

Diego Barral¹
Fátima Barral²
Nuria Cruz³
Juan D. Molina⁴
Victoria Sánchez⁵
Teresa Rosique⁶

Comparación de los patrones de prescripción farmacológica en pacientes diagnosticados de trastorno bipolar y adicción

¹Psiquiatra y Estudiante Pre-doctoral. Departamento de Farmacología de la Universidad Autónoma de Barcelona. España

²Enfermera. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. España

³Farmacóloga Clínica, Doctora en Neurociencia. Universidad de Barcelona. España

⁴Psiquiatra. Doctor. Hospital Doctor Rodríguez Lafora. Madrid. España

⁵Psicóloga Clínica. Grupo Laberinto. Madrid. España

⁶Psicóloga Clínica. Hospital Doctor Rodríguez Lafora. Madrid. España

Objetivo. Analizar si existen diferencias en la prescripción de psicofármacos en el momento del alta hospitalaria entre los pacientes con trastorno bipolar con o sin adicción.

Métodos. Revisamos todos los psicofármacos dispensados en el momento del alta a todos los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar de una unidad psiquiátrica de hospitalización breve. Seleccionamos a 225 pacientes mayores de 18 años en su último episodio maniaco, entre los años 2000 y 2010. Los clasificamos de acuerdo a la presencia o ausencia de un diagnóstico comórbido en adicciones.

Resultados. La prevalencia de adicciones fue del 24%. No encontramos diferencias entre grupos en cuanto al número de psicofármacos prescritos al alta. El patrón de prescripción de los estabilizadores del ánimo y las benzodiazepinas fue similar en ambos grupos. Detectamos diferencias en cuanto a la dosis diaria total de antipsicóticos expresada como equivalentes de risperidona (5.86 ± 4.62 mg en el grupo de adicciones frente a 4.67 ± 3.20 mg en el grupo control, $p=0.042$) y en cuanto a las dosis diaria total de biperideno (4.80 ± 1.78 mg en el grupo de adicciones frente a 3.20 ± 1.03 mg en el grupo control, $p=0.044$).

Conclusiones. Contrariamente a nuestras expectativas, ambos grupos presentaron similares patrones de prescripción psicofarmacológicos al alta. Sin embargo, los pacientes con diagnóstico en adicción tenían dosis más elevadas de antipsicóticos (expresadas como dosis equivalente de risperidona) y dosis superiores de biperideno al alta, respecto a las dosis utilizadas por el grupo control.

Palabras clave: Trastorno bipolar, Comorbilidad, Manía, Alcoholismo, Adicción, Psicofármacos

Comparison of psychodrug prescription patterns in patients diagnosed with bipolar disorder and addiction

Objective. To describe if there are differences in the prescription of psychodrug at discharge between bipolar disorder patients with or without addiction.

Methods. We review all the psychotropic drugs dispensed to inpatients of a brief hospitalization psychiatric unit diagnosed as having bipolar disorder at time of discharge. We recruited 225 patients over 18 years old on their last manic episode, between the year 2000 and 2010. We classify them according to the comorbid presence or not of a substance abuse or dependence disorder.

Results. Prevalence of addiction was 24%. We found no differences between groups in the number of psychotropic drugs prescribed at discharge. The prescription pattern of mood stabilizers and benzodiazepines was similar in both groups. We detect differences in the total daily dose of antipsychotic, expressed as risperidone equivalents (5.86 ± 4.62 mg in addictions group versus 4.67 ± 3.20 mg in control group, $p=0.042$) and in the total daily dose of biperideno (4.80 ± 1.78 mg in addictions group versus 3.20 ± 1.03 mg in the control group, $p=0.044$).

Conclusions. Contrary to our expectations, both groups were similar in psychopharmacological prescription patterns at discharge. However, those patients with substance abuse disorder had higher doses of antipsychotics and higher dose biperideno at discharge.

Keywords: Bipolar disorder, Comorbidity, Mania, Alcoholism, Addiction, Psychoactive drugs

Actas Esp Psiquiatr 2016;44(6):222-30

INTRODUCCIÓN

Varios estudios epidemiológicos¹⁻³, con un amplio tamaño poblacional, han revelado que existe una clara asociación entre el trastorno bipolar y los trastornos por abuso y/o dependencia de sustancias. La evidencia muestra que existen muestras de pacientes bipolares con prevalencia en adicciones de más del 61%, son 10 veces más propensos a tener un trastorno por dependencia de alcohol y hasta 8 veces más propensos a tener otro tipo de abuso o dependencia de sustancias, al compararlos con la población general¹. Asimismo, estos estudios revelan que dicha comorbilidad es más frecuente que la del trastorno bipolar con otros trastornos psiquiátricos como el trastorno obsesivo compulsivo (21%), el trastorno de pánico (20.8%), la fobia social (16.47%) y los trastornos de la conducta alimentaria (>10%)^{4,5}.

Algunos autores describen cierto grado de solapamiento en los mecanismos etiopatogénicos de ambos trastornos, existiendo un fenómeno común denominado "kindling neuronal" y que consiste en una aceleración del curso de la enfermedad cuando un cierto número de episodios ocurre, sucediéndose los episodios con mayor frecuencia y acortándose el período de remisión sintomática entre los episodios. Este fenómeno se ha descrito, entre otros, para: trastorno por uso de cocaína, la abstinencia alcohólica, la depresión unipolar y bipolar⁶.

Esta relación no sólo es importante por su elevada prevalencia, sino porque se ha asociado a un debut más temprano de la enfermedad bipolar, una mayor frecuencia de hospitalizaciones en relación a episodios de descompensación afectiva, un mayor porcentaje de pacientes cicladores rápidos (subgrupo de trastorno bipolar con peor pronóstico) y a la presencia de estados mixtos (en los que coexisten síntomas afectivos depresivos y maníacos)⁷.

En el caso concreto del alcoholismo, los estudios sugieren que disminuye la adherencia terapéutica de los pacientes con trastorno bipolar⁸, aumenta los costes del gasto sanitario⁹, aumenta la comorbilidad por patología médica, empeora el funcionamiento cognitivo^{10,11} y aumenta el riesgo de suicidio¹². Otros hallazgos muestran que el alcoholismo en los pacientes bipolares se asocia a episodios maníacos y depresivos más graves, con un marcado aumento de la impulsividad y presencia de conductas violentas¹³.

Por todo ello, consideramos que se trata de un serio problema de salud pública, y sin embargo, existe muy poca información sobre el manejo farmacológico de estas situaciones en las que ambos trastornos coexisten, ya que los pacientes con adicciones la mayoría de las veces son excluidos de los ensayos clínicos con medicamentos.

Las principales guías de práctica clínica recomiendan la utilización de litio o ácido valproico para el tratamiento del

episodio maníaco del trastorno bipolar para los episodios de menor intensidad, y la adición de un antipsicótico para el manejo de los episodios más graves^{14,15}.

No obstante algunos autores, basándose en el fenómeno del kindling neuronal, sugieren que los fármacos con actividad antiepiléptica como la carbamazepina y el ácido valproico serían más adecuados para este tipo de pacientes duales ya que conferiría mayor estabilidad a la membrana neuronal, protegiéndolos de eventos como las convulsiones que se pueden producir durante la abstinencia alcohólica, relegando el litio a aquellos cuadros de manía clásica. El litio en monoterapia no ha demostrado ser útil reduciendo la ingesta de alcohol y tampoco se muestra eficaz en manías disfóricas, episodios mixtos o en pacientes con ciclación rápida, que suelen corresponderse al perfil de pacientes con trastorno bipolar y alcoholismo¹⁶⁻²⁰.

Salloum IM et al. publicó los beneficios adicionales resultantes de agregar ácido valproico al tratamiento de pacientes con trastorno bipolar y alcoholismo en tratamiento con litio, logrando una reducción en el consumo de alcohol¹⁶. La carbamazepina también ha demostrado eficacia en el tratamiento del episodio de manía y en la reducción del consumo de alcohol^{17,18}; el topiramato es otro antiepiléptico que ha demostrado eficacia en la reducción de la ingesta alcohólica¹⁹.

Estas contradicciones descritas en la literatura médica son la principal justificación para la realización de nuestro estudio: analizaremos los patrones de prescripción psicofarmacológica en el momento del alta hospitalaria con la finalidad de describir lo que sucede en la práctica clínica habitual en nuestro medio ¿existen diferencias en el patrón de prescripción de los pacientes con trastorno bipolar afectivo con o sin comorbilidad en adicciones?

MATERIALES Y MÉTODOS

Objetivos del estudio

Determinar si existen diferencias en las principales variables relacionadas con la prescripción de psicofármacos en el momento del alta hospitalaria entre aquellos pacientes con trastorno bipolar con o sin comorbilidad en adicciones. Seleccionamos el momento del alta por entender que en dicho momento la remisión sintomática se ha adquirido.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que empleamos: datos procedentes de los documentos administrativos proporcionados por el servicio de admisiones del Hospital Doctor Rodríguez Lafora; y variables clínicas y farma-

cológicas recogidas por el equipo de psiquiatras y psicólogos clínicos de dicho hospital. Creamos una base de datos a partir de los códigos diagnósticos empleados en el momento del alta de aquellos pacientes con trastorno afectivo bipolar ingresados en su último episodio maniaco en nuestra unidad de hospitalización breve. Para realizar dicha selección empleamos los códigos de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, novena revisión (CIE-9)²¹. El período de estudio incluyó a los pacientes ingresados entre el mes de enero del año 2000 y el mes de diciembre del año 2010.

Los pacientes incluidos en el estudio cumplen criterio diagnóstico CIE-9 para trastorno afectivo bipolar. Para ser clasificados como grupo de adicciones, los pacientes con trastorno bipolar tienen que cumplir criterios CIE-9 de trastorno de abuso y/o dependencia para al menos una de las siguientes sustancias: alcohol, cannabis, cocaína, anfetaminas, éxtasis, alucinógenos y opiáceos.

Elección del último episodio maniaco

Escogimos el último episodio maniaco porque el trastorno bipolar es una entidad que en sus inicios se puede confundir con muchos otros diagnósticos psiquiátricos tales como la depresión unipolar, el trastorno de personalidad y la esquizofrenia durante los primeros años de evolución de la enfermedad, inclusive hasta los primeros 10 años lo cual retrasa el diagnóstico.

Muestra

Incluimos a todos aquellos pacientes con trastorno afectivo bipolar cuyo motivo de ingreso fue el episodio maniaco o episodio mixto en el período 2000-2010 en la unidad de hospitalización breve del Hospital Doctor Rodríguez Lafora, Madrid. La selección de pacientes, la realizamos partiendo de una base inicial proporcionada por el departamento de gestión hospitalaria que incluía un total de 380 pacientes, siendo el criterio de inclusión el presentar un código diagnóstico CIE-9 al alta 296 (episodio maniaco o mixto).

Criterios de exclusión

Excluimos a aquellos pacientes con trastorno bipolar que no presentaron episodios maniacos en dicho período (códigos CIE-9 296.3) y aquellos pacientes cuyo diagnóstico fue psicosis orgánica (CIE-9 290-294). Obtuvimos una muestra final de 225 pacientes bipolares, hombres y mujeres, todos ellos mayores de 18 años.

VARIABLES SELECCIONADAS

Las principales variables socio-demográficas recogidas fueron: edad (expresada como la media y desviación típica) y género (masculino, femenino).

Observamos las siguientes variables clínicas: el tiempo de evolución del trastorno bipolar y la presencia o ausencia de un diagnóstico comórbido en adicciones durante el último episodio maniaco, dicho diagnóstico se obtuvo a través de la valoración clínica realizada durante el ingreso por parte de su psiquiatra de referencia.

Variables psicofarmacológicas: dichas variables fueron anotadas en el momento del alta del paciente: número de psicofármacos prescritos en el momento del alta hospitalaria, número de estabilizadores del ánimo en el momento del alta, porcentaje de pacientes en tratamiento con cada uno de los estabilizadores del ánimo y dosis diaria de cada uno de ellos expresada en miligramos (mg).

Número de antipsicóticos en el momento del alta, porcentaje de pacientes en tratamiento con cada uno de los antipsicóticos y dosis diaria de cada uno de ellos expresada como equivalentes del antipsicótico risperidona (las equivalencias se realizaron utilizando las siguientes referencias bibliográficas²²⁻²⁴, dicha transformación nos permitirá realizar comparaciones entre grupos), presencia de antipsicóticos depot al alta (si/no).

Número de benzodiazepinas en el momento del alta hospitalario, porcentaje de pacientes en tratamiento con cada una de las benzodiazepinas y dosis diaria de cada una de ellas, expresada en mg. Como equivalentes de la benzodiazepina lorazepam (en base a las tablas recogidas en la bibliografía²² para poder realizar comparaciones entre grupos).

Recogimos la dosis diaria de biperideno al alta expresada en mg. Asimismo, anotamos el número de veces que se administraba cada uno de los diferentes psicofármacos a lo largo del día para poder realizar comparaciones entre grupos.

Análisis de los datos: método estadístico

Empleamos un análisis de frecuencias de las variables cualitativas y cuantitativas. Las variables cualitativas fueron expresadas como proporciones y las cuantitativas utilizando la media \pm la desviación estándar. Para ver si existía relación entre variables cualitativas se aplicó el estadístico Chi cuadrado (comparaciones de 2 variables de 2 categorías), este tipo de análisis se ha utilizado para hacer comparaciones entre los tipos de estabilizadores de ánimo, antipsicóticos y benzodiazepinas más frecuentemente prescritos. Para ver si existía relación entre 1 variable cualitativa y 1 cuantitativa se aplicó una comparación de medias mediante el test ANOVA.

Para el análisis estadístico utilizamos la versión 20.0 del programa SPSS.

Ética

La identificación de los datos de los pacientes incluidos fue confidencial durante todo el tiempo, de forma que les asignamos un código que fue empleado a lo largo de todo el estudio, diferente al código personal. Este procedimiento está sujeto a la Ley 15/1999 de protección de datos personales del 13 de diciembre. Los procedimientos del estudio respetan la Declaración Ética Internacional de Helsinki (Edinburgh, 2000), y las recomendaciones de la OMS y del Código Ético. El protocolo del estudio fue autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Paz, en Madrid.

RESULTADOS

La prevalencia de comorbilidad de pacientes bipolares duales fue del 24%. Las principales variables epidemiológicas aparecen reflejadas en la tabla 1.

Existe una tendencia a un menor tiempo de evolución de enfermedad bipolar en el grupo dual, aunque las diferencias halladas no fueron estadísticamente significativas. (11.97 ± 8.66 años de evolución del trastorno bipolar versus 15.57 ± 12.65 años, $p=0.073$).

| Tabla 1 | Principales características sociodemográficas de nuestra muestra | | | |
|-------------|--|--|----------------------|-------|
| | Sociodemografía | Grupo de adicciones | Grupo sin adicciones | Total |
| | | Proporción (%) o Media \pm Desviación Típica | | |
| Hombres | | 30 (56) | 67 (39) | 97 |
| Mujeres | | 24 (44) | 104 (61) | 128 |
| Edad (años) | | 39 ± 12 | 48 ± 15 | 225 |

El número de psicofármacos al alta fue de 3.02 ± 1.17 entre el grupo de adicción frente a 3.06 ± 1.05 del grupo control ($p=0.813$).

Las principales variables psicofarmacológicas relacionadas con la prescripción de estabilizadores del ánimo en base a la presencia o ausencia de criterios de adicción en el último episodio maniaco están recogidas en la tabla 2.

| Tabla 2 | Número de estabilizadores del ánimo y dosis diaria de cada uno de ellos expresada en miligramos | | | | |
|---|---|--|-----------------------|-------|------------|
| | Estabilizadores del ánimo | Último episodio maniaco | | Total | Valor de P |
| Grupo de adicciones | | Grupo sin adicciones | | | |
| | | Porcentaje (%) o Media \pm Desviación Típica | | | |
| Número de estabilizadores del ánimo al alta | | 0.87 ± 0.51 | 1.07 ± 0.59 | | |
| | Total | 54 | 170 | 224 | 0.023 |
| Dosis diaria de litio (mg) | | 1073.68 ± 284.49 | 959.21 ± 337.41 | 95 | |
| | Total | 19 | 76 | 160 | 0.177 |
| Dosis diaria de valproico (mg) | | 1340.90 ± 293.84 | 1456.87 ± 1091.41 | | |
| | Total | 22 | 80 | 102 | 0.624 |
| Dosis diaria de carbamacepina (mg) | | 700.00 ± 141.42 | 480.00 ± 109.54 | | |
| | Total | 2 | 5 | 7 | 0.074 |
| Dosis diaria de oxcarbacepina (mg) | | 750.00 ± 212.13 | 1166.67 ± 484.76 | | |
| | Total | 2 | 9 | 11 | 0.279 |
| Dosis diaria de lamotrigina (mg) | | | 218.75 ± 84.25 | | |
| | Total | 0 | 8 | 8 | |
| Dosis diaria de topiramato (mg) | | 400.00 | 200.00 | | |
| | Total | 1 | 1 | 2 | |

No encontramos diferencias entre grupos respecto al número de administraciones diarias de cada uno de los distintos tipos de estabilizador, siendo la media de 2 veces al día.

Litio y valproico fueron los estabilizadores del ánimo mayormente prescritos en ambos grupos de pacientes bipolares. Para poder establecer si existía alguna preferencia en la prescripción farmacológica de estos estabilizadores del ánimo, en función o no a la presencia de dualidad, realizamos un análisis estadístico de Chi cuadrado, reflejado en la tabla 3.

La figura 1 recoge la distribución de la frecuencia de los distintos tipos de estabilizadores del ánimo prescritas en nuestra muestra, en base a la presencia o ausencia de criterios de adicción en el último episodio.

Las principales variables relacionadas con la prescripción de antipsicóticos, en base a la presencia o ausencia de criterios de adicción en el último episodio maniaco están reflejadas en la tabla 4. Dicha tabla incluye un análisis estadístico Chi cuadrado entre la variable presencia de antipsicóticos depot al alta (sí/no) y presencia de criterios de adicción en el último episodio maniaco.

La figura 2 recoge la distribución de la frecuencia de los distintos tipos de antipsicóticos prescritos en nuestra muestra en base a la presencia o ausencia de criterios de adicción en el último episodio maniaco. No existieron diferencias 2 a 2 entre los diferentes tipos de antipsicóticos y la presencia o no de un diagnóstico en adicciones.

Las principales variables relacionadas con la prescripción de benzodiazepinas, en base a la presencia o ausencia de criterios de adicción en el último episodio maniaco, están resumidas en la tabla 5.

La figura 3 recoge la distribución de la frecuencia de los distintos tipos de benzodiazepinas prescritas en nuestra muestra, en base a la presencia o ausencia de criterios de adicción en el último episodio. No existieron diferencias 2 a 2 entre los diferentes tipos de benzodiazepinas y la presencia o no de un diagnóstico en adicciones.

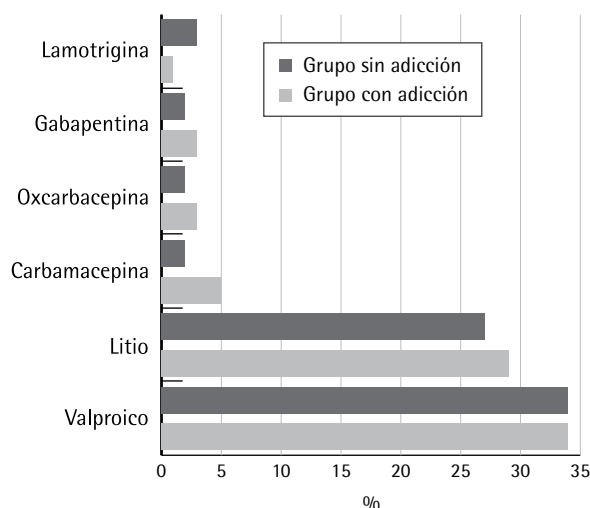


Figura 1 Principales tipos de estabilizadores del ánimo en base a la presencia o ausencia de criterios de adicción durante el último episodio maniaco

La dosis diaria total de biperideno fue de 4.80 ± 1.78 mg en el grupo de adicción frente a 3.20 ± 1.03 mg en el grupo control, $p=0.044$. No encontramos diferencias entre grupos respecto al número de administraciones diarias de biperideno, siendo la media 1 vez al día.

DISCUSIÓN

La literatura médica describe dificultades en el manejo terapéutico de los pacientes bipolares duales: en ocasiones, en relación a la presencia de una clínica más severa con presencia de episodios mixtos, agitación y conducta violenta, y otras veces en relación a la presencia de resistencias farmacológicas o a la mala adherencia terapéutica, lo que revela un importante problema de salud. No obstante, los hallazgos de nuestro trabajo indican que la dualidad en pacientes bi-

| Tipo de estabilizador del ánimo | Último episodio maniaco | | Total | Valor de P |
|---------------------------------|-------------------------|----------------------|-------|------------|
| | Grupo de adicciones | Grupo sin adicciones | | |
| | Porcentaje (%) | | | |
| Litio | 17 (46) | 58 (47) | 75 | 1.000 |
| Valproico | 20 (54) | 65 (53) | 85 | |
| Total | 37 | 123 | 160 | |

| Tabla 4 | Principales variables relacionadas con los antipsicóticos | | | | |
|--|---|--|----------------------|-------|------------|
| | Antipsicóticos | Último episodio maniaco | | Total | Valor de P |
| | | Grupo de adicciones | Grupo sin adicciones | | |
| | | Porcentaje (%) o Media \pm Desviación Típica | | | |
| Número de antipsicóticos en el momento del alta | 1.12 \pm 0.47 | 1.10 \pm 0.44 | | | |
| Total | 54 | 170 | 224 | 0.739 | |
| Dosis diaria de antipsicótico, expresada como equivalentes de risperidona (mg) | 5.86 \pm 4.62 | 4.67 \pm 3.20 | | | |
| Total | 50 | 156 | 206 | 0.042 | |
| Presencia de antipsicóticos depot al alta | | | | | |
| Sí | 4 (8) | 5 (3) | | | |
| No | 47 (92) | 158 (97) | | | |
| Total | 51 | 163 | 214 | 0.222 | |
| Número de administraciones diarias de antipsicótico | 1.84 \pm 0.84 | 1.73 \pm 0.81 | | | |
| Total | 51 | 162 | 213 | 0.401 | |

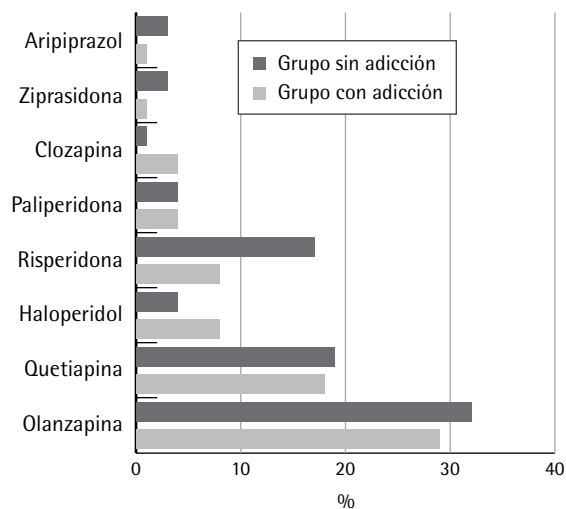


Figura 2

Principales tipos de antipsicóticos prescritos en nuestra muestra en base a la presencia o ausencia de criterios diagnósticos de adicción en el último episodio maniaco

Un 24% de los pacientes con trastorno bipolar de nuestra muestra cumplieron criterios de trastorno por abuso o dependencia a sustancias en el último episodio maniaco, según criterios CIE-9. La prevalencia en nuestra muestra es inferior a la frecuencia descrita en otras muestras como la de Cassidy F et al. (39.3%)²⁵, donde se utilizaron criterios diagnósticos del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IIIIR)*, motivo que podría justificar las diferencias halladas. Estas cifras más discretas que hemos encontrado en nuestra muestra siguen revelando que 1 de cada 4 pacientes bipolares tienen un problema de adicción asociado por lo que consideramos importante hacer una evaluación integral de la información relativa al consumo de sustancias en todo paciente diagnosticado de trastorno bipolar.

La media de psicofármacos prescritos al alta fue de 3 en ambos grupos, principalmente la combinación de 1 antipsicótico, 1 estabilizador del ánimo y 1 benzodiazepina. Los patrones que describimos en el apartado de resultados son compatibles con los descritos en las principales guías de práctica clínica para el manejo del trastorno bipolar^{14,15}, sin apenas poder lograr definir matices diferentes en el tratamiento de los pacientes bipolares duales. Desglosando los diferentes componentes de esta polifarmacia nos encontramos:

Antipsicóticos

Aunque la media de antipsicóticos prescritos al alta hospitalaria en ambos grupos fue de 1 antipsicótico, se en-

polares no se asoció a patrones de prescripción psicofarmacológicos diferentes, aunque el grupo de adicción requirió dosis de antipsicóticos y biperideno significativamente más altas que el grupo control.

| Tabla 5 | Principales variables relacionadas con la prescripción de benzodiazepinas y su distribución en base a la presencia o no de criterios de adicción en el último episodio maníaco | | | | |
|--|--|--|----------------------|--------------|------------|
| | Benzodiazepinas | Último episodio maníaco | | Total | Valor de P |
| | | Grupo de adicciones | Grupo sin adicciones | | |
| | | Porcentaje (%) o Media ± Desviación Típica | | | |
| Número de benzodiazepinas en el momento del alta | 0.81 ± 0.64 | 0.69 ± 0.58 | | | |
| Total | 54 | 170 | 224 | 0.180 | |
| Dosis diaria de benzodiazepina expresada como equivalentes de lorazepam (mg) | 2.40 ± 2.47 | 2.01 ± 2.27 | | | |
| Total | 40 | 105 | 145 | 0.372 | |
| Número de administraciones diarias de benzodiazepinas | 2.02 ± 0.99 | 1.82 ± 0.93 | | | |
| Total | 40 | 105 | 145 | 0.269 | |

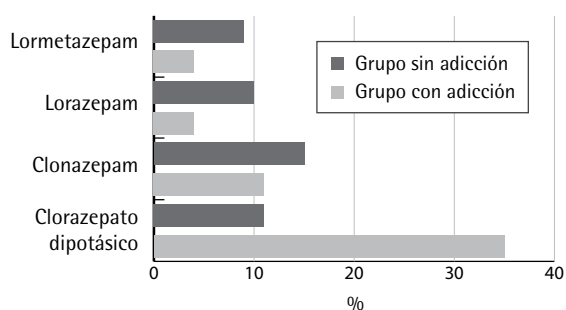


Figura 3 Principales tipos de benzodiazepinas prescritas en nuestra muestra en base a la presencia o ausencia de criterios diagnósticos de adicción en el último episodio maníaco

contró una mayor dosificación de antipsicótico en el grupo dual, no obstante las dosis permanecieron dentro del rango posológico recomendado en la ficha técnica del medicamento. Atribuimos dichas diferencias posológicas a la presencia de una mayor severidad clínica presente en los pacientes con adicción, dato que evaluamos a través de la administración de la escala Clínica Global Impresión en el momento del ingreso y del alta hospitalaria (dichos datos los hemos publicado en un congreso internacional europeo)²⁶.

En ambos grupos cabe destacar el empleo de antipsicóticos atípicos, siendo principalmente utilizados los de perfil de efectos secundarios de tipo sedativo: olanzapina y quetiapina. El empleo de antipsicóticos clásicos, principalmente de haloperidol, fue más frecuente en el grupo de adicción, este tipo de fármacos, pese a que un perfil de seguridad desfavorables (ocasionan síntomas extrapiramidales: temblor,

rigidez, acatisia; hipogonadismo y galactorrea), sigue siendo empleado en la práctica clínica por sus eficacia incisiva sobre la clínica del paciente con trastorno psicótico, y es por ello que su empleo suele reservarse para situaciones en las que la clínica es más abrupta, con presencia de agitaciones o conductas violentas, características que suelen estar presentes en los pacientes con adicción.

El antipsicótico clozapina, debido al sobreañadido de sus propiedades anticraving, suele utilizarse en la población dual americana²⁷, sin embargo, en nuestra muestra fue escasamente empleado. En nuestro país la clozapina es un fármaco con indicaciones muy restringidas a la esquizofrenia resistente, ya que puede ocasionar agranulocitosis, por lo que requiere una estrecha monitorización del hemograma de los pacientes como medida profiláctica.

No encontramos diferencias entre grupos respecto al número de administraciones diarias.

Por último, y en contra de lo esperable, la frecuencia de prescripción de antipsicóticos depot fue baja, sin que encontráramos diferencias en el porcentaje de prescripción entre grupos. Este curioso hallazgo podría explicarse por la presencia de grupos psicoeducativos realizados durante la fase final del ingreso hospitalario y que tienen como finalidad, entre otros objetivos, la mejora de la conciencia de enfermedad de los pacientes con trastorno bipolar y la adherencia terapéutica.

Estabilizador del ánimo

Consideramos que la elección del estabilizador del ánimo tiene un gran protagonismo dentro de la polifarmacia descrita en el momento del alta hospitalaria, ya que es pre-

visible una retirada ambulatoria progresiva del antipsicótico y de la benzodiazepina mientras se mantenga la remisión de la sintomatología maníaca siendo el estabilizador del ánimo el fármaco que se mantendría durante la fase de eutimia.

Respecto a la distribución de estabilizadores del ánimo: litio y valproico fueron los más prescritos, no encontramos diferencias en cuanto a su distribución por grupos, ni en cuanto a la dosis total diaria ni en cuanto al número de administraciones al día. Estos hallazgos son congruentes con las recomendaciones de las guías de práctica clínica en las que no se establece ningún tipo de recomendación en relación a la elección de uno u otro. No obstante, nos sumamos a la opinión de que los fármacos anti-kindeling¹⁶⁻²⁰ tendrían el beneficio añadido de reducir el craving por el consumo de alcohol y otras drogas, lo que podría retrasar e incluso reducir el número de recaídas en el abuso de sustancias en pacientes duales. Consideramos necesario realizar estudios observacionales a largo plazo para determinar si existen diferencias en cuanto al número de recaídas y hospitalizaciones por causas psiquiátricas entre aquellos pacientes bipolares duales tratados con litio frente a aquellos tratados con fármacos anti-kindeling.

Benzodiazepinas

No encontramos diferencias significativas entre grupos con respecto a: la media de benzodiazepinas prescritas, la dosis máxima diaria de benzodiazepinas empleadas, ni tampoco encontramos diferencias con respecto al número de veces prescrita a lo largo del día. Con respecto al tipo de benzodiazepina utilizada, destaca una elevada prescripción, dentro del grupo de adicciones, de clorazepato dipotásico, benzodiazepina de elevada vida media con importante potencial de abuso. Por ello es importante un estrecho seguimiento ambulatorio durante las primeras semanas posteriores al ingreso, con la finalidad de realizar una retirada progresiva de las benzodiazepinas evitando la posible aparición de síntomas derivados de la abstinencia.

Biperideno

Congruente con una mayor necesidad de antipsicóticos, los pacientes con trastorno bipolar dual tenían más anticolinérgicos para contrarrestar efectos secundarios de tipo extrapiramidal. Es importante también un estrecho control de este tipo de psicofármacos ya que poseen un cierto potencial de abuso que debe ser considerado en el abordaje integral del paciente con trastorno bipolar dual²⁸.

Nuestros hallazgos aunque limitados por el reducido tamaño de la muestra, representan la práctica clínica habitual de las áreas sanitarias 4 y 5 de Madrid. En líneas generales

nuestro estudio confirma que no existen diferencias significativas en cuanto al abordaje farmacológico del episodio maníaco de los pacientes con trastorno bipolar, independientemente de que presenten o no comorbilidad en adicciones.

Consideramos importante la publicación de este hallazgo: por una parte para tranquilizar a los clínicos ya que consideramos que, a pesar de la limitada información existente respecto al abordaje psicofarmacológico del episodio maníaco en poblaciones duales, siguiendo las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica del trastorno bipolar estamos realizando un correcto abordaje terapéutico; y en segundo lugar para estimular la realización y publicación de más investigaciones observacionales que permitan una mejoría de dicho abordaje.

LIMITACIONES

Las principales limitaciones de nuestro estudio son las propias derivadas del tipo de diseño seleccionado: observacional y retrospectivo, siendo posibles la existencia de sesgos de información y potenciales factores de confusión.

Nuestro estudio incluye principalmente pacientes con episodios afectivos recurrentes, es esperable que la mayor parte de ellos estuvieran en tratamiento previamente. Este factor no fue considerado en el presente artículo, de forma que no podemos determinar en qué medida este variable podría contribuir en la prescripción de psicofármacos durante el ingreso.

RECOMENDACIONES

La principal ventaja de nuestro estudio es su marcado carácter naturalístico: analizamos las pautas de tratamiento psicofarmacológico en la rutina asistencial habitual para el manejo del episodio maníaco de los pacientes con trastorno bipolar y lo comparamos con el de un subgrupo de pacientes con adicción. Consideramos que la información contenida en este artículo, puede dar soporte a los psiquiatras acerca de los patrones de prescripción en pacientes con trastorno bipolar dual, recordando que dichos pacientes suelen estar excluidos de los ensayos clínicos e inclusive la dificultad económica y temporal que supondría realizar un diseño de características similares en sentido prospectivo.

CONCLUSIONES

Ambos grupos fueron similares con respecto al patrón de prescripción en el momento del alta hospitalaria. Sin embargo, los pacientes con trastorno bipolar dual tenían dosis más altas de antipsicóticos y biperideno para lograr la remisión

sintomática. En ambos grupos la olanzapina fue el antipsicótico más prescrito. Curiosamente el haloperidol, antipsicótico clásico, fue altamente prescrito en caso de adicción. Aunque la clozapina tiene un buen perfil anticraving fue escasamente prescrita.

Existió una tendencia por parte de los psiquiatras a prescribir más benzodiazepinas de vida media larga al grupo de adicciones, a pesar de que dichos psicofármacos han demostrado tener elevado potencial de abuso.

AGRADECIMIENTOS

A Laura López, Belén Sánchez, Beatriz González, Mariana Castrillo, Ángel Fernández por su contribución en el proceso de recogida de datos y búsqueda bibliográfica.

A la Dra. Volkow y al National Institute on Drug Abuse (NIDA) principalmente a Ignacio Cerdeña quién me ayudó a mejorar la metodología y a la Dra. Preston por su supervisión. Asimismo, agradezco los puntos de vista aportados por Dr. Epstein, Dr. Gorelick y Dr. Strain con quienes tuve el placer de reunirme.

Al Hospital Doctor Rodríguez Lafora y a sus pacientes, sin su colaboración esta investigación no hubiera sido posible.

BIBLIOGRAFÍA

- Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Apr;54(4):313-21.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990 Nov 21;264(19):2511-8.
- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):28-37.
- Ranga K, Crishnan R. Psychiatric and Medical Comorbidities of bipolar Disorder. *Psychosomatic Medicine*. 2005;67:1-8.
- Sánchez MJ, Martínez AA, Vieta E. Comorbilidad en el trastorno bipolar. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna*. 2005;32(2):77-88.
- Brady KT, Lydiard RB. Bipolar affective disorder and substance abuse. *J Clin Psychopharmacol*. 1992 Feb;12(1 Suppl):17S-22S.
- Pickering P. Conduites d'alcoolisation et pathologies psychiatriques. In: Reynaud M, editor. *Traité d'addictologie*. Paris: Flammarion (Medecine Sciences); 2006. p. 340-9.
- Aagaard J, Vestergaard P. Predictors of outcome in prophylactic lithium treatment: a 2-year prospective study. *J Affect Disord*. 1990;18:259-66.
- Havassy BE, Arns PG. Relationship of cocaine and other substance dependence to well-being of high-risk psychiatric patients. *Psychiatr Serv*. 1998;49:935-40.
- Brady KT, Lydiard RB. Bipolar affective disorder and substance abuse. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(suppl 1):17S-22S.
- Zarate CA, Mauricio T, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q*. 2000;71:309-29.
- Black DW, Winokur G, Nasrallah A. Suicide in subtypes of major affective disorder: a comparison with general population suicide mortality. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:878-80.
- Salloum IM, Cornelius JR, Mezzich JE, Kirisci L. Impact of concurrent alcohol misuse on symptom presentation of acute mania at initial evaluation. *Bipolar Disord*. 2002;4:418-21.
- American Psychiatric Association (APA). *Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder*. 2005.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Bipolar disorder the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care*. National Clinical Practice Guideline Number 38, 2006.
- Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jan;62(1):37-45.
- Dilsaver SC, Swann AC, Shoib AM, Bowers TC. The manic syndrome: factors which may predict a patient's response to lithium, carbamazepine and valproate. *J Psychiatry Neurosci*. 1993 Mar;18(2):61-6.
- Mueller TI, Stout RL, Rudden S, Brown RA, Gordon A, Solomon DA, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997;21:86-92.
- Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 361:1677-85.
- McElroy SL, Keck PEJ, Pope HGJ, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry*. 1992;149:1633-44.
- International Classification of Diseases. Ninth Revision.
- Villa LF. *Medimecum guía de terapia farmacológica*. Adis; 2010.
- Woods SW. Chlorpromazine Equivalent Doses for the Newer Atypical Antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2003 Jun;64(6):663-7.
- Birnbaum M, Sharif Z. Medication adherence in schizophrenia: patient perspectives and the clinical utility of paliperidone ER. *Patient Prefer Adherence*. 2008 Feb 2;2:233-40.
- Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001 Aug;3(4):181-8.
- Barral D, Molina JD, Sánchez V, Cruz N. Advancing in controversy bipolar patients with/without addiction: Do significant differences exist? III International Congress Dual Disorders Addictions and other Mental Disorders. Barcelona. October 2013.
- Kelly TM, Daley DC, Douaihy AB. Treatment of Substance Abusing Patients with Comorbid Psychiatric Disorders. *Addict Behav*. 2012 January;37(1):11-24.
- Chamorro GL. Dependence on anticholinergics among schizophrenics. Iatrogenic disease or self-medication? *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1991 Nov-Dec;19(6):298-303.