



Modelo de regresión logística para predicción de tratamiento intra hospitalario prolongado en pacientes de la Unidad de Salud Mental del Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá.

Ricardo Sánchez MD, Profesor Asociado, Departamento de Psiquiatría, Centro de Epidemiología Clínica; Raúl Paredes, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Se desarrolló un modelo para encontrar un grupo de factores de riesgo que permita predecir el desenlace de tratamiento intra hospitalario prolongado. Se encontró que el género masculino, el diagnóstico de trastorno de personalidad y una dosis alta inicial de benzodiazepinas son fuertes predictores del desenlace.

Summary

A model to find a set of risk factors able to predict the probability of prolonged in patient treatment has been developed. Masculin gender, personality disorder diagnosis and high initial benzodiazepine dose are strong predictors of the outcome

INTRODUCCIÓN

En la experiencia en el Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá, un fenómeno preocupante relacionado con el tratamiento de pacientes psiquiátricos es el incremento progresivo en los períodos de estancia hospitalaria (Jaramillo LE Comunicación personal, Octubre 1997). Empíricamente se ha notado un aumento en la utilización del servicio de hospitalización por parte de pacientes bipolares refractarios al tratamiento con carbonato de litio, lo cual ha hecho pensar que el incremento de la estancia hospitalaria se relacionaría con el diagnóstico de enfermedad afectiva (1).

En la literatura clínica se informa, además de la refractariedad, otros

factores asociados al diagnóstico de enfermedad afectiva que pueden dar cuenta de la prolongación del tiempo de tratamiento de la fase aguda, la presencia de psicosis, el abuso de sustancias, el antecedente de más de tres episodios de enfermedad, la presencia de trastorno bipolar secundario a condición médica, y la enfermedad mixta y de ciclos rápidos (2-4).

Para abordar el fenómeno de prolongación del tiempo de tratamiento intrahospitalario debe darse más peso a aquellos factores que puedan haberse modificado con la evolución del trastorno, de tal manera que se pueda pensar que sus características previas no eran suficientes para provocar el desenlace en cuestión (hospitalización prolongada) pero

que con el paso del tiempo adquieren ciertas características que facilitan la mala respuesta terapéutica. Este sería el caso del antecedente de múltiples episodios: dicho factor se modifica con el tiempo (a mayor evolución mayor número de episodios) y progresivamente puede empeorar el pronóstico. Se ha descrito que la respuesta al tratamiento antipsicótico en el primer episodio esquizofrénico es mejor que en los pacientes crónicos con antecedente de varios episodios (5) y que el inicio temprano se asocia a recurrencia frecuente lo cual obviamente afecta el pronóstico (6).

La severidad de los síntomas se ha descrito como factor que afecta la respuesta al tratamiento, particularmente en pacientes afectivos manejados con carbonato

de litio (7); sin embargo este no es un factor de predicción que se modifique con el tiempo, es decir, no es cierto que la severidad de los síntomas aumente con la duración de la enfermedad.

Otro factor general de predicción de pobre respuesta al tratamiento es la presencia de comorbilidad con trastornos de personalidad (8).

Existen reportes contradictorios en cuanto al género como predictor de pobre respuesta: la sospecha de embarazo puede afectar la elección de ciertos psicofármacos o demorar su empleo, alargando de esta forma el tratamiento. Existe además mayor susceptibilidad en las mujeres a los efectos secundarios adversos de algunos psicofármacos lo cual puede obligar al cambio de medicamento con la consecuente prolongación del tiempo de tratamiento (9,10). Se aprecia además una tendencia en la USM del Hospital San Juan de Dios al aumento de la hospitalización en mujeres lo que ha hecho necesario incrementar el número de camas para estas pacientes. Por otro lado se ha descrito que la severidad de los cuadros agudos es mayor en los hombres que en las mujeres lo cual implicaría mayor riesgo de pobre respuesta en los hombres que en las mujeres.

También se ha implicado el nivel funcional de los pacientes como factor de predicción de respuesta al tratamiento (11). Consideramos importante este factor ya que el deterioro psico social tiene una tendencia progresiva que teóricamente puede hacer cambiar el perfil de respuesta a la intervención terapéutica.

Otro aspecto que consideramos relacionado con el tiempo prolongado de hospitalización es la utilización de dosis altas de benzodicepinas ya que su discontinuación se hace en forma gradual lo cual puede demorar el momento del egreso (12,13).

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio hace parte de una investigación sobre caracterización de pacientes hospitalizados en la USM del HSJD que se inició en 1994. Su objetivo fue establecer factores o combinaciones de factores asociados con el desenlace utilizando para esto un modelo de regresión logística. Este es un método no paramétrico usado cuando la variable dependiente presenta una dicotomía (vivo-muerto, recaída-no recaída) y las variables independientes son habitualmente continuas (aunque pueden no serlo). Se parte del modelo de la regresión lineal simple donde $y = a + bx$ es la ecuación de la recta en la cual se distingue una variable de desenlace continua (y), un punto de intersección de la recta con el eje y (a), una pendiente de la recta (b) y una variable de exposición o independiente (x). En los casos de eventos categóricos la variable de desenlace toma un valor probabilístico entre 0 y 1. Por lo tanto, para que la función de regresión sea válida se debe aplicar una transformación a la variable dependiente (desenlace) usando diferentes mecanismos, uno de los cuales es la transformación logística que deriva de la función matemática

$$f(y) = 1 / (1 + e^{-y}), -\infty < y < +\infty$$

Para el presente estudio se revisaron todas las 160 historias clínicas de los pacientes evaluados durante ese año.

Como variable de desenlace se tomó la hospitalización prolongada que se definió de manera dicotómica estableciendo punto de corte. Teniendo en cuenta estudios previos en la USM (14,15) se consideró hospitalización prolongada la que dura más de 30 días.

La calidad de los registros en cuanto a la presencia de múltiples episodios aportó datos incompletos y contradictorios. Por esta razón se utilizó una estrategia de validación de constructo y se tomó en su reemplazo la edad, asumiendo que existe alta correlación entre edad y número de episodios, y que las variables son colineales.

Con base en los planteamientos que se han presentado, para efectos del presente estudio se consideraron como variables independientes las siguientes:

1. Sexo: Masculino o femenino.
2. Edad: Años cumplidos.
3. Trastorno de personalidad: Presente o ausente, definido según criterios DSMIV.
4. Trastorno afectivo: Presente o ausente, definido según criterios DSMIV.
5. Deterioro psicosocial: Presente si el GAF mejor del último año fue menor de 5516.
6. Dosis de Benzodicepinas (BZ): Dosis inicial de BZ en mgs/día. Se escogió este dato dentro de la historia clínica por ser el más confiable en cuanto a las dosis de psicofármacos.

Análisis estadístico: Para comparar el desenlace con cada una de las variables categóricas de predicción se utilizó el test de chi cuadrado. Se

efectuaron asociaciones bivariadas entre cada factor de predicción continuo y el desenlace mediante modelos logísticos separados para cada x. Todo el análisis estadístico se efectuó con el programa Stata 5® (17). Se estableció el nivel de significación estadística con $p < 0.05$ a dos colas. El desarrollo del modelo se efectuó siguiendo los pasos propuestos por Garret (18). Con los 160 casos (n), un número de 109 pacientes con hospitalización no prolongada (n_1) y 51 con hospitalización prolongada (n_2), se acepta un número máximo de 10 variables para modelar con base en la fórmula $M/10$, donde M se calcula así:

$$M = \frac{3n_1n_2}{n}$$

RESULTADOS

1. Análisis exploratorio: Los resultados del test de χ^2 cuadrado para comparar el desenlace con las variables categóricas se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Valores de χ^2 cuadrado y probabilidad de hospitalización prolongada Vs variables categóricas.

Variable	Chi cuadrado	Valor p
Sexo	4.7078	0.030
Trast. Person	6.0514	0.014
Tras. Afectivo	0.1714	0.679
Deterioro psicosocial	0.7881	0.375

Se encontró relación entre hospitalización prolongada y sexo masculino. Hay mayor proporción de pacientes con trastorno de personalidad entre los que tienen estancia prolongada. El diagnóstico de trastorno afectivo y la presencia de deterioro no parecen relacionarse con la estancia prolongada.

Los resultados de los modelos de regresión logística efectuados dentro del análisis exploratorio de las variables continuas sugieren asociación entre hospitalización prolongada con dosis de BZ ($\chi^2 = 9.80$ Prob > $\chi^2 = 0.0017$) pero no con edad ($\chi^2 = 0.46$ Prob > $\chi^2 = 0.4981$).

Con base en el análisis exploratorio las variables edad, trastorno afectivo y deterioro son candidatas para retirar del modelo.

2. Evaluación de colinealidad: Las correlaciones entre las variables de predicción se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Matriz de correlaciones entre variables predictoras

	Sexo	Edad	DosisBZ	T. Personal	T. Afectivo	Deterioro
Sexo						
Edad	-0.1730					
Dosis BZ	0.0377	-0.1116				
T. Personal	0.0636	-0.0085	-0.0266			
T. Afectivo	-0.1021	-0.0464	0.0381	-0.0196		
Deterioro	0.1295	-0.0488	-0.0891	0.0136	-0.3282	

BZ: Benzodiazepina

Por el hecho de no haber variables altamente correlacionadas se asume que no hay colinealidad.

3. Desarrollo del mejor modelo: El modelo que incluye todas las variables consideradas (modelo completo) es:

$$\text{Logit } P(X) = \beta_0 + \beta_1(\text{dosis_BZ}) + \beta_2(\text{edad}) + \beta_3(\text{sexo}) + \beta_4(\text{T.Personal}) + \beta_5(\text{T.Afectivo}) + \beta_6(\text{Deterioro})$$

El modelo que no incluye las variables candidatas para retirar (modelo reducido) es:

$$\text{Logit } P(X) = \beta_0 + \beta_1(\text{dosis_BZ}) + \beta_2(\text{sexo}) + \beta_3(\text{T.Personal})$$

El procedimiento de evaluación del efecto del retiro de las variables candidatas para dar de baja muestra que la edad, el diagnóstico de trastorno afectivo y la presencia de deterioro psico social no son factores de predicción de hospitalización prolongada y pueden retirarse del modelo (LR test: $\chi^2 = 1.41$ $p > \chi^2 = 0.7029$).

4. Métodos paso a paso para selección de variables de predicción que aporten la mayor información (stepwise): Si bien estos métodos han sido criticados por ser el computador el que selecciona el mejor modelo (19), son estrategias que resultan de utilidad cuando los resultados son

evaluados a la luz de la plausibilidad clínica. El proceso de selección que hace el programa estadístico (17) preservó las variables dosis de BZ, sexo y trastorno de personalidad (Tabla 3).

Los coeficientes corresponden a los valores de β_1 , β_2 y β_3 en el modelo logit. El término "_cons" identifica el valor del intercepto. Con base en este procedimiento y teniendo en cuenta los resultados previos, el modelo final es:

$$\text{Logit } P(X) = \beta_0 + \beta_1(\text{dosis_BZ}) + \beta_2(\text{sexo}) + \beta_3(\text{T de P})$$

5. Cuantificación de la habilidad predictiva del modelo: Para esto se utiliza la prueba de bondad de ajuste

Tabla 3. Proceso de selección que hace el programa estadístico.

Hospital	Coef.	Err.Estd.	z	P> z	[95% Interval Conf.]
DosisBZ	.1826624	.0634691	2.878	0.004	.0582652 .3070596
Sexo	.6681541	.3623416	1.844	0.065	-.0420224 1.378331
TdeP	1.021269	.4246804	2.405	0.016	.1889105 1.853627
"_cons"	-1.861133	.3469723	-5.364	0.000	-2.541187 -1.18108

de Hosmer Lemeshow teniendo como hipótesis nula que los datos observados son iguales a los datos esperados. Se encuentra que el modelo ajusta bien (Chi cuadrado Hosmer-Lemeshow = 4.21. Prob > Chi2 = 0.2401, no se puede rechazar Ho).

Otro método empleado para evaluar la habilidad predictiva del modelo es la estadística de clasificación: Con este método se encuentra un porcentaje de clasificación correcta del 70.6% (Tabla 4), curva de características operativas del receptor (Figura 1). Es una metodología utilizada especialmente para la evaluación de sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas (20). La habilidad predictiva depende del área bajo la curva que en este caso es aceptable (73%).

6. Validación del modelo: Se utilizó el método de "Bootstrap" que consiste en una técnica de simulación en la cual se sacan muestras aleatorias con exclusión de algunos casos de los datos originales pero inclusión de otros casos dos o más veces. Analizando B muestras "bootstrap" se genera un nuevo grupo de datos que contiene B diferentes estimadores de los parámetros de interés, cada uno basado en una muestra "bootstrap" de tamaño n (21). Se encontró que las variables incluidas en el modelo tienen un aceptable nivel de estabilidad:

Tabla 4. Estadísticas de clasificación

Clasificad	Verdad		Total
	D	~D	
+	8	4	12
-	43	105	148
Total	51	109	160

Clasificado + si predicho Pr(D) >= .5
Verdadero D definido como Hospital. Prolongada ~ = 0

Sensibilidad	Pr(+ D)	15.69%
Especificidad	Pr(~ ~D)	96.33%
Valor predictivo positivo	Pr(D +)	66.67%
Valor predictivo negativo	Pr(~D -)	70.95%

Falso + tasa para verd ~D	Pr(+ ~D)	3.67%
Falso - tasa para verd D	Pr(- D)	84.31%
Falso + tasa para clasificad +	Pr(~D +)	33.33%
Falso - tasa para clasificad -	Pr(D -)	29.05%

Correctamente clasificados 70.62%

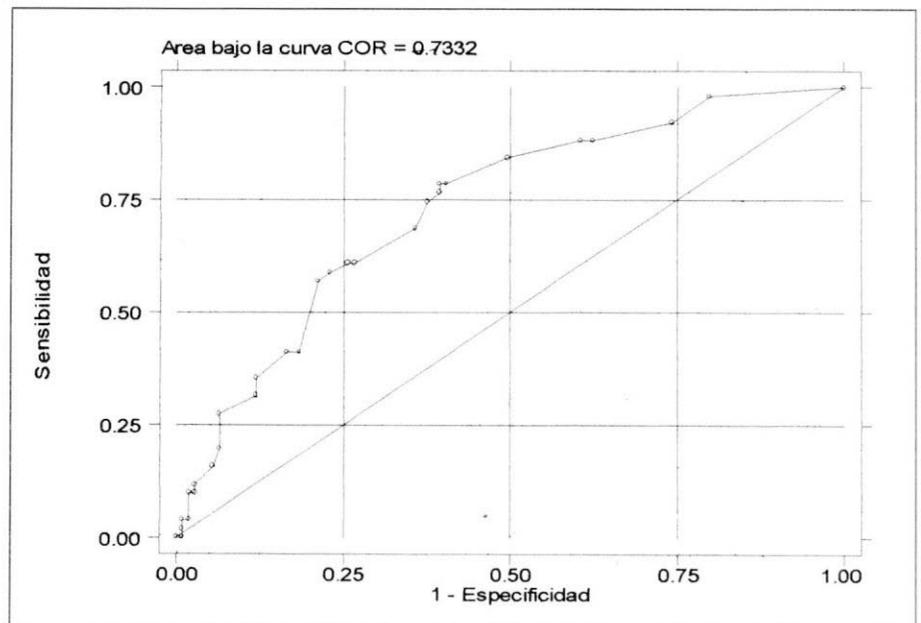


Figura 1. Curva de características operativas del receptor (ROC) para modelo logít.

Sexo se selecciona 14 veces y Dosis de BZ y Trastorno de Personalidad 23 veces cada una.

7. Cálculo y gráficas de las probabilidades del desenlace: Con base en el modelo final se calculan las probabilidades de que haya hospitalización prolongada teniendo en cuenta las siguientes alternativas:

Que el paciente sea de sexo masculino o femenino, habiéndose fijado el efecto de las demás variables. Las probabilidades y los intervalos de confianza respectivos son:

	Sexo	probabil	Infer	Super
1.	Femenino	.2476518	.1680302	.3491678
2.	Masculino	.3910212	.2760864	.5194689

Que el paciente tenga trastorno de personalidad, habiéndose fijado el efecto de las demás variables. Las probabilidades y los intervalos de confianza respectivos son:

	TdeP	probabil	Infer	Super
1.	No	.2603805	.1888033	.3474699
2.	Si	.4943195	.322073	.667925

Que el paciente reciba diferentes dosis de BZ (se seleccionaron incrementos de 3 mgs), habiéndose fijado el efecto de las demás variables. Los valores de las probabilidades y los intervalos de confianza son:

DosisBZ	probab	Infer	Super
1. 0	.2001364	.1266128	.301611
2. 3	.3020711	.2317949	.3830303
3. 6	.4281342	.3142518	.5501758
4. 9	.5642723	.3692626	.7412395
5. 12	.6913646	.4175424	.8749971
6. 15	.7948634	.4641326	.9454584
7. 18	.8701721	.5099444	.977361

Que el paciente reciba diferentes dosis de BZ, de acuerdo con una variable de clasificación, estando fijo el efecto de la variable restante. En este caso los resultados son los siguientes:

Sexo Femenino

	DosisBZ	Probab	Infer	Super
1. 0	.134571	.07302	.2348603	
2. 3	.2119609	.1368145	.3133964	
3. 6	.3175273	.2013472	.4619679	
4. 9	.4459195	.2529282	.6567202	
5. 12	.5819578	.2986978	.8198214	
6. 15	.706574	.3432255	.917326	
7. 18	.8064007	.3879912	.964748	

Sexo Masculino

	Dosis BZ	Probab	lower	upper
8. 0	.2327265	.1306033	.3798174	
9. 3	.9182508	.5171105	.9915839	
10. 6	.9976017	.7609137	.9999816	
11. 9	.9999351	.9016429	.9999999	
12. 12	.9999983	.9632512	1	
13. 15	.9999999	.9867963	1	
14. 18	1	.9953226	1	

TdeP= No

	Dosis BZ	Probab	Infer	Super
1. 0	.134571	.07302	.2348603	
2. 3	.2119609	.1368145	.3133964	
3. 6	.3175273	.2013472	.4619679	
4. 9	.4459195	.2529282	.6567202	
5. 12	.5819578	.2986978	.8198214	
6. 15	.706574	.3432255	.917326	
7. 18	.8064007	.3879912	.964748	

-> TdeP= Si

	Dosis BZ	Probab	Infer	Super
8. 0	.3015633	.1546615	.5046921	
9. 3	.8471712	.4435627	.9747138	
10. 6	.9861433	.5613734	.9997474	
11. 9	.9989067	.6596231	.9999977	
12. 12	.9999148	.7432657	1	
13. 15	.9999934	.8114166	1	
14. 18	.9999995	.8644731	1	

Las figuras 2 a 4 muestran gráficamente la distribución de las diferentes probabilidades teniendo en cuenta una variable de agrupación.

DISCUSIÓN

La hospitalización prolongada es un fenómeno que implica costos más altos tanto para los pacientes como para los servicios de salud. Para el paciente además supone estar más tiempo fuera de su ambiente familiar, laboral y social lo cual puede favorecer el deterioro adaptativo y aumentar la no adherencia al tratamiento y el riesgo de cronicidad.

En nuestro medio no existen aproximaciones a los determinantes de esta problemática. La creación de unidades psiquiátricas para hospitalización de pacientes agudos ha pretendido desinstitucionalizar al enfermo mental y regresarlo más rápidamente a su medio, como una manera de reducir costos y de frenar el impacto deteriorante de la institucionalización. Es por esto importante tratar de ubicar factores que puedan afectar la respuesta a los tratamientos hospitalarios agudos.

En la realización del presente estudio se encontró la necesidad de mejorar la calidad de los registros clínicos o de diseñar estudios prospectivos que permitan analizar información para abordar el problema de la hospitalización prolongada, específicamente en lo relacionado con el número de episodios de enfermedad, ya que no se puede descartar que la utilización en este análisis de la edad como variable colineal no haya sido acertada.

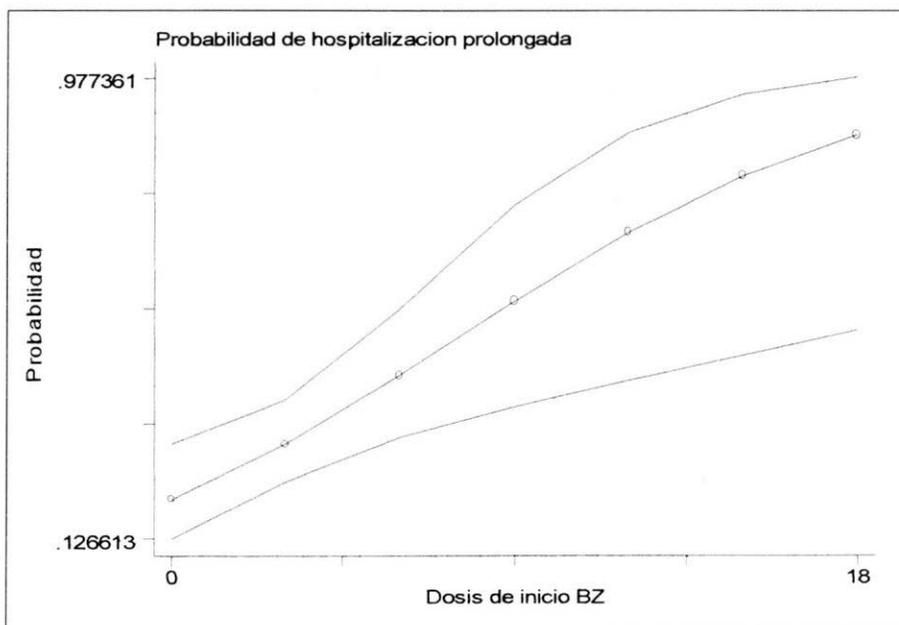


Figura 2. Probabilidad de hospitalización prolongada según dosis de inicio de BZ

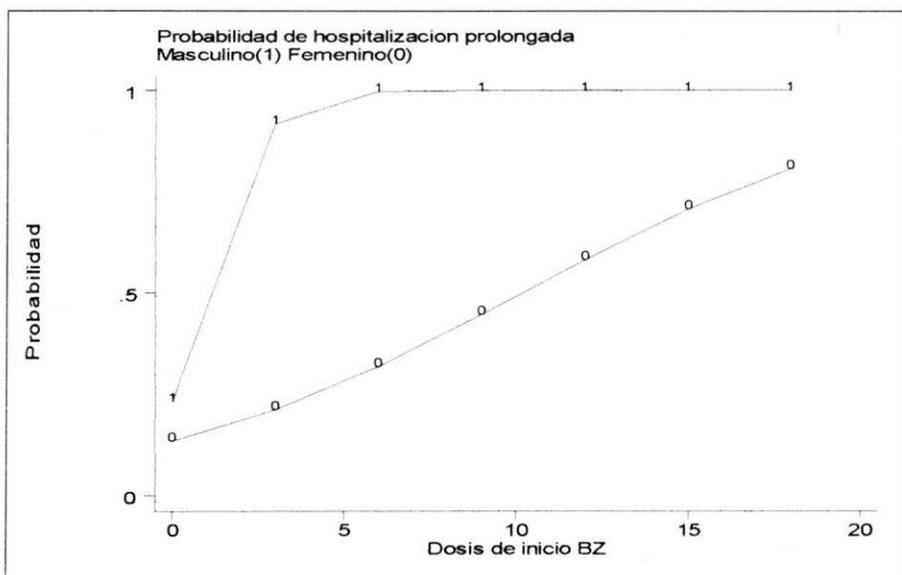


Figura 3. Probabilidad de hospitalización prolongada según dosis de BZ y sexo

evolución del trastorno, a lo que se suma la fácil negación que se hace de los síntomas psiquiátricos tanto por parte de los pacientes como de sus familiares.

Se tomó como hospitalización prolongada aquella con una estancia mayor de 30 días. El modelo desarrollado incluye como determinantes de este desenlace ser de género masculino, tener trastorno de personalidad y ser manejado farmacológicamente con una dosis inicial alta de benzodiacepina (más de 6 mgs. de acuerdo con las recomendaciones clínicas y con lo mostrado por las gráficas).

Estando las otras variables del modelo controladas la probabilidad de de hospitalización prolongada es de 24% para mujeres y 39% para hombres, de 49% y 26% respectivamente si hay o no trastorno de personalidad, y aumenta progresivamente con la dosis de inicio de benzodiacepina. Como lo muestra la estrategia de validación, las variables con mayor nivel de estabilidad dentro del modelo son la dosis de benzodiacepinas y el trastorno de personalidad, seleccionadas en 23 de 25 oportunidades. Por encima de una dosis inicial de 15 mgs. de benzodiacepina la probabilidad de hospitalización prolongada es del 70%, aunque con un intervalo de confianza bastante amplio (Figura2). Sin embargo, si se consideran simultáneamente la dosis de benzodiacepina y el tener trastorno de personalidad o ser hombre, las probabilidades del desenlace son mucho mayores: con dosis iniciales de benzodiacepina de 6 mgs. en hombres la probabilidad es 0.997 con un intervalo de confianza de

En el presente trabajo se desarrolló un modelo con aceptable habilidad de predicción; sin embargo sería recomendable incluir otras variables que pudieran afinar la capacidad de predicción del modelo, como el número de episodios previos, la duración de las crisis anteriores, el tipo de tratamientos recibidos, el

seguimiento del tratamiento profiláctico, la severidad de los síntomas y la presencia de apoyo social y familiar. Debe reconocerse que la medición confiable y válida de estas variables es difícil dada la necesidad de depender, en gran parte, de la memoria que los informantes tengan sobre la

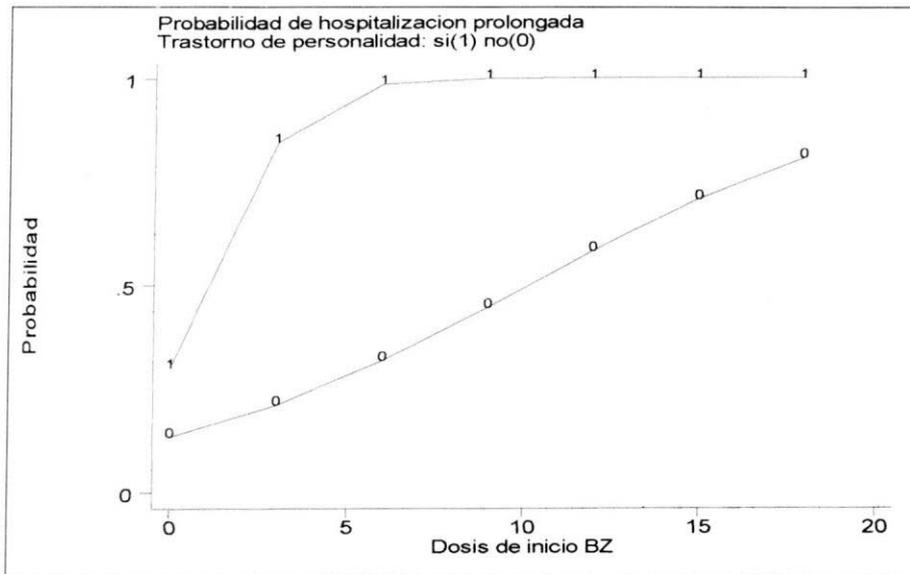


Figura 4. Probabilidad de hospitalización prolongada según sexo y trastorno de personalidad

0.76 a 0.99. Con dosis iniciales mayores de 9 mgs. en pacientes con trastorno de personalidad la probabilidad del desenlace es 0.999 con un intervalo de confianza de 0.74 a 1. Estos datos aportados por el modelo indican que a pacientes con tales características se les debe hacer un seguimiento cercano durante su hospitalización buscando agilizar la toma de laboratorios, la ubicación de familiares y la monitorización de la toma de la medicación, dada la altísima probabilidad de presentar el desenlace. Es también una señal al clínico para que ajuste sus expectativas terapéuticas.

La utilización de dosis altas de benzodiazepinas es una conducta relativamente reciente dentro de las pautas de tratamiento en la Unidad de Salud Mental del Hospital San Juan de Dios, dado que se ha comprobado que el riesgo de dependencia con este patrón de

utilización es muy bajo (15). Sin embargo el ritmo de discontinuación del fármaco es en general lento y esto puede ser responsable de la prolongación en el tiempo de hospitalización. Esto concuerda con el hecho de que a dosis más altas ocurre mayor riesgo de hospitalización prolongada. Sin embargo no puede descartarse que la dosis de BZ sea un indicador del nivel de agitación del paciente.

Sería interesante analizar más profundamente el papel de los trastornos de personalidad en la mala respuesta al tratamiento intrahospitalario: Si bien este es un reconocido factor de mal pronóstico (8) no está claro cuál es su mecanismo de acción. Puede pensarse que estos son un marcador comportamental de alguna condición cerebral que se asocie a pobre respuesta terapéutica, o que favorecen el deterioro sociolaboral afectando así la respuesta al

tratamiento, o que hace que los pacientes no tengan una buena adherencia al tratamiento, o que no sea un factor predictor sino el producto de un sesgo como resultado de una exploración más cuidadosa en pacientes que no estén respondiendo bien al tratamiento, teniendo en cuenta que este es un diagnóstico que usualmente se efectúa luego de varias entrevistas al paciente y a los familiares.

A partir del presente estudio un siguiente paso consistiría en evaluar cada una de las variables de predicción ubicadas, buscando asociación con factores que sean potencialmente controlables: por ejemplo, evaluar si el género masculino se asocia con mayor severidad de síntomas o con una peor adherencia al tratamiento, si hay mayor asociación con algún trastorno de personalidad en particular, o si, como se mencionó antes, las dosis altas de benzodiazepinas tienen su impacto sobre la hospitalización prolongada por asociarse a prolongación del tiempo de retirada del fármaco o a mayor severidad de los síntomas.

Debe destacarse también la utilidad y versatilidad del método de regresión logística en el análisis de desenlaces categóricos asociados a variables con diferentes niveles de medición como es el caso que aquí se presenta.

AGRADECIMIENTOS

A la Doctora Neley Rodríguez, por sus enseñanzas y aportes al presente documento.

REFERENCIAS

1. **Post RM, Leverich GS, Altshuler L, Mikalaukas K.** Lithium-discontinuation induced refractariness: preliminary observations. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1727-1729.
2. **Prien RF, Himmelhoch JM, Kupfer DJ.** Treatment of mixed mania. *J Affect Disord* 1988; 15:9-15.
3. **Bowden CL.** Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry* 1995;56:S25-S30.
4. **Evans DI, Byerly MJ, Greer RA.** Secondary mania: Diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:31-37.
5. **Lieberman J, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymansky S, Woerner M, Borenstein M.** Time course and biologic correlates of treatment response of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:369-376.
6. **Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, et al.** The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994;31:281-294.
7. **Hopkins HS, Gelenberg AJ.** Treatment of bipolar disorder: how far we come? *Psychopharmacology bulletin* 1994; 30:27-38.
8. **Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA.** *Synopsis of Psychiatry.* Williams & Wilkins, Baltimore, 1994.
9. **Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML.** A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994;271:146-150.
10. American Psychiatric Association Practice Guidelines: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry suppl* 1994;151:12
11. **Wells KB, Burnam A, Rogers W, Hays R, Camp P.** The course of depression in adult outpatients. Results from the medical outcomes study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:788-794.
12. **Schweizer E, Rickels K, Case G.** Long term therapeutic use of benzodiazepines: effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:908-915.
13. **Juergens SM.** Benzodiazepines and addiction. *Psychiatric Clin NA* 1993;16:75-86.
14. **Rueda GE, Sánchez R.** Utilización intrahospitalaria de benzodiazepinas y desarrollo posterior de abuso y dependencia. *Rev Col Psiquiatría* 1997;26:36-47.
15. **Sánchez R, García M, Velásquez J.** Influencia del cambio de sistema de clasificación diagnóstica sobre indicadores hospitalarios, servicio de hospitalización unidad de salud mental Hospital San Juan de Dios, Santafé de Bogotá, 1985 y 1992. *Boletín Epidemiológico de Antioquia* 1996; 2:110-121.
16. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4Ed revised (DSM-IV).* Washington DC: American Psychiatric Press, 1994. Stata Corp. 1997.
17. *Stata Statistical Software: Release 5.0* College Station TX: Stata corporation.
18. **Garret JM.** *Quantitative Methods, Logistic Regression, Survival Analysis and Poisson Regression.* North Carolina UNC-CERTC, 1995.
19. **Hosmer D, Lemeshow S.** *Applied Logistic Regression.* New York: John Willey and Sons, 1989.
20. **Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH.** *Clinical Epidemiology. The Essentials.* Baltimore, Williams and Wilkins, 1996.
21. **Hamilton LC.** *Regression with Graphics: A Second Course in Applied Statistics.* Pacific Grove CA: Brooks/Cole, 1990.