

## EFECTO DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN LA EVOLUCIÓN DEL PACIENTE BIPOLAR

Eloy Medina<sup>1,2,a</sup>, Helfer Molina<sup>3,b</sup>, Sixto E. Sánchez<sup>2,4,c</sup>

### RESUMEN

**Objetivo.** Evaluar el efecto del consumo de alcohol en la evolución del paciente bipolar. **Materiales y métodos.** Diseño observacional de cohortes no concurrente. Se incluyeron 170 registros de pacientes con trastorno bipolar atendidos en la Consulta Externa del Hospital Víctor Larco Herrera durante el periodo 2001-2005. Los datos fueron registrados en una ficha y después a una base de datos en SPSS 15. Se usó OR e IC 95% para valorar la asociación entre el consumo de alcohol y la buena o mala evolución del paciente bipolar. Se usó regresión logística para controlar potenciales confusores. **Resultados.** La edad promedio fue 45 años, el 29,4% fueron varones y el 31,8% consumían alcohol. El 85,9% presentaban trastorno bipolar I y el 14,1% bipolar II. La mediana del número de recurrencias y de intentos de suicidio en los que consumían alcohol fue de cuatro y uno respectivamente, en comparación con 1 y 0 en los que no consumían. De 40 pacientes con mala evolución, el 77,5%, consumían alcohol (con o sin cocaína), en comparación con solo 17,7% de los 130 pacientes que tuvieron buena evolución (OR: 9,5; IC: 2,6 - 34,9). Los pacientes que consumían alcohol mas cocaína tuvieron mayor riesgo de tener mala evolución (OR: 26,8; IC: 6,9 - 104,2). **Conclusiones.** El consumo de alcohol afectó la evolución y el tratamiento del trastorno bipolar en comparación con los no consumidores, por lo cual se debería seguir más estrechamente a los pacientes bipolares consumidores de alcohol y así evitar recurrencias y otros malos resultados.

**Palabra clave:** Trastorno bipolar; Consumo de alcohol; Cocaína; Estudio de cohortes. (fuente: DeCS BIREME).

## EFFECT OF ALCOHOL CONSUMPTION IN THE EVOLUTION OF BIPOLAR PATIENTS

### ABSTRACT

**Objective.** To evaluate the effect of alcohol consumption in the evolution of bipolar patients. **Material and methods.** 170 record files of outpatients with bipolar disorder, seen at Víctor Larco Herrera Hospital during 2001-2005 were included. Data were registered in a data collection form and then in a database in SPSS 15. OR and CI 95% were calculated in order to assess the association between alcohol consumption and the good or bad evolution of the bipolar patient. Logistic regression was used to control potential confounders. **Results.** Mean age of participants was 45 years, 29.4% were male and 31.8% were alcohol consumers. 8.5% of participants had bipolar I disease and 14.1% had bipolar II disease. Median number of recurrences and suicide intents in alcohol consumers was 4 and one respectively, in comparison with 1 and 0 in those not consumers. From 40 patients with bad evolution, 77.5% were alcohol consumers (with or without cocaine), in comparison with only 17.7% of the 130 patients who had good evolution (OR: 9.5; CI 95%: 2.6 - 34.9). Patients who consumed both, alcohol and cocaine had higher risk of having a bad evolution (OR: 26.8; CI 95%: 6.9 - 104.2). **Conclusions.** Comparing with not consumers, alcohol abuse affected evolution and prognosis of bipolar patients. This is why bipolar patients who are alcohol consumers should be followed up more accurately in order to avoid recurrences and other bad outcomes.

**Key words:** Bipolar disorder; Alcohol consumption; Cocaine; Cohort studies (source: MeSH NLM).

### INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud, a través del estudio global de costo de la enfermedad, identificó al trastorno bipolar como una de las diez enfermedades que causan en conjunto mayor morbilidad temporal y permanente en individuos de 15 a 45 años de edad<sup>(1)</sup>. El informe de la salud en el mundo del 2002, declara que de las enfermedades neuropsiquiátricas, el trastorno bipolar es la cuarta causa de discapacidad en el mundo<sup>(2)</sup>, y los gastos derivados de la atención médica aumentan a más del doble en relación con las poblaciones control<sup>(3)</sup>. El trastorno bipolar es una de las formas más graves de enfermedad mental, su prevalencia es 3-5%<sup>(4)</sup> y compromete por igual a personas de ambos sexos.

Un paciente con trastorno bipolar pasa en promedio 125 meses enfermo y pierde hasta 14 años de su vida productiva, en el

50% de los casos no alcanza un adecuado rendimiento laboral. La mayor gravedad está representada por el 10 a 19% de los pacientes bipolares que cometen suicidio<sup>(5)</sup>.

Por otro lado, diversos estudios han puesto de manifiesto que entre todos los pacientes con trastornos psiquiátricos mayores, aquellos con trastorno bipolar son los que tienen mayor frecuencia de consumo de alcohol o dependencia a otras sustancias<sup>(6)</sup>.

De acuerdo con la *Epidemiologic Catchment Area* (ECA)<sup>(7)</sup> en estudios llevados a cabo en Estados Unidos en grandes grupos de población, más del 60% de las personas diagnosticadas con trastorno bipolar, presentan abuso comórbido de alcohol y otras sustancias. El *National Comorbidity Survey* (NCS)<sup>(8)</sup> indicó que entre el 41 y 65% de las personas con un cuadro adictivo tienen un trastorno afectivo en algún momento de sus vidas.

<sup>1</sup> Departamento de Psiquiatría, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad San Martín de Porras. Lima, Perú.

<sup>3</sup> Dirección de Salud V Lima Ciudad, Ministerio de Salud. Lima, Perú.

<sup>4</sup> Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico psiquiatra, Doctor en Medicina; <sup>b</sup> Estadístico; <sup>c</sup> Médico epidemiólogo.

A menudo, el trastorno bipolar coexiste con el alcoholismo. Las fases de manía se asocian con el consumo de alcohol en el 40% de los casos, y es más frecuente que se asocie con la fase maniaca que con la depresiva<sup>(9)</sup>. Esta asociación es mayor en hombres que en mujeres, y dicho consumo es el factor que con más fuerza influye en la hospitalización<sup>(10)</sup>.

El riesgo de que un individuo con un trastorno bipolar consuma alcohol o abuse de sustancias psicoactivas, es seis veces mayor que en la población general (OR: 6,6 en el ECA y 6,8 en el NCS), esta probabilidad es mayor en los bipolares I, alcanzando ocho veces más (OR: 7,9 en el ECA)<sup>(11)</sup>. Los adolescentes bipolares tienen un riesgo claramente aumentado de abuso de alcohol o sustancias tóxicas<sup>(5)</sup>.

En otros países, varios estudios concluyen que el consumo de alcohol en pacientes bipolares, aumenta el número de recurrencias y, por ende, las hospitalizaciones, así mismo incrementa el número de intentos suicidas y de suicidios, favorece la emergencia de cuadros mixtos y ciclaje rápido<sup>(11)</sup>.

En un estudio realizado en pacientes con trastorno bipolar, que se atendían en el Hospital Víctor Larco Herrera, la comorbilidad con diferentes trastornos estuvo presente en más del 50%, entre los cuales el consumo de alcohol representó el 22 %<sup>(12)</sup>.

El propósito principal de este estudio fue determinar la influencia del consumo de alcohol durante el tratamiento de pacientes bipolares que se atienden en la consulta externa de uno de los principales hospitales psiquiátricos de Lima.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes no concurrentes en el Hospital Víctor Larco Herrera en Lima, Perú. Este es el hospital

psiquiátrico más antiguo del Perú y recibe la mayor cantidad de referencias psiquiátricas de todo el país. El tiempo de observación fue el periodo 2001 – 2005.

### POBLACIÓN Y MUESTRA

La población corresponde a los pacientes bipolares mayores de 18 años según los criterios diagnósticos de la DSM-IV<sup>(13)</sup>, que han estado en tratamiento continuo por cuatro o más años previos al inicio del estudio, se excluyó a los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar dudoso, con esquizofrenia esquizoafectiva o cuadros afectivos orgánicos o cuando la información consignada en la historia clínica era incompleta para las variables de estudio (consumo de alcohol). Se calculó el tamaño de muestra en 170 pacientes mediante la fórmula de Fleiss, con una confiabilidad del 95%, poder de 80% considerando un  $p_1$ : 0,029 y  $p_2$ : 0,015.

### PROCEDIMIENTOS

Se confeccionó una ficha clínica, en la cual se registraron los datos sociodemográficos, el tipo de trastorno bipolar, los diversos episodios y los tratamientos recibidos por cada paciente. Se consideraron en la ficha los factores que influyen en la respuesta al tratamiento, sea la respuesta positiva o negativa. Para determinar y tipificar el consumo de alcohol, se empleó los criterios diagnósticos de la DSM-IV<sup>(13)</sup>. Se consideró como buena evolución cuando el paciente no presentó recurrencias o episodios durante los cuatro años de seguimiento, mala evolución se consideró cuando presentó recurrencias a pesar del tratamiento continuado.

La característica consumo de alcohol incluyó a pacientes con abuso y dependencia del alcohol. Se realizaron algunas entrevistas y a otros pacientes se les llamó por teléfono para completar datos de información faltantes. Para realizar este estudio,

Tabla 1. Factores demográficos que influyen en la evolución de los pacientes bipolares.

Variables	Evolución		p	OR crudo	IC 95%	
	Mala	Buena				
	N	(%)	N	(%)		
<b>Presencia de pareja</b>						
Sin pareja	29	(27,9)	75	(72,1)	0,093	1,93 (0,89 -4,20)
Con pareja	11	(16,7)	55	(83,3)		
<b>Nivel socioeconómico</b>						
Bajo	15	(18,8)	65	(81,3)	0,170	0,60 (0,29 -1,24)
Medio	25	(27,8)	65	(72,2)		
<b>Trabaja</b>						
No	37	(24,8)	112	(75,2)	0,286	1,98 (0,55 -7,11)
Sí	3	(14,3)	18	(85,7)		
<b>Sexo</b>						
Hombre	15	(30,0)	35	(70,0)	0,199	1,63 (0,77 -3,44)
Mujer	25	(20,8)	95	(79,2)		
<b>Nivel de instrucción</b>						
Primaria	9	(29,0)	22	(71,0)	0,21	1,8 (0,62 - 5,13)
Universidad	15	(28,8)	37	(71,2)	0,2	1,8 (0,91 - 2,94)
Secundaria	16	(18,4)	71	(81,6)	--	--
<b>Edad de inicio de síntomas</b>						
≥ 36 años	4	(28,6)	10	(71,4)	0,443	1,66 (0,37 -7,15)
19 - 35 años	23	(25,8)	66	(74,2)	0,345	1,45 (0,63 -3,36)
≤ 18 años	13	(19,4)	54	(80,6)	---	---

Tabla 2. Análisis bivariado identificando factores que influyen en la evolución del paciente bipolar.

Variables	Evolución				p	OR Crudo	IC
	Mala		Buena				
	n	(%)	n	%			
<b>Abuso de alcohol y cocaína</b>							
Solo alcohol	22	(55,0)	19	(14,6)	<0,001	13,82	(5,51 - 34,41)
Alcohol mas cocaína	9	(22,5)	4	(3,1)	<0,001	26,81	(6,93 - 104,24)
No consumen *	9	(22,5)	107	(82,3)	---	---	---
<b>Toma medicamentos para trastorno bipolar</b>							
Supervisión familiar	35	(87,5)	24	(18,5)	<0,001	30,91	(10,89 - 87,22)
Propia iniciativa	5	(12,5)	106	(81,5)			
<b>Toman antipsicótico</b>							
Sí	36	(90,0)	76	(58,5)	<0,001	6,41	(2,13 - 19,04)
No	4	(10,0)	54	(41,5)			
<b>Antecedente familiar de bipolaridad</b>							
Presente	4	(10,0)	26	(20,0)	0,147	0,40	(0,11 - 1,42)
Ausente	36	(90,0)	104	(80,0)			
<b>Trastorno bipolar mixto</b>							
Presente	33	(82,5)	128	(98,5)	<0,001	13,60	(2,71 - 68,39)
Ausente	7	(17,5)	2	(1,5)			
<b>Ciclaje rápido</b>							
Presente	14	(35,0)	4	(3,1)	<0,001	16,96	(5,17 - 55,68)
Ausente	26	(65,0)	126	(96,9)			
<b>Tipo de trastorno bipolar</b>							
I	30	(75,0)	116	89,2	0,028	2,76	(1,12 - 6,83)
II	10	(25,0)	14	10,8			

se contó con la autorización de las autoridades respectivas del Hospital, y los datos analizados fueron anónimos para asegurar su confidencialidad.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recolectados en la ficha, fueron ingresados y analizados estadísticamente mediante el programa EpiInfo 2000, SPSS versión 15 y presentados en tablas. Primero se llevó a cabo el análisis univariado, y después el bivariado evaluando la asociación entre la variable independiente, consumo de alcohol y otras consideradas, con la evolución del paciente. Seguidamente, se realizó un análisis multivariado donde la variable dependiente fue la buena o mala evolución y las variables independientes el consumo de alcohol, entres otras. Durante el análisis bivariado se buscó asociación entre variables independientes y la dependiente mediante la prueba Chi cuadrado para variables categóricas y U de Mann - Whitney si la distribución de la variable no era normal. Se calcularon también los OR e IC95% para el análisis bivariado y para el multivariado.

#### RESULTADOS

La población de estudio estuvo conformada por 170 participantes con trastorno bipolar, 50 varones (29,4%) y 120 mujeres (70,6%). La edad promedio fue de 45 años, con un rango que varió entre 13 y 76 años de edad. El 51,2% tenía estudios secundarios, el 61,2% no tenían pareja y solo el 12,4% trabajaban. En cuanto al nivel socioeconómico era bajo o medio en proporciones similares, no existiendo pacientes con estado socioeconómico alto. La edad promedio de inicio del cuadro

bipolar fue de 17 años, sin embargo, este rango varió desde 13 hasta los 60 años.

La mediana del número de recurrencias y hospitalizaciones para los pacientes que consumieron alcohol fue de 4, mientras que para los que no consumían fue 1 ( $p < 0,001$ ; U de Mann Whitney). El promedio de intentos suicidas fue de 1 para los que consumieron alcohol y 0 para los no consumidores ( $p < 0,001$ ; U de Mann Whitney).

Al analizar y comprobar la evolución de pacientes con trastorno bipolar encontramos que 40 (23,5%) tuvieron mala evolución. La tabla 1 muestra la relación que existen entre el tipo de evolución con cada uno de los factores demográficos y se presentan los OR no ajustados. Sólo la ausencia de pareja resultó estar relacionado parcialmente con la mala evolución (OR: 1,93, IC95%:0,89 - 4,20), sin embargo esto no fue estadísticamente significativo.

En la tabla 2 se muestran los resultados que se obtuvieron al realizar el análisis bivariado identificando factores que influyen en la mala evolución. De los participantes que tuvieron mala evolución, el 55% tomaban sólo alcohol y el 22,5% alcohol más cocaína, en comparación con el 14,6 y 3,1% respectivamente en los participantes que tuvieron buena evolución (OR: 13,8 y 26,9; respectivamente). Los pacientes que no toman medicamentos para el trastorno bipolar por iniciativa propia, pero sí bajo supervisión familiar, tienen un alto riesgo de mala evolución (OR = 30,9; IC95%: 10,9, 87,2). Los pacientes que toman antipsicóticos (OR = 6,4; IC95%: 2,1-19,0), los pacientes con trastorno bipolar mixto (OR = 13,6; IC95%: 2,7-68,4) y los que presentaban ciclaje rápido (OR = 16,9; IC95%: 5,2-55,7) tuvieron un riesgo significativamente mayor de tener mala evolución.

**Tabla 3.** Análisis multivariado identificando factores independientemente asociados a la evolución del tratamiento.

Factores asociados	p	OR ajustado*	Intervalo de confianza	
			Mínimo	Máximo
Toma medicamentos bajo supervisión familiar	<0,001	24,47	6,59	90,90
Consume alcohol más cocaína	0,011	10,16	1,71	60,20
Consume solo alcohol	0,001	9,53	2,60	34,86
Edad inicio de cuadro (19-35 Años)	0,068	3,40	0,92	12,63
Antecedentes familiares	0,371	2,25	0,38	13,33
Trastorno bipolar I	0,335	2,15	0,45	10,26
Nivel socioeconómico bajo	0,326	1,77	0,54	5,54
Trabaja actualmente	0,720	1,41	0,21	9,38
Varón	0,880	0,99	0,30	3,27
Edad inicio de cuadro ( $\geq$ 36 años)	0,892	0,87	0,11	6,70
Con pareja	0,167	0,44	0,14	1,41
Toma de antipsicótico	0,216	0,35	0,07	1,84

Usando análisis multivariado mediante regresión logística, realizado con la finalidad de controlar el efecto confusor de algunas variables, se observó que los pacientes que tomaban medicamentos bajo supervisión familiar tuvieron 24,5 veces más riesgo (IC95%: 6,6-90,9) a tener una mala evolución que aquellos que toman medicamento por iniciativa propia. También podemos observar que consumir alcohol tiene 9,5 veces más riesgo (IC95%: 2,6-34,9) a tener mala evolución. Pero más aun, aquellos que consumían alcohol más cocaína tuvieron 10,2 veces más riesgo (IC95%: 1,7-60,2) a tener mala evolución (Tabla 3).

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio es el primero en el país que ha investigado la influencia del alcohol en el tratamiento del paciente bipolar. Los resultados, tanto sociodemográficos como clínicos generales del grupo de estudio son similares a los reportados en nuestro medio<sup>(14)</sup> y en otros países<sup>(4,7,11,15)</sup>.

Con relación al número de recurrencias, hospitalizaciones e intentos suicidas, nuestros hallazgos son coincidentes con diversas investigaciones clínicas, las cuales encontraron que los pacientes bipolares que consumen alcohol presentan un mayor número de recurrencias y hospitalizaciones e incremento de rasgos impulsivos y agresivos para realizar intentos de suicidio o suicidarse<sup>(16,17)</sup>.

La mala evolución de los pacientes con trastorno bipolar está estrechamente relacionado con el consumo de alcohol ( $p < 0,05$ ). Así, cuando un paciente consume alcohol, tiene 13,8 veces mayor riesgo a tener mala evolución respecto a los que no consumen, riesgo que aumenta a 26,8 veces cuando el paciente consume alcohol más cocaína.

El estudio NERSAC (*National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Disorders*), señala que el 79% de las personas con dependencia/abuso de cocaína presenta un trastorno por uso de alcohol (OR = 19,2)<sup>(18)</sup>. Esta asociación origina niveles más elevados de cocaína en sangre consiguiendo una mayor duración e intensidad del efecto de la cocaína<sup>(19,20)</sup>. Además, diferentes estudios señalan que los pacientes que consumen alcohol y cocaína tienen un peor pronóstico, mayor frecuencia de enfermedades físicas y mayor morbilidad psiquiátrica<sup>(21, 22)</sup>.

Nuestros estudios también son coincidentes con los reportados por varios estudios transversales<sup>(23,24)</sup> demostrando que entre los pacientes con trastorno bipolar, el consumo de alcohol es más frecuente en los hombres. En los pacientes bipolares que tienen pareja, disminuye el riesgo de presentar una mala evolución, comparados con los que no tienen pareja (OR = 1,93), situación que ha sido evaluada en otros estudios, donde el soporte de la pareja es importante para evitar la recurrencia de la enfermedad<sup>(25)</sup>.

En estudios de población, se ha reportado que el consumo de alcohol es más frecuente en pacientes con trastorno bipolar que la población general (OR = 6,2), siendo mayor el porcentaje en pacientes bipolares I que en bipolares II<sup>(26)</sup>.

Diversos investigadores<sup>(7,27)</sup> sostienen que los antecedentes familiares pueden ser un factor de riesgo importante para el inicio del trastorno bipolar y consumo de alcohol ya que existiría cierta evidencia disponible que apoya la posibilidad de transmisión genética familiar.

Pacientes con trastorno bipolar que padecen estados mixtos (OR = 13,6) e irritativos y aquellos con ciclos rápidos (OR = 16,9) presentaron una prevalencia de consumo de alcohol y consumo de sustancias superior a la de aquellos que no las consumían<sup>(28,29)</sup>. Asimismo se ha observado que el consumo de alcohol, y consumo de sustancias, podía cambiar los síntomas de manía y convertirlos en síntomas de un estado mixto. Se afirma también<sup>(30)</sup> que los ciclos rápidos podían estar precipitados por el consumo aumentado de alcohol, durante el proceso de giro de la manía a la depresión.

En el análisis multivariado al eliminar los efectos confusores encontramos que el consumir ya sea sólo alcohol o asociado con cocaína, el riesgo sigue siendo elevado, lo que nos confirma la influencia del consumo de estas sustancias en la evolución del trastorno bipolar. Así mismo, el riesgo de mala evolución de los pacientes que toman medicina bajo supervisión familiar debido a la falta de adherencia al tratamiento es alto. El inicio temprano del trastorno bipolar así como los antecedentes familiares tienen mayor riesgo de tener mala evolución.

El mecanismo de cómo el alcohol está asociado con la mala evolución no ha sido explorado en nuestro estudio; sin embargo, estos hallazgos refuerzan la hipótesis que considera que el alcohol actúa directamente en los mismos sistemas de

neurotransmisión que el desorden bipolar, induciendo y modificando los síntomas afectivos. Si actúa induciendo, produce un mayor número de recurrencias y, por consiguiente, mayor número de hospitalizaciones<sup>(31)</sup>. Estas recurrencias se tornan cada vez más frecuentes disminuyendo los espacios ínterepisódicos libres llegando a producir ciclaje rápido (OR = 16,9). Por otro lado, si modifica la sintomatología produce mayor inestabilidad del humor presentando con mayor frecuencia cuadros de manía mixta (OR = 13,8) y un incremento de síntomas psicóticos. Del mismo modo, al motivar impulsos agresivos presenta conductas agresivas e irritabilidad y, lo más grave, mayor número de intentos suicidas y finalmente suicidios.

Existen algunas debilidades en este estudio que deben ser mencionadas. En primer lugar el carácter retrospectivo del estudio, lo que puede haber incluido ciertos errores en la toma e interpretación de los datos a partir de las historias clínicas. En segundo lugar, se excluyó a más de 200 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión que fue el haber tenido por lo menos cuatro años de tratamiento continuado. Los sujetos excluidos no ingresaron al análisis pudiendo haber consumido alcohol en diferentes niveles y pudieron haber tenido una buena o mala evolución, lo cual no pudo ser medido en este análisis. Sin embargo, en la experiencia de uno de los autores (EM), estos pacientes no acuden a sus citas debido a la percepción de sentirse mejor y solo acuden cuando presentan un recurrencia u optan por continuar su tratamiento en otros establecimientos de salud mental.

Una de las fortalezas del estudio ha sido la buena cantidad del tamaño muestra (en relación con estudios en pacientes bipolares) y el hecho de que el investigador (EM) era punto de referencia de los pacientes bipolares de la institución de investigación y, por lo tanto, atendió a la gran mayoría de participantes incluidos en este estudio.

Se recomienda realizar estudios adicionales en pacientes bipolares y consumo de otras sustancias psicoactivas, para identificar riesgos y plantear estrategias de tratamiento; así mismo, se requiere de programas de psicoeducación para mejorar la adherencia al tratamiento de este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Murray C, Lopez A. Global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard University Press, 1996.
- Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2001. Salud mental: nuevos conocimientos, nuevas esperanzas. Ginebra: OMS; 2001.
- Kleinman L, Lowin A, Flood E, Gandhi G, Edgell E, Revicki D. Cost of bipolar disorder. *Pharmacoeconomics*. 2003; 21(9): 601-22.
- Angest J. Epidemiology of bipolar spectrum disorder in community-based studies. In: Third International Conference on Bipolar Disorder. Pittsburgh: University of Pittsburgh; 1999.
- Solomon D. Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56(1): 5-13.
- Tohen M, Greenfield SF, Weiss RD, Zarate CA, Vagge LM. The effect of comorbid substance use disorders on the course of bipolar disorder: a review. *Harv Rev Psychiatry*. 1998; 6(3): 133-41.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990; 264(19): 2511-18.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51(1): 8-19.
- Winokur G, Turvey C, Akiskal H, Coryell W, Solomon D, Leon A, et al. Alcoholism and drug abuse in three groups—bipolar I, unipolars and their acquaintances. *J Affect Disord*. 1998; 50(2-3): 81-89.
- Reich LH, Davies RK, Himmelhoch JM. Excessive alcohol use in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry*. 1974; 131(1): 83-86.
- Sonne SC, Brady KT. Substance abuse and bipolar comorbidity. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22(3): 609-27.
- Medina E. Estabilizadores del ánimo en trastornos bipolares. [Tesis para de Magister en Medicina con mención en Psiquiatría] Lima: Facultad de Medicina, Universidad San Martín de Porras; 2005.
- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-IV. Washington DC: Masson; 1994.
- Bustamante R, Macciota B, Medina E. Carbamazepina en la prevención de trastornos afectivos. En: Libro de Resúmenes del XI Congreso Nacional de Psiquiatría. Lima: Asociación Peruana de Psiquiatría; 1990.
- Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(2): 120-25.
- Preuss UW, Schickit MA, Smith TL, Danko GP, Buckman K, Bierut L, et al. Comparison of 3190 alcohol-dependent individuals with and without suicide attempts. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002; 26(4): 471-77.
- Preuss UW, Schuckit MA, Smith TL, Danko GP, Dasher AC, Hesselbrock MN, et al. A comparison of alcohol-induced and independent depression in alcoholics with histories of suicide attempts. *J Stud Alcohol*. 2002; 63(4): 498-97.
- Stinson FS, Grant BF, Dawson DA, Ruan WJ, Huang B, Saha T. Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in United States. Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend*. 2005; 80(1): 105-16.
- McCance EF, Price LH, Kosten TR, Jatlow PI. Cocaethylene: pharmacology, physiology, and behavioral effects in humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 274(1): 215-23.
- Farré M, de la Torre R, González ML, Terán MT, Roset PN, Menoyo E, et al. Cocaine and alcohol interactions in humans: neuroendocrine effects and cocaethylene metabolism. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 283(1): 164-76.
- Schmitz JM, Bordnick PS, Kearney ML, Fuller SM, Breckenridge JK. Treatment outcome of cocaine-alcohol dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 1997; 47(1): 55-61.
- Saloum IM, Douaihy A, Ndimbie OK, Kirisci L. Concurrent alcohol and cocaine dependence impact on physical health among psychiatric patients. *J Addic Dis*. 2004; 23(2): 71-81.
- Hasin D, Endicott J, Lewis C. Alcohol and drug abuse in patients with affective syndromes. *Compr Psychiatry*. 1985; 26(3): 23-95.
- Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, Faedda GL, Mayer PV, Kolbrener ML, et al. Comorbidity in psychosis at first hospitalization. *Am J Psychiatry*. 1993; 150(5): 752-57.
- Cohen AN, Hammen C, Henry RM, Daley SE. Effects of stress and social support on recurrence in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2004; 82(1): 143-47.
- Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders. Results

- from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61(8): 807-16.
27. **Sbrana A, Bizzrri JV, Rucci P, Gonnelli C, Massei JG, Ravani L, et al.** Family history of psychiatric disorders and alcohol and substance misuse in patients with bipolar I disorder, substance use disorder, or both. *Am J Addict*. 2007; 16(3): 227-31.
28. **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.
29. **Keller MB, Laori 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.
30. **Mayfield DG, Coleman LL.** Alcohol use and affective disorder. *Dis Nerv Syst*. 1968; 29(7): 467-74.
31. **Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anthenelli RM, Keck PE, 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): 851-58.

---

**Correspondencia:** Dr. Eloy Medina Centurión  
*Dirección:* Otto Muller 235, San Borja, Lima41, Perú.  
*Teléfono:*  
*Correo electrónico:* [eloymedinac@yahoo.com](mailto:eloymedinac@yahoo.com)

**Consulte las ediciones anteriores de la  
Revista Peruana de Medicina Experimental y  
Salud Pública en [WWW.SCIELO.ORG.PE](http://WWW.SCIELO.ORG.PE)**

