetos presentan episodios más breves (18, 19). La edad promedio de aparición del TB II es a los 18 años y es más común en las mujeres (16, 20-22).

El TB II generalmente se confunde con el trastorno depresivo mayor, pero la clave para su diagnóstico temprano consiste en la detección de los episodios hipomaniacos (23). Algunos estudios de seguimiento han encontrado que 40 % de los pacientes con un diagnóstico inicial de episodio depresivo mayor, posteriormente se les cambió el diagnóstico por el de TB II (24, 25).

Como consecuencia de las fallas en el diagnóstico del TB II, particularmente debidas a la falta de identificación de la hipomanía, actualmente se recomienda el uso rutinario de instrumentos válidos y de fácil aplicación que permitan detectarlos, como por ejemplo el Cuestionario de Trastornos del Humor –MDQ– (11). Algunos investigadores han demostrado que el MDQ es un instrumento válido para detectar el TB II en la práctica clínica diaria (11, 26, 27). Estudios realizados con pacientes ambulatorios han arrojado cifras de sensibilidad entre 58% y 73% y de especificidad entre 67% y 90% (11, 28). El MDQ fue diseñado por un comité de expertos en el trastorno bipolar (11); contiene una serie de preguntas derivadas de los criterios del DSM-IV y de la experiencia clínica, las cuales indagan si los pacientes han presentado episodios maniacos o hipomaniacos. Es un cuestionario

auto-administrado fácil de comprender y contestar, así como de corregir. Contiene 13 preguntas sobre si se ha tenido o no síntomas de TB. Adicionalmente, se evalúa el nivel de deterioro funcional a consecuencia de los mismos, la presencia de antecedentes familiares de TB y si en algún momento de la vida ha sido diagnosticado por algún profesional como un paciente bipolar (11, 27). Hirschfeld y col., utilizando el MDQ para determinar la prevalencia del TB (tipo I, tipo II y no especificado) en la población general de los Estados Unidos de Norteamérica, hallaron que 3,7% resultaron positivos (29).

Debido a que en Venezuela no contamos hasta la fecha con herramientas válidas para pesquisar el TB II, los autores nos propusimos validar el MDQ en pacientes con el diagnóstico de depresión mayor en una consulta de psiquiatría general, con un punto de corte $\geq 7/13$, el cual es el recomendado por su autor (11).

PACIENTES Y MÉTODOS

La investigación consistió en un estudio comparativo doble ciego, realizado entre agosto de 2005 y de 2006, en pacientes ambulatorios del Servicio de Psiquiatría del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela, quienes tenían el diagnóstico inicial de trastorno depresivo mayor, episodio único o recurrente, según los criterios de la IV Edición Revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR). Se incluyeron a individuos de ambos sexos, mayores de 18 años, alfabetos y que dieron su consentimiento por escrito. El protocolo contó con la aprobación del Comité de Ética de la institución. En total fueron seleccionados 227 pacientes por orden de llegada a la consulta, pero hubo que excluir a 28 por no cumplir con todos los criterios de inclusión. Finalmente fueron evaluados 199 pacientes, de quienes se obtuvo la siguiente información: edad, sexo, estado

marital, nivel de instrucción, ocupación y los datos socioeconómicos necesarios para la clasificación por clase social según el Método de Graffar Modificado (30), el cual consiste en un procedimiento utilizado en Venezuela para estratificar a los individuos según la clase social a la que pertenezcan.

El trabajo se realizó en dos etapas. Se adoptó este procedimiento por su probada efectividad en otras investigaciones hechas en Venezuela (31-33). En la primera etapa, para identificar a los verdaderos casos de TB II, los 199 pacientes fueron sometidos a una entrevista diagnóstica guiada por la versión en español de la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV(SCID-I) (34). La segunda etapa se realizó inmediatamente después de culminada la primera, para eliminar el efecto del tiempo y del tratamiento sobre el estado mental. A ciegas de los resultados de la primera etapa, a todos los pacientes se les pidió que contestaran la versión venezolana del MDQ (Anexo 1), la cual difiere de la versión española (35) ya que contiene algunos venezolanismos. El proceso de adecuación lingüística del MDQ se realizó mediante la traducción al español y traducción en el sentido inverso. Este procedimiento se hizo de la siguiente forma: 1. La versión original en inglés fue traducida al español por un traductor certificado. 2. Un comité conformado por cuatro psiquiatras bilingües revisó y corrigió esta traducción y realizó, mediante consenso, una versión única al español. 3. A continuación, otros dos psiquiatras bilingües tradujeron al inglés esta versión en español. 4. Finalmente, la traducción al inglés de la versión en español fue comparada con la versión original en inglés por el comité de cuatro psiquiatras, quienes no encontraron mayores diferencias entre ambas versiones en inglés.

Posteriormente se hizo una clasificación binomial: casos y no casos de TB II según la SCID-I y casos probables y casos no

probables de TB II de acuerdo al MDQ. Sobre la base de esta doble clasificación, los pacientes fueron considerados como verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos. Esta información se organizó en una tabla de 2x2 para permitir el cálculo de los índices de validez de criterio del MDQ.

Antes de iniciarse nuestra investigación, se llevó a cabo una prueba piloto con 15 sujetos con la finalidad de hacer los correctivos necesarios al cuestionario y al diseño del trabajo. Estos datos obtenidos no fueron incluidos como parte de los resultados finales.

RESULTADOS

Las características de la totalidad de los pacientes fueron las siguientes: casi todos tuvieron una edad comprendida entre 30 y 59 años, con una media para los varones de 43,60 (DE \pm 14,19) y de 43,94 (DE \pm 12,06) para las hembras. La mayoría (78,4%) eran del sexo femenino, solteros (50,2%), con educación secundaria incompleta (32,1%) y con algún tipo de ocupación (91,0%). En cuanto a la clase social, 33,2% pertenecía a la categoría III y 48,2% a la IV, las cuales son las de más bajo nivel socioeconómico.

Al hacerse la evaluación de los 199 pacientes mediante la SCID-I, se encontró que 94 (47,2%) presentaban trastorno depresivo mayor recurrente, 49 (24,7%) trastorno depresivo mayor, episodio único, y que 56 (28%) habían sido erróneamente diagnosticados como depresivos unipolares: 47 (23,6%) bipolares tipo I y 9 (4,5%) bipolares tipo II. La edad media de los bipolares tipo II fue de de 41,55 años (DE \pm 10,73), la mayoría (89,0%) eran mujeres con un nivel educativo de secundaria incompleta (33,3%). A pesar de tener algún tipo de ocupación, casi todos (66,6%) estaban ubicados en el estrato social IV.

En la segunda etapa, 83 (41,7%) tuvieron una puntuación en el MDQ $\geq 7/13$ y 116 (58,3%) $< 7/13$. Hay que resaltar que los pacientes no presentaron dificultades para comprender y contestar el cuestionario. Al asociar los resultados obtenidos en las dos etapas, se encontró que el MDQ presenta una sensibilidad (S) de 100% (límite de confianza: 66,37%-100,0%) y una especificidad (E) de 61,1% (límite de confianza: 53,73%-68,03%) para el diagnóstico de TB II. En la Tabla I se presentan todos los índices de validez del MDQ para el diagnóstico de TB II. Con respecto a la pregunta del MDQ que indagaba sobre los antecedentes familiares directos de trastorno bipolar, 11,11% de los bipolares II refirió tenerlos.

DISCUSIÓN

De manera similar a lo encontrado por otros investigadores (36), un porcentaje importante de nuestros pacientes (28,1%), había sido erróneamente diagnosticado como trastorno depresivo mayor (*falsos unipolares*): 23,6% bipolares tipo I y 4,5% bipolares tipo II.

La edad media de los pacientes con TB II, 41,55 años (DE $\pm 10,73$), concuerda con la observación de que el diagnóstico del trastorno bipolar se hace tardíamente, a pesar de que según el National Depressive and Manic-Depressive Association Survey en 60% de los sujetos aparece antes de los 19 años (37). Ghaemi y col. (38) estimaron que una vez que comienza la enfermedad, existe una latencia de 8,9 años para que se haga correctamente el diagnóstico de trastorno bipolar. Por otra parte, Baethge y col. (39) reportaron que la latencia para que una persona con trastorno bipolar reciba un tratamiento de mantenimiento apropiado es de 9,6 años. Ambas situaciones pueden ocasionar un gran deterioro en la calidad de vida de los pacientes (40). Al igual que lo reportado en otros trabajos (20, 22, 41)

TABLA I
ÍNDICES DE VALIDEZ DEL MDQ PARA EL DIAGNÓSTICO DE TB II

Índices de validez	Valor (%)
Sensibilidad	100,0
Especificidad	61,1
Tasa de falsos positivos	38,9
Tasa de falsos negativos	0
Valor predictivo positivo	10,8
Valor predictivo negativo	100,0
Poder diagnóstico global	62,8

el TB II fue más frecuente en mujeres (89,0%).

Sobre la base de los resultados obtenidos (S = 100%; E = 61,1%) se puede afirmar que el MDQ con un punto de corte de ≥ 7 es un instrumento válido y de fácil aplicación para detectar el TB II en una consulta general de psiquiatría. Hirschfeld, en su estudio de validación del MDQ en una consulta especializada para trastornos del humor, encontró unos valores de sensibilidad y especificidad de 73% y 90% respectivamente. Sin embargo, en nuestro trabajo el MDQ resultó ser más sensible pero menos específico. La alta sensibilidad encontrada nos permitirá en el futuro evitar el sub-diagnóstico del TB II y realizar el diagnóstico precoz de esta patología y, por ende, mejorar la calidad de vida de los pacientes. Por otra parte, la especificidad de la prueba nos permitiría evitar hacer el diagnóstico de TB II de manera errada en pacientes con trastorno depresivo mayor, pero teniendo en cuenta que el cuestionario no es infalible para detectar a los individuos que no tengan TB II. En futuras investigaciones se podría elevar el punto de corte con la finalidad de hacer más estricto el criterio para considerar la existencia de TB II, y así lograr unos valores más balanceados de sensibilidad y de especificidad.

ANEXO 1
CUESTIONARIO DE TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO (MDQ)

Instrucciones: Por favor, conteste cada una de las siguientes preguntas

- | | Sí | No |
|--|----|----|
| 1. ¿Ha tenido momentos en los que no ha estado en su estado normal y... | Sí | No |
| ...se sentía tan bien o tan acelerado que otras personas creían que no estaba en su estado normal o que estaba tan acelerado que tenía problemas? | | |
| ...estaba tan bravo que le gritaba a la gente o comenzaba peleas o discusiones? | | |
| ...se sentía más seguro de sí mismo que lo normal? | | |
| ...dormía mucho menos que lo normal y sentía que no era necesario? | | |
| ...estaba mucho más conversador o hablaba mucho más rápido que lo normal? | | |
| ...pensaba demasiado rápido y no podía dejar de hacerlo? | | |
| ...las cosas a su alrededor lo distraían tanto que no podía concentrarse o seguir el hilo? | | |
| ...tenía más energía que lo normal? | | |
| ...estaba mucho más activo y hacía mucho más cosas que lo normal? | | |
| ...estaba mucho más sociable o salido que lo normal, por ejemplo, llamaba por teléfono a sus amigos a altas horas de la noche? | | |
| ...estaba mucho más interesado en el sexo que lo normal? | | |
| ...hizo cosas inusuales para usted o que otras personas pudieran pensar que eran excesivas, estúpidas o peligrosas? | | |
| ...gastó tanto dinero que lo metió en problemas a usted o su familia? | | |
| 2. Si contestó Sí en más de una de las preguntas anteriores, ¿varios de estos síntomas se presentaron al mismo tiempo? | Sí | No |
| 3. ¿Qué tantos problemas le causaron algunos de los síntomas anteriores? por ejemplo, ser incapaz de trabajar; tener problemas familiares, económicas o legales; meterse en discusiones o en peleas.
Por favor marque una sola respuesta
Ninguno ___ Problemas menores ___ Problemas moderados ___ Problemas graves ___ | | |
| 4. Alguno de sus parientes directos (hijos, hermanos, padres, abuelos, tíos) ha tenido enfermedad maníaco depresiva o trastorno bipolar? | Sí | No |
| 5. Alguna vez algún médico le ha dicho que sufre de enfermedad maníaco depresiva o trastorno bipolar? | Sí | No |

El hecho de que 11,11% de los bipolares II tuvieran antecedentes familiares, concuerda con la teoría genética (42), la cual propone a un locus en el cromosoma 22 como responsable de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. **Murray CJ, Lopez AD.** Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study [see Comment]. *Lancet* 1997; 349:1436-1442.
2. **Keck PE, McElroy SL, Strakowsky SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, Bourne ML, Haggard P.** Twelve-month outcome of bipolar patients following hospitalization for manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 646-652.
3. **Dilsaver S, Chen Y-H, Swann AC, Shoaib AM, Krajewskiet KJ.** Suicidality in patients with pure and depressive mania. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1312-1315.
4. **Strakowsky SM, McElroy SL, Keck PE, West SA.** Suicidality in mixed and manic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153:674-676.
5. **Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P.** Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:844-850.
6. **Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin FK.** Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 1999; 52:135-144.
7. **Hantouche EG, Akiskal HS, Lanerenon S, Allilaire JF, Sechter D, Azorin JM, Bourgeois M, Fraud JP, Châtenet-Duchêne L.** Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French National Multi-Site Study (EPIDEP). *J Affect Disord* 1998; 50: 163-173.
8. **Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P, Goodwin F.** Switching from unipolar to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:114-123.
9. **Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR.** Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:454-463.
10. **Lish JD, Dime-Meenam S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM.** The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 2004; 31:281-284.
11. **Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, Jr., Lewis L, McElroy SL, Post RM, Rappaport DJ, Russel JMI, Sachs GS, Zajecka J.** Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: The Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1873-1875
12. **Hirschfeld RM.** Bipolar spectrum disorder: Improving its recognition and diagnosis. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 14):5-9.
13. **Bebbington P, Ramana R.** The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995; 30:279-292.
14. **Rush AJ.** Toward an understanding of bipolar disorder and its origin. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64 (Suppl) 6:4-8.
15. **Weissman MM, Myers JK.** Affective disorders in a US urban community: the use of Research Diagnostic Criteria in an epidemiological survey. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:1304-1311.
16. **Berk M, Dodd S.** Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disorders* 2005; 7:11-21
17. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
18. **Angst J.** The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998; 50:143-151.
19. **Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W.** Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003; 73: 133-146.
20. **Curtis V.** Women are not the same as men: specific clinical issues for female pa-

- tients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2005; 7:16-24.
21. **Mitchell PB, Malhi GS.** Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disorders* 2004; 6:530-539.
 22. **Kessing LV.** Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2004; 6:421-425.
 23. **Swann A, Geller B, Post R, Altshuler L, Chang KD, DelBello MP, Reist C, Juster IA.** Practical clues to early recognition of bipolar disorder: a primary care approach. Primary care companion *J Clin Psychiatry* 2005; 7:15-21.
 24. **Chun BJDH, Dunner DL.** A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar disorders* 2004; 6:32-42.
 25. **Hirschfeld RMA.** Bipolar depression: the real challenge. *European Neuropsychopharmacology* 2004; 14:83-88.
 26. **Hardoy MC, Cadeddu M, Murru A, Dell'Osso B, Carpinello B, Morosini PL, Calabrese JR, Carta MG.** Validation of the Italian version of the "Mood Disorder Questionnaire" for the screening of bipolar Disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2005; 1:8-12.
 27. **Hirschfeld RM, Holzer C, Calabrese JR, Weissman M, Reed M, Davies M, Frye MA, Keck P, McElroy S, Lewis L, Tuerce J, Wagner KD, Hazard E.** Validity of the mood disorder questionnaire: a general population study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:178-180.
 28. **Miller CJ, Klugman J, Berv DA, Rosenquist KJ, Ghaemi SN.** Sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004; 81:167-171.
 29. **Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman M, Reed M, Davies M, Frye MA, Keck P, Lewis L, McElroy S, Mc Nulty JP, Wagner KD.** Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:53-59.
 30. **Méndez H, de Méndez M.** Estratificación social y biología humana. Método de Grafar modificado para Venezuela por Hernán Méndez Castellanos. *Arch Venez Puer Pediat* 1986; 49:93-104.
 31. **González A, Mata S.** Validez del PRIME-MD (cuestionario del paciente) como instrumento que identifica casos psiquiátricos en una consulta de medicina interna. *Neuropsicofarmacología* 2001; 3:18-24.
 32. **González A, Mata S.** Validez del Cuestionario General de Salud como instrumento que identifica casos psiquiátricos en una consulta de medicina interna. *Arch Venez Psiq Neurol* 2001; 47:6-14.
 33. **Mata S, González A, Lavie R, Resler G.** Validación del PRIME-MD para la detección del trastorno de ansiedad generalizada. *Invest Clín* 2008; 49: 39-48.
 34. **First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW.** Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV, Versión Clínica. Barcelona: Masson; 1999.
 35. **Bobes J, G.-Portilla MP, Bascarán MT, Sáiz PA, Bousoño M.** Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 3.ª edición. Barcelona, Ars Médica, 2004. Pág: 64.
 36. **Goodwin FK, Jamison KR.** Manic-Depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression, 2nd edition. Oxford University Press, New York 2007, pp. 14-15.
 37. **Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA.** Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 Survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:161-174.
 38. **Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK.** Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:804-808.
 39. **Baethge C, Tondo L, Bratt IM, Bschor T, Bauer M, Viguera AC, Baldessarini RJ.** Prophylaxis latency and outcome in bipolar disorders. *Can J Psychiatry* 2003; 48:449-457.
 40. **Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan AA.** Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disorders* 2004; 6:379-385.

-
41. **Leibenluft E.** Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996; 153:163-173.
 42. **Kelsoe JR, Spence A, Loetscher E, Forguet M, Sadovnick A, Remick R, Flodman P, Khristich J, Mroczkowski-Parker Z, Brown JL, Masser D, Ungerleider S, Rapaport MH, Wishart WL, Luebbert H.** A genome survey indicates a possible susceptibility locus for bipolar disorder on chromosome 22. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 98:585-590.