



PROTOCOLOS DE INTERVENCIÓN **PATOLOGÍA DUAL**

Directores

Nestor Szerman
Carlos Roncero
Miguel Casas

Autores

Dr Jose M Goikolea
Unidad Trastorno Bipolar
Coordinador CSMA-EE
Hospital Clínic - Cibersam - IDIBAPS

Dr. Eduard Vieta

Profesor titular de Psiquiatría. Universitat de Barcelona
Jefe de servicio de Psiquiatría.
Hospital Clínic Barcelona - Cibersam - IDIBAPS

TRASTORNO BIPOLAR Y PATOLOGÍA DUAL

© 2016 EdikaMed, S.L.

Josep Tarradellas, 52 - 08029 Barcelona

www.edikamed.com

ISBN:

Impreso por:

Depósito legal:

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, la reproducción parcial o total de esta obra. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a EdikaMed S.L., o a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar, escanear o hacer copias digitales de algún fragmento de esta obra.



ÍNDICE

1. Introducción
2. Epidemiología
3. Etiopatogenia
4. Diagnóstico
5. Clínica
6. Tratamiento
7. Bibliografía
8. Caso clínico
9. Test de evaluación

5
5
7
8
9
13
18
23
25



1. Introducción

El trastorno bipolar se asocia con gran frecuencia a diferentes tipos de comorbilidad. Entre ellas, destaca, por su elevada frecuencia y por su impacto clínico y funcional, la comorbilidad con los trastornos por uso de sustancias (TUS), el denominado “trastorno bipolar dual”. En el contexto del trastorno bipolar, la comorbilidad con el TUS es compleja, ya que cada trastorno influye en la evolución del otro, y son frecuentes las comorbilidades múltiples. Además, el trastorno bipolar destaca por aparecer como la enfermedad mental que con mayor frecuencia se asocia a comorbilidad con TUS en diversos estudios. Se han implicado diversos mecanismos neurobiológicos, psicopatológicos y sociales como responsables de esta elevada comorbilidad.

En la práctica clínica, cuando el trastorno bipolar se complica con un TUS, el pronóstico se ve enormemente comprometido en todos los sentidos: clínico, funcional y terapéutico. Estos pacientes requieren tratamiento intensivo, idealmente en un mismo dispositivo donde puedan ser tratados de forma

integral por el mismo equipo terapéutico. Con frecuencia requieren hospitalizaciones más prolongadas, estancias en comunidades terapéuticas o una mayor frecuencia de visitas ambulatorias. Aunque la evidencia científica sobre los tratamientos farmacológicos sigue siendo limitada, se han ido publicando estudios que, dentro de sus limitaciones, aportan datos clínicamente relevantes. Es necesario el tratamiento farmacológico de ambas patologías y emplear psicoterapias que integran el abordaje de ambos trastornos. Vale la pena recordar que, si bien en general los pacientes duales representan una población clínicamente grave, existe un subgrupo de pacientes en los que el TUS precede al inicio del trastorno bipolar que presentan un curso de la enfermedad bipolar más benigno y de mejor pronóstico, siempre y cuando se consiga controlar el TUS. Aunque tratamos con una población compleja y difícil, sigue siendo factible conseguir una evolución favorable a medio-largo plazo en una buena mayoría de los casos, siempre y cuando se empleen las intervenciones y los dispositivos adecuados.

2. Epidemiología

Los diversos estudios epidemiológicos realizados coinciden en observar una fuerte asociación entre el trastorno bipolar y el TUS. El estudio ECA (Epidemiologic Catchment Area) observó una prevalencia a lo largo de la vida del 56,1% para cualquier TUS en el total de la muestra de sujetos con trastorno bipolar. En los sujetos con trastorno bipolar I, la prevalencia fue del 60,7%, y en los de tipo II, del 48,1%; en la Tabla 1 se muestran otras prevalencias halladas en este estudio. En este estudio ECA, el trastorno bipolar fue el trastorno del eje I con la tasa de comorbilidad más alta con TUS (Regier et al., 1990).

En otro gran estudio epidemiológico norteamericano, el National Comorbidity Survey (NCS), el riesgo de dependencia de alcohol entre sujetos con trastorno bipolar era diez veces más elevado que en sujetos de la población general. Asimismo, el riesgo de dependencia de sustancias psicoactivas era ocho veces más elevado (Kessler et al., 1997).

Otro estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos entre 2001 y 2002, el National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions, con una muestra de más de 43.000 sujetos, halló una

prevalencia de trastornos por uso de alcohol entre los individuos con trastorno bipolar del 23,6% el año previo, y la de trastornos por uso de otras sustancias del 12,9%. Además, la prevalencia a lo largo de la vida fue del 58 y del 37,5%, respectivamente. Así, el trastorno bipolar tipo I se asoció de forma significativa y potente al consumo de sustancias, así como a los trastornos de ansiedad y de personalidad (Grant et al., 2005). El estudio de replicación del National Comorbidity Survey (NCS-R) no sólo evaluó el trastorno bipolar tipo I y el tipo II, sino también la prevalencia y las comorbilidades asociadas al trastorno bipolar subumbral, definido como aquel en el que se evidencian fases alternantes de clínica depresiva y maníaca pero sin llegar a cumplir los criterios exigidos para episodio en el DSM-IV. En este estudio, la comorbilidad con TUS fue elevada en todos los subtipos de trastorno bipolar, pero especialmente en el tipo I. Las prevalencias a lo largo de la vida para cada subtipo se muestran en la Tabla 1 (Merikangas et al., 2007).

Más allá de la población estadounidense, un estudio realizado en América, Europa y Asia, dentro de la iniciativa de salud mental de la Organización Mun-

dial de la Salud (OMS), confirmó las elevadas tasas de patología dual entre los sujetos bipolares con independencia del país de estudio y a pesar de las diferencias de consumo en la población general (Merikangas et al., 2011). La tasa de comorbilidad con TUS para todo el espectro del trastorno bipolar fue del 36,6%, lo que supone una OR de 4,5 respecto a la población general. Al igual que en estudios previos, se confirma un gradiente de riesgo máximo para el bipolar I, seguido del bipolar II y finalmente del bipolar subumbral. Este último subgrupo presentaba un considerable incremento de riesgo de 3,4 veces sobre la población general, pero el incremento de

riesgo en los bipolares tipo I para la dependencia a alcohol era de 12,1, y para la dependencia a drogas alcanzaba el 18,2. El resto de datos se pueden cotejar en la Tabla 1.

Un metaanálisis reciente centrado en la asociación entre trastorno bipolar y trastornos por uso de alcohol incluyó ocho estudios epidemiológicos, seis de ellos desarrollados en Norteamérica, uno en Europa y otro en Asia, confirmando un incremento de riesgo para el trastorno por uso de alcohol en el trastorno bipolar en todos los estudios, excepto en el asiático (Di Florio et al., 2014).

Tabla 1 Prevalencia a lo largo de la vida de trastorno por uso de sustancias comórbido en estudios epidemiológicos

	Bipolar I	Bipolar II	BP subumbral
ECA			
Cualquier TUS	60,7%	48,1%	-
Dependencia de alcohol	31,5%	20,8%	-
Dependencia de drogas	27,6%	11,7%	-
Trastornos por uso de alcohol	46,2%		-
Trastornos por uso de otras drogas	40,7%		-
NCS-R			
Abuso de alcohol	56,3%	36,0%	33,2%
Dependencia de alcohol	38,0%	19,0%	18,9%
Abuso de drogas	48,3%	23,7%	22,9%
Dependencia de drogas	30,4%	8,7%	9,5%
Cualquier sustancia	60,3%	40,4%	35,5%
WHO mental health survey			
Abuso de alcohol	48,3% OR: 7,9	33,5% OR: 4,1	28,2% OR: 3,6
Dependencia de alcohol	31,1% OR: 12,1	17,2% OR: 5,2	12,2% OR: 3,9
Abuso de drogas	31,9% OR: 9,2	17,1% OR: 3,6	11,6% OR: 2,4
Dependencia de drogas	23,8% OR: 18,2	8,1% OR: 4,8	5,3% OR: 3,2
Cualquier TUS	52,3% OR: 8,4	36,5% OR: 4,2	29,5% OR: 3,4

TUS: trastorno por uso de sustancias.

3. Etiopatogenia

Se han propuesto diversas hipótesis para explicar las elevadas tasas de comorbilidad entre el trastorno bipolar y el TUS, y probablemente todas ellas contribuyan en grados variables al fenómeno de la patología dual.

- A.** El consumo de sustancias psicoactivas puede desencadenar síntomas o incluso episodios de manía o depresión en sujetos genéticamente predispuestos (Álamo et al., 1999). Este puede ser el caso de una manía o depresión inducida, pero en ocasiones la sustancia puede desencadenar un trastorno afectivo completo.
 - B.** Los síntomas de hipomanía o manía incluyen la implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un potencial de consecuencias negativas (American Psychiatric Association, 2013). El abuso de sustancias es un buen ejemplo de este mismo síntoma.
 - C.** Se puede dar diátesis genética. Algunos estudios han hallado un solapamiento entre genes de vulnerabilidad para el trastorno bipolar y genes de vulnerabilidad para el TUS (Johnson et al., 2009).
 - D.** Tanto desde el punto de vista genético como del clínico, la ansiedad puede ser un mediador relevante en la conexión entre el trastorno bipolar y el TUS. Los trastornos de ansiedad son muy frecuentes en los individuos con trastorno bipolar, y los individuos con ansiedad son más propensos al abuso de sustancias (Vázquez et al., 2014). De hecho, algunas sustancias tienen efectos ansiolíticos directos.
 - E.** Ambos trastornos comparten algunos mecanismos fisiopatológicos. Tanto las alteraciones de los sistemas neurotransmisores, especialmente en las vías dopaminérgicas, como los procesos de adaptación en las vías de señalización postreceptorial, incluyendo la regulación de la expresión de genes neurales, pueden estar implicados en la etiología de ambos trastornos. Por ejemplo, la administración crónica de cocaína en animales ha sido utilizada como modelo para el estudio de trastornos afectivos refractarios. La administración aguda de dosis bajas de cocaína en animales genera un modelo adecuado para los componentes eufóricos y psicomotores de la hipomanía, y las dosis crónicas más elevadas pueden modelar los componentes disfóricos y psicóticos de la manía. Además, el fenómeno del kindling representa un interesante modelo para explicar el trastorno bipolar dual, en el que las mayores tasas de recurrencia afectiva en los pacientes bipolares duales se explican por un mecanismo de sensibilización a las sustancias (Post et al., 2013).
 - F.** La disfunción psicosocial debida al trastorno bipolar, el desempleo, y otras situaciones vitales adversas pueden favorecer la marginalidad que, a su vez, incrementa el riesgo de abuso de sustancias. Es lo que se conoce como diátesis social.
 - G.** La automedicación (Khantzian, 1985) es otro factor que explicaría las elevadas tasas de comorbilidad entre el trastorno bipolar y el TUS. De acuerdo con esta hipótesis, los pacientes bipolares abusarían de sustancias como medio para aliviar síntomas de la enfermedad primaria (por ejemplo, psicoestimulantes para revertir los síntomas depresivos) o bien los efectos adversos del tratamiento farmacológico (la nicotina reduce los niveles plasmáticos de diversos psicofármacos, reduciendo así sus efectos adversos dependientes de la dosis). Es probable que este mecanismo contribuya al consumo de determinadas sustancias en algunas situaciones, pero también es cierto que los sujetos con trastorno bipolar tienden a consumir más sustancias de todo tipo, incluyendo las estimulantes, en las fases maníacas que en las depresivas. En un estudio los adolescentes afectos de trastorno bipolar referían haber iniciado el consumo de tóxicos para modificar su estado de ánimo con mayor frecuencia que los controles, pero no referían que este fuera un motivo para continuar consumiendo (Lorberg et al., 2010).
 - H.** Los individuos con trastorno bipolar suelen presentar puntuaciones elevadas en impulsividad y búsqueda de novedad (Cloninger Temperament and Character Inventory [TCI]). Se trata de características de personalidad que han demostrado incrementar el riesgo de abuso de sustancias (Haro et al., 2007).
- En resumen, diversos factores en combinación, en grados aún no del todo comprendidos, explican la fuerte asociación entre trastorno bipolar y TUS que se ha observado tanto en los estudios epidemiológicos como en las muestras clínicas.

4. Diagnóstico

El diagnóstico comórbido de ambas entidades, trastorno bipolar y TUS, es relativamente sencillo en los pacientes con episodios maníacos francos, es decir, con trastorno bipolar tipo I, si el inicio del TUS ha sido posterior al del trastorno bipolar. Sin embargo, en los casos en los que el TUS precede al trastorno bipolar, el diagnóstico puede resultar más complejo, ya que es necesario discriminar los episodios afectivos propios del trastorno bipolar de los síntomas afectivos que conlleva el consumo o de los episodios afectivos inducidos. El DSM-5, en la línea del DSM-IV, exige que los episodios afectivos no sean atribuibles al efecto fisiológico de la sustancia de abuso (American Psychiatric Association, 2013). Sin embargo, la realidad clínica suele ser más compleja que los manuales. La respuesta a eutimizantes no parece un criterio muy específico para discriminar un episodio maníaco inducido. Probablemente, el criterio de mayor utilidad diagnóstica es la duración de los síntomas más allá de las horas o los días en los que la sustancia psicoactiva puede mantener su efecto. Por tanto, el punto de corte variará en función de la sustancia en cuestión, pero aun así, existe cierta controversia. El punto de corte más aceptado para el diagnóstico de un episodio afectivo “primario” sería el de la persistencia de los síntomas más allá de cuatro semanas después del último consumo, tal como se concibe en la entrevista semiestructurada PRISM (*Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders*), validada en nuestro medio (Torrens et al., 2004). Dicha entrevista está diseñada para realizar el diagnóstico de trastornos mentales comórbidos en personas con TUS, diferenciando los trastornos primarios de los inducidos. Sin embargo, para el diagnóstico de un episodio maníaco primario, el punto de corte de las cuatro semanas supone una alta especificidad (cuando se diagnostica manía, casi siempre lo es), pero una sensibilidad baja (episodios maníacos pueden ser erróneamente etiquetados como inducidos). Y en la práctica clínica, la necesidad de un tratamiento inmediato impide mantener el período de observación requerido para la evaluación. La PRISM ha demostrado buena fiabilidad para el diagnóstico de depresión mayor (primaria o inducida) pero los resultados sobre fiabilidad en trastorno bipolar no son concluyentes por la pequeña muestra incluida (Hasin et al., 2006; Torrens et al., 2004). Por otro lado, se trata de una entrevista larga y con difícil aplicación en la práctica clínica. Es por ello que recientemente se ha desarrollado la DDSI (*Dual Diagnosis Screening Interview*), instrumento de administración rápida creado a partir de la S-CIDI (*Screening section of the Composite*

International Diagnostic Interview) de la OMS, que presenta una aceptable sensibilidad (0,85) y una excelente especificidad (0,94) utilizando la PRISM como criterio estándar (Mestre-Pintó et al., 2014).

Con independencia de que se utilice alguna de estas herramientas, es esencial para el correcto diagnóstico una buena anamnesis que recoja las oscilaciones anímicas que se hayan podido producir en épocas sin consumo. Se pueden utilizar las herramientas habituales de despistaje de episodios maníacos o hipomaniacos previos. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que el MDQ (*Mood Disorder Questionnaire*) tiene una elevada especificidad pero una sensibilidad baja (Vieta et al., 2007), aunque un estudio en población dual también halló una especificidad más bien baja (Chiasson et al., 2011). El HCL-32 (*Hypomania Checklist*), más dirigido a la detección de hipomanías previas, presenta una mayor sensibilidad (Vieta et al., 2007), aunque no ha sido estudiado en población dual y requiere, en caso de detectarse hipomanías, la ulterior discriminación de si se han producido sólo en el contexto de consumo de tóxicos o no. En cualquier caso, al igual que ocurre con los virajes maníacos provocados por antidepresivos, la gran mayoría de los pacientes que comienzan con manías inducidas probablemente acabarán sufriendo manías espontáneas.

En los últimos años, acorde con una mayor sensibilidad general de los clínicos hacia el diagnóstico de trastorno bipolar, han surgido algunas voces recalando el riesgo de sobrediagnóstico de trastorno bipolar en los pacientes con TUS (Stewart y El-Mallakh, 2007). Sin duda, también se debe valorar el riesgo de que los cambios de humor secundarios al propio consumo de sustancias o a trastornos de personalidad subyacentes sean erróneamente diagnosticados como trastornos bipolares. Así, en un estudio de pacientes hospitalizados con TUS y trastorno bipolar, sólo el 33% cumplían los criterios estrictos del DSM-IV para trastorno bipolar tipo I o II. Sin embargo, del 67% restante no se podía concluir que no tuvieran un trastorno bipolar, ya que un 29% de ellos no habían tenido períodos abstinentes para evaluar los síntomas afectivos en ausencia de consumo y el resto no llegaba a cumplir el número de síntomas requerido o la duración, con lo que interpretamos que algunos sí podrían pertenecer al espectro bipolar y otros probablemente no (Goldberg et al., 2008). Más que reflejo de sobrediagnóstico, a nuestro entender este estudio muestra la considerable dificultad que supone el diagnóstico comórbido adecuado en la realidad clínica.

5. Clínica

En muestras clínicas, la prevalencia de la patología dual varía considerablemente en función de diversos factores, como pueden ser el país y la cultura o el tipo de setting (primario, terciario, etc.) (Tabla 2). En el metaanálisis mencionado previamente, que calculó una prevalencia vida del 35,1% de trastornos por uso de alcohol en sujetos con trastorno bipolar, se incluyeron 31 estudios clínicos con más de 8.000 pacientes bipolares. Además, se observó una heterogeneidad significativa atribuible a las diferencias geográficas y a las diferentes proporciones de sexo en las muestras (Di Florio et al., 2014). El STEP-BD *-Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder-*, uno de los programas de estudio clínico más importantes hasta la fecha, encontró en una muestra de 1.000 pacientes estadounidenses con trastorno bipolar una prevalencia de TUS a lo largo de la vida del 48%. El 8% de los pacientes cumplían criterios de trastorno por uso de alcohol en el momento del estudio y el 5% de otro TUS (Simon et al., 2004). Conviene recordar que aunque la prevalencia vida del TUS es muy elevada en los pacientes

bipolares, el curso que sigue el TUS suele ser marcadamente fluctuante, y que muchos pacientes pasan por períodos de recuperación o de abstinencia, en ocasiones incluso sin tratamiento; como ejemplo, el paciente bipolar que tras un abuso de alcohol importante en una fase maníaca vira a una fase depresiva prolongada en la que remite por completo el consumo. Así, se entiende que las prevalencias actuales o en el último año son siempre muy inferiores a las prevalencias a lo largo de la vida. Por ejemplo, en otra muestra de 288 pacientes ambulatorios con trastorno bipolar, el 42% presentaba historia de TUS a lo largo de la vida, mientras que solamente el 4% de los pacientes cumplía criterios de TUS actual en el momento del estudio (McElroy et al., 2001). También Winokur et al. (1995) hallaron que el 37% de los pacientes ambulatorios con trastorno bipolar cumplían criterios de dependencia al alcohol al inicio del seguimiento, mientras que a los 5 años sólo el 5% los seguía cumpliendo. En el llamado *Zurich Cohort Study* se siguieron 591 sujetos con trastornos afectivos, y se observó que los bipolares tipo

Tabla 2. Frecuencia de comorbilidad con trastornos por uso de sustancias en muestras clínicas de trastorno bipolar

Estudio	Frecuencia
Cassidy, 2001 (maníacos hospitalizados)	48,5% abuso de alcohol 43,9% abuso de drogas
Keller et al., 1986	5% abuso de alcohol - maníacos 8% abuso de alcohol - depresivos 13% mixtos o en ciclación rápida
McElroy et al., 2001	42% trastorno por uso de sustancias a lo largo de la vida 4% trastorno por uso de sustancias actual
STEP-BD (Simon et al., 2004)	48% trastorno por uso de sustancias a lo largo de la vida 8% trastorno por uso de alcohol actual 5% trastorno por uso de otra sustancia actual
Strakowski et al., 1998 (manía psicótica)	45% abuso de alcohol o drogas
Tondo et al., 1999 (trastorno afectivo mayor)	32% trastorno por uso de sustancias 33% trastorno por uso de sustancias en trastorno bipolar I 28% trastorno por uso de sustancias en trastorno bipolar II
Vieta et al., 2000 y 2001	19,3% trastorno por uso de sustancias en trastorno bipolar I 14,7% trastorno por uso de alcohol en trastorno bipolar I 4,65% otro trastorno por uso de sustancias en trastorno bipolar I 25% trastorno por uso de sustancias en trastorno bipolar II 20% trastorno por uso de alcohol en trastorno bipolar II
Winokur et al., 1995	37% dependencia de alcohol actual 5% dependencia de alcohol a los 5 años

l tenían un riesgo significativamente más elevado para la aparición de trastornos por uso de alcohol, cannabis y benzodiazepinas. El trastorno bipolar tipo II sólo predijo los trastornos por uso de alcohol y benzodiazepinas, y la depresión unipolar, los de benzodiazepinas (Merikangas et al., 2008).

Si los pacientes bipolares son propensos a la comorbilidad con TUS, lo contrario también es cierto: entre los pacientes con TUS, la prevalencia de trastorno bipolar es más elevada que en la población general, aunque las cifras de comorbilidad no alcanzan niveles tan elevados. Sin embargo, la enorme heterogeneidad de las muestras clínicas analizadas provoca que las prevalencias observadas de trastorno bipolar sean enormemente variables.

Los principales factores sociodemográficos de riesgo para que los sujetos con trastorno bipolar padezcan un trastorno dual son el sexo masculino, la edad joven y el bajo nivel educativo (Tondo et al., 1999; Sonne y Brady, 1999). Los trastornos por uso de alcohol son más prevalentes en los hombres bipolares que en las mujeres bipolares, al igual que ocurre en la población general. Así queda reflejado en el metaanálisis de Di Florio et al. (2014), con una OR de 2,76 a favor de los hombres. Sin embargo, es posible que la diferencia de prevalencia entre sexos sea menor en los bipolares que en población general. Así lo sugiere un estudio realizado por la red de la Fundación Stanley, en el que el 49% de los hombres y el 29% de las mujeres con trastorno bipolar cumplían criterios de alcoholismo a lo largo de la vida. En comparación con la población general, la OR para sufrir alcoholismo era más elevada en las mujeres bipolares (7,35) que en los hombres (2,77) (Frye et al., 2003).

La práctica totalidad de los estudios coinciden en que el trastorno bipolar dual conlleva una serie de complicaciones en comparación con el trastorno bipolar sin comorbilidad con TUS, que lo convierten en más grave y más difícil de tratar, comprometiendo su pronóstico.

Por un lado, el hecho de padecer un trastorno bipolar dual se asocia a un mayor riesgo de padecer una segunda o una tercera comorbilidades, tanto en términos de otro TUS como de otros tipos de comorbilidad, como los trastornos de ansiedad o de personalidad (Merikangas et al., 2007). Además, la segunda comorbilidad se suele asociar a una peor evolución de la primera. El estudio epidemiológico de la OMS también halló que la comorbilidad era frecuente, afectando al 76,5% de los pacientes. Y lo más frecuente era padecer tres o más comorbilidades (43,9% del total de los pacientes) en comparación con la posibilidad de sufrir sólo una o dos comorbilidades (Merikangas et al., 2011). Además, hay estudios que indican que los trastornos de ansiedad comórbidos pueden predisponer a un mayor riesgo de TUS en los pacientes bipolares (Vázquez et al.,

2014). Por ejemplo, en un estudio con bipolares con ciclación rápida, la coexistencia de un trastorno de ansiedad generalizada suponía un mayor riesgo de TUS (OR 2,1) (Gao et al., 2010). De entre el resto de comorbilidades, destaca la del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Diversos estudios confirman una prevalencia de TDAH en la infancia cercana al 20% de los sujetos con trastorno bipolar y más de la mitad de ellos siguen presentando síntomas relevantes en la edad adulta, que suelen resultar difíciles de discriminar de los síntomas (hipo)maníacos. Los sujetos bipolares con TDAH presentan una altísima comorbilidad con TUS, significativamente superior a la de los bipolares sin TDAH, en la que la impulsividad, común a ambas patologías, probablemente juega un papel determinante (Torres et al., 2015).

Por otro lado, padecer un TUS comórbido conlleva una mayor gravedad de la mayoría de las variables de curso del trastorno bipolar. Así, estos pacientes tienen una mayor probabilidad de sufrir episodios mixtos que los pacientes bipolares sin TUS (Keller et al., 1986; Goldberg et al., 1999). La recuperación de los episodios mixtos es más lenta, pero incluso tras controlar esta variable, el abuso de sustancias en sí implica una recuperación más lenta de los episodios afectivos (Strakowski et al., 1998), así como una tasa más baja de remisión durante la hospitalización (Goldberg et al., 1999). También tienen más probabilidades de requerir hospitalizaciones a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad (Sonne y Brady, 1999; Feinman y Dunner, 1996; Cassidy et al., 2001). Asimismo, se ha descrito que los bipolares duales sufren un incremento sustancial de la morbilidad afectiva en términos de más episodios afectivos, más ciclación rápida y más días sintomáticos (Feinman y Dunner, 1996; Keller et al., 1986; Strakowski et al., 1998; Strakowski et al., 2007). Goldberg observó que la historia previa de TUS incrementaba el riesgo de presentar manías inducidas por antidepresivos, con una OR de 6,99 (Goldberg y Whiteside, 2002). En la publicación más reciente del STEP-BD se evaluó la evolución de 3.750 pacientes con trastorno bipolar durante dos años, de los que más de la mitad sufrieron algún episodio depresivo. Los pacientes bipolares duales no tardaron más en recuperarse del episodio, pero sí tuvieron una mayor probabilidad de sufrir un viraje directo a (hipo)manía o episodio mixto, así como de ciclación rápida (Ostacher et al., 2010). También se ha observado una asociación especialmente elevada entre el trastorno bipolar dual y la agitación psicomotora (Leventhal y Zimmerman, 2010). De hecho, la comorbilidad con adicciones es una de las principales variables que se ha relacionado con una mayor gravedad de los episodios maníacos (Nolen et al., 2004). Además, entre los pacientes en manía aguda, los que presentan un trastorno por uso de alcohol concurrente tienen un mayor número de síntomas maníacos, mayor impulsividad y más conductas de alto riesgo, incluyendo

las violentas (Salloum et al., 2002). De hecho, los estudios apoyan la impresión clínica de mayor agresividad y más conductas delictivas en los pacientes bipolares duales (Fazel et al., 2010). Un estudio sueco observó que los sujetos con trastorno bipolar tenían un mayor riesgo de llevar a cabo crímenes violentos (OR 2,3), pero en realidad este mayor riesgo se debía casi por completo al subgrupo de pacientes bipolares duales, que presentaba una OR muy superior (6,4) (Fazel et al., 2010). Los pacientes bipolares en episodio maníaco y con TUS, especialmente con dependencia de cocaína, presentan además una elevada frecuencia conductas sexuales de riesgo (Meade et al., 2008). Por otro lado, distintos estudios han relacionado la suicidalidad con la comorbilidad con TUS en el trastorno bipolar (Feinman y Dunner, 1996; González-Pinto et al., 2006; Goldberg et al., 1999; Tondo et al., 1999), tanto en el caso del trastorno bipolar tipo I (Vieta et al., 2001) como en el tipo II (Vieta et al., 2000). Un reciente metaanálisis, con 29 estudios, confirma esta asociación (Carrà et al., 2014).

Tal como se puede anticipar por todas las variables descritas, los pacientes bipolares duales tienen un peor funcionamiento global y un estatus ocupacional más bajo (Feinman y Dunner, 1996; Lagerberg et al., 2010; Strakowski et al., 2000). Una de las variables que puede actuar como mediadora para la peor evolución es la peor adherencia al tratamiento que distintos estudios han descrito en la población de bipolares duales (Strakowski et al., 1998; González-Pinto et al., 2006; Lagerberg et al., 2010).

Respecto a la influencia de las distintas sustancias, el alcohol parece asociarse con la polaridad depresiva: se ha descrito una correlación entre la duración del abuso de alcohol durante el seguimiento y el tiempo que los pacientes pasaban en depresión (Strakowski et al., 2000), y el abuso de alcohol en bipolares duales predijo recurrencias depresivas en otro estudio (Jaffee et al., 2009). En cambio, el consumo de cannabis se asocia más con la polaridad maníaca (Baethge et al., 2008; Strakowski et al., 2000; Strakowski et al., 2007; Pacchiarotti et al., 2009). Además, el trastorno por uso de cannabis durante la manía ha correlacionado con una peor adherencia al tratamiento farmacológico (González-Pinto et al., 2010b). Sin embargo, un subanálisis del estudio epidemiológico estadounidense NESARC detectó una prevalencia en el último año de trastornos por uso de cannabis del 7,2% en los sujetos con trastorno bipolar (por el 1,2% de la población general), que se asociaba a una edad de inicio del trastorno bipolar más joven, y un mayor número de episodios afectivos, no sólo maníacos, sino también depresivos (Lev-Ran et al., 2013).

La comorbilidad con TUS también supone un impacto neuropsicológico, que a su vez explica, al menos parcialmente, la peor funcionalidad de estos pa-

cientes. Una reciente revisión sistemática del tema encontró ocho estudios publicados, que coincidían en señalar una mayor afectación neuropsicológica en los pacientes bipolares duales, especialmente en memoria verbal, así como en algunas funciones ejecutivas (Balanzá-Martínez et al., 2015).

En cuanto a la influencia de las fases afectivas sobre el consumo, aunque no es una regla absoluta y existen diferentes tipologías de pacientes, la mayor parte de los datos indican que los pacientes con trastorno bipolar suelen incrementar más su consumo de sustancias en las fases maníacas que en las depresivas (Strakowski et al., 2000). Por otro lado, la polaridad predominante es un especificador de curso que parece tener una importante influencia sobre el TUS. Un estudio del grupo de Vitoria describió que la frecuencia de TUS al inicio del seguimiento era similar para los pacientes de polaridad predominante maníaca que para los de polaridad depresiva. Pero a lo largo de 10 años de seguimiento, los pacientes de polaridad depresiva tuvieron una peor evolución global en términos de más episodios, más hospitalizaciones y más intentos de suicidio, y a diferencia de los de polaridad maníaca, apenas consiguieron reducir el consumo (González-Pinto et al., 2010a).

Bipolar primero o TUS primero: diferentes subtipos

En algunos pacientes, el inicio de la enfermedad bipolar es previo al abuso de sustancias. En otros, el abuso de sustancias es previo al inicio del trastorno bipolar. Los términos primario y secundario habían sido utilizados en el pasado para especificar qué trastorno comenzaba primero. Sin embargo, estos términos han dejado de utilizarse, ya que pueden sugerir una relación de causalidad, que no se ajusta a la compleja relación existente entre estos dos trastornos. No obstante, diversos estudios coinciden en señalar que los pacientes duales en los que el trastorno bipolar se inicia cuando ya está presente un trastorno por uso de sustancias (TUS primero) representan un subgrupo diferente.

En esta línea, Winokur et al. (1995) estudiaron pacientes bipolares con alcoholismo comórbido y compararon los dos grupos con diferentes patrones de inicio. No hubo diferencias significativas en la historia familiar entre ambos grupos, indicando que los dos grupos tendrían una vulnerabilidad genética. Los pacientes con “bipolar primero” presentaban una enfermedad más grave, con más episodios afectivos, menos duración del período hasta la primera recaída afectiva y una menor probabilidad de recuperación durante el seguimiento. Estos resultados llevaron a los autores a sugerir que los pacientes con “alcoholismo primero” sufrían un subtipo menos grave de enfermedad que habría requerido del insulto añadido del alcoholismo para manifestarse. Datos más recientes apoyan la propuesta de Winokur. Strakowski et al. (2005) describieron

que los pacientes bipolares con abuso de alcohol previo al inicio del trastorno bipolar (“alcohol primero”) tenían una enfermedad afectiva menos grave: tenían más probabilidades de recuperarse y de hacerlo más rápidamente que los pacientes en los que el trastorno bipolar debutaba primero (“bipolar primero”) o incluso que los pacientes bipolares sin comorbilidad con abuso de alcohol. Durante el seguimiento el grupo de “bipolar primero” pasó más tiempo en episodio afectivo y con síntomas del trastorno por uso de alcohol que el grupo de “alcohol primero”. El mismo grupo obtuvo resultados similares con sujetos bipolares con trastorno por uso de cannabis tras su primera hospitalización por un episodio maníaco. El grupo de “cannabis primero” tuvo una mejor recuperación que el de “bipolar primero”, e incluso que el grupo de “no cannabis”, si bien estas diferencias desaparecieron tras ajustar por variables mediadoras potenciales. El grupo de “cannabis primero” tenía una edad media más elevada en el momento de la hospitalización por el primer episodio maníaco (23 años), seguido por el grupo de “no cannabis” (18 años) y finalmente por el grupo de “bipolar primero” (16 años). Además, los pacientes del grupo “bipolar primero” sufrieron más episodios maníacos y mixtos a lo largo del seguimiento, así como una dependencia más grave que el grupo de “cannabis primero” (Strakowski et al., 2007). El grupo del Hospital Clínic de Barcelona ha obtenido resultados similares utilizando una metodología retrospectiva. Los pacientes con inicio previo del TUS, en comparación con el resto (que incluían tanto pacientes bipolares no duales como los duales en los que el TUS se iniciaba después), y a pesar de tener peor cumplimiento, tuvieron menos episodios depresivos e hipomaníacos. No hubo diferencias significativas respecto al número de episodios maníacos pero sí tuvieron más síntomas psicóticos, lo que fue atribuido a un efecto directo del consumo de cannabis, dado que fue la única variable clínica en la que este grupo fue peor (Pacchiarotti et al., 2009).

En conclusión, la comorbilidad con alcohol o cannabis empeora la evolución de los pacientes “bipolar primero” en comparación con los pacientes bipolares no duales, pero el grupo de “TUS primero” parece ser un subgrupo diferente con una menor propensión o vulnerabilidad biológica hacia la enfermedad que permite una mejor evolución, aunque podría plantearse si se trata de casos que en ausencia del consumo no hubieron llegado a debutar.

Trastorno bipolar y dependencia a nicotina

Aunque los estudios más clásicos, en línea con la permisividad social hacia el tabaquismo, habían dejado de lado la adicción a la nicotina, en los últimos años se han publicado importantes datos epidemiológicos y clínicos al respecto. Asimismo, se están evaluando abordajes para el tratamiento de esta adicción en el trastorno bipolar.

Tanto los estudios epidemiológicos (Lasser et al., 2000; Grant et al., 2005) como los clínicos (Díaz et al., 2009; González-Pinto et al., 1998) coinciden en señalar que la prevalencia del tabaquismo es entre dos y tres veces más elevada en los pacientes bipolares que en la población general. En comparación con otros trastornos del eje I, la prevalencia de tabaquismo en el trastorno bipolar es relativamente elevada según los estudios epidemiológicos: mayor que la mayoría de los trastornos del eje I y sólo ligeramente por debajo de la esquizofrenia (McClave et al., 2010). Esta elevada prevalencia es atribuible tanto a un mayor riesgo de iniciarse en el consumo como a una menor probabilidad de dejarlo. En un estudio controlado con adolescentes, los que padecían un trastorno bipolar tenían una probabilidad mucho más alta de comenzar a fumar que los adolescentes sin trastorno psiquiátrico (22% frente a 4%) (Wilens et al., 2008). Además, la proporción de grandes fumadores y de cumplidores de criterios de dependencia a nicotina es más alta entre los pacientes bipolares, de modo que tendrán mayores dificultades para dejar de fumar. Las estimaciones sugieren que un porcentaje mucho menor de los pacientes bipolares consigue dejar de fumar definitivamente: 8-16% frente a 33-43% de la población general (Díaz et al., 2009; Lasser et al., 2000).

El tabaquismo incrementa enormemente el riesgo de enfermedad pulmonar y cardiovascular, lo que –añadido a otros factores altamente prevalentes en los pacientes bipolares como la obesidad, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico–, explica en gran medida el incremento de mortalidad y la disminución de la esperanza de vida en más de dos décadas en los pacientes con trastorno bipolar (Heffner et al., 2011).

La comorbilidad con la adicción a nicotina correlaciona, como ocurre con otros tóxicos, con una evolución más grave del trastorno bipolar: debut más precoz, más depresión, más ciclación rápida, mayor suicidalidad, mayor gravedad global, peor funcionamiento y más trastornos comórbidos adiciones (Ostacher et al., 2006).

Trastorno bipolar y juego patológico

Dado que el DSM-5 ya incluye el juego patológico en el capítulo de las adicciones (American Psychiatric Association, 2013), resulta procedente dedicar un apartado específico a este tipo de patología dual. Recordemos que en el DSM-IV estaba incluido dentro del apartado de los trastornos del control de impulsos.

Diversos estudios, la mayor parte de ellos de la última década, indican una estrecha asociación entre el trastorno bipolar y el juego patológico. Así, en una revisión de estudios previos, Kim et al. (2006) llegaban a la conclusión de que aproximadamente

una cuarta parte de los pacientes afectos de juego patológico padecían trastornos bipolares.

En un estudio epidemiológico realizado en Canadá con casi 37.000 individuos, la prevalencia de juego patológico fue significativamente más alta en los sujetos con trastorno bipolar (6,3%) que en la población general (2%) y que en los afectos de trastorno depresivo mayor (2,5%). La OR en este estudio fue de 2,3. Además, la dependencia a alcohol (OR 3,4) y la dependencia a otras drogas (OR 2,6) comórbidas al trastorno bipolar también suponían un mayor riesgo de juego patológico (McIntyre et al., 2007).

En cuanto a estudios con muestras clínicas, un grupo italiano (Di Nicola et al., 2010) evaluó la presencia de adicciones conductuales, incluyendo el juego patológico, en un grupo de pacientes con trastorno bipolar estabilizado. El 33% de los pacientes presentaba algún tipo de adicción conductual, por sólo el 13% de los controles. Se hallaron puntuaciones más elevadas en las escalas de juego patológico, pero también en las de compras compulsivas, sexo compulsivo y adicción al trabajo. Se observó una asociación con rasgos de personalidad más inmaduros y mayor impulsividad. En el Reino Unido, otro trabajo detectó que los problemas graves de juego eran cuatro veces más frecuentes en los sujetos

con trastorno bipolar que en la población general, asociándose al tipo II, a suicidalidad y a ciclación rápida (Jones et al., 2015). En otro estudio realizado con una muestra ambulatoria de pacientes con patología psiquiátrica de todo tipo, un 2,3% de los pacientes padecía juego patológico. Diversos trastornos del eje I se asociaban a una mayor frecuencia de juego patológico comórbido, entre ellos el trastorno bipolar, con una OR de 4,2 para el tipo I, la más elevada en el eje I. Para el trastorno bipolar tipo II, la OR era más modesta, de 1,2, sin alcanzar la significación estadística (Zimmerman et al., 2006). En cambio, otro trabajo reciente que ha evaluado la prevalencia de juego patológico en pacientes con trastorno afectivo bipolar y unipolar no ha hallado diferencias entre ambos grupos. Entre los bipolares, el juego patológico era más prevalente en hombres (19,5%) que en mujeres (7,8%) y el riesgo era aún mayor cuando los pacientes además sufrían otros trastornos comórbidos, especialmente trastornos de ansiedad y dependencia al alcohol o a otras sustancias (Kennedy et al., 2010). En resumen, podemos concluir que el trastorno bipolar, sobre todo el tipo I, se asocia a un incremento de riesgo considerable de padecer juego patológico, especialmente en hombres y cuando se padece un TUS comórbido.

6. Tratamiento

Ya ha quedado claro que la presencia de un TUS empeora el curso del trastorno bipolar y por tanto conlleva una peor respuesta a los tratamientos eutimizantes (Strakowski et al., 1998). Del mismo modo, parece claro que los pacientes bipolares duales presentan muchas más dificultades para conseguir la remisión del TUS que los pacientes que sólo padecen un trastorno adictivo (Goikolea y Vieta, 2010). En muchos casos resulta necesario el tratamiento rehabilitador en régimen de comunidad terapéutica, una vez realizada la desintoxicación y tratados los episodios afectivos agudos. Por otro lado, es frecuente que el paciente bipolar dual sufra las consecuencias de la división entre los servicios de salud mental y los de adicciones en la mayor parte de los lugares. El abordaje de ambos trastornos por parte de un único equipo terapéutico es el tratamiento más eficiente y adecuado para estos pacientes tan difíciles. Idealmente, deberían coexistir unidades especializadas con expertos en ambos campos que proporcionen asistencia y tratamiento a los pacientes más graves, resistentes y difíciles, junto con dispositivos comunitarios en los que se podría atender y seguir a los pacientes menos

graves o en fases más estabilizadas de los trastornos (Goikolea y Vieta, 2010). Se han publicado ya datos positivos sobre la evolución a cinco años de pacientes afectivos, bipolares y depresivos, duales con trastornos por uso de alcohol tratados de forma intensiva con modelos de tratamientos duales integrados en régimen hospitalario, consistente en tres pasos: 1) desintoxicación y estabilización del humor; 2) programa hospitalario de cuatro semanas, y 3) seguimiento posterior con frecuencia decreciente desde semanal hasta mensual. La tasa de retención fue del 70,2% a los dos años y del 55,6% a los cinco años. A lo largo del seguimiento mejoraron tanto las variables afectivas como las de consumo. La abstinencia temprana predijo la abstinencia a largo plazo y la mayor parte de los que pasaron un consumo moderado de forma temprana pudieron mantener dicho consumo o pasar a la abstinencia a largo plazo (Farren et al., 2014). Otro modelo asistencial evaluado es el denominado Collaborative chronic care model, adaptado para trastorno bipolar, que consiste en tres componentes: la farmacoterapia basada en la evidencia a través de guías clínica simplificadas, la promoción de las habilidades de autonomía

del paciente mediante la psicoeducación grupal y la promoción del acceso y la continuidad asistenciales mediante gestión de casos por parte de enfermería. Se ha demostrado que este modelo, aplicado a lo largo de tres años a una población con trastorno bipolar y comorbilidad con TUS u otras patologías, mantiene una eficacia similar a la ya demostrada en sujetos con trastorno bipolar sin comorbilidad, en cuanto a mejoría de síntomas afectivos, de calidad de vida relacionada con la salud mental y de funcionamiento social (Kilbourne et al., 2009).

En cualquier caso, y sea cual sea el modelo organizativo en el que se trabaje, se requiere el conocimiento del manejo farmacológico y psicoterapéutico tanto del trastorno bipolar como del TUS por un lado, y de las particularidades correspondientes a los pacientes duales, por otro.

Tratamiento farmacológico

Por diversos motivos, los ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de los psicofármacos en la población bipolar dual son escasos. No obstante, y aun con diversas limitaciones metodológicas, en los últimos años se ha incrementado el número de estudios publicados en condiciones de mayor cali-

dad metodológica con doble-ciego, controlados y aleatorizados, que son fundamentalmente los que se exponen a continuación.

En la Tabla 3 se presenta el resumen de la evidencia científica de los tratamientos farmacológicos en el trastorno bipolar dual.

El valproato es uno de los pocos fármacos eutimizantes que ha demostrado mejorar la evolución del TUS, concretamente del alcoholismo, en pacientes bipolares. En un estudio, 59 sujetos bipolares en episodio afectivo (maníaco, mixto o depresivo) y con dependencia de alcohol fueron tratados con litio y aleatorizados a recibir además valproato o placebo durante 24 semanas. El grupo que recibió valproato tuvo una reducción significativa del consumo elevado de alcohol y del número de bebidas consumidas en los consumos importantes, así como una mayor duración del tiempo de abstinencia hasta la recaída y unos niveles inferiores de gamma-glutamil transpeptidasa. Las concentraciones séricas más elevadas de valproato correlacionaron con mejores resultados en el consumo de alcohol. En cambio no hubo diferencias significativas en síntomas maníacos ni depresivos. Entre las limitaciones, cabe destacar el tamaño modesto de la muestra, que los pacientes se incluían en episodio afectivo, no en eutimia, y que todos recibían tratamiento con litio (Salloum et al., 2005).

Tabla 3 Tratamientos farmacológicos que mejoran el trastorno por uso de sustancias en el trastorno bipolar dual

	Alcohol	Cannabis	Cocaína	Opiáceos	Drogas en conjunto
Fármacos para el tratamiento del trastorno bipolar					
Litio					POSITIVO (adolescentes)
Valproato	POSITIVO				
Lamotrigina			DUDOSO		
Quetiapina	NEGATIVO				
Bupropion*			POSITIVO*		
Fármacos para el tratamiento del trastorno por uso de sustancias					
Naltrexona	POSITIVO				
Disulfiram	POSITIVO**				
Acamprosato	NEGATIVO***				
Topiramato	NEGATIVO****				
Otros fármacos					
Citicolina			POSITIVO		

Sólo se incluyen estudios controlados y aleatorizados.

* Muestra pequeña (n=12) y seguimiento de sólo cuatro semanas.

** Muestra pequeña de pacientes con trastorno psicótico en los que predominaba el trastorno bipolar.

*** Muestra pequeña. Una variable secundaria fue positiva en análisis post-hoc.

**** Muestra pequeña (n=12).

Algunas características clínicas de los pacientes bipolares duales, como la mayor frecuencia de episodios mixtos o de ciclación rápida, así como algunos datos retrospectivos (Goldberg et al., 1999) han sugerido que estos pacientes pueden responder mejor a los anticonvulsivantes que al litio, aunque la evidencia sigue siendo limitada. De hecho, el litio cuenta con un ensayo positivo aunque se trata de un estudio a corto plazo con una muestra pequeña de 25 adolescentes bipolares con "TUS secundario", en el que el litio fue superior al placebo tanto en cuanto a síntomas afectivos como a consumo de sustancias (Geller et al., 1998). En cambio, existen datos previos de pequeños estudios abiertos con resultados negativos sobre la eficacia del litio en esta población (Nunes et al., 1990).

Dos estudios randomizados y controlados con placebo sobre la adición de quetiapina al tratamiento estabilizante previo en trastorno bipolar con trastorno por uso de alcohol comórbido no observaron beneficios sobre el TUS por alcohol (Brown et al., 2008; Stedman et al., 2010). A pesar de la publicación previa de estudios abiertos positivos, el tamaño muestral y la calidad metodológica de estos ensayos convierte a la quetiapina en la sustancia mejor estudiada en el trastorno bipolar con adición al alcohol, si bien con resultados negativos sobre el alcoholismo. En otro estudio aleatorizado, en pacientes bipolares con dependencia de cocaína o anfetaminas, se comparó quetiapina con risperidona, sin que se observaran diferencias significativas en las variables de consumo, aunque la ausencia de una rama placebo no permite concluir si las dos sustancias eran eficaces, o bien ninguna de las dos lo era (Nejtek et al., 2008).

En cuanto a otros fármacos empleados en trastorno bipolar, lamotrigina cuenta con un estudio doble-ciego aleatorizado y controlado con placebo, añadido al tratamiento eutimizante habitual, en sujetos con trastorno bipolar y dependencia a cocaína. Los resultados no fueron concluyentes ya que la variable principal, los urinoanálisis, fue negativa, pero al menos el grupo de lamotrigina mostró un menor gasto en cocaína, variable secundaria (Brown et al., 2012).

En cuanto a los fármacos empleados en el tratamiento del TUS, se han publicado varios estudios con naltrexona. En un pequeño trabajo con 43 sujetos con trastorno bipolar y dependencia de alcohol se observó una mejoría en las variables de consumo de alcohol, si bien no alcanzaba la significación estadística ($p < 0,10$) y los autores sugerían que un mayor tamaño muestral podría llegar a alcanzarla (Brown et al., 2009). Otro estudio, de mayor entidad, incluyó una muestra de pacientes con trastorno psicótico, de los que la gran mayoría padecían un trastorno bipolar (73%) o un trastorno esquizoafectivo (11%), y dependencia de alcohol comórbida. Aunque no se proporcionaban datos específicos para el subgrupo de

bipolares, los resultados podrían razonablemente extrapolarse teniendo en cuenta su preponderancia en la muestra. Se pudo observar que el tratamiento del TUS con naltrexona, disulfiram o la combinación de ambos mejoraba significativamente las variables de consumo en comparación con placebo, sin diferencias relevantes entre los tres grupos (Petrakis et al., 2006). A destacar que no se observó un incremento de descompensaciones maníacas o psicóticas en los grupos de disulfiram, y naltrexona tampoco tuvo ningún impacto negativo sobre variables afectivas. Finalmente, un estudio abierto, aunque aleatorizado, con 21 pacientes comprobó que la combinación de valproato con naltrexona resultaba más eficaz que la monoterapia con valproato para el tratamiento del alcoholismo comórbido en pacientes bipolares (Salloum et al., 2006).

También existe un ensayo publicado con acamprosato en población bipolar con dependencia de alcohol, aunque con una muestra reducida de sólo 30 sujetos. La variable principal del estudio no arrojó diferencias entre acamprosato y placebo, si bien se observó una puntuación inferior en la escala de Impresión Clínica Global para consumo de sustancias en un análisis post-hoc (Tolliver et al., 2012).

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico negativo con topiramato en trastorno bipolar con dependencia de alcohol. Aunque con sólo 12 pacientes, se observa que el topiramato no mejora el consumo y presenta problemas de tolerabilidad (Sylvia et al., 2016).

Curiosamente, citicolina, un fármaco del grupo de los noótrofos, que modula el metabolismo de los fosfolípidos y los niveles de neurotransmisores y parece mejorar la cognición en algunos trastornos del sistema nervioso central, es uno de los principios activos más estudiados en el campo. El grupo de Brown et al. ha publicado tres ensayos clínicos en pacientes bipolares con trastorno por uso de estimulantes, con resultados interesantes. En el más reciente, un doble-ciego controlado con placebo con una muestra considerable de 130 sujetos con trastorno bipolar tipo I deprimidos o mixtos y dependencia a cocaína, la adición de citicolina resultó en una reducción del consumo de cocaína, que era mayor al inicio del tratamiento y tendía a disminuir con el paso de las semanas. No se observaron diferencias en las variables afectivas (Brown et al., 2015). Previamente, el mismo grupo había publicado, con una muestra similar de 44 sujetos, que citicolina se asociaba a una reducción del consumo de cocaína, así como a una mejoría en memoria declarativa (Brown et al., 2007). En cambio, en otro trabajo desarrollado con sujetos con depresión tanto bipolar como unipolar y dependencia a metanfetaminas, citicolina no redujo el consumo, aunque se asoció a una mejoría de la sintomatología depresiva (Brown y Gabrielson, 2012).

Entre otros tratamientos, y casi a modo de curiosidad, cabe destacar un estudio randomizado y doble-ciego con 70 pacientes con trastornos afectivos bipolares y unipolares y TUS en el que pregnenolona, en comparación con el placebo, se asoció a una mejoría de los síntomas afectivos. Aunque una de las hipótesis principales conllevaba una mejoría de la función cognitiva, no se observaron diferencias en estas variables. Este estudio no evaluó el impacto del tratamiento sobre el consumo de sustancias (Osuji et al., 2010).

Mención aparte merece el manejo de los antidepresivos en esta población. Apenas existen ensayos clínicos al respecto. Un pequeño estudio evaluó la adición de bupropion de forma aleatorizada pero en abierto a un grupo de 12 sujetos bipolares en episodio depresivo y con dependencia a cocaína. Los 7 pacientes que recibieron bupropion mejoraron en síntomas depresivos y en las escalas de consumo. Los autores no reportaron incremento de la sintomatología maníaca, pero la breve duración del seguimiento, de sólo cuatro semanas, no permite extraer conclusiones fiables en este sentido (Sepede et al., 2014). De hecho, ya en el trastorno bipolar “no dual” existe una amplia polémica en torno al uso de antidepresivos, tanto en cuanto a su eficacia como sobre el riesgo de virajes y desestabilización, que hasta ahora la evidencia científica no ha llegado a aclarar. En los pacientes bipolares duales varios indicadores clínicos han sugerido que los antidepresivos pueden suponer un riesgo aún mayor. Son más frecuentes la ciclación rápida y los episodios mixtos, situaciones clínicas en las que los antidepresivos están contraindicados. Además, el riesgo de viraje con antidepresivos parece mayor en los bipolares duales (Goldberg y Whiteside, 2002), y algunos autores han sugerido que podrían favorecer los mecanismos de kindling, incrementando la frecuencia de ciclos. Aunque no existen evidencias científicas sólidas que permitan generalizar estos hallazgos a todos los pacientes bipolares duales, es recomendable ser especialmente cauto en el uso de antidepresivos en esta población, especialmente en aquellos con historia de virajes inducidos o de mayor frecuencia de ciclos, y relegarlos a segundas líneas de tratamiento.

Por último, sería interesante disponer de datos sobre el uso de antipsicóticos atípicos de liberación prolongada en sujetos con trastorno bipolar dual. Dadas las bajas tasas de adherencia, constituyen una opción muy razonable para el tratamiento de los pacientes con polaridad predominante maníaca y síntomas psicóticos frecuentes, pero desgraciadamente carecemos a día de hoy de estudios para avalar su uso.

Por tanto, aunque la cantidad y calidad de la evidencia científica respecto al tratamiento farmacológico en trastorno bipolar dual es limitada, podemos

afirmar que disponemos de algunos fármacos con indicios de cierta eficacia. Sin embargo, diversos datos indican que queda mucho por mejorar en la práctica clínica real. Por un lado, el uso de dichos fármacos es muy inferior al que cabría esperar. En el programa STEP-BD, en entornos clínicos especializados en trastorno bipolar, la prescripción de fármacos para el TUS, como disulfiram, metadona, naltrexona o buprenorfina, era extremadamente baja, limitada a sólo 4 pacientes de una muestra de 955, en los que 437 habían padecido un TUS a lo largo de la vida, 76 padecían un TUS por alcohol actual y 48 un TUS por otras sustancias (Simon et al., 2004). Y por otro lado, es probable que haya un exceso de prescripción de benzodiazepinas. La prescripción de benzodiazepinas entre los beneficiarios del programa Medicaid en los Estados Unidos llegó al 75% en los bipolares duales, frente al 58% en los bipolares no duales (Clark et al., 2004). Asimismo, en el STEP-BD, en los pacientes con historia de TUS la proporción de prescripciones de benzodiazepinas era similar a la del grupo sin TUS (Simon et al., 2004). Aunque se trata de datos estadounidenses, es probable que reflejen las prácticas de prescripción en los países occidentales, en contra de las recomendaciones de las guías clínicas por el riesgo de abuso que presentan los pacientes duales.

Tratamiento psicoterapéutico y psicosocial

Los pacientes duales requieren el tratamiento de ambas entidades, el trastorno bipolar y el TUS. Por un lado, la psicoeducación grupal ha demostrado ser efectiva en la prevención de recaídas en el trastorno bipolar, y por otro, el tratamiento del TUS ha utilizado tradicionalmente la psicoterapia grupal. Sobre estas bases, Roger Weiss y su grupo han diseñado específicamente una terapia grupal integrada y han evaluado un modelo consistente en 20 sesiones semanales de una hora de duración. Utiliza un modelo cognitivo-conductual de prevención de recaídas que integra el tratamiento centrándose en similitudes en los procesos de recuperación y recaída entre el trastorno bipolar y el TUS. La idea central es que los mismos tipos de pensamientos y conductas que facilitan la recuperación de uno de los trastornos también facilitan la recuperación del otro, y a la inversa. Se enfatiza la interacción entre las dos patologías, insistiendo, por ejemplo, en el impacto que el consumo de sustancias tiene sobre el curso del trastorno bipolar. En un diseño aleatorizado y controlado, esta terapia fue comparada con la terapia de grupo estándar, uno de los tratamientos más habituales de los programas de adicciones. El consumo de sustancias se redujo en los dos grupos pero el de terapia grupal integrada tuvo menos días de consumo de sustancias, prácticamente la mitad,

tanto durante el tratamiento como en el seguimiento posterior (Weiss et al., 2007).

Otra intervención que ha sido evaluada es la estrategia conductual de manejo de contingencias, una terapia conductual que utiliza el refuerzo basado en la abstinencia de drogas, que se estudió a nivel ambulatorio en pacientes con trastorno mental grave y dependencia de estimulantes. Los pacientes bipolares suponían alrededor de un tercio de la muestra, los esquizoafectivos otro tercio y los depresivos una proporción ligeramente inferior, si bien no se publicaron subanálisis por grupos diagnósticos. Menos pacientes del grupo de manejo de contingencias consiguieron finalizar los tres meses de tratamiento. Sin embargo, tuvieron una mejor evolución del TUS por estimulantes, con una probabilidad 2,4 veces mayor de tener un urinoanálisis negativo, y también de los síntomas psiquiátricos, con una probabilidad un 80% inferior de requerir hospitalización psiquiátrica durante el tratamiento (McDonnell et al., 2013).

Por otro lado, existen medidas generales aplicadas en los pacientes con adicciones que también resultan adecuadas en los bipolares duales. Por ejemplo, la existencia de consumidores en la red social del paciente bipolar dual supone un gran incremento del riesgo de recaída y mala evolución del TUS (McDonald et al., 2011), por lo que se debe trabajar por el desarrollo y mantenimiento de redes sociales libres de consumo. Además, a la hora de planificar un abordaje psicoterapéutico, se deberían tener en cuenta los factores predictivos de respuesta al tratamiento. La gravedad del TUS es uno de los más consistentes (Nomamiukor y Brown, 2009), y conllevará la necesidad de un tratamiento más intensivo. También se ha descrito que la presencia de niveles elevados de ansiedad (Nomamiukor y Brown, 2009) o de un trastorno de pánico comórbido son factores de mayor riesgo de recaída, por lo que se hace imprescindible la adecuada evaluación y tratamiento psicoterapéutico de la ansiedad acompañante.

Tratamiento farmacológico de la dependencia de nicotina en el trastorno bipolar

El trastorno bipolar conlleva una dificultad aún mayor para dejar de fumar debido a diferentes factores (Heffner et al., 2011). En primer lugar, los síntomas depresivos, aunque sean subsindrómicos, reducen la determinación y la persistencia de los pacientes. Además, los pacientes bipolares son más propensos a padecer síntomas depresivos con la abstinencia a la nicotina, de modo que tienden a volver a fumar para aliviar dichos síntomas. Por el otro polo, los cuadros de hipomanía o manía comportan un incremento de la impulsividad que difícilmente permitirá un abandono continuado del consumo de

tabaco. En segundo lugar, los pacientes bipolares que fuman también tienen más probabilidades de consumir alcohol y otras drogas, y el consumo de estas sustancias provoca una desinhibición que dificulta mucho la abstinencia tabáquica (Ostacher et al., 2006). Además, los pacientes bipolares suelen tener un nivel de adicción más grave, con más síntomas de abstinencia, como ansiedad, irritabilidad o dificultades de concentración, que facilitan la recaída. El incremento de peso asociado al abandono del tabaco en una población que ya suele sufrir problemas de sobrepeso también puede ser un motivo de recaída. Desde la óptica más social, es más probable que participen en entornos con personas con patología mental en los que suele darse una mayor permisividad al tabaquismo y poco soporte y estímulo para su abandono. Incluso desde los servicios de salud mental, durante décadas se ha descuidado esta adicción, considerándola como algo inevitable o un mal menor, de modo que no se ha estimulado suficientemente a los pacientes a abandonar el tabaco, ni se han proporcionado las herramientas terapéuticas necesarias para ello.

El enfoque terapéutico más adecuado para la adicción a la nicotina en los pacientes bipolares incluye medidas tanto farmacológicas como psicoterapéuticas. Por todo lo expuesto, el abandono del tabaco será un difícil reto para la mayoría de los pacientes con trastorno bipolar y se hace necesaria la utilización de todos los recursos disponibles.

En primer lugar, es importante escoger el momento para la cesación tabáquica. En principio, el momento más adecuado es cuando el paciente está eutímico y estable, para tener las máximas garantías de que la psicopatología no vaya a interferir en el proceso. Los intentos realizados cuando existe sintomatología afectiva tienen muchas menos probabilidades de éxito, aunque lógicamente podemos considerar excepciones; por ejemplo, pacientes en los que no se consigue una eutimia y siempre persisten síntomas subsindrómicos o pacientes que padezcan una patología respiratoria o cardiovascular que requiere el inmediato abandono del tabaco a pesar de la persistencia de síntomas afectivos.

Entre los tratamientos farmacológicos disponibles, existen actualmente tres opciones: la terapia sustitutiva con nicotina, la vareniclina y el bupropion. Desde nuestro punto de vista, no es recomendable la utilización de bupropion con esta finalidad en los pacientes bipolares por el riesgo de desestabilización del trastorno. Aunque las tasas de viraje con bupropion son bajas en comparación con otros antidepresivos, no han sido estudiadas en pacientes bipolares eutímicos con finalidad de deshabitación ni en pacientes duales con mayor propensión a virajes. Además, en caso de producirse un viraje sería necesaria la suspensión del tratamiento, dejando al paciente sin tratamiento farmacológico para la deshabitación.

La vareniclina es probablemente el tratamiento más eficaz para la deshabituación nicotínica (Heffner et al., 2011). Sin embargo, se han descrito casos de exacerbación de síntomas psiquiátricos y, entre los pacientes bipolares, de inducción de episodios maniformes, así como de aparición de clínica depresiva (Heffner et al., 2011). Recientemente se ha publicado un estudio en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar (Evins et al., 2014), pero en realidad la muestra de bipolares era muy reducida, de sólo 10 pacientes, y no permitía llevar a cabo análisis estadísticos. En cambio, otro trabajo publicado el mismo año se desarrolló exclusivamente en 60 pacientes bipolares eutímicos, y la vareniclina administrada durante tres meses resultó muy eficaz, con una OR para abstinencia de 8,1 (48,4% frente a 10,3% con placebo) al final del tratamiento. Sin embargo, a los seis meses de seguimiento, 9 de los 15 sujetos abstinentes habían recaído y las diferencias entre grupos ya no eran significativas. Por ello, los autores sugerían la prolongación del tratamiento más allá de los tres meses. No se observó un incremento de descompensaciones afectivas con vareniclina pero se ha de tener en cuenta que la muestra era de solo 31 sujetos, y sería deseable disponer de datos observacionales en muestras mayores para una estimación más adecuada del riesgo (Chengappa et al., 2014).

El tratamiento con sustitutivos de nicotina es una alternativa que tiene como fortaleza su seguridad respecto al curso del trastorno bipolar, al reducir los síntomas de abstinencia y, parcialmente, el incremento de peso asociado, aunque es posible que su eficacia sea menor que la de la vareniclina. Se ha propuesto prolongar la duración del tratamiento, hasta los seis meses, teniendo en cuenta las dificultades de los pacientes bipolares, aunque se trata de una recomendación que carece del aval de estudios (Heffner et al., 2011).

Por tanto, existen dos alternativas razonables de tratamiento: la vareniclina, probablemente más eficaz y en general segura, pero aún con ciertas reservas de que algún paciente pueda descompensarse; y los

sustitutivos de nicotina, probablemente menos eficaces pero más seguros. Se contempla la posibilidad de prolongar los tratamientos más allá de los tres meses habituales en pacientes sin trastorno mental.

El tratamiento farmacológico debe ser complementado con una intervención psicoterapéutica. La intensidad de dicha intervención, en términos de frecuencia y número de visitas, parece ser un factor importante para incrementar la probabilidad de éxito (Heffner et al., 2011). Se suele utilizar la psicoterapia de apoyo y el counselling, y también se ha demostrado la eficacia de intervenciones cognitivo-conductuales dirigidas al manejo de los síntomas afectivos para la deshabituación tabáquica en pacientes con historia de depresiones recurrentes (Heffner et al., 2011), que podrían ser aplicables en los pacientes bipolares.

Tratamiento del juego patológico en el trastorno bipolar

El enfoque psicofarmacológico del juego patológico variará en función de la patología subyacente. En el caso del trastorno bipolar, asumiríamos que los tratamientos eutimizantes también deberían favorecer la mejoría o remisión de la adicción. Por tanto, de entrada no se contempla el abordaje farmacológico “clásico” del juego patológico “no asociado al trastorno bipolar”, que emplea antidepresivos serotoninérgicos. Aunque la literatura al respecto es escasa, existe algún estudio que apoya este enfoque. En un ensayo aleatorizado, doble-cego controlado con placebo en sujetos con trastornos del espectro bipolar, el litio de liberación prolongada supuso una mejoría significativa en la conducta de juego patológico, además de la mejoría esperable en la esfera afectiva (Hollander et al., 2005). Así pues, el abordaje psicofarmacológico debería basarse en fármacos eutimizantes y una reciente revisión sistemática concluyó que el único fármaco con evidencia suficiente para esta comorbilidad era el litio (Di Nicola et al., 2014).

7. Bibliografía

1. Álamo C, López-Muñoz F, Cuenca E. Fundamentos neurobiológicos del trastorno dual: hipótesis etiopatogénicas. En: Salvanés A, Álamo C, eds. Avances en patología dual. Aspectos diagnósticos, clínicos, terapéuticos y asistenciales. Madrid: Universidad de Alcalá, Servicio de Publicaciones; 1999. p. 143-62.

2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

3. Baethge C, Hennen J, Khalsa H-MK, Salvatore P, Tohen M, Baldessarini RJ. *Sequencing of substance use and affective morbidity in 166 first-episode bipolar I disorder patients.* Bipolar Disord. 2008;10(6):738-41.

4. Balanzá-Martínez V, Crespo-Facorro B, González-Pinto A, Vieta E. *Bipolar disorder comorbid with alcohol use disorder: focus on neurocognitive correlates.* Front Physiol. 2015;6 Apr 7:108.

5. **Brown ES, Gorman AR, Hynan LS.** A randomized, placebo-controlled trial of citicoline add-on therapy in outpatients with bipolar disorder and cocaine dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(5):498-502. **Brown ES, Garza M, Carmody TJ.** A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(5):701-5.
6. **Brown ES, Carmody TJ, Schmitz JM, Caetano R, Adinoff B, Swann AC, et al.** A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(11):1863-9.
7. **Brown ES, Gabrielson B.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citicoline for bipolar and unipolar depression and methamphetamine dependence. *J Affect Disord*. 2012 20;143(1-3):257-60.
8. **Brown ES, Sunderajan P, Hu LT, Sowell SM, Carmody TJ.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of lamotrigine therapy in bipolar disorder, depressed or mixed phase and cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(11):2347-54.
9. **Brown ES, Todd JP, Hu LT, Schmitz JM, Carmody TJ, Nakamura A, et al.** A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Citicoline for Cocaine Dependence in Bipolar I Disorder. *Am J Psychiatry*. 2015;172(10):1014-21.
10. **Carrà G, Bartoli F, Crocamo C, Brady KT, Clerici M.** Attempted suicide in people with co-occurring bipolar and substance use disorders: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014;167:125-35.
11. **Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ.** Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001;3(4):181-8.
12. **Chengappa KN, Perkins KA, Brar JS, Schlicht PJ, Turkin SR, He-trick ML, et al.** Varenicline for smoking cessation in bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(7):765-72.
13. **Chiasson JP, Rizkallah É, Stavro K, Dussault M, Pampoulova T, et al.** Is the Mood Disorder Questionnaire an appropriate screening tool in detecting bipolar spectrum disorder among substance use populations? *Am J Drug Alcohol Abuse* 2011;37(2):79-81.
14. **Clark RE, Xie H, Brunette MF.** Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(2):151-5.
15. **Di Florio A, Craddock N, van den Bree M.** Alcohol misuse in bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis of comorbidity rates. *Eur Psychiatry*. 2014; 29(3):117-24.
16. **Di Nicola M, Tedeschi D, Mazza M, Martinotti G, Harnic D, Catalano V, et al.** Behavioural addictions in bipolar disorder patients: role of impulsivity and personality dimensions. *J Affect Disord*. 2010;125(1-3):82-8.
17. **Díaz FJ, James D, Botts S, Maw L, Susce MT, de Leon J.** Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. *Bipolar Disord*. 2009;11(2):154-65.
18. **Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, et al.** Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(2):145-54.
19. **Farren CK, Murphy P, McElroy S.** A 5-year follow-up of depressed and bipolar patients with alcohol use disorder in an Irish population. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(4):1049-58.
20. **Fazel S, Lichtenstein P, Grann M, Goodwin GM, Långström N.** Bipolar disorder and violent crime: new evidence from population-based longitudinal studies and systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(9):931-8.
21. **Feinman JA, Dunner DL.** The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *J Affect Disord*. 1996;37(1):43-9.
22. **Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, et al.** Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160(5):883-9.
23. **Gao K, Chan PK, Verduin ML, Kemp DE, Tolliver BK, Ganocy SJ, et al.** Independent predictors for lifetime and recent substance use disorders in patients with rapid-cycling bipolar disorder: focus on anxiety disorders. *Am J Addict*. 2010;19(5):440-9.
24. **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 dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37(2):171-8.
25. **Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al.** Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1205-15.
26. **Goikolea JM, Vieta E.** Bipolar Disorder comorbid with Addictions. En: *Young AH, Ferrier N, Michalak EE, eds. Practical Management of Bipolar Disorder*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010. p. 129-38.
27. **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(11):733-40.
28. **Goldberg JF, Whiteside JE.** The association between substance abuse and antidepressant-induced mania in bipolar disorder: a preliminary study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(9):791-5.
29. **Goldberg JF, Garno JL, Callahan AM, Kearns DL, Kerner B, Ackerman SH.** Overdiagnosis of bipolar disorder among substance use disorder inpatients with mood instability. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(11):1751-7.
30. **González-Pinto A, Gutiérrez M, Ezcurra J, Aizpuru F, Mosquera F, López P, et al.** Tobacco smoking and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(5): 225-8.
31. **González-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, López P, Ramírez F, Vieta E, et al.** Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord*. 2006;8(5 Pt 2):618-24.
32. **González-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, Alonso M, Vieta E, et al.** Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: The Vitoria long-term follow-up study. *J Affect Disord*. 2010;124(3):250-5.
33. **González-Pinto A, Reed C, Novick D, Bertsch J, Haro JM.** Assessment of medication adherence in a cohort of patients with bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2010;43(7):263-70.
34. **Haro G, Calabrese JR, Larsson C, Shirley ER, Martín E, Leal C, et al.** The relationship of personality traits to substance abuse in patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2007;22(5):305-8.
35. **Hasin D, Samet S, Nunes E, Meydan J, Matseoane K, Waxman R.** Diagnosis of comorbid psychiatric disorders in substance users assessed with the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):689-96.
36. **Heffner JL, Strawn JR, DelBello MP, Strakowski SM, Anthene-lli RM.** The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord*. 2011;13(5-6):439-53.

37. Hollander E, Pallanti S, Allen A, Sood E, Baldini Rossi N. Does sustained-release lithium reduce impulsive gambling and affective instability versus placebo in pathological gamblers with bipolar spectrum disorders? *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):137-45.
38. Jaffee WB, Griffin ML, Gallop R, Meade CS, Graff F, et al. Depression precipitated by alcohol use in patients with co-occurring bipolar and substance use disorders. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(2):171-6.
39. Johnson C, Drgon T, McMahon FJ, Uhl GR. Convergent genome wide association results for bipolar disorder and substance dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150B(2):182-90.
40. Jones L, Metcalf A, Gordon-Smith K, Forty L, Perry A, Lloyd J, et al. Gambling problems in bipolar disorder in the UK: prevalence and distribution. *Br J Psychiatry*. 2015;207(4):328-33.
41. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ, et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA*. 1986;255(22):3138-42.
42. Kennedy SH, Welsh BR, Fulton K, Soczynska JK, McIntyre RS, O'Donovan C, et al. Frequency and correlates of gambling problems in outpatients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Can J Psychiatry*. 2010;55(9):568-76.
43. 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;54(4):313-21.
44. Khantzian E. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine. *Am J Psychiatry*. 1985;142(11):1259-64.
45. Kilbourne AM, Biswas K, Pirraglia PA, Sajatovic M, Williford WO, Bauer MS. Is the collaborative chronic care model effective for patients with bipolar disorder and co-occurring conditions? *J Affect Disord*. 2009;112(1-3):256-61.
46. Kim SW, Grant JE, Eckert ED, Faris PL, Hartman BK. Pathological gambling and mood disorders: clinical associations and treatment implications. *J Affect Disord*. 2006;92(1):109-16.
47. Lagerberg TV, Andreassen OA, Ringen PA, Berg AO, Larsson S, Agartz I, et al. Excessive substance use in bipolar disorder is associated with impaired functioning rather than clinical characteristics, a descriptive study. *BMC Psychiatry*. 2010;10:9.
48. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA*. 2000;284(20):2606-10.
49. Leventhal AM, Zimmerman M. The relative roles of bipolar disorder and psychomotor agitation in substance dependence. *Psychol Addict Behav*. 2010;24(2):360-5.
50. Lev-Ran S, Le Foll B, McKenzie K, George TP, Rehm J. Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Res*. 2013;209(3):459-65.
51. Lorberg B, Wilens TE, Martelon M, Wong P, Parcell T. Reasons for substance use among adolescents with bipolar disorder. *Am J Addict*. 2010;19(6):474-80.
52. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(3):420-6.
53. McClave AK, McKnight-Eilly LR, Davis SP, Dube SR. Smoking characteristics of adults with selected lifetime mental illnesses: results from the 2007 National Health Interview Survey. *Am J Public Health*. 2010;100(12): 2464-72.
54. McDonald LJ, Griffin ML, Kolodziej ME, Fitzmaurice GM, Weiss RD. The impact of drug use in social networks of patients with substance use and bipolar disorders. *Am J Addict*. 2011;20(2):100-5.
55. McDonnell MG, Srebnik D, Angelo F, McPherson S, Lowe JM, Sugar A, et al. Randomized controlled trial of contingency management for stimulant use in community mental health patients with serious mental illness. *Am J Psychiatry*. 2013;170(1):94-101.
56. McIntyre RS, McElroy SL, Konarski JZ, Soczynska JK, Wilkins K, Kennedy SH. Problem gambling in bipolar disorder: results from the Canadian Community Health Survey. *J Affect Disord*. 2007;102(1-3):27-34.
57. Meade CS, Graff FS, Griffin ML, Weiss RD. HIV risk behavior among patients with co-occurring bipolar and substance use disorders: associations with mania and drug abuse. *Drug Alcohol Depend*. 2008;92(1-3):296-300.
58. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543-52.
59. Merikangas KR, Herrell R, Swendsen J, Rösler W, Ajdacic-Gross V, Angst J. Specificity of bipolar spectrum conditions in the comorbidity of mood and substance use disorders: results from the Zurich cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(1):47-52.
60. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
61. Mestre-Pintó JI, Domingo-Salvany A, Martín-Santos R, Torrens M; PsyCoBarcelona Group. Dual diagnosis screening interview to identify psychiatric comorbidity in substance users: development and validation of a brief instrument. *Eur Addict Res*. 2014;20(1):41-8.
62. Nejtek VA, Avila M, Chen LA, Zielinski T, Djokovic M, Podawiltz A, et al. Do atypical antipsychotics effectively treat co-occurring bipolar disorder and stimulant dependence? A randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(8):1257-66.
63. Nolen WA, Luckenbaugh DA, Altshuler LL, Suppes T, McElroy SL, Frye MA, et al. Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorder: results from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Am J Psychiatry*. 2004;161(8):1447-54.
64. Nomamiukor N, Brown ES. Attrition factors in clinical trials of comorbid bipolar and substance-related disorders. *J Affect Disord*. 2009;112(1-3):284-8.
65. Nunes EV, McGrath PJ, Wagner S, Quitkin FM. Lithium treatment for cocaine abusers with bipolar spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 1990;147(5):655-7.
66. Ostacher MJ, Nierenberg AA, Perlis RH, Eidelman P, Borrelli DJ, Tran TB, et al. The relationship between smoking and suicidal behavior, comorbidity, and course of illness in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(12):1907-11.
67. Ostacher MJ, Perlis RH, Nierenberg AA, Calabrese J, Stange JP, Salloum I, et al.; STEP-BD Investigators. Impact of substance use disorders on recovery from episodes of depression in bipolar disorder patients: prospective data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):289-97.
68. Osuji IJ, Vera-Bolaños E, Carmody TJ, Brown ES. Pregnenolone for cognition and mood in dual diagnosis patients. *Psychiatry Res*. 2010;178(2):309-12.
69. Pacchiarotti I, Di Marzo S, Colom F, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Bipolar disorder preceded by substance abuse: a different phenotype with not so poor outcome? *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(3):209-16.

- 70. Petrakis IL, Nich C, Ralevski E.** *Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: a review of pharmacotherapeutic strategies and a report on the effectiveness of naltrexone and disulfiram.* Schizophr Bull. 2006;32(4):644-54.
- 71. Post RM, Kalivas P.** *Bipolar disorder and substance misuse: pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation.* Br J Psychiatry. 2013;202(3):172-6.
- 72. 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(19):2511-8.
- 73. 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(6):418-21.
- 74. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase M.** *Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study.* Arch Gen Psychiatry. 2005;62(1):37-45.
- 75. Salloum IM, Douaihy A, Cornelius JR, Daley DC, Kelly TM, Kirisci L.** *Open label randomized pilot study of combined naltrexone and valproate in bipolar alcoholics.* Alcohol Clin Exp Res. 2006;30:140A.
- 76. Sepede G, Di Iorio G, Lupi M, Sarchione F, Acciavatti T, Fiori F, et al.** *Bupropion as an add-on therapy in depressed bipolar disorder type I patients with comorbid cocaine dependence.* Clin Neuropharmacol. 2014;37(1):17-21.
- 77. Simon NM, Otto MW, Weiss RD, Bauer MS, Miyahara S, Wisniewski SR, et al; STEP-BD Investigators.** *Pharmacotherapy for bipolar disorder and comorbid conditions: baseline data from STEP-BD.* J Clin Psychopharmacol. 2004;24(5):512-20.
- 78. Sonne SC, Brady KT.** *Substance abuse and bipolar comorbidity.* Psychiatr Clin North Am. 1999; 22(3):609-27, ix.
- 79. Stedman M, Pettinati HM, Brown ES, Kotz M, Calabrese JR, Raines S.** *A double-blind, placebo-controlled study with quetiapine as adjunct therapy with lithium or divalproex in bipolar I patients with coexisting alcohol dependence.* Alcohol Clin Exp Res. 2010;34(10):1822-31.
- 80. Stewart C, El-Mallakh RS.** *Is bipolar disorder overdiagnosed among patients with substance abuse?* Bipolar Disord. 2007;9(6):646-8.
- 81. Strakowski SM, Sax KW, McElroy SL, Keck PE Jr, Hawkins JM, West SA.** *Course of psychiatric and substance abuse syndromes co-occurring with bipolar disorder after a first psychiatric hospitalisation.* J Clin Psychiatry. 1998;59(9):465-71.
- 82. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Arndt S.** *The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder.* Biol Psychiatry. 2000;48(6):477-85.
- 83. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anhenelli RM, 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(8):851-8.
- 84. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anthenelli RM, Keck PE Jr, et al.** *Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania.* Arch Gen Psychiatry. 2007;64(1):57-64.
- 85. Sylvia LG, Gold AK, Stange JP, Peckham AD, Deckersbach T, Calabrese JR, et al.** *A randomized, placebo-controlled proof-of-concept trial of adjunctive topiramate for alcohol use disorders in bipolar disorder.* Am J Addict. 2016;25(2):94-8.
- 86. Tolliver BK, Desantis SM, Brown DG, Prisciandaro JJ, Brady KT.** *A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of acam-*
- prosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: a preliminary report.* Bipolar Disord. 2012;14(1):54-63.
- 87. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Minnai GP, Salis P, Scamonnati L, et al.** *Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders.* J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 2:63-9.
- 88. Torres I, Gómez N, Colom F, Jiménez E, Bosch R, Bonnín CM, et al.** *Bipolar disorder with comorbid attention-deficit and hyperactivity disorder. Main clinical features and clues for an accurate diagnosis.* Acta Psychiatr Scand. 2015;132(5):389-99.
- 89. Torrens M, Serrano D, Astals M, Pérez-Domínguez G, Martín-Santos R.** *Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV.* Am J Psychiatry. 2004;161(7):1231-7.
- 90. Vázquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L.** *Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview.* Depress Anxiety. 2014;31(3):196-206.
- 91. Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Reinares M, Gastó C.** *Bipolar II disorder and comorbidity.* Compr Psychiatry. 2000;41(5):339-43.
- 92. Vieta E, Colom F, Corbella B, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, et al.** *Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients.* Bipolar Disord. 2001;3(5):253-8.
- 93. Vieta E, Sánchez-Moreno J, Bulbena A, Chamorro L, Ramos JL, Artal J, et al.; EDHIPO (Hypomania Detection Study) Group.** *Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: the 32 item hypomania symptom check list (HCL-32).* J Affect Disord. 2007;101(1-3):43-55.
- 94. Weiss RD, Griffin ML, Kolodziej ME, Greenfield SF, Najavits LM, Daley DC, et al.** *A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counselling for patients with bipolar disorder and substance dependence.* Am J Psychiatry. 2007;164(1):100-7.
- 95. Wilens TE, Biederman J, Adamson JJ, Henin A, Sgambati S, Gignac M, et al.** *Further evidence of an association between adolescent bipolar disorder with smoking and substance use disorders: a controlled study.* Drug Alcohol Depend. 2008;95(3):188-98.
- 96. 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(3):365-72.
- 97. Zimmerman M, Chelminski I, Young D.** *Prevalence and Diagnostic Correlates of DSM-IV Pathological Gambling in Psychiatric Outpatients.* J Gambli Stud 2006;22:255-62.



Caso clínico

Varón de 34 años diagnosticado de trastorno bipolar y trastorno por uso de alcohol que solicita reiniciar seguimiento por descompensación de su patología.

Sin **antecedentes psiquiátricos familiares** relevantes.

En cuanto a la **psicobiografía**, es el menor de dos hermanos. Casado y con una hija de dos años, intervenida recientemente por cardiopatía. Estudios secundarios. Ha trabajado como comercial en diversas empresas con buen rendimiento en las épocas de remisión de sus trastornos. Entre sus actividades de ocio, destaca el rock y ha tocado la guitarra en varios grupos.

Antecedentes médico-quirúrgicos personales

Rinitis alérgica y asma extrínseca en tratamiento.

Historia toxicológica

Trastorno por uso de nicotina, consumo de > 20 cigarrillos/día desde la adolescencia.

Trastorno por uso de alcohol: inicio del consumo en la adolescencia, síndrome abstinencial matutino, bebedor en ayunas, pérdida de control y tolerancia, black-outs, celotipia y síntomas afectivos asociados.

Trastorno por uso de cocaína: consumo con frecuencia quincenal o mensual desde los 20 años, con algún período en el que el consumo había pasado a dos o tres veces por semana, combinando anfetaminas. Abstinente desde hace 8 años.

Trastorno por uso de cannabis: consumo diario (2-3 unidades/día) desde los 18 hasta los 25 años, en remisión sostenida desde entonces.

Historia psiquiátrica.

A los 22 años consultó por primera vez por sintomatología ansiosa, en realidad sintomatología abstinencial en el contexto de abuso de alcohol importante, y se llevó a cabo desintoxicación ambulatoria. Realizó seguimiento ambulatorio en la Unidad de Adicciones, recibiendo tratamiento con acamprosato primero y fluoxetina después al presentar clínica depresiva y ansiosa. Continuaba seguimiento aunque con recaídas frecuentes. Seis meses después presentó un episodio maniaco grave con síntomas psicóticos, con hipertimia, irritabilidad, llegando a grave desorganización conductual. Requirió hospitalización, recibiendo tratamiento con litio y haloperidol. Tras

el alta mantuvo evolución favorable, abandonando el seguimiento y de forma progresiva el tratamiento.

Desde entonces ha presentado dos episodios maníacos más, a los 26 y a los 32 años. El primero de ellos se produjo tras un período de consumo elevado de cocaína y anfetaminas, además de alcohol. El segundo se inició a la vez que recaía en el consumo de alcohol. Ambos episodios progresaron en intensidad a lo largo de meses hasta presentar sintomatología psicótica y requerir nuevamente ingreso hospitalario de varias semanas de duración. En ambos casos fue tratado con la combinación de valproato sódico y olanzapina, al tiempo que se realizaba desintoxicación de alcohol con clonacepam. Tras el alta hospitalaria, realizó seguimiento paralelo en ambas Unidades del mismo centro. Se consiguió la remisión afectiva y el paciente recuperó su funcionamiento previo tanto a nivel laboral como sociofamiliar. El seguimiento en la Unidad de Adicciones conllevó también urinoanálisis de control y terapia grupal durante nueve meses. Desde el episodio de los 26 años se ha mantenido en remisión sostenida del consumo de cocaína y anfetaminas. Sin embargo, recayó en el consumo de alcohol coincidiendo con el episodio maniaco de los 32 años. Refiere que la descompensación afectiva se produjo al mismo tiempo que la recaída en el consumo. En pocas semanas volvió al patrón de consumo previo, diario, de dosis muy elevadas, con síndrome abstinencial matutino y consumo en ayunas. En los dos episodios maníacos, el paciente había abandonado el seguimiento psiquiátrico y el tratamiento farmacológico, tras un período prolongado de estabilidad, abstinencia y recuperación funcional.

Enfermedad actual

Presenta desde hace un mes recaída en el consumo de alcohol con incremento progresivo de las dosis consumidas, descontrol del consumo y sintomatología abstinencial los últimos días. Presenta irritabilidad y ansiedad fluctuantes, sin otros síntomas afectivos francos. Refiere abandono del tratamiento farmacológico de mantenimiento (valproato sódico 1,5 g/día y olanzapina 7,5 mg/día) hace unos tres meses en relación a exigencia de mayor rendimiento en un nuevo trabajo.

La **orientación diagnóstica actual** es de:

- trastorno Bipolar tipo I, episodio más reciente maniaco en remisión (F31.74/296.46)
- trastorno por uso de alcohol, grave (F10.20/303.90)

Formulación diagnóstica y abordaje terapéutico

Por lo expuesto, se trata de un paciente con un trastorno bipolar con un TUS comórbido. El diagnóstico es de trastorno bipolar tipo I, en base al antecedente de tres episodios maníacos con síntomas psicóticos, en los que requirió hospitalización. Aunque en los tres episodios existía un consumo de sustancias, se descartaría el trastorno inducido por la persistencia de los síntomas maníacos durante varias semanas después del último consumo, tal como consta por la duración de la hospitalización. Además, en los dos primeros episodios había un consumo de estimulantes cuyo efecto es congruente con los síntomas maníacos, pero en el tercer episodio el consumo es exclusivamente de alcohol y el paciente insiste en la coincidencia temporal de las dos recaídas, es decir, el consumo de alcohol no antecede el episodio maníaco. Por otro lado, a lo largo del tiempo y con el seguimiento y el tratamiento realizados, el paciente ha conseguido una remisión sostenida del consumo de cannabis, cocaína y anfetaminas, pero no del trastorno por uso de alcohol, que es grave, y en poco tiempo vuelve a presentar sintomatología abstinencial.

A pesar de la gravedad transversal de los episodios maníacos y de la adicción, especialmente del alcoholismo, destaca la evolución favorable del paciente tras los episodios, con remisión de los trastornos y buena adaptación funcional.

En el momento actual, presenta una recaída en el TUS por alcohol, pero aún no presenta criterios de episodio afectivo. Se decide ingreso hospitalario

para desintoxicación en condiciones de máxima seguridad y eficacia para el paciente, así como para prevenir la emergencia de un nuevo episodio maníaco: es necesario reiniciar el tratamiento eutimizante cuanto antes.

En el ingreso se realiza un abordaje farmacológico similar al de ingresos previos con desintoxicación alcohólica con clonazepam, además de vitaminoterapia y terapia grupal intensiva. Se reinstaura tratamiento eutimizante con valproato 1,5 g/día, escogido por la adecuación al perfil de bipolar y alcohol, y olanzapina 10 mg/día.

Tras una evolución favorable se plantea seguimiento al alta coordinado entre las dos Unidades, de Trastorno Bipolar y de Adicciones, incluyendo al paciente en grupos psicoeducativos de cara a mejorar el insight y prevenir nuevos abandonos del tratamiento en el futuro.

