

Aumento de la sensibilidad en la detección de trastornos bipolares combinando el MDQ y/o el BSDC con los criterios de espectro bipolar de Ghaemi-Goodwin

Sergio Apfelbaum

*Casa de Familia. Córdoba. Argentina
E-mail: sergioap8@gmail.com*

Pilar Regalado

Fundación Foro para la Salud Mental. Buenos Aires, Argentina

Laura Herman

Casa de Familia. Córdoba. Argentina

Pablo Gagliesi

Fundación Foro para la Salud Mental. Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: Muchos pacientes con trastorno bipolar (TB) pasan alrededor de 10 años sin un diagnóstico y tratamiento adecuado. Se ha señalado la identificación cruzada entre los TB y los trastornos de personalidad del grupo B (DSM IV-R). **Objetivo:** El estudio comparó la eficiencia de varios instrumentos de detección del TB en un grupo de pacientes (n = 63) con trastornos del ánimo o trastornos de la personalidad del grupo B. **Metodología:** Los diagnósticos fueron realizados con entrevistas estructuradas utilizando la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional Mini5.0 DSM-IV (MINI) y la Entrevista para diagnóstico de trastornos del eje II DSM-IV (SCID II). Los pacientes completaron los cuestionarios *Mood Disorder Questionnaire* (MDQ) y *Bipolar Spectrum Diagnostic Scale* (BSDS) y fueron evaluados con el Índice de Bipolaridad (BI) y los Criterios de Espectro Bipolar de Ghaemi-Goodwin (CEB). Se calculó la sensibilidad, especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo. **Resultados:** El BI mostró el mejor desempeño global para identificar el TB (88% de especificidad y 0,90 de sensibilidad). El MDQ obtuvo la mayor especificidad y el MDQ-6 (MDQ con 6 ítems y sin el criterio de alteración funcional) la mayor sensibilidad. El uso conjunto del MDQ con los CEB aumentó ostensiblemente la sensibilidad de los instrumentos, manteniendo buenos valores predictivos. **Conclusiones:** La evaluación conjunta de síntomas de manía / hipomanía con características evolutivas típicas del TB incrementó la probabilidad de detección del TB.

Palabras clave: Bipolaridad - Trastornos afectivos - Diagnóstico de la bipolaridad - Instrumentos para bipolaridad - Trastornos de la personalidad del grupo B.

INCREASED SENSITIVITY IN BIPOLAR DISORDER DETECTION WITH THE MDQ AND BSDC USING GHAEMI-GOODWIN'S CRITERIA FOR THE BIPOLAR SPECTRUM

Abstract *Introduction:* Many patients with bipolar disorder (BD) spend around 10 years without a diagnosis and appropriate treatment. The difficulty in distinguishing bipolar from unipolar depression, the prevalence of depressive symptoms along the course of BD and patients' bias in recalling their hypomanic symptoms are some of the factors that contribute to this problem. *Objective:* This study compares the efficiency of several screening instruments for BD detection in a group of patients (n=63) with mood disorders, or cluster B personality disorders. *Method:* The diagnoses were made with structured interviews: Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) and Structured Clinical Diagnostic Interview for axis II (SCID-II). The patients completed the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) and Bipolar Spectrum Disorder Scale (BSDS) and were assessed with the Bipolar Index-BI and Ghaemi-Goodwin Bipolar Spectrum Criteria. Sensitivity, specificity, Positive Predictive Value (PPV) and Negative Predictive Value (NPV) were estimated for each instrument, along with Chi2 and T-tests. Statistical analyses were conducted using the SPSS-v16. *Results:* The BI had the best global performance with 88% specificity and 0.90 of sensitivity. The MDQ-H had the highest specificity and the MDQ-6 the highest sensitivity. However, when combining the MDQ with Ghaemi's criteria, an ostensible augment was obtained in sensitivity while maintaining good predictive values. *Conclusions:* The joint assessment of mania symptoms and typical evolving course symptoms in BD increased the probability of BD detection in this clinical sample.

Keywords: Bipolarity - Mood disorders - Bipolar disorder diagnosis - Bipolar screening - Cluster B personality disorder.

Introducción

El diagnóstico temprano del trastorno bipolar (TB) tiene importantes implicancias pronósticas, evolutivas y terapéuticas (1). Los pacientes bipolares (TB y espectro bipolar) tienen un comienzo de la enfermedad más temprano, mayor frecuencia de episodios afectivos, mayor riesgo de suicidio y presentan con mayor frecuencia comorbilidad, tanto psiquiátrica como con otras enfermedades físicas, (2) que los pacientes con depresión mayor. Por otro lado, el error diagnóstico más frecuente es precisamente con el trastorno depresivo mayor (TD)(3,4).

El sub-diagnóstico, y el retraso en la detección de los trastornos bipolares han sido reportados en diversos contextos. Una proporción importante de pacientes con TB pasan, desde el inicio de su enfermedad, alrededor de una década sin un diagnóstico y tratamiento adecuado. Considerando el retraso diagnóstico como la medida de tiempo entre la primera visita al profesional de salud mental y el diagnóstico correcto, se han reportado cifras de 6 años para el trastorno bipolar tipo I (TB I), 3,3 años para el trastorno depresivo mayor y casi 12 años en el caso de trastorno bipolar tipo II (TB II) (3,4,5). En Argentina, en un estudio en una población clínica, el tiempo promedio de retraso diagnóstico fue de 8 años (4). Algunas características que contribuyen a este retraso incluyen; la dificultad en diferenciar las depresiones bipolares (que posteriormente evolucionaran con la aparición de manías/hipomanías) de las unipolares (6), la preponderancia de síntomas depresivos (sindrómicos y sub-sindrómicos) a lo largo del curso del TB (7,8), la dificultad del profesional y el sesgo del paciente al momento de recabar síntomas de la serie hipomaniaca en el caso del TB II (9), siendo la evaluación de la hipomanía mayormente retrospectiva en pacientes que consultan por un episodio depresivo.

El diagnóstico de los trastornos de personalidad del grupo B, especialmente del Trastorno Límite de la Personalidad (TLP), ha sido referido como un factor contribuyente al sub-diagnóstico del TB en pacientes con TB

II que presentan alta recurrencia de episodios afectivos y ausencia de remisión sintomática en los períodos inter-episódicos (12).

Por otro lado, algunos autores hacen referencia a un sobre-diagnóstico de los trastornos del espectro bipolar en pacientes con trastornos de la personalidad (especialmente TLP) (13). Se ha reportado que dentro de un grupo de pacientes que habían sido erróneamente diagnosticados como TB, el diagnóstico de TLP fue significativamente más probable en comparación con el grupo de pacientes que no habían sido diagnosticados como TB, de acuerdo con los criterios del DSM IV-TR.

La introducción de la noción de "espectro" en lo referente a los trastornos del estado de ánimo, en especial el concepto de espectro bipolar, ha cobrado relevancia en los últimos años (10). La conceptualización del trastorno bipolar como un espectro ha producido un aumento en la prevalencia del TB en los estudios epidemiológicos, aumentando el número de casos identificados como bipolares de acuerdo a los criterios diagnósticos utilizados (11).

Otra consecuencia del concepto de espectro bipolar es; que un criterio más amplio de definición del trastorno otorga una mayor sensibilidad para la detección y una menor especificidad, lo cual puede provocar mayor superposición y/o confusión diagnóstica con otros constructos diagnósticos.

Una de las formas de conceptualizar el espectro bipolar, delineando subtipos con distintas características sintomáticas o evolutivas, incluyó formas sub-sindrómicas de fluctuaciones del ánimo y/o depresiones con antecedente familiares de TB. De ese modo, Akiskal introdujo el diagnóstico de TLP dentro de su clasificación de espectro bipolar (tipos I, II, III, IV y V) (16) re-definido como TB II con ciclado rápido y/o episodios mixtos en individuos con temperamento ciclotímico (12,15), y lo llamó trastorno bipolar II ½.

La pertenencia del TLP al espectro de los trastornos bipolares o su definición como un trastorno de personalidad independiente de los trastornos afectivos es tema de controversia actualmente.

Si bien la clasificación multiaxial del DSM IV permite el diagnóstico de TB y TLP conjunta e independientemente (17), la validez del constructo de los trastornos de personalidad ha sido cuestionada como independiente de los trastornos del eje I. Actualmente, algunos autores tienden a considerar eso dos ejes como características de estado y rasgo de un mismo fenómeno psicopatológico (18,19). En el DSM 5 (20) se ha mantenido la clasificación de los trastornos de personalidad, si bien se eliminó la distinción entre eje I y eje II del DSM IV. El mantenimiento del constructo diagnóstico del TLP (o de los trastornos de personalidad del grupo B) tiene relevancia clínica, más allá de su inclusión (o no inclusión) dentro del espectro bipolar, debido a la existencia de tratamientos psicoterapéuticos eficaces para el TLP y por presentar, aparentemente, una evolución diferente respecto del TB II (21,22). Además, en una revisión reciente (23) se ha señalado la diferenciación de ambos trastornos en base a los criterios de validación externa, de los conjuntos sintomáticos que representan a esos trastornos mentales.

En cuanto a la detección del TB, Zimmerman y col. (24) informaron que la evaluación con el instrumento más utilizado para detectar trastornos bipolares, el *Mood Disorder Questionnaire* (MDQ) (25), indica la presencia de TB tanto como de TLP; es decir, la evaluación da positivo para ambos. El problema que supone diferenciar el TLP del TB se manifiesta inclusive en los instrumentos de detección.

La frecuente comorbilidad entre el TB y el TLP (26) probablemente contribuya a la confusión diagnóstica en muchos casos, al no identificar a uno u otro de los síndromes que producen una presentación de mayor gravedad al coexistir (27), y posiblemente expliquen parte de la heterogeneidad de evolución y respuesta terapéutica del TB.

Para la identificación del TB, en los últimos años, se han desarrollado y validado varios instrumentos de detección y evaluación del TB y del espectro de los trastornos del ánimo. Algunos de ellos, que utilizamos en este estudio, son los siguientes:

El *Mood Disorder Questionnaire* (MDQ) es un cuestionario auto-administrado que consiste en un listado de 13 criterios de manía/hipomanía según el DSM IV, en el cuál el paciente debe responder "sí" o "no" a cada ítem en virtud de haber experimentado alguna vez esos síntomas, y si esos síntomas ocurrieron en un mismo período de tiempo. El cuestionario evalúa, también, el nivel de disfunción social/ocupacional en una escala de 4 puntos. El punto de corte originalmente se estableció en 7 ítems (síntomas de manía /hipomanía) que ocurrieron en un mismo período de tiempo y que produjeron al menos un deterioro funcional moderado.

El MDQ ha demostrado ser de utilidad en la detección del TB en muestras clínicas (sensibilidad 0,73 y especificidad 0,90) (25), en muestras obtenidas de la población general (sensibilidad 0,28 y especificidad 0,97) (28) y en muestras de pacientes en asistencia primaria (sensibilidad 0,60 y especificidad 0,93) (29). En la literatura se reportan cifras que indican mayor sensibilidad

de este cuestionario para la detección de individuos con trastorno TB I en comparación con individuos con TB II (0,70 versus 0,30, respectivamente) (30). Recientemente, se ha realizado un estudio de validación del cuestionario en la Argentina utilizando una definición amplia de TB, en la que se incluían pacientes con al menos 2 días de hipomanía y sin el requisito de alteración funcional (31).

El *Bipolar Spectrum Diagnostic Scale* (BSDS o Escala de diagnóstico del espectro bipolar) es una escala basada en una narración de una página de extensión, que describe cambios del ánimo experimentados típicamente en el TB. En el cuestionario se solicita al paciente que marque cada oración que concuerde con su experiencia.

La escala de espectro fue desarrollada para detectar características que incluyen a los TB II y TB No Especificado en Otros Apartados (Sensibilidad 0,79 para BD II/NEOA) (32). Algunos autores reportaron mayor sensibilidad del BSDS con respecto al MDQ para detectar TB II (9) y por lo tanto podría ser de mayor utilidad en la detección de un espectro más amplio del TB. Evalúa los cambios anímicos, pero no tiene en cuenta otras características evolutivas, ni hereditarias, propias del TB. La versión en español del BSDS validada en Argentina, presentó una sensibilidad de 0,70 y una especificidad de 0,89 (33). El BSDS tiene una serie de rangos de puntajes que indican un espectro de características bipolares y una probabilidad incrementada de identificación del TB según el rango obtenido, pero se lo utiliza más frecuentemente con un punto de corte de 16 puntos para la detección del trastorno.

Los *Criterios de "Espectro Bipolar"* (CEB de Ghaemi-Goodwin) (34): son una serie de criterios operativos que representan características de las depresiones recurrentes que son más probables de relacionarse con una evolución bipolar. Los criterios de espectro bipolar no son en realidad un instrumento de *screening* o diagnóstico de trastorno bipolar DSM-IV, sino que arrojan una probabilidad de evolución y respuesta al tratamiento de tipo bipolar en pacientes con depresiones recurrente. Toma características sintomáticas, evolutivas, hereditarias y de respuesta a los antidepresivos, en vez de definir el cuadro por la presencia de manía o hipomanía espontánea.

El *Bipolarity Index* (BI de Sachs, G., o Índice de Bipolaridad) (35). Es un listado de rasgos propias y asociadas al TB que evalúa una combinación de características de evolución, edad de comienzo, herencia, respuesta al tratamiento y característica sintomáticas/tipos de los episodios anímicos. El rango de puntaje es de 0 a 100. No hay, hasta el momento, estudios de validación que conozcamos del BI. En nuestra muestra clínica, establecimos un punto de corte *ad hoc* de "50" (mediante una curva de COR y el cálculo del área bajo la curva, y con el gráfico de sensibilidad y especificidad. Ver en sección de resultados). Cabe mencionar que el BI no es una prueba de detección (*screening*). Requiere un conocimiento detallado de las características de los episodios y de los antecedentes. Es más un instrumento complementario para el diagnóstico en pacientes con trastornos del estado del ánimo.

El presente estudio tiene por objetivos evaluar y comparar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de instrumentos actualmente utilizados en la detección de TB (MDQ, BSDS) y en la evaluación de pacientes con trastorno del ánimo (BI, CEB de Ghaemi). Se comparó la eficiencia de los instrumentos antes mencionados para detectar los TB en una muestra de pacientes en tratamiento ambulatorio con desórdenes del ánimo e inestabilidad afectiva (pacientes con trastornos del estado del ánimo y con trastornos de personalidad del grupo B). Específicamente, evaluamos el poder de discriminación de esos instrumentos para detectar los TB y diferenciarlos de los TP-B, en una muestra clínica de pacientes, donde el diagnóstico diferencial cobra mayor relevancia.

Método

Población

La muestra del estudio fue compuesta por pacientes con trastornos del ánimo y/o trastornos de la personalidad del grupo B, según criterios diagnósticos del DSM-IV, que eran asistidos en forma ambulatoria en un centro de atención privada en la provincia de Córdoba y uno en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ambos centros están especializados en trastornos de la personalidad y trastornos del ánimo. La muestra se recolectó durante el período de tiempo entre marzo de 2010 y mayo de 2013. Los criterios de inclusión fueron los siguientes. a) Pacientes entre 18 a 65 años de edad que puedan comprender los objetivos y procedimientos del estudio; y que den su consentimiento informado por escrito. b) Pacientes que cumplan criterios diagnósticos para episodios depresivos, hipomaniacos, maniacos o mixtos actuales o pasados según DSM-IV-TR, incluyendo TB NEOA y pacientes que cumplan criterios diagnósticos para trastorno de personalidad del grupo B según criterios de DSM-IV-TR. c) En el caso de existir comorbilidad con trastorno por abuso o dependencia de alcohol u otras sustancias, el paciente debía encontrarse en remisión total (al menos temprana) y en abstinencia por un lapso mínimo de un mes antes del ingresar al estudio.

Quedaron excluidos: a) los pacientes con un trastorno psicótico en el eje I (Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos del DSM IV-TR), b) los pacientes que tuvieran un trastorno mental de causa orgánica (trastorno mental debido a causas médicas DSM-IV-TR; p.ej.: epilepsia, demencia, accidente cerebrovascular, enfermedades autoinmunes), y c) los pacientes con alteraciones cognitivas de intensidad tal que impidan la evaluación clínica o la obtención del consentimiento informado con adecuada comprensión de los procedimientos y objetivos del estudio.

Procedimiento

Los pacientes que ingresaron al estudio completaron los cuestionarios MDQ y BSDS al momento de su inclusión. Los terapeutas de los pacientes completaron el Índice de Bipolaridad (Bipolar Index; BI) y los Criterios de Espectro Bipolar de Ghaemi-Goodwin (CEB Ghaemi). Un grupo de psiquiatras y psicólogos entrenados para el estudio, que estaban ciegos respecto a los resultados de los cuestionarios anteriormente descritos (incluyendo los instrumentos de *screening*), evaluaron los diagnósticos de los pacientes con las entrevistas semiestructuradas MINI (Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional 5.0 DSM-IV) (36) y SCID II (Entrevista para diagnóstico del trastornos del eje II DSM-IV) (37) para el diagnóstico de trastornos del eje I y del eje II respectivamente. Para incluir un espectro más amplio del TB, el diagnóstico de trastorno bipolar (TB NEOA) con el MINI fue realizado en los pacientes que reunían criterios sindrómicos de manía o hipomanía aunque el tiempo de duración fuera menor a 4 días (TB NEOA con hipomanía sub-umbral). También se incluyeron los pacientes que tuvieron episodios maníacos/hipomaniacos durante el curso de un tratamiento antidepresivo, ya que esa condición fue asociada a las características de los especificadores bipolares en el estudio BRIGE (sobre características de síndromes bipolares sub-umbral) (38). De éste modo, se incluyeron cuadros correspondientes a la noción de espectro bipolar que permitirían reconocer casos no identificados por los criterios restrictivos del DSM IV.

Análisis estadístico

Se compararon los grupos en cuanto a sus características demográficas utilizando pruebas no paramétricas para controlar la normalidad en la distribución de la muestra. Con la prueba de *Kruskall Wallis* fue posible detectar diferencias entre grupos diagnósticos en las características demográficas. Se aplicaron análisis *post hoc* con la prueba de Mann-Whitney para identificar específicamente entre cuáles grupos recayeron las diferencias. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Se calculó la sensibilidad (proporción de verdaderos positivos entre las personas que presentan el trastorno), especificidad (proporción de verdaderos negativos entre los individuos que no presentan el trastorno), valor predictivo positivo (VPP, proporción de verdaderos positivos entre los pacientes que puntuaron positivo en el test), valor predictivo negativo (VPN, proporción de verdaderos negativos entre todos los que puntuaron negativo en el test)*, tasas de verosimilitud (likelihood ratio, que relaciona la sensibilidad de la prueba con la especificidad arrojando el incremento de probabilidad de identificación de casos con la utilización de la prueba) y *Odd*

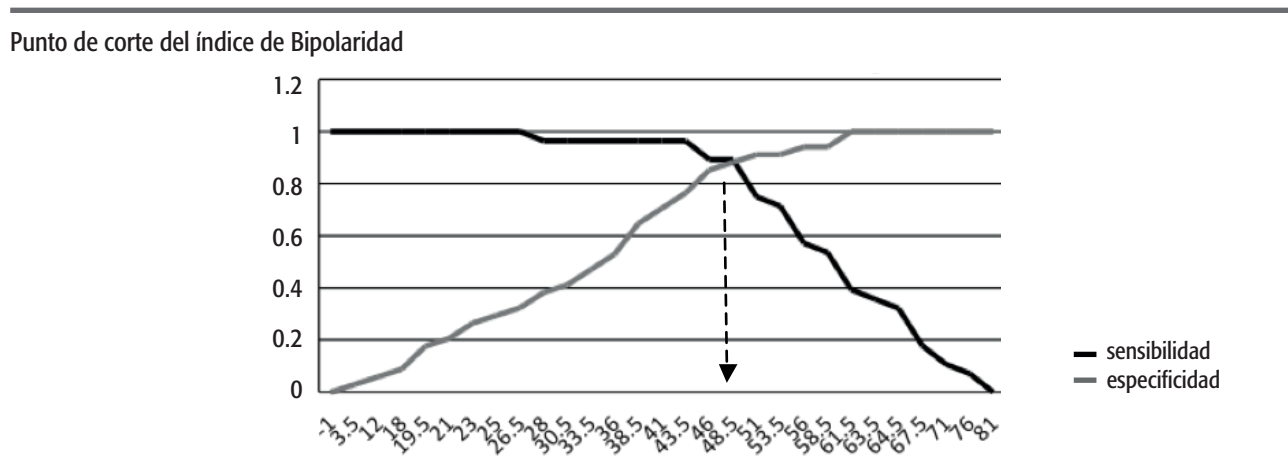
* Los valores de sensibilidad y especificidad se refieren a las propiedades de las pruebas diagnósticas y le otorgan validez. Mientras que los valores predictivos tienen la utilidad clínica de indicarnos la probabilidad de que el individuo tenga o no efectivamente el trastorno, con un resultado positivo o negativo respectivamente. Los valores predictivos varían de acuerdo a la prevalencia del trastorno en la muestra estudiada.

ratios para cada uno de los instrumentos de detección (*screening*) y de evaluación. El MDQ fue evaluado con su punto de corte original (7 puntos positivos de síntomas de la serie maníaca que ocurrieron en un mismo período de tiempo y deterioro funcional moderado o mayor MDQ-H) y con un punto de corte menor; de 6 puntos y sin el requisito de deterioro funcional (MDQ-6). Este último criterio fue utilizado en algunos estudios previos, y mostró una mayor sensibilidad de detección con mí-

nimos cambios en los valores predictivos positivos (39).

Se compararon los instrumentos a través de los valores antes mencionados y con las “curvas operador-receptor” (COR) correspondientes. Así mismo, se calculó el punto de corte del BI con una curva de COR y el cálculo del área bajo la curva, y se graficó a través del punto de cruce de las curvas de sensibilidad y de especificidad en un gráfico cartesiano (Ver gráfica 1). El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico: SPSS versión 16.0.

Gráfica 1. Curva Operador-Receptor (COR) del Índice de Bipolaridad.



Resultados

Se reclutaron al momento del presente informe 63

pacientes (12 pacientes con TB, 15 con TP-B, 19 con TD y 17 con comorbilidad entre TB y TP-B). Los datos demográficos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Comparación de características demográficas (N = 63).

Grupos (N)	TB (12)	TD (19)	TP-B (15)	TB+TP-B (17)	(Chi2) Sig. Asintot.*
Edad promedio +- (DS)	36 (12,7)	40,7 (14,1)	29,1 (9,2)	31,9 (11,6)	(8,00) gl 3 0,046
Sexo F/M (%)	58,3 / 41,75	68,4 / 31,66	80 / 20	70,6 / 20,45	(1,49) gl 3 0,69
Años de estudio promedio +- (DS)	15 (3,4)	14,8 (3,6)	15,2 (2,4)	13,9 (2,6)	(1,42) gl 3 0,70
Estado civil (%)					
Soltera/o	58,3	42,1	73,3	70,6	
Casada/o - en pareja	41,7	42,1	26,7	33,3	
Divorciada/o - separada/o	0	0	0	0	
Viuda/o	0	15,8	0	6,3	
Trabajo (%)					
Tiempo completo	50	57,9	26,7	35,3	
Medio tiempo	16,7	5,3	20	17,6	
Trabaja y estudia	0	5,3	6,7	5,9	
Estudia	8,3	0	20	5,9	
Desocupada/o	25	31,6	26,7	35,3	

DS: desviación estándar. **Chi2:** valor del estadístico de chi cuadrado. **gl:** grados de libertad.

*Significación estadística (prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para comparación de múltiples grupos) p <=0,05.

En la comparación de las variables demográficas no se encontraron diferencias significativas entre grupos en cuanto a sexo ($\chi^2 = 1,488$; $p = 0,69$) ni nivel de educación ($\chi^2 = 1,418$; $p = 0,70$). La edad mostró ser significativamente menor en los pacientes con TP-B ($z = -2,552$;

$p = 0,010$) y comorbilidad TB+TP-B ($z = -1,936$; $p = 0,041$) en comparación a los diagnosticados con trastorno depresivo mayor (prueba *post hoc* de Mann-Whitney). El desempeño de los instrumentos de detección y evaluación utilizados se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Cuadro comparativo de instrumentos de detección y evaluación (N = 63).

Instrumentos	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	TV+	TV-	Odd ratio
MDQ	0,66	0,85	0,79	0,74	4,4	0,40	11,2
MDQ - 6	0,86	0,74	0,74	0,86	3,3	0,19	17,4
BSDS	0,71	0,79	0,74	0,77	3,4	0,37	9,6
CEB Ghaemi	0,41	0,79	0,63	0,61	1,2	0,75	2,7
Bipolar Index -BI (Índice de Bipolar)	0,90	0,88	0,87	0,91	7,5	0,11	65

MDQ: versión original validada del *Mood Disorder Questionnaire de Hirschfeld*, **MDQ-6:** punto de corte de 6 puntos, sin requerimiento de discapacidad funcional. **VPP:** valor predictivo positivo. **VPN:** valor predictivo negativo. **TV+:** tasa de verosimilitud positiva ("positive likelihood ratio"). **TV-:** tasa de verosimilitud negativa ("negative likelihood ratio").

Tal y como puede observarse en el análisis de las variables, el mejor desempeño de todos los instrumentos estudiados lo obtuvo el BI, tomando un punto de corte de 50 criterio de tiempo y por la exclusión de manías/hipomanías inducidas, incluyendo TB NEOA) con un nivel de especificidad y VPP de casi el 88% y con una gran sensibilidad (0,90), y arrojando un *odd ratio* de 65. No obstante, en términos de detección del TB, el MDQ-H mostró la mayor especificidad y el MDQ-6 la mayor sensibilidad, luego del BI. Finalmente, el BSDS se mostró bastante equilibrado en cuanto a sensibilidad y especificidad en la detección del espectro bipolar en general, mostrando un desempeño moderado.

Por otro lado, se observó que la mayoría de los pacientes del grupo diagnosticado con TB tuvo características listadas en los CEB de Ghaemi, brindando a la pre-

sencia de esos criterios una buena especificidad.

La especificidad encontrada con el CEB (de Ghaemi-Goodwin) y el rendimiento observado en el BI, que evalúa muchas características evolutivas, familiares y de respuesta al tratamiento, nos llevó a evaluar la combinación de los instrumentos de detección con los criterios de espectro bipolar.

Al combinar el MDQ con los criterios de espectro bipolar de Ghaemi-Goodwin (identificación de casos por el resultado positivo de alguno de los dos instrumentos), se encontró un aumento ostensible de la sensibilidad manteniendo valores predictivos moderados. Igualmente, al combinar el BSRS con los criterios de espectro bipolar (de Ghaemi-Goodwin), hubo un incremento de la sensibilidad de detección. Los detalles de los resultados figuran en la tabla 3.

Tabla 3. Cuadro de resultados de la combinación de los Criterios de Ghaemi con los instrumentos de *screening* (N = 63).

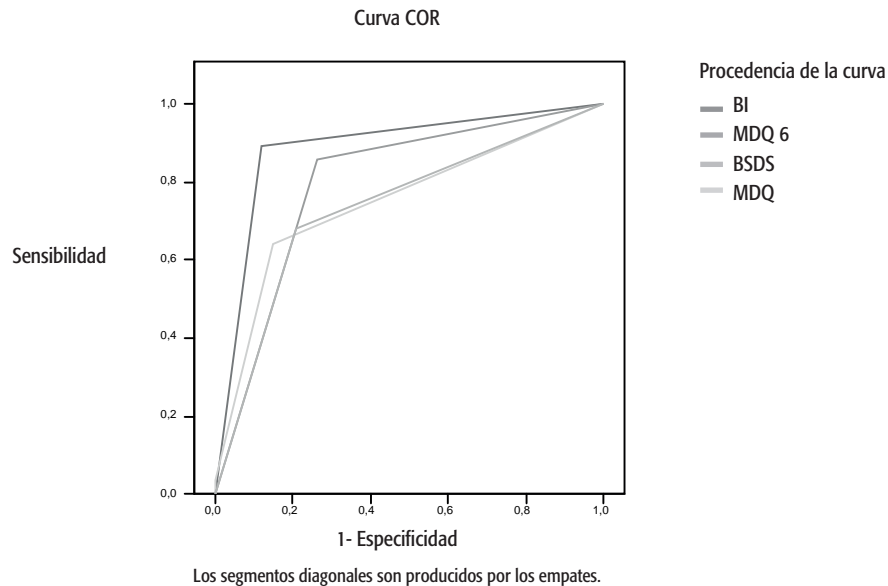
Instrumentos	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	TV+	TV-	Odd ratio
MDQ + Ghaemi	0,79	0,68	0,68	0,79	2,5	0,31	8
MDQ-6 + Ghaemi	0,93	0,59	0,66	0,91	2,3	0,12	19,3
BSRS + Ghaemi	0,79	0,62	0,64	0,62	2,1	0,34	6,2

MDQ + Ghaemi: Cuestionario de Trastornos del Ánimo (MDQ) y/o Criterios del Espectro Bipolar de Ghaemi. **MDQ 6 + Ghaemi:** punto de corte de 6 puntos sin requerimiento de discapacidad funcional, y/o Criterios del Espectro Bipolar de Ghaemi. **BSRS + Ghaemi:** El *Bipolar Spectrum Rating Scale* y/o los Criterios del Espectro Bipolar de Ghaemi. **VPP:** valor predictivo positivo. **VPN:** valor predictivo negativo. **TV+:** tasa de verosimilitud positiva ("positive likelihood ratio"). **TV-:** tasa de verosimilitud negativa ("negative likelihood ratio").

En las gráficas comparativas de las curvas de operador-receptor (COR; gráficas 2 y 3), de cada uno de los instrumentos descritos anteriormente, se observa que el BI presenta el mejor desempeño generando la curva más a la izquierda (mientras más a la izquierda indica una mayor especificidad, ya que en las ordenadas se represen-

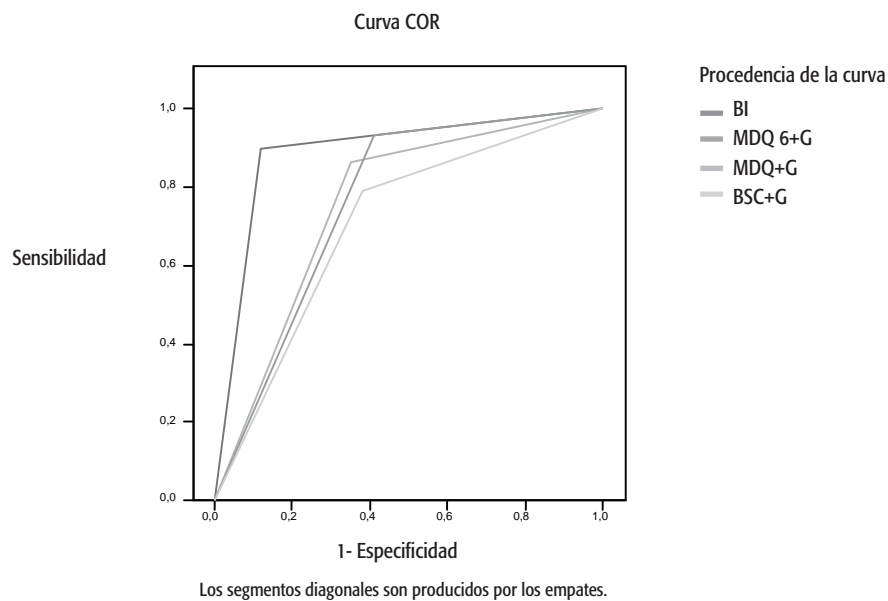
tan: 1 - especificidad) y más alta (que indica una mayor sensibilidad, representada en la abscisa). La curva que sigue inmediatamente a la anterior en altura (mayor sensibilidad) es la generada con la MDQ 6 + CEB de Ghaemi-Goodwin, si bien hay una caída en la especificidad (graficado por un corrimiento de la curva hacia la derecha).

Gráfica 2. Curva Operador-Receptor (COR) de los instrumentos de detección y del BI.



BI: Bipolar Index con punto de corte de 50. **MDQ:** *Mood disorder questionnaire* original (Hirschfeld). **MDQ 6:** punto de corte de 6 puntos y sin el requerimiento de alteración funcional. **BSDS:** Escala del trastorno del espectro bipolar.

Gráfica 3. Curvas Operador-Receptor (COR) de la combinación de instrumentos de detección y los criterios de Ghaemi en comparación con el BI.



BI: Bipolar Index con punto de corte de 50. **MDQ+G:** MDQ + CBS de Ghaemi. **MDQ 6+G:** punto de corte de corte 6 puntos y sin el requerimiento de alteración funcional del MDQ + CBS de Ghaemi. **BSDS+G:** Escala del trastorno del espectro bipolar + CBS de Ghaemi.

Discusión y conclusiones

Los instrumentos diseñados para la detección del trastorno bipolar (TB), que evaluamos en este estudio (MDQ y BSDS), mostraron una sensibilidad y especificidad aceptables en una población clínica de pacientes con trastornos del ánimo y/o trastornos de la personalidad del grupo B. Dado que utilizamos un criterio amplio de espectro bipolar, la detección fue buena a pesar de posibles identificaciones cruzadas con TP-B, como se ha señalado previamente en la literatura (11). Los valores predictivos positivos y negativos de esos instrumentos de detección arrojaron probabilidades moderadas de predicción diagnóstica, mientras que las tasas de verosimilitud (Linkhood ratio) fueron bajas (menores a 5), indicando un incremento pequeño en la probabilidad posterior de identificación.

La utilización conjunta de los cuestionarios de *screening* para TB con los criterios de Ghaemi-Goodwin (*screening* de manía + características evolutivas típicas del trastorno bipolar), aumentó notablemente la sensibilidad de detección de los trastornos bipolares en ésta muestra clínica de pacientes, manteniendo valores predictivos aceptables (moderados). La caída observada en la especificidad con esta metodología es a expensas del mayor número de depresiones con rasgos del espectro bipolar que dieron positivo en el rastreo para TB con ésta forma de detección.

La confección de un cuestionario que incluya el *screening* de síntomas maníacos (MDQ) más las características sintomáticas y evolutivas propias del espectro bipolar, podría aumentar la sensibilidad de la detección manteniendo la confiabilidad en la prueba de rastreo para identificación de los trastornos bipolares.

Por otro lado, el Índice de Bipolaridad (BI) mostró propiedades psicométricas interesantes como instrumento complementario para el diagnóstico. Con un punto de corte de 50 (puntuación de 0 a 100) obtuvimos una sensibilidad y especificidad cercanas al 90%, valores predictivos semejantes y una probabilidad (posterior) 7,5 veces mayor de identificar los pacientes diagnosticados como bipolares con los criterios diagnósticos utilizados en este estudio, y con instrumentos de evaluación actualmente establecidos para el diagnóstico de TB (MINI, con las adaptaciones antes mencionadas).

La principal limitación de este estudio es el reducido tamaño de la muestra (siendo éstos resultados preliminares, con una muestra parcial del estudio en curso). Sin embargo, los valores obtenidos en cuanto a la sensibilidad, especificidad y valores predictivos en esta muestra de pacientes con trastornos del ánimo y pacientes con inestabilidad afectiva por desregulación emocional, es similar a la de otros estudios sobre los instrumentos de detección utilizados en poblaciones clínicas (23,40,41).

A diferencia de algunos estudios previos que obtuvieron valores predictivos positivos bajos (39) del MDQ en muestras clínicas, en el presente estudio los Valores Predictivos de los instrumentos de detección arrojaron una probabilidad (VPP) del 74% al 79% de tener un diagnóstico de TB al dar un resultado positivo. Así mismo,

un resultado negativo indicó una probabilidad (VPN) similar de no presentar las características diagnósticas. Lo anterior implica que entre un quinto y un cuarto de los pacientes evaluados con instrumentos de detección no son identificados o son identificados incorrectamente según el resultado de la evaluación sea positivo o negativo, respectivamente. Aquí debemos hacer una salvedad importante; estas pruebas no son diagnósticas, arrojan una probabilidad incrementada de tener características diagnósticas de bipolaridad y ponen en evidencia la presencia de rasgos de bipolaridad. El diagnóstico será producido por una evaluación clínica completa del síndrome, la evolución, los antecedentes familiares y las características asociadas que lo confirmen. El uso de una escala de detección no elimina la necesidad de una evaluación clínica competente para realizar el diagnóstico de TB (42).

Por los motivos antes señalados, algunos autores han sugerido que los instrumentos de detección para el TB son útiles en el contexto de la atención primaria, pero no en el contexto de la atención psiquiátrica especializada (39)

Para utilizar los instrumentos de detección para la identificación de casos, es necesario tener buenos Valores Predictivos Positivos; lo que depende de la probabilidad previa del trastorno, o sea de la prevalencia del TB en la muestra estudiada (39, 43), ya que el VPP es la proporción de verdaderos positivos sobre el total de resultados positivos (verdaderos positivos + falsos positivos) del cuestionario de detección y por lo tanto esa relación será mayor mientras más casos haya por identificar.

En el grupo de pacientes con trastornos afectivos en el área especializada, es donde consultan los pacientes con trastornos afectivos más severos y la probabilidad previa del TB es mayor, lo que tiende a disminuir los valores predictivos negativos y la especificidad, debido a un mayor número de falsos negativos en las pruebas de *screening*. Varios autores han señalado que la identificación de rasgos de bipolaridad, como los síntomas de la serie maníaca detectados por el MDQ, fueron interpretados como indicadores de diagnóstico de TB en vez de características que incrementan la probabilidad previa del diagnóstico (42,44). En vez de utilizar esos instrumentos, se ha propuesto mejorar las habilidades diagnósticas de los clínicos (39), hacer diagnósticos de espectro (11) y utilizar un enfoque probabilístico identificando rasgos de bipolaridad que incremente la probabilidad previa del diagnóstico (44, 45), como modos de mejorar la detección e identificación del TB.

Nosotros pensamos que los instrumentos de detección pueden utilizarse provechosamente en un enfoque de aproximación probabilística (Bayesiano) siempre y cuando no se confunda la presencia de rasgos (características) de bipolaridad con el diagnóstico de TB.

Se ha visto que los pacientes con depresión que puntuaron positivo en el MDQ (identificados como potencialmente bipolares) tuvieron un comienzo más temprano de la enfermedad, tuvieron una media mayor de episodios depresivos previos y mayor número de intentos de suicidio (el doble), así como mayor severidad del episodio depresivo y presentaron más frecuentemente síntomas psicóticos durante el episodio depresivo en

curso (46). Incluso, otro estudio ha demostrado que la presencia de las características de bipolaridad, como los síntomas hipomaniacos sub-sindrómicos, en los pacientes con trastorno depresivo mayor se asocian a un incremento en la tasa de comorbilidad con trastornos de ansiedad, del control de los impulsos y abuso de sustancias, así como con una frecuencia mayor de trastornos bipolares en familiares (47). Todo ello indica una mayor severidad del cuadro afectivo y del trastorno anímico en los pacientes depresivos con síntoma de la serie maníaca, como se ha demostrado en varias investigaciones (46,48,49) y otorga cierta validación externa a la noción de espectro.

Sin embargo, como señalamos anteriormente, cuando se examinó en varios estudios a pacientes que dieron positivo en el *screening* con el MDQ y que no cumplían con criterios diagnósticos DSM-IV de TB, se encontró que una proporción importante de ellos cumplía criterios para TLP (24,50,51). Esa detección cruzada se debe, posiblemente, a que los pacientes con TLP presentan algunos síntomas de la serie maníaca, como hemos demostrado en un trabajo reciente (27), que no cumplen con los criterios sindrómicos y probablemente de duración (minutos u horas en el contexto de reacciones emocionales desreguladas y/o sin adecuada modulación como lo postulara Marsha Lineham) (52) para el diagnóstico de TB.

En vista a los resultados obtenidos en este análisis, y a las consideraciones anteriores, proponemos un uso secuencial y probabilístico de alguno de los instrumentos aquí evaluados: En primer lugar; la utilización conjunta del MDQ (un cuestionario auto-administrado que se completa en 5 minutos) y del listado de los Criterios del Espectro Bipolar (un checklist de características de las depresiones recurrentes realizado por el clínico); lo cual

arrojó una sensibilidad mayor al 90%. Consideramos este hallazgo de gran utilidad teniendo en cuenta la falta de reconocimiento y retardo en el diagnóstico del TB que se ha descrito en la literatura y que involucra a los psiquiatras.

En esta primera exploración obtenemos un grupo de pacientes con depresión que tiene una forma más severa de trastorno del ánimo, y dentro del cual encontramos a pacientes con TB, pacientes con TLP, y pacientes con rasgos bipolares en el curso de su trastorno depresivo que indican una posible evolución a TB. Por lo tanto, con éste procedimiento no sólo hemos aumentado la probabilidad previa del diagnóstico de trastorno bipolar, sino que identificamos a pacientes con rasgos bipolares y evoluciones más severas.

Como consideraciones para el futuro, creemos que en un segundo paso necesitamos aumentar la especificidad y los valores predictivos. Esto es lo que logramos mejorar con el Índice de Bipolaridad – BI (un checklist con las características evolutivas, sindrómicas, sintomáticas, antecedentes familiares y de respuesta al tratamiento), que arroja un puntaje que mientras más alto es, mayor especificidad tiene, y arrojó Valores Predictivos en torno al 90%, con puntajes 50 o más, en esta muestra clínica.

Completar el BI requiere un gran conocimiento del paciente en múltiples áreas, y alguno de sus ítems puede variar con la evolución de la enfermedad o con el resultado de las intervenciones terapéuticas. Es una guía de los datos necesarios para una evaluación diagnóstica completa del TB y puede servirnos como instrumento complementario para el diagnóstico. Sin embargo, es importante destacar que ninguno de los instrumentos anteriores sustituye al juicio clínico, que en definitiva determinará el umbral diagnóstico/terapéutico del TB y de los diagnósticos diferenciales a los que diera lugar. ■

Referencias bibliográficas

- Dunner DL. Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5 (6): 456-63
- McIntyre RS, et al. Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection. *Human Psychopharmacol* 2004; 19: 369-386
- Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin K. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 1999; 52 (1-3): 135-144.
- Strejilevich S, Retamal Carrasco P. Perception of the impact of Bipolar Disorder and its diagnosis in health centers in Argentina and Chile. *Vertex* 2003; 14 (54): 245-52.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2003; 5 (3): 169-79.
- Vieta E, Suppes T. Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disord* 2008; 10: 163-178.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59 (6): 530-7.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 261-269.
- Smith DJ, Ghaemi NS. Hypomania in clinical practice. *Adv Psychiatr Treat* 2006; 12: 110-120.
- Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22 (3): 517-34.
- Angst J, Cassano G. The mood spectrum: improving the diagnosis of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7 (4): 4-12. Review.
- Akiskal HS, Vázquez GH. Widening the borders of the bipolar disorder: validation of the concept of bipolar spectrum. *Vertex* 2006; 17 (69): 340-6.
- Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D. Is bipolar disorder overdiagnosed? *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (6): 935-40.
- Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D. Psychiatric diagnoses in patients previously overdiagnosed with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 26-31.

15. MacKinnon DF, and Pies R. Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2006; 8: 1-14
16. Akiskal HS, The emergence of the bipolar spectrum: validation along clinical-epidemiologic and familial-genetic lines. *Psychopharmacol Bull* 2008; 40 (4): 99-115.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (revised 4th ed.). *American Psychiatric Publishing*, Washington, DC 1994.
18. Skodol AE, Stout RL, McGlashan TH, Grilo CM, Gunderson JG, Shea MT, Morey LC, Zanarini MC, Dyck IR, Oldham JM. Co-occurrence of mood and personality disorders: a report from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS). *Depress Anxiety* 1999; 10 (4): 175-8.
19. Skodol AE, Gunderson JG, Shea MT, McGlashan TH, Morey LC, Sanislow CA, Bender DS, Grilo CM, Zanarini MC, Yen S, Pagano ME, Stout RL. The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS): overview and implications. *J Pers Disord* 2005; 19 (5): 487-504.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, fifth edition; DSM 5. *American Psychiatric Publishing* 2013, Washington DC.
21. Stoffers JM, Völlm BA, Rucker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8.
22. Gunderson JG, Stout RL, McGlashan TH, et al. Ten-Years curse of borderline personality disorder. Psychopathology and function for the collaborative longitudinal personality disorder study. *Arch Gen Psychiatry*. Published online April 4, 2011. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.37
23. Ghaemi SN, Dalley S, Catania C, Barroilhet S. Bipolar or borderline: a clinical overview. *Acta Psychiatr Scand* 2014. doi: 10.1111/acps.12257.
24. Zimmerman M, Galione JN, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D, Dalrymple K, McGlinchey JB. Screening for bipolar disorder and finding borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (9): 1212-7.
25. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE Jr, Lewis L, McElroy SL, Post RM, Rappaport DJ, Russell JM, Sachs GS, Zajecka J. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (11): 1873-5.
26. Schiavone P, Dorz S, Conforti D, Scarso C, Borgherini G. Comorbidity of DSM-IV Personality Disorders in unipolar and bipolar affective disorders: a comparative study. *Psychol Rep* 2004; 95 (1): 121-8.
27. Apfelbaum S, Regalado P, Herman L, Teitelbaum J, Gagliesi, P. La comorbilidad del trastorno bipolar con trastornos de la personalidad tipo B como indicador de severidad clínica y disregulación afectiva. *Actas Esp Psiquiatr* 2013; 41 (5): 269-278.
28. Hirschfeld RM, Holzer C, Calabrese JR, et al. Validity of the Mood Disorder Questionnaire: A general population study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 178-180.
29. Hirschfeld, RM, Cass AR, Devin SM, Holt L, and Carlson CA- Screening for Bipolar Disorder in Patients Treated for Depression in a Family Medicine Clinic. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 233-9.
30. 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 (2): 167-71.
31. Zaratiegui R, Lorenzo LS, Vázquez GH. Validation of the Argentine version of the Mood Disorder Questionnaire. *Vertex* 2011; 22 (97): 165-71.
32. Ghaemi SN, Miller CJ, Douglas AB, Klugman J, Rosenquist KJ, Pies RW. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *J Affect Disord* 2005, 84 (2-3): 273-7.
33. Vazquez GH, Fabregues F, Pies R, Ghaemi NS, Mota-Castillo M. Screening bipolar disorder in Spanish-speaking population: sensitivity and specificity of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale Spanish Version (BSDA-S). *Compr Psychiatry* 2010; 51 (5): 552-6.
34. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002; 47 (2): 125-34
35. Sachs G. Manejo del Trastorno Bipolar. *Conductas Clínicas Basadas en Evidencia*. Brasil: Science Press, Latinoamérica - Glaxo Smith Kline, 2004.
36. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J; Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998; 59 (20): 22-33.
37. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams, JBW, Benjamin LS. *Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de La Personalidad del eje II del DSM IV (SCID - II)*. Barcelona: Masson, 1999.
38. Angst J., Gamma A., Bowden CL, Azorin JM, Perugi G., Vieta E., Young A. H. Diagnostic criteria for bipolarity based on an international sample of 5,635 patients with DSM-IV major depressive episodes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2012) 262:3-11
39. Phelps JR, Ghaemi NS. Improving the diagnosis of bipolar disorder: Predictive value of screening tests. *J Affect Disord* 2006; 92: 141-148.
40. Hirschfeld RM. The mood disorder questionnaire: its impact on the field [corrected]. *Depress and Anxiety* 2010; 27(7): 627-30. Erratum in: *Depress and Anxiety* 2010; 27(10).
41. Hirschfeld RM. The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (1): 5-9.
42. Zimmerman M. Galione JN. Tuggero CJ. et al. Are screening scales for bipolar disorder good enough to be used in clinical practice? *Compr Psychiatry* 2011; 52: 600-606.
43. Zimmerman M. Misuse of Mood Disorder Questionnaire as a casa-finding measure and a critique of the concept of using a screening scale for bipolar disorder in psychiatric patients. *Bipolar Disord* 2012; 14: 127-134.
44. Mitchell PB, Goodwin GM, Jhonsen GF, Hirschfeld RMA. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 2008; 10: 144-152.
45. Ghaemi SN, Bauer M, Cassidy F, Malhi GS, Mitchell P, Phelps J. Diagnostic guidelines for bipolar disorder: a summary of International Society for Bipolar Disorder Diagnostic Guidelines Task Force Report. *Bipolar Disord* 2008; 10: 117-128.
46. Tafalla M, Sanchez-Moreno J, Diez T, Vieta E. Screening for bipolar disorder in a Spanish sample of outpatients with current major depressive episode. *J Affect Disord* 2009; 114 (1-3): 299-304.
47. Angst J, Cui L, Swendsen J, Rothen S, Cravchik A, Kessler RC, Merikangas KR. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2010; 167(10): 1194-201.
48. Angst J. Biological research into depression: a clinician's commentary. *World Psychiatry* 2010; 9 (3): 163-4.
49. Cassano GB1, Rucci P, Frank E, Fagiolini A, Dell'Osso L, Shear MK, Kupfer DJ. The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: arguments for a unitary approach. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (7): 1264-9.
50. Nagata T, Yamada H, Teo AR, Yoshimura C, Kodama Y, Vlier I. Using the Mood Disorder Questionnaire and Bipolar Spectrum Diagnostic Scale to detect bipolar disorder and borderline personality disorder among eating disorder patients. *BMC Psychiatry* 2013, 13: 69.
51. López Castroman J, Baca García E, Quinteros Gutierrez del Álamo J, y col. Errores de diagnóstico y estabilidad temporal en el trastorno bipolar. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36 (4): 205-209.
52. Lineham MM. Bohus M, Lynch TR. Dialectical behaviour therapy for pervasive emotional dysregulation. Chapter 9, *Handbook of Emotional Regulation*. The Guilford Press, New York, 2007.