

M. Casas<sup>1</sup>  
 M. D. Franco<sup>2</sup>  
 J. M. Goikolea<sup>3</sup>  
 M. Á. Jiménez-Arriero<sup>4</sup>  
 J. Martínez-Raga<sup>5</sup>  
 C. Roncero<sup>1</sup>  
 N. Szerman<sup>6</sup>  
 Grupo Español de Trabajo  
 en Patología Dual en  
 Trastorno Bipolar

# Trastorno bipolar asociado al uso de sustancias adictivas (patología dual). Revisión sistemática de la evidencia científica y consenso entre profesionales expertos

<sup>1</sup> Servicio de Psiquiatría  
 Hospital Universitario Vall d'Hebron  
 Universidad Autónoma de Barcelona  
 Barcelona

<sup>2</sup> Departamento de Psiquiatría  
 Facultad de Medicina  
 Universidad de Sevilla  
 Sevilla

<sup>3</sup> Programa de Trastorno Bipolar  
 Institut de Neurociències  
 Hospital Clínic i Universitari  
 Barcelona

<sup>4</sup> Servicio de Psiquiatría  
 Hospital Universitario 12 de Octubre  
 Madrid

<sup>5</sup> Instituto sobre Drogas y Conductas Adictivas (IDYCA)  
 Universidad CEU Cardenal Herrera  
 y Unidad de Conductas Adictivas de Gandia  
 Agencia Valenciana de Salud  
 Valencia

<sup>6</sup> Hospital Virgen de la Torre  
 Madrid

El presente trabajo está focalizado en la llamada patología dual (PD): trastorno bipolar (TB) asociado a un trastorno por uso de sustancias (TUS). A pesar de que tanto los psiquiatras que tratan a pacientes con TB como los médicos que tratan a los pacientes con TUS encuentran frecuentemente esta asociación, lamentablemente las publicaciones que exploran la PD son escasas. El Grupo Español de Trabajo en Patología Dual en Trastorno Bipolar realizó una revisión del material publicado mediante una búsqueda bibliográfica en Medline y seleccionó los artículos relevantes publicados hasta el momento; a continuación se llevó a cabo un consenso de expertos y finalmente se realizó una encuesta a expertos en PD para responder a las áreas que no estaban suficientemente cubiertas por la evidencia científica o en las cuales no se llegó a un consenso dentro del grupo de trabajo. Se concluye que en las actuales circunstancias el establecimiento de un consenso constituye una herramienta muy útil para complementar la evidencia científica existente.

**Palabras clave:**  
 Trastorno bipolar. Dependencia de sustancias. Patología dual. Consenso de expertos. Evidencia científica.

*Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(6):350-361

## Bipolar disorder associated to substance use disorders (dual diagnosis). Systematic review of the scientific evidence and expert consensus

The present work focuses on the so-called dual diagnosis (DD): bipolar disorder (BD) associated with substance use disorders (SUD). Although the psychiatrists who treat patients with BD and physicians in charge of

patients with SUD frequently find this association with DD, unfortunately there are few scientific works that have studied this association. The Spanish Working Group on Bipolar Disorders in Dual Diagnosis reviewed the published material using a Medline search and selected the most relevant articles. Following this, the Work Group developed an expert consensus in DD and finally, a survey was performed among a group of experts in this disorder to cover the areas that were not fully addressed by the scientific evidence or in those areas in which the Work Group was unable to reach a consensus. We conclude that, in view of the above, establishment of a consensus is a valid tool to complement the current scientific evidence.

**Key words:**  
 Bipolar disorder. Substance dependence. Dual diagnosis. Expert consensus. Scientific evidence.

## INTRODUCCIÓN

El término patología dual indica la coexistencia de dos trastornos que pueden ser o no independientes, aunque necesariamente interactivos<sup>1</sup>. Habitualmente se utiliza para referirse a la presentación concomitante de un trastorno por uso de sustancias (TUS) y otro trastorno mental. En el presente trabajo se aborda la patología dual relacionada con el trastorno bipolar (TB).

La prevalencia del TB, usando la definición más amplia de esta enfermedad (espectro bipolar), podría estar entre el 5 y 7% de la población general<sup>2</sup>. En relación con la patología dual asociada a este trastorno, ya se describió en el estudio Epidemiologic Catchment Area Survey (ECA) que un 60,7% de los sujetos con trastorno bipolar tipo I presentaban un TUS comórbido. Este porcentaje supera al de cualquier otro trastorno psiquiátrico, incluyendo el trastorno bipolar tipo II, que también tiene una comorbilidad igualmente alta<sup>3</sup> y sólo es superado por el trastorno de la personalidad antisocial.

Correspondencia:  
 Miguel Casas  
 Servicio de Psiquiatría  
 Hospital Universitario de la Vall d'Hebron  
 Escuela de Enfermería, 5.ª planta  
 Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129  
 08035 Barcelona  
 Correo electrónico: mcasas@vhebron.net

Estas tasas de comorbilidad se incrementan notablemente si se tienen en consideración los casos más benignos y leves de TB o del trastorno ciclotímico que cursan, en muchas ocasiones, de forma subclínica o con síntomas subumbrales. Dichos cuadros afectivos pueden presentarse, y de hecho lo hacen frecuentemente, de forma comórbida con TUS y suelen ser, en la práctica clínica, considerados, diagnosticados y tratados exclusivamente como abuso o dependencia de sustancias, ignorando la presencia del trastorno afectivo, lo que reduce las posibilidades diagnósticas y terapéuticas<sup>4</sup>. Esto indica la elevada prevalencia de la patología dual de TB y TUS, y de aquí su importancia clínica y sanitaria.

Según datos proporcionados por el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías<sup>5</sup> la tasa de prevalencia de consumo de cocaína entre adultos jóvenes (de 15 a 34 años) en Europa sitúa a España prácticamente al mismo nivel que Rusia y Estados Unidos (4,6%), muy por encima de la media de la Unión Europea (1,8%). Datos similares se observan con respecto al consumo de anfetaminas, éxtasis o cannabis. Este hecho podría apoyar la especial relevancia del problema en España e indirectamente «permitiría extrapolar» su repercusión sobre la patología dual.

Las causas de esta comorbilidad son objeto de diversas hipótesis, entre las cuales la impulsividad, considerada por diversos autores como una dimensión psicopatológica que subyace en todos los períodos de la enfermedad bipolar<sup>6</sup>, es una de las más relevantes. La impulsividad también se identifica como un factor primordial en los TUS. Asimismo, ambos trastornos, TB y TUS, podrían representar manifestaciones de una única diátesis genética<sup>7</sup>.

Los pacientes que sufren esta patología dual presentan una peor evolución clínica, tienden a una mayor cronicidad de los dos trastornos comórbidos<sup>8,9</sup>, tienen síntomas más difíciles de tratar, como los de tipo afectivo mixto y, finalmente, presentan con mayor frecuencia ciclos rápidos y hospitalizaciones. Por otro lado, estos pacientes presentan un riesgo aumentado de suicidio a lo largo de su vida en comparación con los pacientes con TB sin abuso o dependencia a sustancias (39,5 frente a 23,8%, respectivamente)<sup>10</sup>. Todos estos factores resaltan la importancia de una adecuada y completa evaluación diagnóstica de esta patología dual y de llevar a cabo un tratamiento individualizado teniendo en cuenta todos los trastornos comórbidos, sus interrelaciones y sus implicaciones pronósticas<sup>1</sup> con el objetivo final de conseguir un tratamiento en estos pacientes que proporcione la mayor efectividad terapéutica posible.

En este contexto se elaboró una guía clínica mediante la metodología de revisión exhaustiva de la evidencia científica. Cuando no existía una base factual para las recomendaciones se obtuvo el consenso de clínicos expertos acerca de las actitudes clinicoterapéuticas en pacientes en los que se presenta una coexistencia de TB y TUS (abuso o dependencia). El presente trabajo representa la publicación de los resultados del documento titulado «Guía clínica española para

el manejo del paciente con trastorno bipolar asociado al uso de sustancias (patología dual)» y expone, en primer lugar, la evidencia científica disponible en la actualidad sobre dicha patología y en segundo lugar hace recomendaciones sobre el manejo clinicoterapéutico de estos pacientes en España, tanto en un ámbito asistencial, que se considera habitual en la situación actual, como en otro que se podría calificar como ideal, entendiéndose por manejo ideal aquel que llevaría a cabo el profesional si pudiera disponer de los recursos humanos y económicos necesarios y tuviese tiempo suficiente para llevar a cabo esta actividad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este estudio se constituyó un grupo de trabajo con experiencia en el manejo de la patología dual y se procedió a realizar un total de tres reuniones. Antes de cada reunión se realizó un trabajo preparatorio para recolectar todos los materiales y al final de éstas se establecían las acciones acordadas en el grupo de trabajo. Durante la primera reunión se definieron los aspectos clínicos más importantes de la patología dual a partir de la propia experiencia del grupo de trabajo y de una búsqueda bibliográfica realizada previamente a la reunión. Además se discutieron los artículos en función de la evidencia científica que aportaban. Durante la segunda reunión, celebrada 2 meses más tarde, se discutió y aprobó la encuesta dirigida a una selección de profesionales con experiencia en el manejo de esta patología y basada en los puntos de interés generados durante la primera reunión. Durante las semanas siguientes se procedió a enviar las encuestas a los profesionales y después se realizó el correspondiente análisis estadístico. La reunión final se llevó a cabo a los 4 meses de la segunda reunión; en ella se procedió a presentar los resultados, que fueron analizados por el grupo de trabajo e incorporados en las recomendaciones.

Es importante resaltar que durante las tres reuniones de trabajo, en todas las ocasiones en que no había consenso, se buscó siempre la unanimidad en los criterios mediante el acuerdo de todos los participantes del grupo. Si después de la discusión no se conseguía dicho consenso se retiraba la propuesta.

## Revisión de la evidencia científica

Las recomendaciones basadas en la evidencia científica se obtuvieron a través de una revisión exhaustiva de la bibliográfica de patología dual en TB, desde el año 1994 hasta el año 2005. En la búsqueda que se realizó en Medline se usaron las siguientes palabras clave: (*Drug abuse OR substance abuse*) AND bipolar disorder. Se seleccionaron 40 artículos de un total de 1.623 resúmenes; de éstos se revisaron y seleccionaron aquellos artículos que eran estudios observacionales o ensayos clínicos que incluían a pacientes con patología dual.

## Metodología de la encuesta

A partir de los datos obtenidos en la revisión bibliográfica se diseñó una encuesta dirigida a especialistas en psiquiatría, tanto del ámbito de la red asistencial de psiquiatría como de los trastornos adictivos. El objetivo era conocer su opinión sobre las actuaciones relacionadas con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con TB y TUS, sobre las que la revisión bibliográfica no había generado suficiente evidencia. También era importante conocer la opinión que desde su experiencia tenían sobre los aspectos ya clarificados por la misma evidencia científica. Se les preguntó sobre dichas actuaciones, tanto en su práctica clínica habitual como en condiciones de trabajo ideales, cuando cabía esperar posibles diferencias. La encuesta fue revisada por el mismo grupo de trabajo, dando su conformidad antes del envío al resto de especialistas.

El grupo de trabajo proporcionó una lista de 60 candidatos ubicados en centros de todo el territorio español. Se hicieron un mínimo de dos envíos por correo electrónico a todos los profesionales propuestos explicando el proyecto. El 33% respondieron durante los meses de julio a septiembre del año 2005. La encuesta recoge las opiniones de 20 expertos sobre aquellas cuestiones clínicas de gran importancia, especialmente sobre las que se carece de una evidencia científica publicada (tabla 4).

A partir de los distintos niveles de evidencia científica y del consenso entre los expertos se han definido los grados de recomendación tanto en el caso de la evidencia científica como para las recomendaciones por consenso. En el caso de la evidencia científica, los grados de recomendación procedían de la metodología propuesta por el Centro de Medicina

Basada en la Evidencia de Oxford (Centre for Evidence-Based Medicine). El grado de recomendación según la evidencia científica consta de cuatro categorías (A, B, C y D) que corresponden en el presente artículo a: A) extremadamente recomendable; B) recomendación favorable, pero no imperativa; C) recomendación favorable, pero no de forma concluyente, y D) ni se recomienda ni se desaprueba la actuación.

En el caso de la recomendación por consenso se establecieron también cuatro categorías (a, b, c y d) correspondientes a: a) extremadamente recomendable; b) recomendación favorable, pero no imperativa, c) recomendación favorable, pero no de forma concluyente, y d) ni se recomienda ni se desaprueba la actuación. Los criterios detallados para cada categoría de recomendación se presentan en las tablas 1, 2 y 3.

En este documento sólo se incluyen como recomendaciones aquellas afirmaciones que el presente grupo de trabajo ha considerado que corresponden como mínimo a grados a, es decir,  $\geq 90\%$  de nivel de consenso experto, y b, 70-90% de nivel de consenso experto. Además, en cuanto a la evidencia científica, incluye también como recomendaciones los grados A, extremadamente recomendable, y B, recomendación favorable, pero no imperativa, según los criterios expuestos anteriormente.

## Presentación de resultados

Se presentan los resultados del grupo de trabajo en diferentes apartados de acuerdo a la disponibilidad de resultados en el siguiente orden: primero, la evidencia científica; segundo, el consenso de experto, y tercero, el resultado de

Tabla 1

### Evidencia en estudios de tratamiento, prevención, etiología y complicaciones

Grado de recomendación	Fuente
A	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) Ensayo clínico aleatorizado individual (con intervalos de confianza estrechos) Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	Revisión sistemática de estudios de cohortes con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorizados de baja calidad (<80% de seguimiento) Investigación de resultados en salud Revisión sistemática de estudios caso-control con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) Estudios de caso-control individuales
C	Serie de casos y estudios de cohorte y caso-control de baja calidad
D	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita

Tabla 2		Estudios de diagnóstico
Grado de recomendación	Fuente	
A	Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad, con homogeneidad) que incluyan estudios con resultados comparables y en la misma dirección, reglas de decisión diagnóstica con estudios 1b de diferentes centros clínicos Estudios (1b) de cohortes que validen la calidad de un test específico con unos buenos estándares de referencia (independientes del test) o a partir de algoritmos de categorización del diagnóstico (reglas de decisión diagnóstica) estudiados en un solo centro Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico	
B	Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) Estudios exploratorios que, por ejemplo, a través de una regresión logística determinen qué factores son significativos con unos buenos estándares de referencia (independientes del test), algoritmos de categorización del diagnóstico (reglas de decisión diagnóstica) derivados o validados en muestras separadas o bases de datos Revisión sistemática de estudios caso-control con homogeneidad (que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección) Estudio con pacientes no consecutivos sin estándares de referencia aplicados de manera consistente	
C	Estudio de casos y controles de baja calidad o sin estándar independiente	
D	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita	

la encuesta. Cuando la evidencia científica era sólida (nivel de evidencia A) no se consideró necesario recurrir a ningún tipo de consenso o encuesta. Por este motivo en determinados apartados no se incluyen resultados de consenso ni de la encuesta acompañando a los hallazgos de la evidencia. Las conclusiones de este proyecto se han plasmado en forma de recomendaciones que pretenden constituir pautas que determinen la actuación clínica en el manejo de los pacientes que presentan de forma concomitante un TB y un TUS.

La firmeza de las recomendaciones se ha clasificado de acuerdo a los siguientes criterios: por un lado, el grado de evidencia científica que las apoya (publicaciones), y por otro, cuando dicha evidencia no existía o no cumplía los re-

quisitos para considerarse de nivel A o B, por la opinión clínica de los integrantes del grupo de trabajo y por la encuesta contestada por expertos en esta patología dual.

Se realizó un análisis descriptivo de frecuencias relativas y acumuladas para cada una de las preguntas de la encuesta. Los datos se analizaron estadísticamente mediante el programa SPSS (versión 12).

## RESULTADOS

### Diagnóstico

#### *Evidencia científica*

Las siguientes tres afirmaciones cuentan con un nivel de recomendación A. En general existe un infradiagnóstico del TB en atención primaria; y en una proporción significativa de los pacientes diagnosticados de TB se presenta un TUS asociado, lo que complica aún más el diagnóstico<sup>11</sup>. Como es sabido, el abuso de ciertas sustancias estimulantes puede producir síntomas que no se diferencian de la manía o la hipomanía durante el tiempo que permanece el efecto farmacológico de la droga<sup>12</sup>. Finalmente, la propia retirada de ciertas sustancias estimulantes puede producir sintomatología depresiva, como se aprecia también en la abstinencia de alcohol, en la que los síntomas depresivos pueden persistir entre 2 y 4 semanas<sup>13</sup>.

Tabla 3		Equivalencia entre grado de recomendación y nivel de consenso
Grado de recomendación	Nivel de consenso	
a	>90%	
b	70-90%	
c	50-70%	
d	<50%	

**Tabla 4** Listado de los participantes en la encuesta

Nombre
1. Juan Francisco Ramírez. Servicio Provincial de Drogodependencias. Huelva
2. José Javier Valls Lapica. Hospital Sagrat Cor. Martorell. Barcelona
3. Belén Arranz. Fundació Hospital/Asil de Granollers. Barcelona
4. Gonzalo Haro. Unidad de Conductas Adictivas y Patología Dual (UCADU). Alzira (Valencia)
5. Andrés Porcel Torrens. Unidad de Salud Mental del Área 10. Valencia
6. Josefina Pérez Blanco. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
7. Luis San. Hospital Sant Rafael. Barcelona
8. Pedro Holgado Madera. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
9. Roberto Rodríguez Jiménez. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
10. José Manuel Martínez Delgado. Servicio Provincial de Drogodependencias. Cádiz
11. Francisco González-Saiz. Servicio Provincial de Drogodependencias. Cádiz
12. Enriqueta Ochoa Mangado. Hospital Ramón y Cajal. Madrid
13. Valentín J. M. Conde López. Hospital Universitario de Valladolid
14. Miguel Ángel Landabaso. Centro de Salud Mental (Drogodependencias). Baracaldo (Vizcaya)
15. Josep Solé. Hospital de Sant Boi de Llobregat. Barcelona
16. Pedro Sopenana. Centro de Salud Mental de Alcalá de Henares. Madrid
17. Josep Antoni Ramos. Hospital Universitari de la Vall d'Hebron. Barcelona
18. Francisco Árias Horcajada. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid
19. Nestor Szerman. Hospital Virgen de la Torre. Madrid
20. José Martínez-Raga. IDYCA, CEU-Universidad Cardenal Herrera y Agencia Valenciana de Salud. Valencia

## Depresión

### Consenso experto

La depresión en pacientes con TB y TUS se evalúa mediante los mismos instrumentos y escalas específicas de depresión que se utilizan en pacientes con TB (nivel de evidencia consenso experto [b]).

### Encuesta

En opinión de la mayoría de los encuestados se requieren 4 semanas, en condiciones ideales para descartar que una depresión haya sido producida o inducida por alguna sustancia en pacientes con TUS y sin historia previa de TB. No obstante, en la práctica clínica habitual generalmente se toma la decisión a las 2 semanas. En presencia de TB con patología dual los plazos necesarios para descartar dicha asociación siguen siendo los mismos.

Para cuantificar la depresión en un paciente con TB y TUS la mayoría de los encuestados utilizan las escalas habituales para la evaluación del TB.

### Manía

#### Consenso experto

Se recomienda con grado B para los pacientes con manía: que pueden ser necesarias 2 semanas para descartar que un episodio de manía en un paciente con TUS, con o sin antecedentes de TB, está siendo inducido o provocado por el efecto de las drogas y la evaluación del episodio de manía en pacientes con TB y TUS se realizará mediante los instrumentos habituales destinados a pacientes con TB para manía.

### Encuesta

Un 50% de los profesionales encuestados manifestaron que el tiempo empleado para descartar un primer episodio de manía en pacientes con TUS y sin historia previa de TB es de menos de 2 semanas en las condiciones habituales de la práctica clínica. En condiciones ideales un 60% opina que se requieren 2 semanas o más. Dicho tiempo no varía en función de la sustancia (nicotina, cannabis, alcohol, cocaína, heroína y psicoestimulantes). Si el paciente presenta historia previa de TB al menos el 50% de los profesionales encuestados opina que el tiempo necesario es inferior a 2 semanas, tanto en condiciones habituales como ideales de la práctica clínica.

Para la evaluación de la manía en un paciente con TB y TUS la mayoría de los encuestados utilizan las mismas escalas que para la manía sin TUS.

## Trastorno bipolar

### Cribado de depresión/manía en los pacientes con trastorno por uso de sustancias

#### Consenso experto

Se recomienda con grado a: en pacientes con TUS sin antecedentes de TB y que presentan episodios de depresión/manía se aconseja reevaluar los posibles síntomas previos de

hipomanía, ya que éstos se pueden haber interpretado como secundarios al TUS.

#### Encuesta

Se encontró que en pacientes TUS, sin historia de TB, la mayoría de los profesionales encuestados centran habitualmente la anamnesis hacia la detección de posibles antecedentes de manía o depresión.

#### *Cribado de trastorno por uso de sustancias en los pacientes con trastorno bipolar*

#### Consenso experto

El consenso experto da una recomendación b a la siguiente afirmación: desde un planteamiento teórico se debería realizar un análisis de orina para descartar el consumo de drogas en cualquier paciente que acuda a la consulta con TB. En la práctica esto sólo se realiza cuando existen dudas razonables y resulta técnicamente accesible.

#### Encuesta

La mayoría de los profesionales encuestados realizaría un análisis de orina en pacientes que acuden por TB. En condiciones habituales, sólo lo realizan en determinados supuestos, generalmente cuando hay una sospecha de consumo de sustancias. Los ámbitos para realizar el análisis de orina en condiciones habituales son: el ingreso hospitalario, los servicios de urgencias y las consultas especializadas, descartándose la atención primaria. En condiciones ideales el servicio de urgencias es considerado el lugar más adecuado.

#### Recomendaciones adicionales del grupo de trabajo

Es fundamental la rapidez en el diagnóstico y se deben explorar siempre los síntomas de TB en pacientes con TUS y viceversa.

#### Aspectos clínicos

##### *Evidencia científica*

La revisión bibliográfica permitió obtener las dos siguientes recomendaciones y conclusiones con un nivel de evidencia A: los pacientes que presentan comórbidamente TB y TUS desarrollan un cuadro más grave (con ansiedad, manía mixta o disfórica y ciclos rápidos) que los pacientes que presentan únicamente TB<sup>14</sup>. En cuanto a la gravedad de los síntomas, en los pacientes que comienzan con abuso o dependencia de alcohol y luego desarrollan TB, este último es menos grave que en aquellos pacientes que empiezan con TB; además, los primeros tienden a recuperarse más rápidamente<sup>7,15</sup>.

Las siguientes dos conclusiones fueron alcanzadas con un nivel de evidencia B: los pacientes con trastornos afectivos y dependencia a drogas o alcohol presentan un mayor riesgo de suicidio<sup>16</sup> y, como cabría esperar, la presencia de TUS comórbido dificulta conseguir la estabilización clínica del paciente bipolar, además de empeorar de forma significativa su funcionamiento global<sup>17</sup>.

#### Relación entre trastorno bipolar y trastorno por uso de sustancias

##### *Consenso experto*

La revisión bibliográfica permitió identificar tres artículos con nivel de recomendación A en los cuales se deduce que la relación causa efecto entre TB y TUS no es concluyente y es posible que varíe en cada paciente<sup>18</sup>. En cuanto a la presencia concurrente de TUS, complica tanto el diagnóstico como el manejo de los pacientes con TB<sup>18</sup>. Asimismo, tal como se ha mencionado anteriormente, el TUS asociado con alcohol y otras drogas es frecuente entre los individuos con TB<sup>3</sup>.

##### *Encuesta*

La mayoría de los profesionales encuestados opinan que la comorbilidad entre TUS y TB está por encima del 20% de los pacientes que visitan con TB o TUS, siendo las sustancias que se asocian a una mayor comorbilidad el alcohol y la nicotina.

#### Frecuencia de visita

##### *Evidencia científica*

Con la evidencia científica seleccionada se puede recomendar, con un nivel de evidencia B, que es adecuado tener un régimen de dos visitas por semana durante la fase aguda del tratamiento (primeras 10 semanas)<sup>19,20</sup>.

##### *Consenso experto*

Con un nivel de consenso a, el grupo de trabajo cree que en la práctica asistencial se visita con mayor frecuencia a los pacientes con TB y TUS que a los pacientes con TB. Además, los expertos alcanzaron un nivel b de consenso con respecto a la siguiente recomendación: en condiciones ideales un paciente con patología dual debe ser visitado al menos una vez por semana hasta la fase de mantenimiento.

##### *Encuesta*

En condiciones habituales la mayoría de los encuestados visitan con mayor frecuencia a los pacientes con TB y TUS

que a los pacientes sólo con TB hasta alcanzar la fase de mantenimiento. Más de la mitad de los profesionales visitarían a dichos pacientes al menos una vez cada 2 semanas. En este caso la práctica clínica habitual coincide con la práctica en condiciones ideales. Durante la fase de mantenimiento la mayoría de los encuestados mantendría la misma frecuencia de visitas en condiciones habituales. Sin embargo, en condiciones ideales el 90% de los encuestados mantendría una frecuencia de visitas de al menos una vez por semana.

### Ingreso hospitalario

#### *Consenso experto*

Se recomienda con nivel b que ante un paciente con TUS no controlado y con antecedentes personales de TB suele ser más necesario el ingreso hospitalario. Finalmente, y con un grado de recomendación a, los expertos opinan que ante una tentativa de suicidio se aconsejará especialmente el ingreso del paciente.

#### *Encuesta*

En cuanto a la decisión de ingreso hospitalario, ésta variaría para los pacientes con TB agudo asociado a TUS en relación a los pacientes con TB agudo sin TUS. Esta diferencia se mantiene tanto en condiciones habituales como en condiciones ideales. La decisión de ingreso hospitalario también variaría, en la mayoría de los encuestados y en condiciones ideales, en función de tratarse de un TUS no controlado en presencia o ausencia de un historial de TB. En condiciones habituales los profesionales que variarían la decisión de ingreso siguen siendo muchos, pero disminuye su número.

Tanto en la práctica clínica habitual como en la ideal todos los profesionales encuestados optaron por el ingreso ante un intento de suicidio en un paciente con un TB y un TUS.

### Atención integrada del paciente

#### *Consenso experto*

Se alcanzó un nivel de recomendación a en lo que se refiere a la necesidad del abordaje de manera coordinada de la patología dual.

#### *Encuesta*

En condiciones ideales la mayoría de los encuestados preferirían atender al paciente con TB y TUS de manera integrada; es decir, mediante un solo profesional para ambas patologías o coordinándose los profesionales que lo atien-

den. En cambio, en la práctica clínica habitual esta integración es menos frecuente.

### Recomendaciones adicionales del grupo de trabajo

#### *Evidencia científica*

Con una recomendación de nivel B los pacientes con TB deben ser advertidos del riesgo de desarrollar un TUS y sobre la importancia de la detección precoz de éste<sup>12</sup>. Además, los cuestionarios autoadministrados pueden ser un instrumento válido para la detección del abuso de sustancias en pacientes con TB<sup>21</sup>.

#### *Consenso experto*

a) El uso/abuso de sustancias puede agravar el TB, pero si el paciente continúa consumiendo drogas hay que conseguir, ante todo, que no deje el tratamiento. En este sentido es muy importante el enfoque educativo y de reducción de daños por el TUS.

b) Hay que tener especial cuidado en la exploración de los pacientes con abuso de alcohol porque a menudo éste puede ocultar un diagnóstico de TB concomitante.

### Tratamiento de las diferentes fases del trastorno bipolar

#### Episodio maniaco en contexto de trastorno bipolar

#### *Consenso experto*

Se recomienda con grado b, que si se detecta un TUS concomitante en la práctica clínica habitual se deben instaurar ambos tratamientos a la vez, sin priorizar uno sobre el otro. Sin embargo, si el TUS se presenta como intoxicación aguda o síndrome de abstinencia obliga a adaptar el tratamiento del brote maniaco. En cuanto al tratamiento idóneo de un episodio maniaco asociado o no a una intoxicación aguda o síndrome de abstinencia, con independencia de la droga causante del TUS, el grupo de trabajo opina que las medicaciones a usar son los antipsicóticos atípicos y los anticonvulsivantes clásicos (carbamazepina y valproato). Finalmente, con un grado a, el grupo de trabajo considera que los antidepresivos son un tratamiento inadecuado para un episodio maniaco asociado o no a una intoxicación aguda o síndrome de abstinencia, con independencia de la droga causante del TUS.

#### *Encuesta*

Se encontró que cuando se presenta un episodio maniaco en presencia de un TUS comórbido, la mayoría de profesionales encuestados no darían prioridad a un tratamiento antes que el otro. No obstante, el 85% de los profesionales en-

cuestados no trataría igual el episodio maniaco en presencia o en ausencia de intoxicación aguda o síndrome de abstinencia y generalmente reducirían la dosis sin sustitución del principio activo.

En opinión de los encuestados en el tratamiento del episodio maniaco asociado a una intoxicación aguda o síndrome de abstinencia, con independencia de la droga causante del problema, los antipsicóticos atípicos y los nuevos anticonvulsivantes son las opciones idóneas para el tratamiento, seguidos de los anticonvulsivantes clásicos y las benzodiazepinas; siendo poco adecuados los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos. Si la manía está asociada a un TUS causado por el alcohol con episodio agudo de intoxicación o síndrome de abstinencia, este orden de preferencia se mantiene. Si el causante es la cocaína, el tratamiento idóneo del episodio maniaco son los antipsicóticos atípicos o los nuevos anticonvulsivantes.

Para tratar el episodio maniaco con un TUS no asociado a una intoxicación aguda ni a un síndrome de abstinencia la mayoría de los profesionales encuestados mantendrían el tratamiento con los mismos principios activos que si el paciente no presentase un TUS, pero casi la mitad de ellos modificaría la dosis. Los tratamientos idóneos para el episodio maniaco son los antipsicóticos atípicos y los anticonvulsivantes nuevos y clásicos. Esto no varía en exceso en el caso de que el TUS sea causado por el alcohol o la cocaína.

### Episodio depresivo en contexto de trastorno bipolar

#### *Consenso experto*

Con una recomendación a el grupo de trabajo opina que el tratamiento adecuado para un episodio depresivo, asociado o no a una intoxicación aguda o síndrome de abstinencia y con independencia de la droga causante del TUS, son los ISRS (asociados siempre con un eutimizante), la lamotrigina y la quetiapina.

#### *Encuesta*

La mayoría de profesionales encuestados no priorizaría el tratamiento de la depresión sobre el del TUS; de todas maneras el 80% de los profesionales encuestados no tratarían igual el episodio depresivo en presencia de intoxicación aguda o síndrome de abstinencia.

En opinión de los encuestados los tratamientos idóneos del episodio depresivo, asociado o no a una intoxicación aguda o síndrome de abstinencia, son los ISRS y los nuevos anticonvulsivantes, seguidos de las benzodiazepinas, los antipsicóticos atípicos o los anticonvulsivantes clásicos. Los antidepresivos tricíclicos también son adecuados en determinadas ocasiones.

Los ISRS y los nuevos anticonvulsivantes, según los encuestados, son los fármacos idóneos para el tratamiento del episodio depresivo y TUS no asociado a una intoxicación aguda o síndrome de abstinencia. Es importante remarcar que en la encuesta no se permitía la opción de combinar tratamientos.

### Cicladores rápidos

#### *Consenso experto*

El grupo de trabajo hace dos recomendaciones con un nivel a: la primera se refiere a que si el TUS se presenta como intoxicación aguda o síndrome de abstinencia obliga a adaptar el tratamiento de la ciclación rápida. La segunda especifica que el tratamiento idóneo de la ciclación rápida asociada o no a una intoxicación aguda o síndrome de abstinencia, con independencia de la droga causante del TUS, son los antipsicóticos atípicos y/o los anticonvulsivantes.

Los expertos hacen las dos siguientes recomendaciones de grado b: en primer lugar, si se detecta un TUS concomitante en la práctica clínica habitual se administran ambos tratamientos a la vez, sin priorizar uno sobre el otro. En segundo lugar, con independencia de la droga causante del TUS, los antidepresivos tricíclicos son tratamientos inadecuados frente a un episodio de ciclación rápida asociado o no a una intoxicación aguda o síndrome de abstinencia.

#### *Encuesta*

La mayoría de profesionales encuestados no priorizaría un tratamiento sobre otro cuando la ciclación rápida y el TUS se presentan juntos. También mayoritariamente dichos profesionales cambiarían de principio activo o reducirían la dosis en cicladores rápidos si el TUS se presenta como intoxicación aguda o síndrome de abstinencia. Los tratamientos idóneos, en su opinión, para el episodio de ciclación rápida asociado a una intoxicación aguda o síndrome de abstinencia son los antipsicóticos atípicos y los anticonvulsivantes nuevos y clásicos. Si el episodio no se asocia a una intoxicación aguda o síndrome de abstinencia, el tratamiento sería el mismo que en ausencia de TUS.

En opinión de la mayoría de los profesionales encuestados los tratamientos idóneos para el episodio de ciclación rápida no asociado a una intoxicación aguda o síndrome de abstinencia son los antipsicóticos atípicos y los anticonvulsivantes nuevos y clásicos.

### Fase de mantenimiento

#### *Encuesta*

En general, la mayoría de los encuestados no variaría el tratamiento de mantenimiento del TB, tanto si el TUS no se presenta asociado a una intoxicación aguda o síndrome de abstinencia como en ausencia de TUS.

En opinión de la mayoría de profesionales encuestados los anticonvulsivantes nuevos, seguidos de los antipsicóticos atípicos, el litio y los anticonvulsivantes clásicos, son los más idóneos para el tratamiento de mantenimiento del TB asociado a TUS.

## Principales principios activos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar asociado con un trastorno por uso de sustancias (patología dual)

### Litio

#### *Evidencia científica*

Se encontró un artículo con un nivel de evidencia A en el que el tratamiento con litio de un grupo de adolescentes con TB y TUS secundario resultó eficaz en el abordaje de ambos trastornos<sup>22</sup>. Publicaciones adicionales aportan un nivel B de evidencia en cuanto al tratamiento con litio, indicando que la presencia de un TUS concomitante a un TB predice una mala respuesta al litio<sup>12</sup>. Además, dos estudios abiertos han valorado la eficacia del litio en el tratamiento del TB asociado a TUS (cocaína) con resultados contradictorios; Gawin et al. describieron su eficacia<sup>23</sup>, mientras que Nunes et al. no llegaron a encontrarla<sup>24</sup>.

### Valproato

#### *Evidencia científica*

Hay una publicación con un nivel de evidencia A en la que el valproato disminuye el consumo elevado de alcohol en pacientes con TB y dependencia de alcohol comórbida<sup>25</sup>. En dos artículos con nivel de evidencia B se ha descrito por una parte la utilidad del valproato en pacientes con manía durante el síndrome de abstinencia de alcohol<sup>26</sup>, y por otra, en pacientes con TB asociado a TUS a los que se prescribió litio y valproato, un mejor cumplimiento terapéutico en los pacientes que tomaban valproato, lo cual se relacionó con el perfil de efectos secundarios de ambos fármacos<sup>21</sup>.

### Carbamazepina

#### *Evidencia científica*

Con un nivel de evidencia B los estudios de Halikas<sup>27</sup> y Brady<sup>28</sup> encontraron que la carbamazepina se ha asociado a una reducción del consumo de cocaína en pacientes cocaínómanos con trastornos afectivos.

### Gabapentina

#### *Evidencia científica*

Se ha observado con un nivel de evidencia B la posible utilidad de la gabapentina como tratamiento coadyuvante en

pacientes con TB resistente al tratamiento con otros eutimizantes, especialmente cuando se asocian abuso de alcohol y trastornos de ansiedad comórbidos<sup>29</sup>.

### Lamotrigina

#### *Evidencia científica*

Con un nivel de evidencia B se observó que en pacientes con TB y dependencia a la cocaína la lamotrigina mejoraba tanto los síntomas afectivos como el *craving* (deseo imperioso de consumir) de la cocaína<sup>30</sup>. Además, al menos en dos estudios<sup>31,32</sup>, se ha observado una alta frecuencia de antecedentes personales y familiares de TUS en pacientes bipolares respondedores a lamotrigina.

### Benzodiazepinas

#### *Evidencia científica*

Dos publicaciones con un nivel de evidencia B señalan el riesgo de abuso de las benzodiazepinas. En la primera, los pacientes con TB o con otros trastornos mentales graves y TUS comórbido presentan un riesgo aumentado de desarrollar abuso de benzodiazepinas<sup>33</sup>. En la segunda se observó, además, la existencia de un uso muy elevado de benzodiazepinas en pacientes con enfermedades mentales graves, que es incluso más elevado en aquellos con TUS concomitante, los cuales tienen una mayor predisposición a utilizar benzodiazepinas de acción rápida y de alta potencia; ello exige un cuidadoso control de dichos tratamientos. El riesgo añadido de causar o empeorar un TUS debe compensarse con la necesidad de ofrecer un tratamiento seguro y efectivo de la ansiedad, otras patologías psiquiátricas y con los mínimos efectos adversos de la medicación<sup>34</sup>.

#### *Consenso experto*

Recomendaciones adicionales del grupo de trabajo referentes al uso de benzodiazepinas: en general no es recomendable el uso de benzodiazepinas en presencia de TB y TUS asociado, pero si se toma la decisión de usarlas su empleo debe ajustarse a las indicaciones de la ficha técnica y mantenerse vigilante ante posibles signos y síntomas de abuso.

### Antipsicóticos atípicos

#### *Evidencia científica*

Existen trabajos con niveles de evidencia B sobre el uso de la quetiapina y el aripiprazol. La quetiapina se ha asociado con mejorías significativas de los síntomas psicóticos, depresivos y también con una reducción del *craving* de cocaína y alcohol en pacientes con TB y abuso de cocaína<sup>35,36</sup>. Asimismo en un pequeño estudio con ocho pacientes psicó-

tics (cuatro de ellos con esquizofrenia y cuatro de ellos con TB) y dependencia de cannabis (según los criterios DSM-IV de dependencia) se observó una reducción del 97,3% del consumo semanal de cannabis con quetiapina<sup>37</sup>. En cuanto a aripiprazol, se ha asociado con mejorías significativas en la sintomatología depresiva, síntomas maníacos, síntomas psiquiátricos generales, así como con una disminución del consumo y del *craving* de alcohol en aquellos pacientes con dependencia de alcohol comórbida y reducción del *craving* de cocaína en aquellos pacientes con abuso de cocaína comórbida<sup>38</sup>.

## Antidepresivos

### Evidencia científica

Con un nivel de evidencia B se demostró que si el trastorno afectivo es inducido por un TUS hay escasas evidencias de que los antidepresivos u otras medicaciones induzcan una más rápida o completa resolución de los síntomas afectivos que la derivada de la propia abstinencia o del paso del tiempo<sup>39</sup>.

### Otros fármacos potencialmente útiles de los que no existe suficiente evidencia científica

- *Topiramato*. Algunos estudios indican que puede ser efectivo en el tratamiento del TUS, especialmente de cocaína<sup>40</sup> y alcohol<sup>41</sup>, aunque no se ha evaluado su eficacia en patología dual bipolar.
- *Oxcarbapentina*. Si bien no hay evidencia que sea eficaz en el tratamiento de la patología dual bipolar, cabe pensar que ésta podría ser similar a la de la carbamazepina.
- *Modafinilo*. Un estimulante del sistema nervioso central también parece ser eficaz en el tratamiento de pacientes dependientes de cocaína y como tratamiento coadyuvante parece mejorar los síntomas depresivos en pacientes con TB, tal como muestran sendos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo<sup>42,43</sup>. Sin embargo, su eficacia no ha sido evaluada en pacientes duales.

## Psicoterapia

### Evidencia científica

Con un nivel de evidencia A se observa que en pacientes con TB las terapias psicoeducativas, cognitivas y conductuales constituyen intervenciones psicológicas que han demostrado ser eficaces en la profilaxis de nuevas recurrencias. Una combinación de psicoterapia y farmacoterapia puede permitir a los pacientes conseguir una más rápida mejora de su sintomatología<sup>44</sup>.

### Consenso experto

Los expertos otorgan un valor a las siguientes tres afirmaciones: primera, se recomienda el tratamiento psicoterapéutico con un enfoque psicoeducativo para conseguir una mejor comprensión de la enfermedad; segunda, el tratamiento psicoterapéutico se considera adecuado para el mantenimiento de la abstinencia, prevención de las recaídas y para mejorar la cumplimentación de los tratamientos farmacológicos, y tercera, el tratamiento integral del paciente dual requiere un abordaje tanto psicofarmacológico como psicoterapéutico.

### Encuesta

Más del 50% de los encuestados considera adecuada la psicoterapia para el mantenimiento de la abstinencia, la prevención de las recaídas, el tratamiento de la depresión, la mejora del cumplimiento de los tratamientos farmacológicos y como soporte emocional.

## CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta la comorbilidad del TB asociado al TUS (patología dual) y las pocas publicaciones existentes sobre la misma (con reducidos tamaños muestrales), la presente publicación representa un primer esfuerzo para definir unas pautas de actuación en el manejo de esta patología dual. Los autores reconocen, sin embargo, que dada la importancia e incidencia de este trastorno dual se impone seguir profundizando tanto en su descripción nosológica como en la actualización de su abordaje clinicoterapéutico, de modo que las recomendaciones aquí incluidas se deben actualizar en futuras revisiones.

Se conoce que el TB y el TUS comórbidos (patología dual) se encuentran frecuentemente en la práctica psiquiátrica habitual; esta combinación de entidades se caracteriza por frecuentes recaídas, intentos de suicidio, elevada impulsividad, mala adherencia y peor respuesta al tratamiento. En la encuesta las sustancias más frecuentemente asociadas al TUS fueron el alcohol, la nicotina y la cocaína. Algunos aspectos prácticos se han podido determinar gracias a la encuesta, tales como la recomendación de una frecuencia de visitas de cada 2 semanas, el ingreso hospitalario en pacientes con TB y TUS no controlado y la atención integral a estos pacientes. Este último punto es apoyado en un reciente estudio piloto llevado a cabo en 45 pacientes con esta patología dual, en el que se desarrolla una terapia de grupo integral específica con un éxito notable en lo que se refiere al porcentaje de pacientes en abstinencia frente a los pacientes que no seguían una terapia integrada; en consecuencia, parece una alternativa viable para reducir el abuso de sustancias en pacientes con TB<sup>45</sup>. Es importante, por supuesto, advertir a los pacientes con TB del riesgo de desarrollar TUS y enfatizar la importancia de la detección y el tratamiento precoz.

En cuanto al tratamiento con agentes farmacológicos, existe abundante bibliografía referente al uso de litio y valproato en la patología dual, en particular con abuso al alcohol. De igual manera se encuentra literatura y series de estudios, aunque con resultados dispares, en relación al uso de carbamazepina, gabapentina, topiramato, lamotrigina y antipsicóticos atípicos, entre otros. La existencia de tantas alternativas de tratamiento puede ser debida a la carencia de estudios concluyentes en esta patología. Es recomendable, pues, la realización de estudios controlados que incluyan muestras suficientemente grandes de pacientes. Esta afirmación coincide con la realizada por el doctor Salloum durante la VII Conferencia Internacional sobre Trastorno Bipolar (Pittsburg, Estados Unidos, 2007)<sup>46</sup>, en la que insistió en la escasa evidencia y la escasa solidez de las publicaciones relacionadas con el tratamiento de la patología dual. En su opinión los anticonvulsivantes se perfilan como los tratamientos más prometedores; además existe un aumento del uso de los antipsicóticos atípicos, aunque no se dispone de estudios doble ciego controlados y aún debe ser evaluado el papel de la terapia adyuvante para el alcohol y el TUS. Por todo ello este autor insiste en la necesidad de realizar estudios amplios, prolongados y controlados que incluyan muestras suficientemente grandes de pacientes en esta compleja patología. Sin embargo, es poco probable que en un futuro cercano se desarrolle una terapia única debido a la heterogeneidad de los pacientes con TB y TUS, aunque sí es posible la identificación de las terapias más apropiadas basadas en la evidencia científica. Mientras se alcanza dicha evidencia el establecimiento de un consenso constituye una herramienta muy útil para complementar la evidencia científica existente.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen muy especialmente las aportaciones de los 20 participantes en la encuesta (tabla 3), sin cuya ayuda no hubiese sido posible la realización de la guía y de la publicación.

Este trabajo ha sido posible por la financiación proporcionada por Glaxo SmithKline, S.A. El grupo de trabajo de patología dual agradece las aportaciones científicas de la doctora Guadalupe Sánchez y del doctor Juan Lahuerta (Departamento Médico. Glaxo SmithKline, S.A.).

Salutis Research, S.L., proporcionó el apoyo logístico y científico para la realización de la búsqueda sistemática de literatura científica, su cribado y clasificación. Asimismo llevaron a cabo la encuesta y analizaron sus resultados. También colaboraron en la redacción final del texto de esta publicación. El grupo de trabajo de patología dual agradece las aportaciones científicas de los doctores Pablo Colorado, Carles Iglésias y Oriol Ros (asesores médicos de Salutis Research, S.L.).

Las conclusiones y recomendaciones contenidas en esta publicación son las del grupo de trabajo de patología dual, e independientes del patrocinio recibido de Glaxo SmithKline, S.A.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005;67:1-8.
2. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000;59(Suppl. 1):S5-S30.
3. 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;264:2511-8.
4. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12 month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-52.
5. OEDT. Observatorio europeo de las drogas y toxicomanías. Informe anual 2005. El problema de las drogodependencias en Europa. Luxemburgo: oficina de las comunidades europeas. Online edition, 2005.
6. Swann AC, Anderson JC, Dougherty DM, Moeller FG. Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2001;101:195-7.
7. Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, Maser JD, Keller MB, Endicott J, et al. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry* 1995;152:365-72.
8. Kranzler HR, del Boca FK, Rounsaville BJ. Comorbid psychiatric diagnosis predicts 3 year outcomes in alcoholics: a posttreatment natural history study. *J Stud Alcohol* 1996;57:619-26.
9. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:733-40.
10. Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord* 2003;5:58-61.
11. Das AK, Olfson M, Gameraoff MJ, Pilowsky DJ, Blanco C, Feder A, et al. Screening for bipolar disorder in a primary care practice. *JAMA* 2005;293:956-63.
12. Brady KT, Sonne SC. The relationship between substance abuse and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56 Suppl. 3:19-24.
13. Brown SE, Suples T, Adinoff B, Thomas NR. Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis? *J Affective Dis* 2001;65:105-15.
14. 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.
15. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anthenelli RM, Keck PEJ, et al. Effects of co-occurring alcohol abuse on the course of bipolar disorder following a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:851-8.
16. Goodwin FK. Anticonvulsant therapy and suicide risk in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 2):89-93; discussion 111-6.
17. Weiss RD, Ostacher MJ, Otto MW, Calabrese JR, Fossey M, Wisniewski, et al. Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *J Clin Psychiatry* 2005;66:730-5;808-9.

18. Rush AJ. Toward an understanding of bipolar disorder and its origin. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl. 6):4-8;discussion 28.
19. Sloan KL, Rowe G. Substance abuse and psychiatric illness: treatment experience. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998;24:589-601.
20. Kupka RW, Nolen WA, Altshuler L, Denicoff KD. Preliminary summary of demographics, course of illness and response to novel treatments. *Br J Psychiatry* 2001;178(Suppl. 4):177-83.
21. Weiss RD, Greenfield SF, Najavits LM, Soto JA, Wyner D, Tohen M, et al. Medication compliance among patients with bipolar disorder and substance use disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:172-4.
22. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:171-8.
23. Gawin FH, Kleber HD. Cocaine abuse treatment. open pilot trial with desipramine and lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:903-9.
24. Nunes EV, McGrath PJ, Wager S, Quitkin FM. Lithium treatment for cocaine abusers with bipolar spectrum disorders. *Am J Psychiatry* 1990;147:655-7.
25. 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;62:37-45.
26. Hammer BA, Brady KT. Valproate treatment of alcohol withdrawal and mania. *Am J Psychiatry* 1996;153:1232.
27. Halikas J, Kemp K, Kuhn K. Preliminary indication of differential treatment responsiveness to carbamazepine for cocaine addiction, based on differential personality psychopathology. *Biol psychiatry* 1989;25:13A.
28. Brady KT, Sonne SC, Malcolm RJ, Randall CL, Dansky BS, Simpson K, et al. Carbamazepine in the treatment of cocaine dependence: subtyping by affective disorder. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002;10:276-85.
29. Perugi G, Toni C, Frare F, Ruffolo G, Moretti L, Torti C, et al. Effectiveness of adjunctive gabapentin in resistant bipolar disorder: is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity? *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:584-91.
30. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Orsulak PJ, Bobadilla L. Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J Clin Psychiatry* 2003;64:197-201.
31. Grof P. Selecting effective long-term treatment for bipolar patients: monotherapy and combinations. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 5):53-61.
32. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, MacDougall M, Munro A, Slaney C, et al. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord* 2003;5:110-4.
33. Brunette MF, Noordsy DL, Xie H, Drake RE. Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr Serv* 2003;54:1395-401.
34. Clark RE, Xie H, Brunette MF. Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *J Clin Psychiatry* 2004;65:151-5.
35. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Bobadilla L. Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord* 2002;4:406-11.
36. Longoria J, Brown ES, Perantie DC, Bobadilla L, Nejtek VA. Quetiapine for alcohol use and craving in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:101-2.
37. Potvin S, Stip E, Roy J. The effect of quetiapine on cannabis use in 8 psychosis patients with drug dependency. *Can J Psychiatry* 2004;49:711.
38. Brown ES, Jeffress J, Liggin JDM, Garza M, Beard L. Switching outpatients with bipolar or schizoaffective disorders and substance abuse from their current antipsychotic to aripiprazole. *J Clin Psychiatry* 2005;66:756-60.
39. Raimo EB, Schuckit MA. Alcohol dependence and mood disorders. *Addict Behav* 1998;23:933-46.
40. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C, et al. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2004;75:233-40.
41. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1677-85.
42. Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:205-11.
43. Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PEJ, Walden J, et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007;164:1242-9.
44. Colom F, Vieta E. A perspective on the use of psychoeducation, cognitive-behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. *Bipolar Disord* 2004;6:480-6.
45. Weiss RD, Griffin ML, Kolodziej ME, Greenfield SF, Najavits LM, Daley DC, et al. A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *Am J Psychiatry* 2007;164:100-7.
46. Salloum IM, Weiss RD. Managing alcohol and substance abuse in patients with bipolar disorder. Seventh International Conference on Bipolar Disorder. Pittsburgh, USA, 2007.