

AVANZANDO EN LA CONTROVERSIA DEL TRASTORNO BIPOLAR CON O SIN ADICCIÓN: ¿EXISTEN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS?

ADVANCING IN CONTROVERSY BIPOLAR PATIENTS WITH/WITHOUT ADDICTION: DO SIGNIFICANT DIFFERENCES EXIST?

Diego Barral

Psiquiatra en Hospital Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. USM del Puerto

Teresa Rosique

Psicóloga Clínica. Hospital Doctor Rodríguez Lafora. Madrid. España

Victoria Sánchez

Psicóloga Clínica. Grupo Laberinto. Madrid. España

Fátima Barral

Enfermera. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. España

Nuria Cruz

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

Juan D. Molina

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

RESUMEN

Determinar si existen diferencias significativas en las variables clínicas y el uso de recursos hospitalarios entre los pacientes con trastorno bipolar comórbido o no en adicciones.

ABSTRACT

To determine whether there are significant differences in clinical variables and hospitalization use between bipolar patients with and without substance abuse.

PALABRAS CLAVE

Trastorno bipolar. Comorbilidad. Trastorno por Uso de Sustancias. Alcoholismo. Adicción.

KEYWORDS

Bipolar disorder. Comorbidity. Substance Use Disorder. Alcoholism. Addiction.

INTRODUCCIÓN

La persistencia de síntomas en pacientes con un trastorno psicótico es todavía una incógnita en el momento actual, sólo 1 de cada 3 pacientes con trastorno psicóticos obtienen una mejoría sintomatológica adecuada con los tratamientos prescritos. Según la American Psychiatric Association (1995) no tenemos una buena respuesta en 2 de cada 3 pacientes cuyos síntomas se cronifican en el mejor de los casos o evolucionan hacia un deterioro cognitivo que limita la autonomía y la calidad de vida del paciente y su entorno.

Son numerosos los factores a los cuales se ha atribuido la persistencia sintomática en la psicosis: los fármacos, el incumplimiento terapéutico, hasta qué punto es la propia enfermedad la responsable de la cronicidad de los síntomas o la presencia de trastornos comórbidos, etc., son preguntas que todavía no han alcanzado respuesta, en qué medida contribuyen a la persistencia de los síntomas.

La comorbilidad es un factor relevante en el análisis de la persistencia de síntomas psiquiátricos en pacientes con trastorno psicótico. Puede ser definida como la concurrencia de 2 o más trastornos mentales y/o médicos.

Dentro de los pacientes con trastorno psicótico, destaca un grupo con alta tasa de comorbilidad: pacientes con manía psicótica, también denominados pacientes con trastorno bipolar. Existen extensos estudios epidemiológicos que han demostrado una clara asociación entre los trastornos psicóticos y la comorbilidad psiquiátrica, dicha comorbilidad es particularmente relevante cuando coexisten psicosis y trastorno por uso de sustancias, entre otros motivos por presentar una mayor prevalencia (Kessler et al, 1997: 313-21; Regier et al, 1990:2511-8; Alonso et al, 2004:28-37).

En la literatura médica aparece una controversia acerca de si existen o no diferencias relevantes entre los pacientes con trastorno afectivo bipolar con o sin adicciones. Por un lado encontramos hallazgos tales como los que defienden que los pacientes con trastorno bipolar dual tienen un debut del trastorno bipolar más temprano, presentan un mayor número de hospitalizaciones por trastornos afectivos (Pickering, 2006: 340-9) y un mayor riesgo de suicidio (Black et al, 1987: 878-880), generan un aumento de los costes en servicios psiquiátricos (Aagaard y Vestergaard, 1990: 259-266), experimentan episodios maníacos y depresivos más graves, así como un aumento de la impulsividad y violencia (Salloum et al, 2002:418-421). Por su parte, Rabinowitz (1998) defiende una ausencia de diferencias relevantes en la psicopatología y el curso del trastorno bipolar.

La existencia de contradicciones en la literatura médica acerca del peso relativo de dicha comorbilidad dentro del trastorno bipolar nos lleva a plantearnos la relevancia de dichas diferencias en la práctica clínica habitual en nuestro medio, lo cual tiene gran relevancia ya que las poblaciones de bipolares con comorbilidad en adicciones son excluidas de los ensayos clínicos. En concreto, en este artículo nos centramos en determinar si existen diferencias en aspectos clínicos y de utilización de recursos hospitalarios en una muestra de la Comunidad de Madrid.

MATERIALES Y MÉTODOS

Objetivos del estudio

Determinar si existen diferencias en las principales variables clínicas y en la utilización de recursos hospitalarios entre aquellos pacientes con trastorno bipolar comórbido o no en adicciones.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio naturalístico en el que usamos: variables procedentes de los documentos administrativos recogidos por el servicio de admisiones de un hospital de las áreas 4 y 5 de Madrid; y variables clínicas recolectadas por el equipo de psiquiatras y psicólogos clínicos de dicho hospital.

Muestra

La selección de pacientes, la realizamos partiendo de una base inicial proporcionada por el Departamento de Gestión Hospitalaria que incluía un total de 380 pacientes ingresados en nuestra Unidad de Hospitalización Breve durante el período comprendido entre el año 2000 y el año 2010, siendo el criterio de inclusión el presentar un código diagnóstico CIE-9 al alta 296 (episodio maníaco o mixto).

Criterios de exclusión

El único criterio de exclusión fue la ausencia de episodios maníacos en dicho período (códigos CIE-9 296.3).

Clasificamos a los pacientes como pacientes con adicción cuando, en el momento del ingreso, cumplían criterios CIE-9 de trastorno de abuso y/o dependencia para al menos una de las siguientes sustancias: alcohol, cannabis, cocaína, anfetaminas, éxtasis, alucinógenos y opiáceos.

Elección del último episodio maníaco

Escogimos el último episodio maníaco porque el trastorno bipolar es una entidad que en sus inicios se puede confundir durante los primeros años de enfermedad con muchos otros diagnósticos tales como: la depresión monopolar, el trastorno de personalidad y la esquizofrenia.

Variables seleccionadas

Las principales variables clínicas recogidas fueron:

1. Tiempo de evolución clínica de su trastorno bipolar, medido en años desde el debut hasta el momento de su último ingreso por episodio maníaco. Seleccionamos esta variable para poder realizar un mejor encuadre de las comparaciones realizadas entre ambos grupos muestrales.

2. Tipo de Trastorno por Uso de Sustancias (TUS) presente en la población adicta, y Tipo de TUS por género. Seleccionamos esta variable para poder disponer de más datos acerca del perfil de adictos en la población de nuestra área sanitaria.

3. La escala Clínica Global Impresión (CGI) en el momento del ingreso y en el momento del alta: se trata de una escala descriptiva que evalúa respectivamente la gravedad clínica y la mejoría de los síntomas debido a las intervenciones terapéuticas. Dicha escala fue administrada por un único psiquiatra.

4. Intentos autolíticos asociados al último episodio maníaco (sí/no). Presencia de intentos autolíticos previos (sí/no) y número total de intentos autolíticos. Consideramos que la presencia de dichas variables se asocia a una mayor severidad clínica.

5. Variables dicotómicas (sí/no): “presencia de episodios de agitación/violencia durante el ingreso hospitalario”, “empleo de Contención Mecánica Total (CMT); y la variable cuantitativa número total de días con CMT. Dichas variables fueron seleccionadas como indicador de gravedad clínica.

Por último, anotamos las siguientes variables respecto a los recursos de hospitalización: tiempo de estancia hospitalaria durante el último episodio maníaco (expresado en días), así como el número de estancias hospitalarias por motivo psiquiátrico en los 10 años (esta variable fue calculada excluyendo a aquellos pacientes con trastorno bipolar que aunque no pertenecían a nuestra área sanitaria, fueron atendidos en nuestro centro en alguno de sus ingresos comprendidos entre 2000 y 2010).

Análisis de los datos: método estadístico

Analizamos las frecuencias de las variables cualitativas y cuantitativas. Las variables cualitativas fueron expresadas como proporciones y las cuantitativas utilizando la media \pm la desviación estándar.

El estudio de las relaciones entre variables se realizó empleando el estadístico Chi cuadrado (comparaciones de 2 variables cualitativas de 2 categorías). El estudio de las relaciones entre 1 variable cualitativa y 1 cuantitativa se realizó por medio del test ANOVA a través de la comparación de medias.

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

Ética

El protocolo del estudio fue autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital de referencia de área.

La identificación de los datos de los pacientes incluidos fue confidencial durante todo el tiempo, de forma que les asignamos un código que fue empleado a lo largo de todo el estudio, diferente al código personal. Este procedimiento está sujeto a la Ley 15/1999 de protección de datos personales del 13 de Diciembre.

Los procedimientos del estudio respetan la Declaración Ética Internacional de Helsinki (Edinburgh, 2000), y las recomendaciones de la OMS y del Código Ético.

RESULTADOS

Tras la aplicación de los criterios de inclusión, obtuvimos una muestra final de 225 pacientes con trastorno bipolar de los que el 24 % cumplían criterios de abuso y/o dependencia de alcohol u otras drogas.

Las principales características sociodemográficas se recogen en la tabla 1.

Tabla 1	Grupo con adicción	Grupo sin adicción	Total
	Proporción (%) o media \pm desviación media		
Hombres	30 (56)	67 (39)	97
Mujeres	24 (44)	104 (61)	128
Edad (años)	39 \pm 12	48 \pm 15	225

Tabla 1 Principales características socio-demográficas de nuestra muestra.

CLÍNICA

El tiempo de evolución de enfermedad bipolar fue menor en el grupo dual (11.97 ± 8.66 años de evolución del trastorno bipolar versus 15.57 ± 12.65 años, $p = 0.073$).

Respecto al tipo de diagnóstico comórbido en adicciones, las figura 1 muestra los principales resultados distribuidos por género.

Las tablas 2 y 3 muestran la sintomatología clínica recogida a través de la escala CGI en los pacientes en el momento del ingreso y del alta en función de la presencia o no de un diagnóstico comórbido en adicciones.

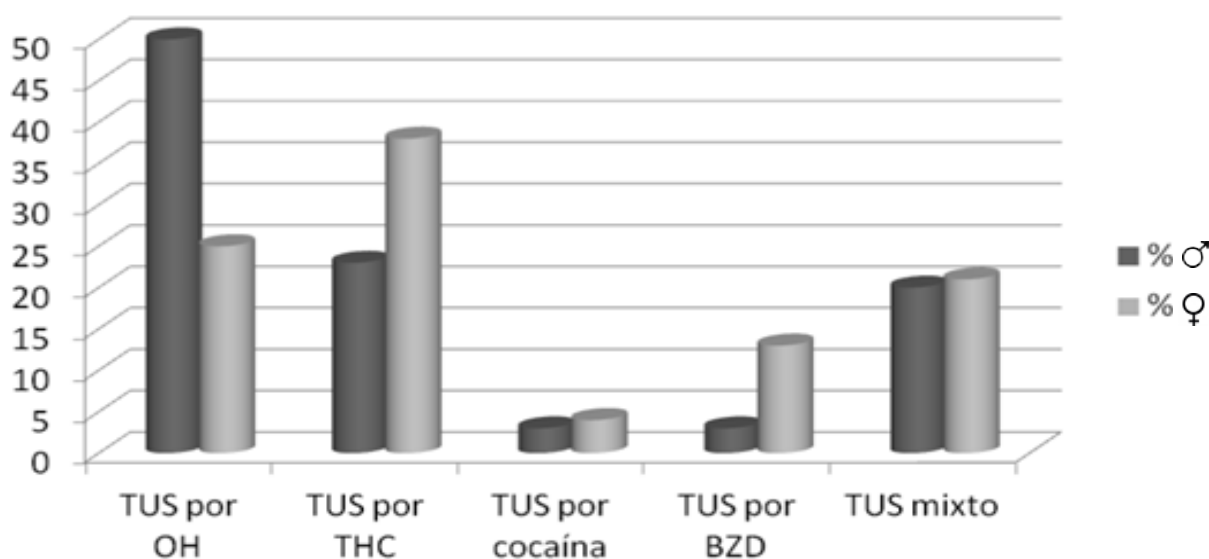


Figura 1 Tipo de adicción por género en nuestra muestra de bipolares duales. OH = alcohol; THB = cannabis; BZD = benzodiazepinas; TUS mixto = presencia de > de 1 TUS.

Variables clínicas	Adicción (último episodio maníaco)		Total	P
	Si	No		
	Porcentaje	(%)		
CGI al ingreso (0-7 puntos)				
4 puntos (leve-moderada)	17 (32)	88 (52)	105	
> 4 puntos (marcada-severa)	37 (68)	83 (48)	120	
Total	54	171	225	0.012

Tabla 2 Puntuación de la escala Clinical Global Impression en el momento del ingreso en pacientes con trastorno bipolar con o sin dualidad.

Variables clínicas	Adicción (último episodio maníaco)		Total	P
	Si	No		
	Porcentaje	(%)		
CGI al alta (0-7 puntos)				
≤ 2 puntos (marcada o moderada mejoría)	52 (96)	161 (94)	213	
> 2 puntos (leve mejoría o sin cambios)	2 (4)	10 (6)	12	
Total	54	171	225	0.418

Tabla 3 Puntuación de la escala Clinical Global Impression en el momento del alta hospitalaria en función de la presencia o ausencia de dualidad.

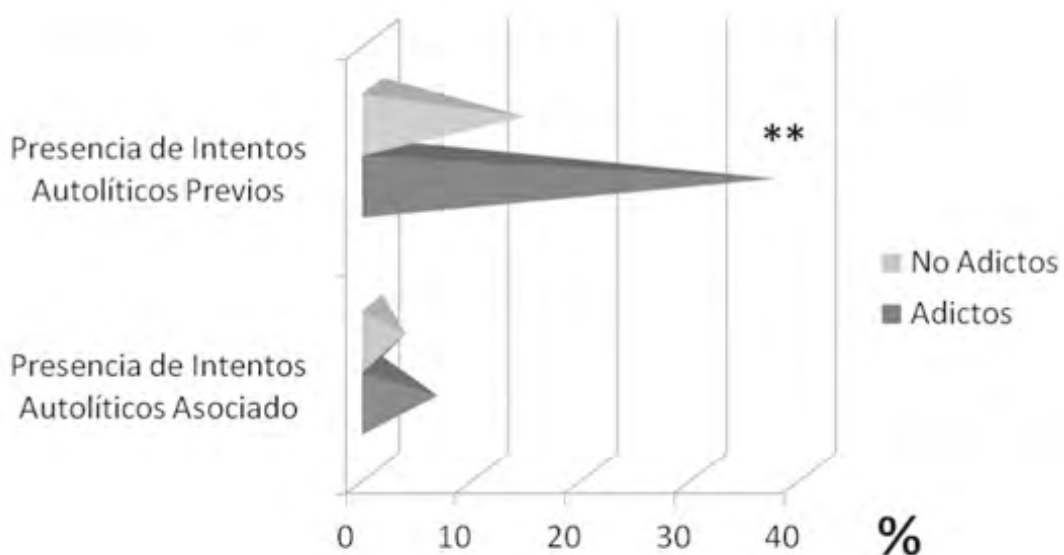


Figura 2. Intentos autolíticos asociados al último episodio maníaco y presencia de intentos autolíticos previos distribuidos en base a la presencia o no de criterios de adicción. ** = $p < 0.005$.

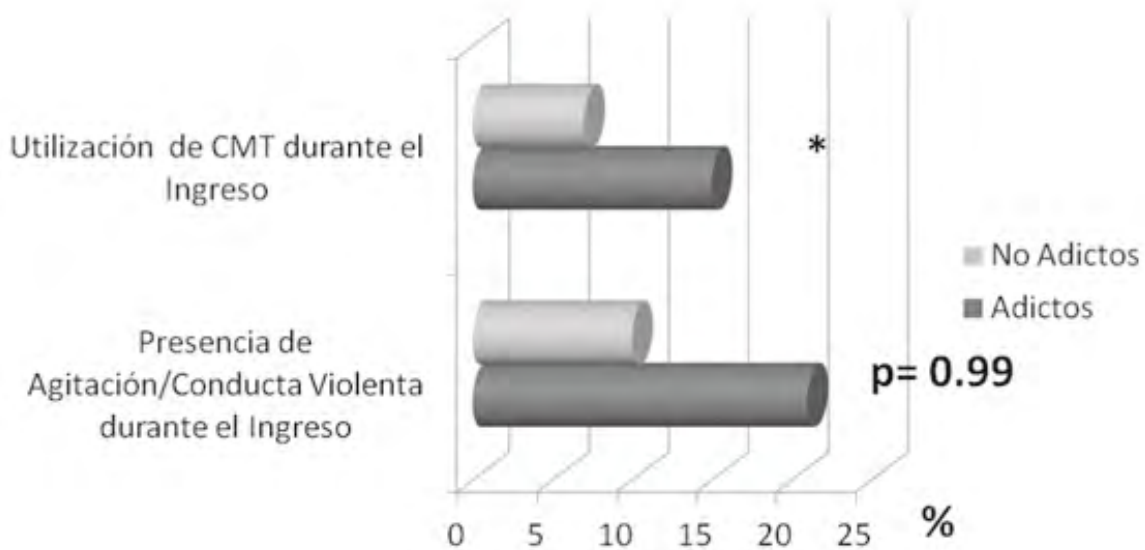


Figura 3. Presencia de episodios de agitación y/o violencia durante el último ingreso por episodio maníaco y empleo de Contención Mecánica Total durante dicha hospitalización. * = $p < 0.05$.

Las figuras 2 y 3 muestran el resto de variables clínicas recogidas en nuestra muestra.

Respecto al número total de intentos autolíticos (expresado como media \pm desviación media) los adictos presentaron 0.77 ± 1.20 intentos autolíticos frente a los no adictos con una media de 0.26 ± 0.64 ($p = 0.002$).

Respecto al número total de días con CMT (expresado como media \pm desviación media) los

adictos presentaron 0.75 ± 1.69 días de contención mecánica total frente a los no adictos con una media de 0.26 ± 1.05 ($p = 0.018$).

RECURSOS HOSPITALARIOS UTILIZADOS

Las variables que miden los recursos hospitalarios requeridos por los pacientes están reflejadas en la tabla 4.

Variables de utilización de recursos hospitalarios	Cumplen criterios de adicción en el último episodio maníaco		Total	Valor de p
	Si	No		
	Media \pm Desviación Típica			
Tiempo de estancia hospitalaria durante el último episodio maníaco (días)	28.50 ± 19.69	28.73 ± 22.86		
Total	54	171	225	0.948
Número de estancias hospitalarias por motivo psiquiátrico en los 10 años (sólo aplicable a pacientes de área sanitaria)	3.61 ± 2.50	2.02 ± 1.74		
Total	13	44	57	0.012

Tabla 4 Variables relacionadas con la utilización de recursos hospitalarios requerida por los pacientes con trastorno bipolar en función a la presencia de un diagnóstico comórbido en adicciones.

DISCUSIÓN

Los hallazgos de este trabajo, basados en la práctica clínica habitual en nuestro medio, indican que la dualidad en pacientes con trastorno bipolar se asoció a una peor situación clínica al ingreso del episodio maníaco y a una mayor utilización de recursos hospitalarios con respecto al grupo control.

Un 24% de los pacientes con trastorno bipolar de nuestra muestra cumplieron criterios de TUS en el último episodio maníaco, según criterios CIE-9, siendo mayoritariamente trastorno por uso de alcohol, muy seguidas de TUS por THC, y del TUS mixto. La prevalencia en nuestra muestra es inferior al 39.3% descrita en la muestra de Cassidy (2001), donde se utilizaron criterios DSM IIR, motivo que podría justificar las diferencias halladas. No obstante, estas cifras más discretas que hemos encontrado en nuestra muestra siguen revelando que 1 de cada 4 pacientes con trastorno bipolar tienen un problema de adicción asociado ya ahora debemos contestar a la pregunta ¿es esta comorbilidad relevante desde el punto de vista clínico?.

Globalmente, observamos que el tipo de adicción más asociado al episodio maníaco fue el TUS por alcohol. Algunos autores hipotetizan que esta asociación tendría su explicación en la teoría de la automedicación, por la cual los pacientes utilizarían los efectos relajantes de esta bebida sedativa para aliviar algunos de los síntomas de su trastorno afectivo, aunque los efectos euforizantes del alcohol podrían ser empleados por los pacientes con finalidades lúdicas como facilitar la socialización o desinhibirse lo que podría agravar la clínica con la presencia de alteraciones conductuales significativas. Existen diversos estudio en patología dual en los cuales se describe este predominio de trastorno por uso de alcohol en pacientes con dualidad (Kessler et al, 1997: 313-21; Regier et al, 1990: 2511-8; Arias et al, 2013: 118-27) lo cual tiene lógica dado la mayor accesibilidad de la población al alcohol tanto en nuestra cultura como en la americana con respecto a otras sustancias ilegales de acceso más restringido.

Otros autores igualmente encontraron que el alcohol y, en algunos estudios el cannabis, se asociaba más con la comorbilidad psiquiátrica que la dependencia de cocaína o heroína (Gual, 2007: 65-71; Lehman et al, 1993: 365-70; Ross et al, 1988: 1023-31).

De forma curiosa en nuestra muestra, teniendo en cuenta el género, existe una tendencia ($p = 0.087$) a una mayor prevalencia de TUS puro por THC en mujeres (37,5% en mujeres frente al 23.3% en varones) frente a un mayor TUS puro por alcohol en varones (50% en varones frente al 25% en mujeres). Estas preferencias por el cannabis ya han sido descritas en la literatura médica: personas que utilizan el cannabis buscando el alivio de síntomas tales como: depresión, ansiedad e insomnio (Ogborne et al, 2000) e inclusive algunos autores exploran la posible indicación del uso de marihuana en el trastorno bipolar (Gruber et al, 2012: 228-239; Grinspoon y Bakalar, 1998).

Tras el TUS por alcohol y cannabis, en nuestra muestra tiene una importancia el TUS mixto, principalmente por la asociación de ambas sustancias, siendo cocaína y heroína poco representativas en nuestra muestra. Como ya señaló Salloum, los pacientes con trastorno bipolar y alcoholismo tienen una elevada comorbilidad con consumo de cannabis particularmente en las fase de manía (Salloum et al, 2005:1702-8).

Los resultados de la aplicación de la escala CGI revelan que los pacientes duales, a pesar de tener menos tiempo de evolución de su trastorno bipolar, ingresaron con puntuaciones más altas, es decir en una situación clínica de mayor gravedad, aunque en el momento del alta no se diferenciaban del grupo control aunque a expensas de una mayor utilización de fármacos durante el ingreso hospitalario para obtener la remisión sintomática (Barral et al, 2013).

Asumimos nuestras limitaciones metodológicas que nos impiden rebatir los hallazgos publicados por Rabinowitz (1998), quienes no encontraron diferencias clínicas entre pacientes hospitalizados por primeros episodios psicóticos con o sin adicción. No obstante, consideramos

que nuestros datos son relevantes por basarse en la práctica clínica habitual en nuestro medio sobre una muestra de 225 pacientes bipolares, y por la aplicación de una escala de evaluación clínica alternativa, la escala CGI, como instrumento de medida cualitativo de cambio en la severidad de la sintomatología en el momento del ingreso y del alta hospitalaria.

En cuanto al resto de variables clínicas, hemos encontrado diferencias entre grupos en cuanto a suicidabilidad y agitación/conducta violenta: tanto el trastorno bipolar como las adicciones son factores de riesgo de conducta suicida, la coexistencia de ambos factores parece tener un efecto añadido con respecto a la bipolaridad sin adicciones. La ausencia de diferencias entre grupos respecto a la variable "Intentos autolíticos asociados al último episodio maniaco" se debe a que este tipo de conductas se asocia más a los episodios depresivos del trastorno bipolar. También constatamos una tendencia a una mayor asociación entre la dualidad y la "presencia de episodios de agitación/violencia durante el ingreso hospitalario"; la dualidad y el "empleo de CMT"; y por último, la dualidad se asoció a un mayor "número total de días con CMT". Estos hallazgos son coherentes con los descritos por Black (1987), Salloum (2002) y el propio Rabinowitz (1998), entre otros y señalan 2 puntos en los que parece haber consenso: los pacientes duales tienen más riesgo de suicidio y más heteroagresiones.

No encontramos diferencias entre grupos en cuanto al "tiempo de estancia hospitalaria durante el último episodio maniaco", se trata, en ambos casos de una tiempo de ingreso prolongado y que se debe a que nuestro programa de hospitalización de pacientes agudos incluye 1 ó 2 permisos terapéuticos a domicilio de fin de semana previo al alta hospitalaria, y a que dicha alta es consensuada con la familia. Además durante la hospitalización estos pacientes realizan actividades como musicoterapia, psicoeducación y relajación en horario de tarde y pueden escoger entre fisioterapia de grupo 2 veces por semana 30 minutos o terapia ocupacional por la mañana hora y media diarias.

Respecto a la variable "número de estancias hospitalarias por motivo psiquiátrico en 10 años" en los pacientes de área sanitaria que atendimos entre los años 2000 y 2010 son armónicos con los publicados por Cassidy (2001), dónde encontraron diferencias en el número de hospitalizaciones psiquiátricas a lo largo de la vida entre pacientes con y sin adicciones a sustancias (6.8 ± 7.2 versus 5.9 ± 5.2 , $p < 0.008$). Estos datos están en concordancia con los publicados en estudios previos como los realizados por Morrison (1974), o Reich (1974), y sugieren que la enfermedad de los pacientes duales es más severa.

CONCLUSIONES

Los hallazgos de este trabajo indican que la dualidad en pacientes con trastorno bipolar se asocia con una peor situación clínica y una mayor utilización de recursos hospitalarios, respecto del grupo no dual, lo cual podría empeorar el pronóstico del trastorno bipolar a medio y largo plazo, así como encarecer el gasto sanitario. Los pacientes duales presentaron con mayor frecuencia historia previa de intentos autolíticos y requirieron la privación de libertad (CMT) como medida terapéutica ante las agitaciones y/o conductas violentas.

Consideramos necesario identificar a esta subpoblación de pacientes bipolares de forma precoz, para poder incidir en su pronóstico y así optimizar el consumo de recursos en el Sistema Nacional de Salud. Estrategias preventivas podrían traducirse en un mayor nivel de calidad de vida, salud y disminuir el número de hospitalizaciones.

AGRADECIMIENTOS

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

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

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

Los autores implicados en la autoría del manuscrito declaramos que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Aagaard J, Vestergaard P (1990). Predictors of outcome in prophylactic lithium treatment: a 2-year prospective study. *J Affect Disord*, 18, 259-266.
- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al (2004). European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 420, 28-37.
- American Psychiatric Association (1995). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4)*. Barcelona: Masson.
- Arias F, Szerman N, Vega P, Mesias B, Basurte I, Morant C et al (2013). Madrid study on the prevalence and characteristics of outpatients with dual pathology in community mental health and substance misuse services. *Adicciones*, 25, 118-27.
- Barral D, Cruz N, López L, González B, Castrillo M, Rosique MT et al. (2013). Comparison of psychodrug prescription patterns in bipolar disorder with or without substance abuse disorder. III International Congress Dual Disorders Addictions and other Mental Disorders. Barcelona.
- Black DW, Winokur G, Nasrallah A (1987). Suicide in subtypes of major affective disorder: a comparison with general population suicide mortality. *Arch Gen Psychiatry*, 44, 878-880.
- Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ (2001). Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 3, 181-8.
- Grinspoon L, Bakalar J (1998). The Use of Cannabis as a Mood Stabilizer in Bipolar disorder: Anecdotal Evidence and the Need for Clinical Research. *Journal of Psychoactive Drugs*, 30(2).
- Gruber S.A., Sagar K.A., Dahlgren M.K., Olson D.P., Centorrino F., Lukas S.E (2012). Marijuana impacts mood in bipolar disorder: a pilot study. *Ment. Health Subst. Use*, 5, 228-239.
- Gual, A (2007). Dual Diagnosis in Spain. *Drug and Alcohol Review*, 26, 65-71.
- Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC (1997). Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 54(4), 313-21.
- Lehman, A. F., Myers, C. P., Thompson, J. W. y Corty, E (1993). Implications of mental and substance use disorders. A comparison of single and dual diagnosis patients. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 181, 365-70.
- Morrison JR (1974). Bipolar affective disorder and alcoholism. *Am J Psychiatry*, 131(10), 1130-3.
- Ogborne A, Smart R, Weber T and Bichmore-Timney C (2000). Who is Using Cannabis as a Medicine and why. An exploratory study. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32(4).
- Pickering P (2006). Conduites d'alcoolisation et pathologies psychiatriques. In: Reynaud M, editor. *Traité d'addictologie*. Paris: Flammarion, 340-9.
- Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J, Carlson G, Kovaszny B, Schwartz JE (1998). Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychol Med*, 28(6), 1411-9.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL et al (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 264(19), 2511-8.
- Reich LH, Davies RK, Himmelhoch JM (1974). Excessive alcohol use in manic-depressive illness. *Psychol Med*, 131(1), 83-6.
- Ross, H. E., Glaser, F. B. y Germanson, T (1988). The prevalence of psychiatric disorders in patients with alcohol and other drug problems. *Archives of General Psychiatry*, 45, 1023-31.

Salloum IM, Cornelius JR, Mezzich JE, Kirisci L (2002). Impact of concurrent alcohol misuse on symptom presentation of acute mania at initial evaluation. *Bipolar Disord*, 4:418-421.

Salloum IM, Cornelius JR, Douaihy A, Kirisci L, Daley DC, Kelly TM (2005). Patient characteristics and treatment implications of marijuana abuse among bipolar alcoholics: results from a double blind, placebo-controlled study. *Addict Behav*, 30(9), 1702-8.

