

## Comorbilidad por abuso de sustancias en el trastorno bipolar\*

Óscar Medina Ortiz<sup>1</sup>

### Resumen

*Introducción:* El consumo de sustancias en los pacientes con trastorno bipolar es mayor que el descrito para la población general, y los episodios psicóticos tienden a presentarse luego de dicho consumo, lo que trae implicaciones en la prevención, etiología, manejo y tratamiento de la enfermedad. El trastorno bipolar es una patología que tiende a responder favorablemente al tratamiento farmacológico, por lo que conocer las estrategias que han mostrado mejores resultados en este grupo de pacientes es básico para los médicos psiquiatras y de atención primaria. *Objetivo:* Realizar una revisión que permita determinar la prevalencia y características del uso de sustancias en los pacientes con trastorno bipolar y cuáles son las estrategias farmacológicas que han mostrado mejores resultados. *Metodología:* Revisión de la literatura. *Resultados:* Una gran variedad de estudios demuestran la relación entre el trastorno bipolar y el trastorno por uso de sustancias. Estos pacientes son hospitalizados con mayor frecuencia, inician más tempranamente la enfermedad y presentan mayor número de episodios depresivos y de intentos suicidas, lo que afecta el curso de la enfermedad. El fármaco que ha mostrado mejores resultados en el tratamiento de estos pacientes ha sido el divalproato. También se han visto resultados satisfactorios con otros estabilizadores del ánimo, como la carbamazepina, la lamotrigina y el antipsicótico aripiprazole. *Conclusiones:* El consumo de tóxicos se encuentra presente en una gran cantidad de pacientes con trastorno bipolar. El divalproato es el fármaco que ha mostrado mejores resultados en los estudios.

**Palabras clave:** Trastorno bipolar, consumo de sustancias, comorbilidad.

**Title:** Drug Abuse Comorbidity in Bipolar Disorder

### Abstract

*Introduction:* Drug use among patients with bipolar disorder is greater than the one observed in the general population; psychotic episodes are likely to occur after consumption. This has implications in the prevention, etiology, management, and treatment of the disease. Bipolar disorder pathology is likely to have positive response to pharmacological treatment. Therefore, identifying the strategies with better results to be applied in these patients is

.....  
\* La introducción de este artículo forma parte de las guías de práctica clínica del Colegio Venezolano de Neuropsicofarmacología para el abordaje del paciente con trastorno bipolar. Con autorización del autor.

<sup>1</sup> Psiquiatra, profesor de Psiquiatría, doctor (Ph. D.) en Neurociencias, Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes, San Cristóbal, Venezuela.

fundamental for psychiatrists and primary care physicians. *Objective:* Review literature in order to determine the prevalence and characteristics of drug abuse in patients with bipolar disorder and establish the pharmacological strategies that have produced better results. *Methodology:* Literature review. *Results:* A great variety of studies demonstrate the relationship between bipolar disorder and drug use disorder. These patients are hospitalized more frequently, have an earlier onset of the disease, and present a larger number of depressive episodes and suicide attempts which affect the course of the disease. The drug with better results in the treatment of these patients is Divalproate. Satisfactory results have been also obtained with other mood stabilizers such as carbamazepine, lamotrigine, and the antipsychotic aripiprazole. *Conclusions:* Substance abuse is present in a large number of patients with bipolar disorder. The Divalproate is the drug that has shown better results in the studies.

**Key words:** Bipolar disorder, drug use, comorbidity.

## Introducción

Por *comorbilidad* se entiende la presencia o padecimiento de más de una enfermedad en una misma persona, por un periodo definido (1). De manera que, apegándose a esta definición, no es raro considerar hoy en día la comorbilidad como la regla, en lugar de la excepción (2).

Básicamente, existen tres tipos de comorbilidades en psiquiatría. Una sería la presencia de una alteración orgánica en un paciente con una enfermedad mental, por ejemplo, un paciente con esquizofrenia

y diabetes. Otra, la asociación de una alteración mental con otra alteración mental principal o básica, como un trastorno de pánico en un paciente con trastorno bipolar. Por último, la presencia conjunta de dos patologías que indirectamente están relacionadas, como esquizofrenia y abuso de sustancias.

En un principio, este punto de vista podría orientar al médico a considerar las dos patologías como independientes una de la otra, y, por lo tanto, a indicar dos tipos de tratamiento; sin embargo, esto no es del todo cierto, debido a que dos patologías diferentes no solamente podrían responder favorablemente a un mismo tratamiento, sino que, también, podrían tener una misma base biológica, como en el caso de los trastornos de ansiedad y la depresión.

Por otro lado, la presencia de enfermedades comórbidas podría significar un peor pronóstico, ya que, en el caso de un paciente con trastorno bipolar que deba ser tratado por ataques de pánico, la indicación de un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) para el control de este último podría desencadenar un nuevo episodio maniaco.

Según el estudio de la Stanley Foundation Bipolar Network (SFBN), llevado a cabo en 2001, en el que se evalúan 288 pacientes con trastorno bipolar (3), el 65% de ellos presentan por lo menos una alteración comórbida. De estos, el 23% presenta una

alteración del eje I a lo largo de su vida; 18%, dos alteraciones, y 24%, tres alteraciones. Los resultados de este estudio concuerdan con los de Cassano y colaboradores, realizado en 1998, donde se encontró que el 60% de los pacientes con trastorno bipolar que eran admitidos en los servicios de psiquiatría presentaban al menos una alteración comórbida del eje I (4).

Existen diferentes estudios que muestran evidencia de altos índices de comorbilidad psiquiátrica en pacientes con trastorno bipolar. Dichos datos revelan que la presencia de estas alteraciones es mayor que en población general, como es el caso de uso de sustancias (5,6).

Se ha logrado evidenciar que los pacientes con trastorno bipolar presentan un índice elevado de consumo de tóxicos y trastornos de ansiedad; de la misma forma en que se ha evidenciado lo contrario, pacientes que consumen tóxicos o que presentan trastornos de ansiedad, a menudo desencadenan crisis maníacas (5,7,8).

Debido a que la comorbilidad psiquiátrica en los pacientes con trastorno bipolar es alta, en esta revisión se pretende compactar y sintetizar los conocimientos más actuales sobre el tema, al describir las características más sobresalientes, su abordaje y tratamiento, de tal forma que se puedan generar ideas sobre trabajos futuros al respecto, y, de igual manera, contribuir a la docencia.

## Método

El siguiente es un artículo de revisión con modalidad descriptiva, evaluativa y comentario de la bibliografía. Para tal fin, se realizó una búsqueda de los estudios disponibles que muestran la prevalencia, características y estrategias de tratamiento farmacológico, de los pacientes con trastorno bipolar y comorbilidad de uso de sustancias.

Se introdujo en los buscadores de los servidores Medline, Pubmed, Cochrane, Science Direct y Scielo las siguientes palabras clave: “*bipolar disorder*”, “*substance abuse\**”, “*treatment\**”, “*comorbidity*” y “*epidemiology*”, y su traducción al español para las bases de datos latinoamericanas (Scielo), así como una combinación de estas, con una estrategia de búsqueda sin límites, en intervalo de tiempo y tipo de estudio, y limitado al idioma (inglés y español) y sujetos de estudio (solo humanos). Se seleccionaron e incluyeron los artículos que tuvieran alguna relevancia en cuanto a la etiología, epidemiología, clínica, tratamiento farmacológico y pronóstico de la comorbilidad por uso de sustancias en el trastorno bipolar. Las estrategias adicionales para la identificación de ensayos incluyeron búsquedas en las listas de referencias de los artículos de revisión y de los estudios incluidos.

Todos los artículos seleccionados se encontraban publicados en revistas indexadas, cuyo requisito para publicación es la originalidad,

la revisión anónima por pares, su aprobación por el comité de ética correspondiente y los consentimientos informados por escrito en los casos en los que es necesario. También, se incluyeron artículos de revisión en que el editor de la revista seleccionada solicita a un experto reconocido un trabajo sobre el tema, por lo cual en estos casos no es necesaria la revisión por pares, pues el autor es considerado como experto de alto nivel.

Todos los resúmenes (*abstracts*) de los estudios seleccionados fueron leídos por el autor de esta revisión. Según su criterio académico, se escogieron aquellos que se relacionaban de alguna manera con los objetivos planteados en este trabajo. Posteriormente, estos fueron leídos en su totalidad de manera crítica, dando prioridad a los más recientes y más relevantes, con la finalidad de actualizar y sustituir la información de estudios anteriores, conocer las tendencias de las investigaciones actuales, comparar la información de diferentes fuentes y mencionar nuevas líneas de investigación.

### Resultados

En un principio se encontraron 278 estudios relacionados con los objetivos del estudio y los criterios de búsqueda. En una primera lectura fueron excluidos 83 estudios, cuyo contenido estaba basado en la descripción de las dos patologías como tal, el trastorno bipolar y el

abuso de sustancias; así, quedaron 195. De estos, se excluyeron 56, debido a que hacían énfasis en los tratamientos no farmacológicos (psicoeducación, psicoterapias individuales, de grupo y de familia); así, se obtuvieron 139. Al realizar la lectura crítica de este último grupo de estudios se excluyeron 94, debido a que se encontraban referenciados en trabajos con fechas más recientes. El resultado final de estudios que cumplían con los objetivos de esta revisión quedó determinado en 45. A continuación se describen de manera estructurada los hallazgos más sobresalientes.

#### **Comorbilidad de uso de sustancias en el trastorno bipolar**

Una gran cantidad de pacientes que experimentan el inicio de un episodio psicótico, lo hacen durante o después de haber consumido sustancias psicoactivas (9). En la cuarta edición del *Manual estadístico y diagnóstico de las enfermedades mentales* (DSM-IV) (10), todas las categorías clasificadas como trastornos psicóticos no orgánicos proponen el siguiente criterio de exclusión: los síntomas no pueden deberse a un efecto fisiológico directo de una sustancia. Sin embargo, en la práctica, determinar si un síntoma psicótico se “debe a” el efecto de una droga no es una tarea fácil.

El estudio de Fennig y colaboradores, en 1995 (11), muestra que

en 25 pacientes, de un total de 278 estudiados, el diagnóstico no resultó ser tan claro y el abuso de sustancias fue el diagnóstico diferencial más frecuente. Shaner y colaboradores (12) valoraron a 165 pacientes con diagnóstico dual de psicosis crónica y abuso de sustancias, en quienes no se logró llegar a un diagnóstico definitivo. Es probable que en los próximos *manuales diagnósticos* se deban tomar en consideración estos factores, lo que definitivamente propiciará un cambio en los criterios diagnósticos.

Existe una gran variedad de estudios que han demostrado la alta prevalencia de comorbilidad entre el trastorno bipolar y el trastorno por uso de sustancias. El *Epidemiologic Catchment Area Study* (13), llevado a cabo por el National Institute of Mental Health, en población norteamericana en 1990, en el que se incluyeron 20.291 pacientes, informó que 56% de los sujetos con diagnóstico de trastorno bipolar también presentaban un trastorno por consumo de sustancias (6).

Otro estudio que incluyó un gran número de pacientes ( $N = 8.098$ ), la 'Encuesta nacional de comorbilidad' de 1996, mostró que el trastorno bipolar fue el diagnóstico del eje I que más se asoció con el trastorno por uso de sustancias (14).

Esta situación es de suma importancia en la práctica médica, ya que el uso de sustancias afecta negativamente el curso, respuesta al tratamiento y pronóstico del

trastorno bipolar. Los pacientes que presentan esta comorbilidad son hospitalizados con mayor frecuencia (15,16), tienen un inicio más temprano de la enfermedad (8,17) y presentan un mayor número de episodios depresivos o mixtos (8,18). Además, estas condiciones podrían retrasar la recuperación del episodio maniaco o depresivo en el paciente y se relacionan con un incremento en los costos y en el uso de los servicios de salud (19).

Diferentes estudios han sugerido que la comorbilidad del trastorno bipolar y consumo de tóxicos se relaciona con síntomas más severos, episodios de alteración del humor más frecuentes, más intentos suicidas, mayor comorbilidad de enfermedades físicas, bajo funcionamiento y menor satisfacción de vida (20-27).

Aun bajos niveles de consumo de alcohol han sido asociados con un mayor número de síntomas de trastorno bipolar, lo que sugiere que cualquier tipo de bebida alcohólica en pacientes que padecen esta enfermedad puede estar asociado con un curso más severo de esta patología (28).

Algunos estudios sugieren que la predisposición de algunos pacientes con trastorno bipolar a consumir tóxicos puede estar relacionado con una historia anterior de abuso de sustancias. En 1.000 sujetos que fueron incluidos en el estudio STEP-BD (*Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*) (29) pudo apreciarse que aquellos que

habían consumido tóxicos en el pasado presentaban más síntomas de depresión y baja satisfacción de la vida que quienes no lo habían hecho (23).

De la misma forma, Goldberd y colaboradores (30) apreciaron que un grupo de sujetos con manía e historia previa de consumo de sustancias presentaba una remisión más lenta de sus episodios, lo que sugiere una forma más severa de su trastorno bipolar. Estos datos revelan que las personas con trastorno bipolar que desarrollan comorbilidad de uso de sustancias pueden presentar una forma más grave de la enfermedad que quienes nunca han consumido tóxicos. También, se ha propuesto que estos pacientes tienen mayor riesgo a pasar rápidamente de episodios depresivos a maníacos, mixtos o hipomaniacos.

En los pacientes con una comorbilidad relacionada con el uso de sustancias también se han apreciado trastornos de personalidad (31,32). La prevalencia de trastornos de personalidad entre este grupo de pacientes varía de un 9% a un 89%, dependiendo de las características de los estudios (33,34). Gonzalo Haro y colaboradores (35) proponen un estudio observacional y transversal para determinar si las características de personalidad de los pacientes con trastorno bipolar influyen en el consumo de tóxicos. El estudio intenta medir las cuatro dimensiones de temperamento propuestas por Cloninger y colaboradores (36).

El grupo de Cloninger propone las siguientes dimensiones de personalidad: 1. búsqueda de novedad (determinada por una actividad de exploración); 2. evitación del daño (referida a escapar de situaciones riesgosas); 3. recompensa (asociada con los comportamientos que llevan a la búsqueda de aprobación), y 4. persistencia (lleva a la gente a repetir comportamientos que se han reforzado). Se separaron los pacientes en tres grupos. Un primer grupo sin historia de abuso o dependencia a tóxicos, un segundo grupo con historia de abuso o dependencia a tóxicos, pero que actualmente no están consumiendo, y un tercer grupo que actualmente presenta abuso o dependencia a tóxicos. Se incluyeron 59 pacientes (grupo 1 = 20; grupo 2 = 21, y grupo 3 = 18). La edad media de los pacientes estuvo en 37, 8 años (DE: 10,7); 57,6% eran hombres. El 81,4% tenían diagnóstico de TB tipo I y el resto, de TB tipo II.

Los resultados de este estudio mostraron que los pacientes con características de búsqueda de novedad (grupo 1 de Cloninger) fueron los únicos que se diferenciaron estadísticamente de las otras dimensiones de personalidad. De igual manera, los pacientes con TB y consumo actual de tóxicos presentaban mayores puntuaciones en esta dimensión de personalidad que los grupos que habían consumido antes y los que no eran consumidores. El modelo de regresión logística mostró que el modelo de personalidad de bús-

queda de novedad era una variable predictiva para un actual consumo de tóxicos (OR: 1,185) y para los que habían consumido en el pasado (OR: 1,133). La mayoría de los estudios publicados han mostrado resultados similares (37-39), lo cual deja ver que los pacientes con TB con tendencia a consumir tóxicos lo hacen para obtener experiencias nuevas y excitantes.

Otros estudios también han mostrado que existe otro grupo de pacientes con TB con comorbilidad a consumo de tóxicos que presentan altas puntuaciones en la dimensión (40-42) de personalidad con tendencia a escapar de situaciones riesgosas.

Otra característica de los pacientes con TB y relacionado con el consumo de tóxicos es el abuso de alcohol. El alcoholismo en este grupo de pacientes representa hoy en día un problema de salud pública y dificultad en la adherencia al tratamiento y la efectividad de este, lo cual con frecuencia obliga a realizar cambios en los fármacos utilizados. La prevalencia de abuso de alcohol durante la vida, en este grupo de pacientes, es aproximadamente del 46% para quienes padecen de TB tipo I y de 39,2% para el tipo II (6). La encuesta nacional (en Estados Unidos) sobre comorbilidad en pacientes con manía muestra que tienen una probabilidad de ocho a nueve veces más de abusar del alcohol durante su vida, en comparación con la población general (43).

Uno de los más recientes y completos estudios epidemiológicos, con más de 42.000 participantes en los Estados Unidos ('Encuesta epidemiológica sobre alcohol y condiciones relacionadas'), informó que la manía e hipomanía estaba asociada en una proporción de seis veces más en dependencia al alcohol en los últimos doce meses que la población general (44). De la misma forma, se pudo apreciar que la mayor dependencia en este grupo de pacientes está dirigida al consumo de tabaco, con cifras de hasta el 82% de las personas con TB (45).

El abuso de alcohol en pacientes con TB no solo tiene importancia desde el punto de vista de la adherencia al tratamiento, recaídas y mayores hospitalizaciones, sino, también, en que estos pacientes presentan mayor número de intentos suicidas (46,47).

Algunos estudios han encontrado un incremento significativo de intentos suicidas en pacientes con trastorno bipolar y comorbilidad de abuso de alcohol (48,49). En este aspecto, Potash y colaboradores (50) proponen un estudio de gran relevancia, al considerar que los intentos suicidas pueden formar parte de un componente genético que afectaría a otros miembros de la familia. Ellos proponen que los sujetos con trastornos afectivos y comorbilidad de alcoholismo presentan mayor número de intentos suicidas que aquellos pacientes sin la comorbilidad; además, sugieren que esta asociación puede ser familiar.

Estudiaron a los integrantes de 71 familias con predisposición genética al trastorno bipolar tipo I. La presencia de alcoholismo se asoció con una mayor prevalencia de intentos suicidas dentro del grupo familiar del paciente con TB. Esta relación puede deberse a una predisposición genética, la cual podría estar mediada por intoxicación etílica, estado mixtos y temperamento inestable.

### **Implicaciones en el tratamiento**

El tratamiento sugerido para este tipo de pacientes va dirigido a la formación de un equipo multidisciplinario. El abuso de sustancias en el paciente con trastorno bipolar es una condición crónica, que puede presentarse a manera de crisis, por lo cual el rol de la familia y el apoyo social es fundamental en el mantenimiento de un pronóstico adecuado.

El primer objetivo del tratamiento es la prevención, la cual puede promover la adherencia al tratamiento y disminuir las recaídas. El trastorno bipolar es una entidad clínica que tiende a responder adecuadamente al tratamiento farmacológico, por lo cual casi siempre ha sido el tratamiento de elección. Existen dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes adultos con trastorno bipolar y abuso de alcohol, y uno llevado a cabo en adolescentes con abuso de sustancias (51-53). Existe, además, otro grupo de estudios con diseño abierto que evalúan la eficacia de

diferentes medicamentos en este grupo de pacientes (tabla 1).

En el estudio de Geller y colaboradores, con una duración de seis semanas y un diseño doble ciego controlado con placebo, se pudo apreciar que en un grupo de 25 adolescentes con diagnóstico de TB tipo I y tipo II, y comorbilidad de uso de sustancias, el tratamiento con carbonato de litio redujo significativamente el número de hallazgos positivos de consumo de marihuana en un test de orina, y mejoró las puntuaciones en la escala de impresión clínica global (52).

El estudio de Salloum y colaboradores (51) mostró la eficacia de valproato en 59 pacientes con TB tipo I y dependencia al alcohol. Los pacientes fueron distribuidos en un grupo con valproato más carbonato de litio y otro grupo con placebo. El grupo con valproato mostró una mejoría en el consumo de alcohol y en las recaídas. El grupo con valproato también presentó mayor tiempo sin consumo entre las recaídas, en comparación con el grupo placebo. Además, los pacientes disminuyeron el número de copas por día.

Otro estudio muestra la eficacia de quetiapina a dosis de 600 mg/día (53) en 115 pacientes con TB y alcoholismo durante 12 semanas. En este caso, los pacientes mostraron mejoría en sus síntomas depresivos en comparación con el grupo de placebo, sin diferencia en los síntomas maniacos.

El estudio de Brady y colaboradores (54) probó la eficacia de

Tabla 1. Estudios recientes sobre tratamiento farmacológico de la comorbilidad de trastorno bipolar y consumo de sustancias

Grupo	Año	Sujetos	Sustancia comórbida	Diseño	Medicación	Resultados
Nunes y cols.	1990	10	Cocaína	Simple, abierto	Litio	Sin efecto
Brady y cols.	1995	23	Varias	Simple, abierto	Divalproato	Disminuyó el consumo
Geller y cols. (52)	1998	25	Varias	DCCP	Litio	Ventaja significativa sobre placebo
Albanese y cols.	2000	20	Alcohol y otras	Simple, abierto	Divalproato	Mayor tiempo en abstinencia
Brady y cols. (54)	2002	57	Cocaína	DCCP	Carbamazepina	Ventaja sobre placebo
Brown y cols.	2002	17	Cocaína	Simple, abierto	Quetiapina	Sin efecto
Brown y cols.	2003	30	Cocaína	Simple, abierto	Lamotrigina	Tendencia a disminuir el uso de cocaína
Brown y cols. (51)	2005	20	Alcohol, cocaína	Simple, abierto	Aripiprazole	Disminuyó el consumo de alcohol
Salloum y cols. (51)	2005	59	Alcohol	DCCP	Divalproato	Ventaja sobre placebo
Salloum y cols. (51)	2005	15	Cocaína	DCCP	Divalproato	Ventaja significativa sobre placebo
Salloum y cols. (55)	2006	21	Alcohol	Simple, abierto	Divalproato más naltrexona	Disminuyó el consumo
Salloum y cols.	2007	15	Cocaína	Simple, abierto	Divalproato	Disminuyó el consumo
Brown y col. (53)	2008	115	Alcohol	DCCP	Quetiapina	Sin ventajas sobre placebo

Abreviaturas: DCCP: doble ciego controlado con placebo.

**Fuente:** Salloum, et al. (2008) (55).

carbamacepina en pacientes con TB y dependencia a cocaína, en un diseño doble ciego controlado con placebo, lo cual mostró cierta ventaja sobre el grupo placebo en los hallazgos de los exámenes de orina.

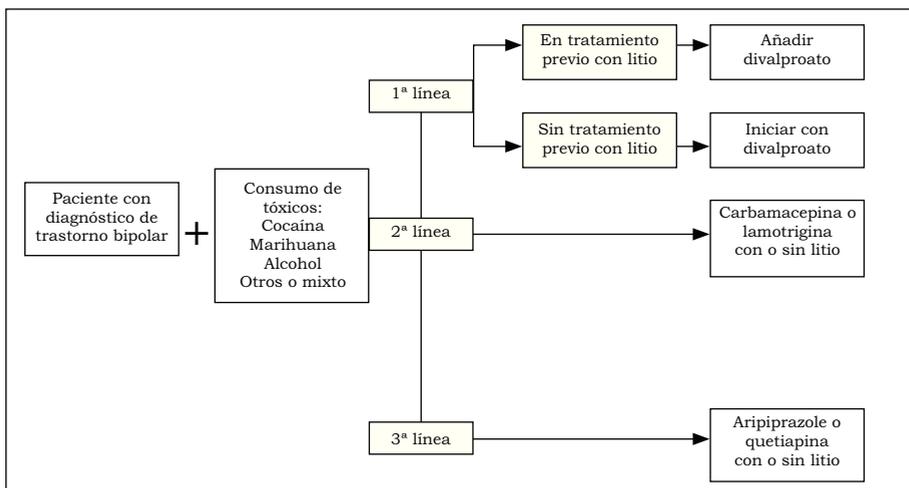
Existen algunos estudios abiertos que han mostrado la utilidad de ciertos antipsicóticos atípicos, como quetiapina o aripiprazol, de anti-convulsivantes como divalproato y lamotrigina, en el tratamiento de este tipo de pacientes. De igual manera, parece que el uso de ciertos medicamentos para el abuso de tóxicos unido a los estabilizadores del ánimo podría traer un beneficio mayor que la monoterapia (56), como la adición de naltrexona, acamprosato o topiramato, al tratamiento convencional. Con base en la evidencia existente, es posible proponer una pauta de tratamiento diseñando un algoritmo (figura 1).

### Conclusión

Es evidente que el consumo de tóxicos altera el curso de la enfermedad en los pacientes con trastorno bipolar, y esta es una condición crónica que puede predominar en algunos momentos de la vida del paciente. La prevención sigue siendo la mejor estrategia terapéutica, para lo cual es necesario establecer un equipo multidisciplinario que involucre a otros profesionales de la salud mental y a la familia del paciente.

Aun cuando no existe una estrategia farmacológica establecida de manera concluyente, el divalproato parece ser el medicamento que ha mostrado mejores resultados, tanto en estudios abiertos como en estudios doble ciego controlados con placebo, solo o combinado con otros fármacos. Otras moléculas, como lamotrigina, carbamazepina y aripiprazole,

Figura 1. Algoritmo del tratamiento farmacológico del paciente con trastorno bipolar y comorbilidad de consumo de tóxicos



prazole, pueden ser utilizadas como segunda o tercera línea, en caso de baja tolerancia, contraindicación o ausencia de efecto terapéutico de divalproato. La eficacia de litio no ha sido concluyente en los estudios; se encontraron resultados favorables sobre placebo en algunos, y sin ventajas significativas en otros.

### Referencias

1. Wittchen HU. Critical issues in the evaluation of comorbidity of psychiatric disorders. *Br J Psychiatry*. 1996(Suppl):9-16.
2. Van Praag HM. Comorbidity (psycho) analysed. *Br J Psychiatry*. 1996(Suppl):129-34.
3. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:420-6.
4. Cassano GB, Pini S, Sauttoni M, et al. Occurrence and clinical correlates of psychiatric comorbidity in patients with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:60-8.
5. Brady KT, Lydiard RB. Bipolar affective disorder and substance abuse. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(1 Suppl):S17-22.
6. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Jama*. 1990;264:2511-8.
7. Bowen R, South M, Hawkes J. Mood swings in patients with panic disorder. *Can J Psychiatr*. 1995;39:91-4.
8. Sonne SC, Brady KT, Morton WA. Substance abuse and bipolar affective disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182:349-52.
9. Rosenthal RN, Miner CR. Differential diagnosis of substance-induced psychosis and schizophrenia in patients with substance use disorders. *Schizophr Bull*. 1997;23:187-93.
10. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: APA; 1994.
11. Fennig S, Bromet EJ, Craig T, et al. Psychotic patients with unclear diagnoses. A descriptive analysis. *J Nerv Ment Dis*. 1995;183:207-13.
12. Shaner A, Roberts LJ, Racenstein JM, et al. Sources of diagnostic uncertainty among chronically psychotic cocaine abusers. New York, NY, 149th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 4-9, 1996.
13. Sepede G, De Berardis D, Gambi F, et al. Olanzapine augmentation in treatment-resistant panic disorder: a 12-week, fixed-dose, open-label trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:45-9.
14. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, et al. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry*. 1996;66:17-31.
15. Blanco-Pérez CR, Blanco C, Grimaldi JAR. Substance abuse and bipolar disorder, in Proceedings from the American Psychiatric Association. New York: APA; 1996.
16. Brady KT, Casto S, Lydiard RB. Substance abuse in an inpatient psychiatric sample. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1991;17:389-97.
17. Arnold LM, Wang F, Ahl J, et al. Improvement in multiple dimensions of fatigue in patients with fibromyalgia treated with duloxetine: secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R86
18. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *Jama*. 1986;255:3138-42.
19. Strakowski SM, Keck PE Jr, McElroy SL, et al. Twelve-month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:49-55.
20. Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al. Medical and substance use comorbidity in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009;116:64-9.
21. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001;3:181-8.
22. Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and

- treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2000;2:269-80.
23. Weiss RD, Ostacher MJ, Otto MW, et al. Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *J Clin Psychiatry.* 2005;66:730-5; quiz 808-9.
  24. Marangell LB, Bauer MS, Dennehy EB, et al. Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. *Bipolar Disord.* 2006;8:566-75.
  25. Jaffee WB, Griffin ML, Gallop R, et al. Depression precipitated by alcohol use in patients with co-occurring bipolar and substance use disorders. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:171-6.
  26. Sajatovic M, Ignacio RV, West JA, et al. Predictors of nonadherence among individuals with bipolar disorder receiving treatment in a community mental health clinic. *Compr Psychiatry.* 2009;50:100-7.
  27. Fossey MD, Otto MW, Yates WR, et al. Validity of the distinction between primary and secondary substance use disorder in patients with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Am J Addict.* 2006;15:138-43.
  28. Goldstein BI, Velyvis VP, Parikh SV. The association between moderate alcohol use and illness severity in bipolar disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:102-6.
  29. Ostacher MJ, Perlis RH, Nierenberg AA, et al. Impact of substance use disorders on recovery from episodes of depression in bipolar disorder patients: prospective data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry.* 2010;167:289-97.
  30. Goldberg JF, Garno JL, León AC, et al. A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:733-40.
  31. Kay JH, Altshuler LL, Ventura J, et al. Prevalence of axis II comorbidity in bipolar patients with and without alcohol use disorders. *Ann Clin Psychiatr.* 1999;11:187-95.
  32. Flick SN, Roy-Byrne PP, Cowley DS, et al. DSM-III-R personality disorders in a mood and anxiety disorders clinic: prevalence, comorbidity, and clinical correlates. *J Affect Disord.* 1993;27:71-9.
  33. Skinstad AH, Swain A. Comorbidity in a clinical sample of substance abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2001;27:45-64.
  34. George EL, Miklowitz DJ, Richards JA, et al. The comorbidity of bipolar disorder and axis II personality disorders: prevalence and clinical correlates. *Bipolar Disord.* 2003;5:115-22.
  35. Haro G, Calabrese JR, Larsson C, et al. The relationship of personality traits to substance abuse in patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 2007;22:305-8.
  36. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50:975-90.
  37. Hosak L, Preiss M, Halir M, et al. Temperament and character inventory (TCI) personality profile in metamphetamine abusers: a controlled study. *Eur Psychiatry.* 2004;19:193-5.
  38. Kampov-Polevoy AB, Eick C, Boland G, et al. Sweet liking, novelty seeking, and gender predict alcoholic status. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28:1291-8.
  39. Michel G, Le Heuzey MF, Purper-Ouakil D, et al. [Novelty seeking and risk taking behavior in adolescents]. *Rev Infirm.* 2004;31-4. [Artículo en francés].
  40. Osher Y, Cloninger CR, Belmaker RH. TPQ in euthymic manic-depressive patients. *J Psychiatr Res.* 1996;30:353-7.
  41. Osher Y, Lefkifker E, Kotler M. Low persistence in euthymic manic-depressive patients: a replication. *J Affect Disord.* 1999;53:87-90.
  42. Young LT, Bagby RM, Cooke RG, et al. A comparison of Tridimensional Personality Questionnaire dimensions in bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Res.* 1995;58:139-43.
  43. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, et al. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:313-21.
  44. Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, et al. The 12-month prevalence and trends in DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1991-1992 and 2001-2002. *Drug Alcohol Depend.* 2004;74:223-34.
  45. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, et al. Smoking and mental illness: A

- population-based prevalence study. JAMA. 2000;284:2606-10.
46. Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT, et al. Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts: a case-control study. Am J Psychiatry. 1996;153:1009-14.
  47. Suominen K, Henriksson M, Suokas J, et al. Mental disorders and comorbidity in attempted suicide. Acta Psychiatr Scand. 1996;94:234-40.
  48. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, et al. Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders. J Clin Psychiatry. 1999;60(Suppl 2):63-9.
  49. Feinman JA, Dunner DL. The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. J Affect Disord. 1996;37:43-9.
  50. Potash JB, Kane HS, Chiu YF, et al. Attempted suicide and alcoholism in bipolar disorder: clinical and familial relationships. Am J Psychiatry. 2000;157:2048-50.
  51. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, et al. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry. 2005;62:37-45.
  52. Geller B, Cooper TB, Sun K, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1998;37:171-8.
  53. Brown ES, Garza M, Carmody TJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. J Clin Psychiatry. 2008;69:701-5.
  54. Brady KT, Sonne SC, Malcolm RJ, et al. Carbamazepine in the treatment of cocaine dependence: subtyping by affective disorder. Exp Clin Psychopharmacol. 2002;10:276-85.
  55. Salloum IM, Douaihy A, Williams L. Diagnostic and treatment considerations: bipolar patients with comorbid substance use disorders. Psychiatric Ann. 2008;38:716-23.
  56. Salloum IM, Douaihy A, Cornelius JR, et al. Open label randomized pilot study of combined naltrexone and valproate in bipolar alcoholics. Alcohol Clin Exp Res. 2006;30(6 Suppl 1):391A.

*Conflictos de interés: El autor manifiesta que no tiene conflictos de interés en este artículo.*

*Recibido para evaluación: 2 de abril de 2012*

*Aceptado para publicación: 2 de junio de 2012*

Correspondencia  
Óscar Medina Ortiz  
Avenida Universidad  
Edificio Escuela de Medicina  
Cátedra de Psiquiatría, tercer piso  
Universidad de los Andes  
San Cristóbal, Estado Táchira, Venezuela  
oscardmedina61@yahoo.es