

# Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con trastorno bipolar y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias

## *Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with bipolar disorder and comorbid substance use*

ANA GONZÁLEZ-PINTO<sup>1\*</sup>, JOSE MANUEL GOIKOLEA<sup>1\*\*</sup>, IÑAKI ZORRILLA<sup>1\*</sup>, MIQUEL BERNARDO<sup>\*\*</sup>, MANUEL ARROJO<sup>\*\*\*</sup>, RUTH CUNILL<sup>\*\*\*\*</sup>, XAVI CASTELL<sup>\*\*\*\*\*</sup>, ELISARDO BECOÑA<sup>\*\*\*\*\*</sup>, ANA LOPEZ<sup>\*\*\*\*\*</sup>, MARTA TORRENS<sup>\*\*\*\*\*</sup>, JUDIT TIRADO-MUÑOZ<sup>\*\*\*\*\*</sup>, FRANCINA FONSECA<sup>\*\*\*\*\*</sup>, BELÉN ARRANZ<sup>\*\*\*\*</sup>, MARINA GARRIGA<sup>\*\*</sup>, PILAR A SAIZ<sup>\*\*\*\*\*</sup>, GERARDO FLOREZ<sup>\*\*\*\*\*</sup>, LUIS SAN<sup>\*\*\*\*</sup>.

<sup>1</sup> Estos autores han contribuido por igual a este trabajo.

\* Instituto de Investigación Sanitaria BIOARABA. OSI Araba. Hospital Universitario. CIBERSAM, UPV/EHU, Vitoria, España.

\*\* Hosp. Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona, CIBERSAM, España.

\*\*\* Servicio de Psiquiatría. EOXI de Santiago de Compostela, España.

\*\*\*\* Parc Sanitari Sant Joan de Deu, Universitat de Barcelona, CIBERSAM, Barcelona, España.

\*\*\*\*\* Grupo de investigación TransLab, Departamento de Ciencias Médicas, Universitat de Girona, España.

\*\*\*\*\* Unidad de Tabaquismo y Trastornos Adictivos. Facultad de Psicología. Universidad de Santiago de Compostela, España.

\*\*\*\*\* Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions (INAD). Parc de Salut Mar, RTA, Barcelona, España.

\*\*\*\*\* Universidad de Oviedo, CIBERSAM, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Oviedo, España.

\*\*\*\*\* Unidad de Conductas Adictivas, Complejo Hospitalario de Ourense, CIBERSAM, Ourense, España.

### Resumen

Esta revisión resume las intervenciones farmacológicas y psicosociales que se han realizado en trastorno bipolar (TB) y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias (TUS) y además proporciona recomendaciones clínicas respecto de cuáles elementos de intervención son útiles para hacer frente a los síntomas del uso de sustancias versus los síntomas de estado de ánimo en pacientes con estas afecciones concurrentes. Se utilizó la mejor evidencia de ensayos controlados aleatorizados para evaluar las opciones de tratamiento. La fuerza de las recomendaciones se describió mediante el enfoque GRADE. Muy pocos de los ensayos aleatorizados realizados hasta la fecha han proporcionado evidencia consistente para el manejo tanto de los síntomas de estado de ánimo como del uso de sustancias en pacientes con TB. No hay disponibilidad de ensayos clínicos para pacientes con TB que utilizan el cannabis. Algunos tratamientos han mostrado beneficios para los síntomas de estado de ánimo sin beneficios para el uso de alcohol o sustancias ilícitas. Nuestros resultados sugieren que 1) podemos (débilmente) recomendar el uso de ácido valproico o naltrexona adyuvante para aliviar los síntomas del trastorno por consumo de alcohol; 2) el tratamiento complementario con lamotrigina parece reducir los síntomas relacionados con la cocaína y, por tanto, es recomendable (fuerza moderada); y 3) la vareniclina es recomendable (débilmente) para mejorar la abstinencia de la nicotina. La terapia grupal integrada es el enfoque con más validación y eficacia sobre los resultados en el uso de sustancias cuando este uso es abordado durante la fase inicial de tratamiento.

*Palabras clave:* trastorno bipolar, uso de sustancias, alcohol, cocaína, metanfetaminas, psicoestimulantes, nicotina.

### Abstract

This review synthesizes the pharmacological and psychosocial interventions that have been conducted in comorbid bipolar disorder (BD) and substance use disorders (SUDs) while also providing clinical recommendations about which intervention elements are helpful for addressing substance use versus mood symptoms in patients with these co-occurring conditions. The best evidence from randomized controlled trials was used to evaluate treatment options. The strength of recommendations was described using the GRADE approach. Very few of the randomized trials performed so far have provided consistent evidence for the management of both mood symptoms and substance use in patients with a BD. No clinical trials are available for bipolar patients using cannabis. Some treatments have shown benefit for mood symptoms without benefits for alcohol or illicit substance use. Our results suggest that 1) we can (weakly) recommend the use of adjuvant valproate or naltrexone to improve symptoms of alcohol use disorder; 2) Lamotrigine add-on therapy seems to reduce cocaine-related symptoms and is therefore recommended (moderate strength); and 3) Varenicline is (weakly) recommended to improve nicotine abstinence. Integrated group therapy is the most-well validated and efficacious approach on substance use outcomes if substance use is targeted in an initial treatment phase.

*Key words:* bipolar disorder, substance use, alcohol, cocaine, methamphetamine, psychostimulant, nicotine.

*Recibido:* Abril 2020; *Aceptado:* Febrero 2021.

#### Enviar correspondencia a:

Iñaki Zorrilla. Hospital Universitario Araba. UPV/EHU. CIBERSAM G10. Olaguibel 29. 01004 Vitoria, España.

E-mail: i.zorrilla@gmail.com

**E**l trastorno bipolar (TB) tipo I y II tiene una prevalencia de 1,1 % y 1,2 %, respectivamente (Clemente et al., 2015). En estos pacientes el consumo o la dependencia de drogas de abuso son comorbilidades frecuentes. Según la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Condiciones Relacionadas 2002, la tasa de prevalencia de por vida de la comorbilidad de un trastorno por uso de alcohol y un trastorno por uso de sustancias (TUS) en pacientes con trastorno bipolar tipo I fue de 58 % y 38 %, respectivamente (Grant et al., 2005). En el estudio del área de captación epidemiológica (ECA) que evaluó la prevalencia de por vida de enfermedad mental y TUS concurrente en 20 291 sujetos, el 60,7 % de los pacientes con TB tipo I y el 48 % de los pacientes con TB tipo II tuvo un historial de TUS (Regier et al., 1990). Según los datos de la encuesta del ECA, era más probable un diagnóstico psiquiátrico de manía en las personas que abusan del alcohol que en las personas que no abusan del alcohol (razón de momios [RM] 6,2) (Heller y Pryzbeck, 1988). El consumo de tabaco es el principal factor de mortalidad prevenible en los fumadores con TB, y las posibles soluciones a menudo son impedidas por prejuicios respecto del *craving*, posibilidades y riesgos para estos pacientes respecto del cese del tabaquismo (González-Pinto et al., 1998; Sarramea et al., 2019).

Un gran conjunto de evidencia revela los efectos clínicos perjudiciales de un TUS comórbido sobre el TB y viceversa, incluyendo una alta tasa de recaída, recuperación más lenta de episodios (González-Pinto et al., 2010), alta impulsividad, peor adherencia y respuesta al tratamiento, mayor riesgo de episodios mixtos y de suicidio (González-Pinto et al., 2011a), mayor necesidad de hospitalización, peor funcionamiento y mayor impacto neuropsicológico (Balanzá-Martínez, Crespo-Facorro, González-Pinto y Vieta, 2015; Colom, Vieta, Daban, Pacchiarotti y Sánchez-Moreno, 2006; Merikangas et al., 2007; Oquendo et al., 2010). En una muestra naturalista de pacientes con TB tipo I en la cual se examinó los resultados durante 10 años, los pacientes que tuvieron episodios mixtos con uso de alcohol o de otras sustancias tenían mayor riesgo de hospitalización y de tendencia suicida, en comparación con el grupo sin episodios mixtos (González-Pinto et al., 2010).

Por su prevalencia e impacto sobre la salud pública, la comorbilidad de TB y los trastornos por uso de sustancias es una de las patologías duales de mayor relevancia (Arias et al., 2017). Hasta la fecha, hay pocos datos de ensayos controlados aleatorios (ECA) sobre la eficacia y la seguridad de las sustancias psicoactivas en pacientes con TB y patología dual debido a las dificultades metodológicas, la complejidad clínica de los trastornos y las numerosas variables y comorbilidades asociadas. En este contexto, hay una creciente necesidad de contar con recomendaciones basadas en la evidencia para la toma de decisiones en la práctica clínica en casos con TB y un TUS concurrente.

Aunque varias revisiones y metaanálisis han informado los resultados de intervenciones en pacientes con TB y un TUS concurrente (Gold et al., 2018; Messer, Lammers, Müller-Siecheneder, Schmidt y Latifi, 2017; Post y Kalivas, 2013; Vornik y Brown, 2006; Yatham et al., 2018), que se pamos no existe una guía de práctica clínica con recomendaciones sobre el manejo farmacológico y psicológico de estos pacientes. Por tanto, esta guía tiene como fin proporcionar recomendaciones clínicas basadas en evidencia científica para ayudar a los profesionales sanitarios involucrados en el cuidado de pacientes con patología dual en su proceso de toma de decisiones en la práctica clínica.

## Métodos

### Formulación de preguntas clínicas

De acuerdo con los principios de la medicina basada en la evidencia, utilizamos la estructura PICO (Paciente-Intervención-Comparación-Outcome/resultados [Oxman, Schünemann y Fretheim, 2006; Schünemann et al., 2008]) para formular la siguiente pregunta de revisión: «¿Cuál es el efecto de una intervención farmacológica y/o psicológica para el tratamiento de pacientes adultos con TB y un TUS?». La población objetivo de esta guía de práctica clínica era los pacientes mayores de 18 años diagnosticados con TB y un TUS (incluidos cannabis, cocaína, alcohol y/o nicotina). Dada la ausencia de revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis o ensayos clínicos aleatorizados, se excluyó el trastorno por consumo de opioides.

### Búsqueda bibliográfica

Realizamos una búsqueda exhaustiva de la literatura en MEDLINE, PsycINFO, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y Pubmed hasta mayo de 2018. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda:

- (((("Bipolar Disorder"[Mesh] OR bipolar disorder\*) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use OR comorbidity OR misuse OR co-occur\* OR coexist\* OR concurren\* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR "Diagnosis, Dual (Psychiatry)"[Mesh])) AND ("Alcohol Drinking"[Mesh] OR "Drinking Behavior"[Mesh] OR "alcohol use" OR "alcohol abuse" OR "nicotine use" OR "Marijuana Abuse"[Mesh] OR "Marijuana Smoking"[Mesh] OR "cannabis use" OR "Cocaine-Related Disorders"[Mesh] OR "cocaine use" OR "cocaine abuse")) AND ("sertindole" [Supplementary Concept] OR sertindole OR "sultopride" [Supplementary Concept] OR amisulpride OR "zotepine" [Supplementary Concept] OR zotepine OR Asenapine OR "Asenapine" [Supplementary Concept] OR aripiprazol OR "paliperidone palmitate" [Supplementary Concept] OR paliperidone OR "quetiapine" [Supplementary

- Concept] OR quetiapine OR “ziprasidone” [Supplementary Concept] OR ziprasidone OR “olanzapine” [Supplementary Concept] OR “olanzapine-fluoxetine combination” [Supplementary Concept] OR olanzapine OR “Risperidone”[Mesh] OR risperidone) Limits: Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years
- (((“Bipolar Disorder”[Mesh] OR bipolar disorder\*)) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use OR comorbidity OR misuse OR co-occur\* OR coexist\* OR concurren\* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR “Diagnosis, Dual (Psychiatry)”[Mesh])) AND (“Alcohol Drinking”[Mesh] OR “Drinking Behavior”[Mesh] OR “alcohol use” OR “alcohol abuse” OR “nicotine use” OR “Marijuana Abuse”[Mesh] OR “Marijuana Smoking”[Mesh] OR “cannabis use” OR “Cocaine-Related Disorders”[Mesh] OR “cocaine use” OR “cocaine abuse”)) AND (“oxcarbazepine” [Supplementary Concept] OR oxcarbazepine OR “Carbamazepine”[Mesh] OR carbamazepine OR “lamotrigine” [Supplementary Concept] OR lamotrigine OR “Valproic Acid”[Mesh] OR valproate OR divalproex OR “Lithium”[Mesh] OR lithium) Limits Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years
- (((“Bipolar Disorder”[Mesh] OR bipolar disorder\*)) AND (substance abuse OR substance dependence OR substance use OR comorbidity OR misuse OR co-occur\* OR coexist\* OR concurren\* OR dual diagnosis OR dual disorder OR dual pathology OR “Diagnosis, Dual (Psychiatry)”[Mesh])) AND (“Alcohol Drinking”[Mesh] OR “Drinking Behavior”[Mesh] OR “alcohol use” OR “alcohol abuse” OR “nicotine use” OR “Marijuana Abuse”[Mesh] OR “Marijuana Smoking”[Mesh] OR “cannabis use” OR “Cocaine-Related Disorders”[Mesh] OR “cocaine use” OR “cocaine abuse”)) AND (“Disulfiram”[Mesh] OR disulfiram OR “Naltrexone”[Mesh] OR naltrexone OR “acamprosate” [Supplementary Concept] OR acamprosate OR “topiramate” [Supplementary Concept] OR topiramate OR “Bupropion”[Mesh] OR bupropion OR nicotine replacement therapy OR “varenicline” [Supplementary Concept] OR varenicline OR “varenicline Ncarbamoylglucuronide” [Supplementary Concept] OR clozapine)
- Límites: Review, Systematic Reviews, Meta-Analysis, Clinical Trial; Young Adult: 19-44 years; Middle Aged: 45-64 years

### **Evaluación de calidad de la evidencia y formulación de recomendaciones**

La evaluación de calidad de los estudios y el resumen de la evidencia para cada pregunta se realizó siguiendo las re-

comendaciones del grupo de trabajo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) ([www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)) (Guyatt et al., 2011). Cada artículo se leyó en detalle y se evaluó críticamente de acuerdo con GRADE, luego se discutió entre los autores, lo que resultó en una puntuación general de evaluación de calidad, posteriormente revisada por resultado individual. Todo el proceso culminó en una recomendación clínica que se calificó según su fuerza. En aras de claridad, las recomendaciones se dividen aquí por sustancia.

### **Revisión y evaluación externas**

La evidencia se evaluó utilizando el instrumento AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) ([www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org)).

Se puede encontrar información más detallada sobre la metodología en un artículo publicado anteriormente por nuestro grupo (Arranz et al., 2021).

## **Resultados**

### **Selección de estudios**

La Figura 1 describe el diagrama de flujo PRISMA que resulta en la selección del estudio. La búsqueda produjo 194 estudios. Se consideraron elegibles para una evaluación adicional 59 estudios. La selección definitiva incluyó 13 estudios. No se incluyeron en la Guía los ensayos abiertos, los estudios de cohortes o de casos y controles, los estudios transversales y observacionales, los informes de casos, las cartas, los carteles y los resúmenes de presentaciones en reuniones y conferencias de especialistas. Solo se incluyeron artículos publicados en inglés. Los datos se extrajeron de los estudios incluidos mediante una plantilla predefinida y la calidad de cada estudio se evaluó mediante criterios estándar. Las Tablas 1 a 3 presentan un informe resumido de estos estudios.

### **Pacientes con TB y uso de alcohol**

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1.

**Pregunta 1 de PICO.** ¿Es eficaz el tratamiento con ácido valproico adyuvante para reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?

Un ensayo controlado aleatorio (ECA) evaluó la administración de ácido valproico adyuvante *vs* placebo durante 24 semanas en 52 pacientes agudos con un diagnóstico de TB tipo I y dependencia al alcohol (Salloum et al., 2005). Los síntomas maníacos disminuyeron de forma importante en los dos grupos en tratamiento (78 % en el grupo tratado con ácido valproico, 80 % en el grupo tratado con placebo). Las puntuaciones en la Escala de manía Bech-Rafaelsen (BRMS) disminuyeron en aproximadamente un 60 %

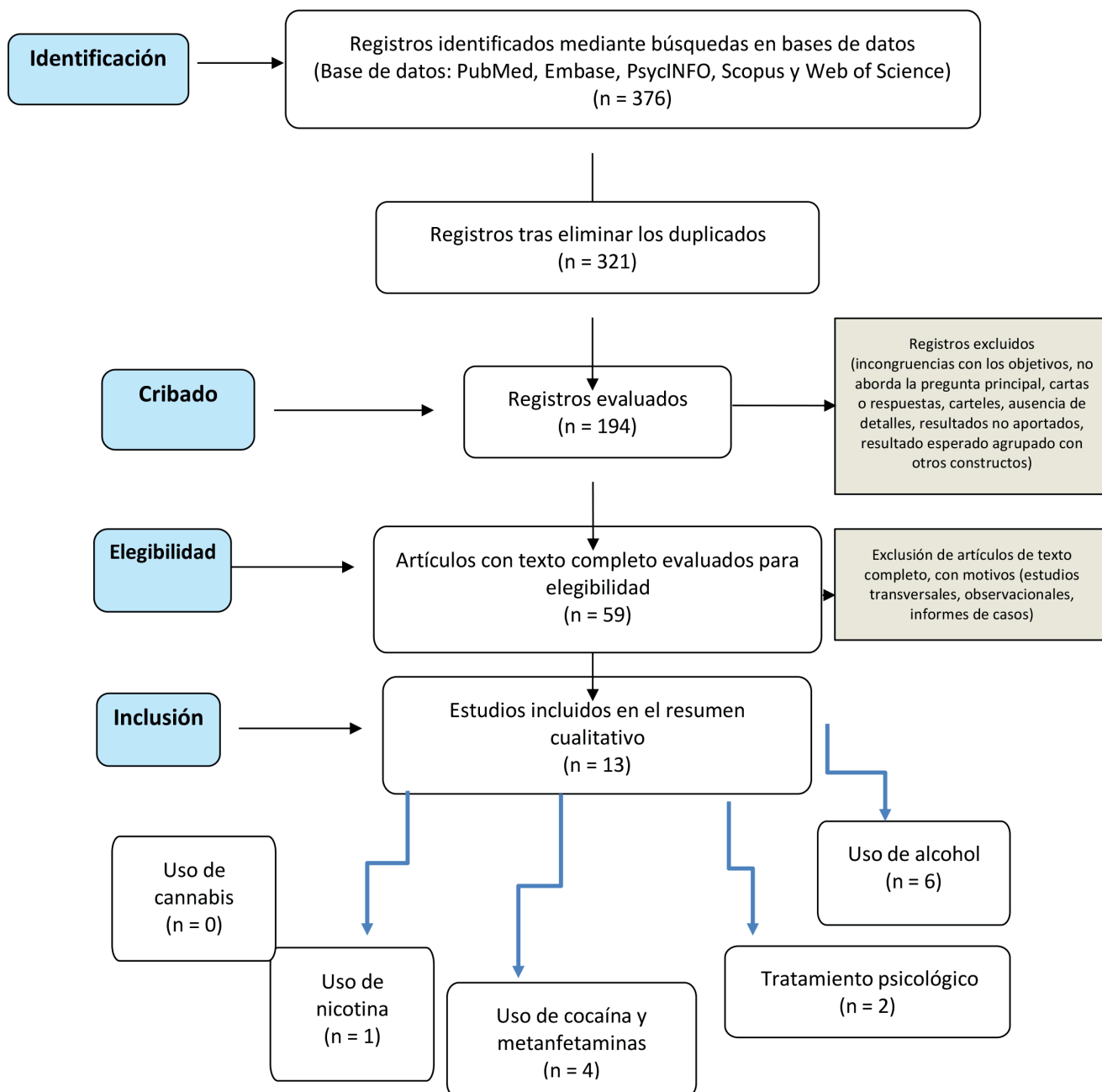


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

(evidencia de calidad moderada). De forma similar, la remisión de la depresión (Escala de calificación de depresión de Hamilton de 25 ítems, HAM-25) no mostró diferencias significativas entre los grupos del estudio (evidencia de calidad moderada). Respecto de la eficacia de ácido valproico en el consumo de alcohol, el 44 % de los pacientes en el grupo tratado con ácido valproico informó tener días de consumo excesivo, en comparación con el 68 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo (evidencia de baja calidad). No se hallaron diferencias en el porcentaje de días de consumo excesivo de alcohol ni de número de bebidas por día de consumo excesivo de alcohol. El grupo tratado con ácido valproico tuvo menor número cumula-

tivo de días de consumo excesivo de alcohol en comparación con el grupo tratado con placebo (reducción media de 7,1 días) (evidencia de baja calidad). El ácido valproico también alargó el tiempo hasta recaída a consumo excesivo continuo a 93 días, en comparación con 62 días en el grupo de placebo, pero las diferencias no fueron significativas (evidencia de baja calidad). No se hallaron diferencias en las puntuaciones medias en la Escala de evaluación de la actividad global (EEAG) entre pacientes tratados con ácido valproico o con placebo.

- Recomendaciones

- En los pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, se puede recomendar el uso de

Tabla 1. Trastorno bipolar y trastorno por uso de alcohol.

Autor	Diseño	Diagnóstico	Intervención	Tamaño muestra	Seguimiento	Variabes de resultado (Clínicas, de consumo y pragmáticas)	Limitaciones y sesgos
Petrakis 2006	ECA Doble-Ciego Grupos Paralelos Ambulatorio Tratamiento añadido	Trastornos del espectro psicótico: - ESQ - TEA - TB Y Dependencia de Alcohol	1. NTX. No se reporta dosis. 2. DIS 250 mg/día. 3. NTX + DIS. No se indica dosis. 4. DIS + placebo. Se asume dosis de 250 mg/día.  Pacientes con tratamiento estable: Litio 15%, ACOM 35%, AP típicos 28,7%, AP atípicos, 15%	N=66  -48 (73%) TB - 7 (11%) TEA - 11 (16%) ESQ	12 semanas	Variabes primarias fueron de consumo de alcohol: - Timeline Follow-Back interview semanal.  - Craving: OCDS.  - PANSS basal y cada 2 semanas.  - Efectos adversos: Hopkins Symptom Checklist. Semanal.	- Muestra pequeña. - No subanálisis por grupos diagnósticos. Al ser el TB el principal, asumimos para este diagnóstico todos los resultados, con los sesgos consiguientes.  - Los dos grupos de DIS son abiertos, no ciego.  - Es un análisis post hoc de Petrakis et al., Biol Psychiatry 2005. En él artículo se evaluaba la eficacia de las 4 ramas de tratamiento en todos los pacientes con trastornos psiquiátricos. En este artículo se subdivide la muestra en pacientes con trastornos psicóticos y no psicóticos y se comparan los resultados.  - Hay 4 grupos de tratamiento. Al realizar los análisis a pares, se repiten los grupos de cada tratamiento por lo que se produce un sesgo de proporcionar un mayor peso a estas muestras.
Salloum 2005	ECA Doble-Ciego Grupos Paralelos Tratamiento añadido  Hospitalizados (61%) y ambulatorios (39%).  Único centro	Dependencia de alcohol y un episodio afectivo concurrente de un TB tipo I (maniaco, mixto o depresivo)	1. VAL. 750 mg/día, y se incrementó en función de tolerabilidad hasta niveles de 50-100 ug/ml  2. Placebo  - Litio en todos los pacientes y posteriormente aleatorizados al tratamiento añadido.  - Medicación de rescate: PFZ, BZT, SERI, TRZ  Intervención psicosocial.	N=59  Valproato = 29 Placebo = 30	24 semanas	Variabes de consumo: Método del Time line follow-back.  - Proporción de días de consumo elevado de alcohol (> 4 UBES para mujeres y > 5 UBES para varones). - El número de UBES por cada día de consumo elevado. - Proporción de días con consumo de alcohol. - Número de UBES por cada día de consumo de alcohol. - Tiempo hasta la recaída en consumo elevado continuado.  Variabes clínicas: - Remisión de la manía (<7 en BRMS) - Remisión de la depresión (<7 en HAM-25). - Niveles de GGT y transaminasas.	- Mejorías en algunas de las variables de consumo en el grupo de VAL sin mejora en las variables de estado de ánimo  - Tamaño muestral reducido.  - Heterogeneidad de los pacientes al presentarse con diferentes tipos de episodio, pero el tamaño muestral es demasiado pequeño como para permitir subanálisis en función del tipo de episodio.  - Tasa de abandonos importante: 62%. Solo 20 sujetos completaron el estudio, 12 (44%) del grupo VAL y 8 (32%) del grupo de placebo.
Shenwood Brown 2008	ECA Doble-Ciego Grupos Paralelos Tratamiento añadido Ambulatorio  Único centro	TB - tipo I (50/102) - tipo II (52/102)  Y abuso (3/102) dependencia (99/102) de alcohol, con consumo en respectivamente los 14 días previos	1. QUET hasta 600 mg/día 2. Placebo  El 50% de QUET y el 68% de placebo no tomaban ninguna medicación concomitante.  Entre los que sí: Litio 13,5% y 4% ACOM 25% y 18% AD 38,5% y 28%	N=102  QUET=52 Placebo=50	12 semanas	Variabes de consumo: Método del Time line follow-back.  Craving: PACS  Variabes afectivas: HAM-D, YMRS  Efectos adversos de antipsicóticos: AIMS, SAS, BAS	- No se observaron diferencias en el consumo. Solo mejoría en los síntomas depresivos. - Cierta heterogeneidad de la muestra con una mayoría de pacientes (aprox. 80%) en episodio depresivo, alrededor de un 10% en eutimia, y algo menos de un 10% en episodio maniaco o mixto. Esto podría explicar que mejoren las variables de depresión y no las de síntomas maníacos. - Se describe con detalle el procedimiento para la titulación lenta. Sin embargo, ningún dato de la dosis final real, de la dosis media, de los abandonos - Análisis estadístico complejo "random regression analysis". - EL 50% de los de QUET y el 68% de los de placebo no tomaban ninguna medicación concomitante.



Tabla 1. (cont.)

Autor	Diseño	Diagnóstico	Intervención	Tamaño muestra	Seguimiento	VARIABLES DE RESULTADO (Clínicas, de consumo y pragmáticas)	Limitaciones y sesgos
Shenwood Brown 2009	ECA Doble-Ciego Grupos paralelos Tratamiento añadido Ambulatorio Único centro	TB - tipo I (31/43) - tipo II (12/43), depresivo/mixto Y Dependencia de alcohol, con consumo de al menos 5 bebidas en los 7 días previos	1. NTX 50 mg/día 2. Placebo Tratamiento de base para el TB: - Litio: 9,3% - ACOM: 18,6% - VAL: 11,6% - LAM: 4,7% - OXC: 2,3% - AP: 11,6% - AD: 37,2% - Sedantes/hipnóticos: 16,3% Medicación concomitante según algoritmo de Texas.	N=43 NTX=20 Placebo=23	12 semanas	- MINI Variables de consumo: Método del Time line follow-back. Se utilizan: - Días de consumo - Días de consumo elevado - Addiction Severity Index - Enzimas hepáticas - PACS Variables afectivas: - IDS-SR30, HAM-D, YMRS, PRO-III	- Tamaño muestral pequeño que ha podido influir en los resultados en los que detectan una tendencia a favor del tratamiento pero sin significación estadística ( $p=0,10$ ). - Un único centro. - Análisis estadístico complejo: "random regression analysis".
Stedman 2010	ECA Doble-Ciego Grupos paralelos Tratamiento añadido Ambulatorio. Multicéntrico (43 centros USA)	TB tipo I (episodio actual maniaco, hipomaniaco, depresivo o mixto) Y Dependencia de alcohol con historia reciente de consumo elevado definida como un mínimo de 4 UBEs/día para mujeres o 5 UBEs/día para varones en terapéuticos, desde la fase de screening previa a la aleatorización.	1. QUET 300-800 mg/día 2. Placebo Tratamientos concomitantes: - TRZ 50 mg/día - AC - PAR hasta 25 mg/día - HAL. Todos los pacientes tratados con litio o VAL, y en niveles terapéuticos, desde la fase de screening previa a la aleatorización.	N=328 QUET=159 Placebo=169	12 semanas	Variables de consumo: Método del Time line follow-back. Variable principal: cambio en la proporción de días de consumo elevado. Variables secundarias: - Cambio en la proporción de días sin consumo - Número medio de UBEs/día - Tiempo hasta las 2 primeras semanas de abstinencia de alcohol - Cantidad de cigarrillos/día - Cambio en la GGT - OCDS - BSCS Variables afectivas: YMRS, MADRS, CGI-S, CGI-I, HAM-A Otras variables: - Q-LES-Q, SDS	- Es el estudio con el mayor tamaño muestral de los incluidos y es multicéntrico. - Adecuado control de tratamientos concomitantes, tanto farmacológicos (mayor homogeneidad) como psicoterapéuticos (que se prohíbe su inicio durante el ensayo). - Heterogeneidad en el tipo de episodios afectivos, que podían ser de cualquier tipo, aunque predominaban los depresivos o mixtos (85%). - Elevada tasa de abandonos (57%) sobre todo por efectos adversos.
Tolliver 2012	ECA Doble-Ciego Grupos paralelos Tratamiento añadido Ambulatorio	TB - tipo I (13/30) - tipo II (17/30) Y Dependencia de alcohol, con consumo en los 90 días previos.	1. ACAM 1998 mg/día 2. Placebo Tratamiento estabilizante sin cambios durante al menos un mes. Tratamiento concomitante: - Litio: 7/30 - Anticomiciales: 21/30 - AP: 15/30 - AD: 15/30 - BZD: 4/30 Intervención psicosocial semanal breve ("counseling").	N=30 ACAM=14 Placebo=16	8 semanas	Variables de consumo: Time line follow-back. Variables primarias: - Tiempo hasta el primer día de consumo elevado (definido como >4 UBEs/día para mujeres y >5 UBEs/día para varones). Otras variables: - OCDS: - Biomarcadores de consumo de alcohol Variables afectivas y generales: YMRS, MADRS, CGI-S, CGI-I	- Tamaño muestral muy reducido. - Un único centro. - Heterogeneidad importante en los tratamientos de base. La mitad de la muestra tomaba antidepresivos de mantenimiento. - Heterogeneidad en el estado afectivo de los sujetos. Se excluyeron aquellos con síntomas afectivos graves y debían llevar un tratamiento farmacológico sin cambios, con lo que se asume un nivel de síntomas afectivos bajo, pero sin especificar episodio o polaridad. - Los resultados no observan diferencias excepto en un outcome secundario, que es un análisis post-hoc de la mejoría en la CGI-Consumo de sustancias en la última semana del ensayo.

Nota. AC: Anticolinérgicos; ACAM: Acamprosato; AD: Antidepresivos; AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale; AP: antipsicóticos; BAS: Barnes Akathisia Scale; BMS: Bech-Rafaelson Mania Scale; BZD: Benzodiazepinas; BZI: Benzotropina; CGI-I: Impresión clínica global-Mejoría; CGI-S: Impresión clínica global-Gravedad; DIS: Disulfiram; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; GGT: gamma glutamyl-transferasa; HAL: Haloperidol; HAM-A: Hamilton Rating Scale for Depression; HAM-D: 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; HAM-25: 25-item Hamilton Rating Scale for Depression; IDS-SR30: Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report 30-item version; ESQ: Esquizofrenia; LAM: Lamotrigina; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; NTX: Naltrexona; OCDS: Obsessive Compulsive Drinking and Abstinence Scale; OXC: Oxcarbazepina; PACS: Penn Alcohol Craving Scale; PANSS: Psychotic Positive and Negative Symptom Scale; PAR: Paroxetina; PFZ: Perfenazina; PRO-III: Psychobiology of Recovery in Depression III - Somatic Symptom Scale; Q-LES-Q: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire; QUET: Quetiapina; SAS: Simpson-Angus Scale; SDS: Sheehan Disability Scale; SERT: Sertralina; TB: Trastorno Bipolar; TCC: Terapia Cognitivo-conductual; TEA: Trastorno Esquizoafectivo; TRZ: Trazodona; VAL: Valproato; YMRS: Young Mania Rating Scale.

ácido valproico adyuvante para reducir el número de días de consumo excesivo de alcohol (recomendación débil).

- Según el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos, el ácido valproico no debe recetarse a mujeres en edad fértil que no participan en un programa de prevención del embarazo, ni debe usarse durante el embarazo. Los fetos expuestos al ácido valproico en el vientre tienen riesgo de sufrir malformaciones y problemas de desarrollo (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances>).

**Pregunta 2 de PICO.** *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con quetiapina para disminuir los síntomas del TB, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*

Dos ensayos de 12 semanas de duración aleatorizados y controlados con placebo evaluaron el tratamiento adyuvante con quetiapina en pacientes ambulatorios con TB (Sherwood Brown, Garza y Carmody, 2008; Stedman et al., 2010). En el resultado de mejora de los síntomas, incluyendo síntomas maníacos evaluados con la Escala de manía de Young (YMRS), síntomas depresivos evaluados con la Escala de calificación de Hamilton para la depresión (HRSD) de 17 ítems, y síntomas de ansiedad evaluados con la Escala de calificación de Hamilton para la ansiedad (HAM-A) y la Escala de impresión clínica global (CGI), no se hallaron diferencias significativas entre quetiapina y placebo (evidencia de calidad moderada). En los resultados de consumo de alcohol, como el porcentaje de días de consumo excesivo, reducción en la cantidad de días de consumo por semana, porcentaje de días de abstinencia, reducción en el número de bebidas por día de consumo de alcohol, cambios en las escalas de *craving* de alcohol, y disminución de la puntuación en la Escala de componentes obsesivo-compulsivos de la bebida (OCDS), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre quetiapina y placebo (evidencia de calidad baja/moderada). Además, las diferencias en las variables pragmáticas y de funcionalidad evaluadas con el Cuestionario sobre calidad de vida: satisfacción y placer (Q-LES-Q) y el Inventario de discapacidad de Sheehan (SDI) no fueron significativas (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones
  - En pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el tratamiento adyuvante con quetiapina para mejorar los síntomas clínicos, reducir el consumo de alcohol o mejorar la funcionalidad.

**Pregunta 3 de PICO.** *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con acamprosato para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo*

*de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*

En un ECA, 30 adultos que cumplían los criterios para TB tipo I o II y dependencia al alcohol concurrente fueron asignados de manera aleatoria a tratamiento complementario con acamprosato o placebo mientras continuaban su tratamiento con medicamentos estabilizantes del estado de ánimo (Tolliver, Desantis, Brown, Prisciandaro y Brady, 2012). Los pacientes tuvieron un seguimiento durante ocho semanas. Las mejoras en los síntomas maníacos y depresivos, según los instrumentos YMRS y Escala Montgomery-Asberg para la evaluación de la depresión, MDRS) y los cambios en la escala CGI fueron similares entre los brazos experimental y de control (evidencia de muy baja calidad). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados para la evaluación del consumo de alcohol (porcentaje de días de abstinencia, porcentaje de días de consumo, reducción de la puntuación en el cuestionario OCDS, niveles de gamma-glutamyl transferasa [GGT] y puntuación en la escala CGI-sustancias) (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones
  - En pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el tratamiento complementario con quetiapina para mejorar los síntomas clínicos, reducir el consumo de alcohol o mejorar la funcionalidad.

**Pregunta 4 de PICO.** *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con naltrexona para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*

En un ECA, 50 adultos ambulatorios con TB tipo I o II y dependencia al alcohol concurrente con consumo activo de alcohol fueron asignados de manera aleatoria a tratamiento complementario con naltrexona (50 mg/día) o placebo durante 12 semanas (Sherwood Brown et al., 2009). Respecto de los síntomas maníacos, la disminución en la puntuación en la escala YMRS fue significativamente mayor en el grupo en tratamiento con naltrexona; respecto de los síntomas depresivos, la disminución en la puntuación en la Escala de calificación de Hamilton para la depresión (HRSD) no fue significativamente mayor en el grupo en tratamiento con naltrexona (evidencia de muy baja calidad). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre naltrexona y placebo para las siguientes variables de los resultados relacionados con el consumo de alcohol: ningún día de consumo en la semana 12 (33,1 % vs 7,3 %), reducción en el número de bebidas por día de consumo (63,4 % vs 32,8 %), reducción en los niveles de GGT desde el inicio del estudio hasta la semana 12 (15,8 % vs 3,7 %), total de días de abstinencia (12 veces más alto en el grupo de naltrexona) y número de días de consumo excesivo (8,82 veces menor en el grupo de naltrexona)

(evidencia de baja o muy baja calidad). No se hallaron diferencias entre los grupos en tratamiento con naltrexona o placebo en otras variables, como el porcentaje de pacientes con ningún día de consumo, la reducción de la puntuación en la Escala de *craving* de alcohol de Penn (PACS) en la semana 12, el número máximo de días consecutivos de abstinencia y la puntuación final en el cuestionario OCDS.

- Recomendaciones

- En los pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el tratamiento adyuvante con naltrexona para aliviar los síntomas maníacos o depresivos.
- Se puede recomendar el tratamiento adyuvante con naltrexona para mejorar los síntomas del trastorno por consumo de alcohol (recomendación débil).

**Pregunta 5 de PICO.** *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con disulfiram para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*

Un ECA de 12 semanas con 251 pacientes con trastorno mayor del eje I (66 pacientes con trastorno del espectro psicótico, 48 [73%] de los cuales con TB) identificó dependencia al alcohol (Petrakis, Nich y Ralevski, 2006). Se realizó una aleatorización abierta a disulfiram 250 mg o no disulfiram o no disulfiram y aleatorización a naltrexona 50 mg o placebo de diseño doble ciego, resultando en los siguientes grupos: naltrexona solo, placebo solo, disulfiram y naltrexona, o disulfiram y placebo. Las medidas de consumo de alcohol fueron los resultados primarios. No hubo diferencias significativas entre disulfiram y placebo en el número máximo de días consecutivos de abstinencia, total de días de abstinencia, número de días de consumo excesivo ( $\geq 5$  unidad de bebida estándar [UBE]) y puntuación en el cuestionario OCDS (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En los pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el uso de disulfiram complementario para aliviar los síntomas de dependencia al alcohol.

**Pregunta 6 de PICO.** *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con disulfiram y naltrexona para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*

Se extrajeron y analizaron los datos del mismo ECA para disulfiram adyuvante *vs* placebo en las medidas de consumo de alcohol (Petrakis et al., 2006) para determinar la efectividad de disulfiram y naltrexona *vs* placebo. El número máximo de días consecutivos de abstinencia fue más alto en el grupo de disulfiram y naltrexona, en comparación con placebo (evidencia de muy baja calidad). Sin embargo, los resultados para el total de días de abstinencia, número de días de consumo excesivo ( $\geq 5$  UBE), y puntuación to-

tal en el cuestionario OCDS fueron similares (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no hay evidencia suficiente para hacer alguna recomendación sobre el uso de disulfiram adyuvante y naltrexona para aliviar los síntomas del trastorno por consumo de alcohol.

**Pregunta 7 de PICO.** *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con naltrexona *vs* disulfiram para disminuir los síntomas de TB, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*

La comparación de los brazos de naltrexona *vs* disulfiram del ECA antes mencionado de 12 semanas con pacientes con TB y dependencia al alcohol (Petrakis et al., 2006), no mostró diferencias significativas entre ambas drogas en los resultados de consumo de alcohol, incluyendo el total de días de abstinencia, número de días de consumo excesivo ( $\geq 5$  UBE), y puntuación total en el cuestionario OCDS (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En los pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el uso de disulfiram en lugar de naltrexona y viceversa para mejorar los síntomas del trastorno por consumo de alcohol.

**Pregunta 8 de PICO.** *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con naltrexona *vs* disulfiram y naltrexona para disminuir los síntomas de TB, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*

La comparación de los brazos de naltrexona *vs* disulfiram combinado con naltrexona del ECA de 12 semanas con pacientes con TB y dependencia al alcohol concurrente (Petrakis et al., 2006) no mostró diferencias estadísticamente significativas para el resultado de consumo de alcohol (número máximo de días consecutivos de abstinencia, número de días de consumo excesivo de alcohol y puntuación en el cuestionario OCDS (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En los pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el uso de naltrexona *vs* disulfiram y naltrexona para mejorar los síntomas del trastorno por consumo de alcohol.

**Pregunta 9 de PICO.** *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con disulfiram *vs* disulfiram y naltrexona para disminuir los síntomas de TB, reducir el consumo de alcohol o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de alcohol?*



Según los datos del ECA de 12 semanas de pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente (Petrakis et al., 2006), la comparación de los brazos de disulfiram *vs* disulfiram combinado con naltrexona para mejorar los resultados del consumo de alcohol (número máximo de días consecutivos de abstinencia, número de días de consumo excesivo de alcohol y puntuación en el cuestionario OCDS) no mostró diferencias estadísticamente significativas (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones
  - En los pacientes con TB y trastorno por consumo de alcohol concurrente, no se puede recomendar el uso de disulfiram *vs* disulfiram y naltrexona para mejorar los síntomas del trastorno por consumo de alcohol.

### **Pacientes con TB y consumo de cocaína, metanfetaminas o psicoestimulantes**

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 2.

**Pregunta 10 de PICO.** *¿La administración de antidepresivos ISRS es eficaz para reducir los síntomas de depresión, para reducir el consumo de cocaína o para mejorar las variables pragmáticas y funcionales en pacientes con depresión y consumo de cocaína?*

La eficacia del tratamiento complementario con citicolina *vs* placebo en pacientes con TB y dependencia a la cocaína fue evaluada en un ensayo de 12 semanas con 44 pacientes ambulatorios (22 depresivos, 17 maníacos/hipomaníacos, 5 eutímicos) El resultado primario fue la evaluación de la memoria, pero también se evaluaron el estado de ánimo y el uso de cocaína. Los resultados se midieron con los instrumentos Inventario de sintomatología depresiva autoinformado (IDS-SR), YMRS, análisis de cocaína en orina y Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT). No se hallaron diferencias entre los grupos tratados con citicolina y placebo en las puntuaciones de las escalas de sintomatología depresiva o maníaca (evidencia de muy baja calidad). Respecto del consumo de cocaína, el grupo tratado con citicolina mostró una mejora del análisis de cocaína en orina (evidencia de muy baja calidad). Además, no hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con citicolina y el grupo tratado con placebo en los resultados en el RAVLT (número total de palabras, listado de palabras alternativas y recuerdo diferido) (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones
  - En los pacientes con TB y trastorno por consumo de cocaína concurrente, no se puede recomendar el uso de terapia complementaria con citicolina para mejorar los síntomas de estado de ánimo, los síntomas relacionados con el uso de cocaína o las variables pragmáticas y de funcionalidad.

**Pregunta 11 de PICO.** *¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con citicolina para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de metanfetaminas o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y uso de metanfetaminas?*

Es común el trastorno por consumo de metanfetaminas; las personas con trastornos del estado de ánimo, en particular TB, tienen altas tasas de dependencia de las metanfetaminas. En un ECA, 48 pacientes ambulatorios con TB tipo I y II, trastorno afectivo sin especificación, trastorno depresivo esquizoafectivo o trastorno depresivo mayor y dependencia de las metanfetaminas fueron aleatorizados a citicolina (2000 mg/día) o placebo durante 12 semanas (Sherwood-Brown y Gabrielson, 2012a). Se evaluó el estado de ánimo con el Inventario de sintomatología depresiva-versión clínica (IDS-C) y la cognición con el Test de aprendizaje verbal de Hopkins (HVLTL). El uso de drogas se detectó mediante pruebas de detección de drogas en orina. La puntuación media en la escala IDS-SR fue 6,9 veces menor en el grupo tratado con citicolina *vs* placebo (evidencia de muy baja calidad). En cuanto al uso de metanfetaminas, el grupo de citicolina mostró mejora en las pruebas de detección de metanfetaminas en orina (evidencia de muy baja calidad). No se hallaron diferencias significativas entre los grupos de citicolina y placebo en las puntuaciones en el test HVLTL.

- Recomendaciones
  - En los pacientes con TB y trastorno por consumo de metanfetaminas concurrente, no se puede recomendar el tratamiento complementario con citicolina para aliviar los síntomas de estado de ánimo, los síntomas relacionados con el uso de metanfetaminas o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad.

**Pregunta 12 de PICO.** *¿Es efectivo el tratamiento adyuvante con lamotrigina para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de cocaína o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de cocaína?*

La lamotrigina parece ser útil para los síntomas depresivos y para prevenir la recaída en TB. Se realizó un ECA de 10 semanas con lamotrigina con 120 pacientes ambulatorios con TB, estado depresivo o mixto y dependencia de la cocaína (Sherwood Brown, Sunderajan, Hu, Sowell y Carmody, 2012b). El consumo de cocaína se cuantificó cada semana mediante pruebas de detección de drogas en orina y el método de calendario de seguimiento de línea de tiempo (TLFB). El estado de ánimo se cuantificó mediante la escala HDRS, el Inventario rápido de autoinforme de sintomatología depresiva (QIDS-SR) y la escala YMRS. El *craving* de cocaína se evaluó mediante el Cuestionario de *craving* de cocaína. La adherencia se midió mediante las pastillas dispensadas y devueltas. No se hallaron diferencias entre lamotrigina y placebo respecto de los síntomas maníacos o depresivos (evidencia de calidad moderada). No hubo diferencias entre los grupos respecto del porcen-

Tabla 2. Trastorno Bipolar Trastorno por uso de estimulantes.

Autor	Diseño	Diagnóstico	Intervención	EXP(N)/COMP(N)	Seguimiento	Variables de resultado (Clínicas, de consumo y pragmáticas)	Limitaciones y sesgos
Sherwood Brown 2007	ECA Doble-Ciego Grupos paralelos Tratamiento añadido Ambulatorio Único centro	TB I (35/44) TB II (3/44) TEA, tipo bipolar (6/44) Y Abuso o Dependencia de cocaína. En recuperación temprana (1-12 semanas abstinencia). 17 en (hipo)mania 22 en depresión y 5 eutímicos.	1. Citicolina 2000 mg/d (titulación progresiva alcanzando esta dosis en la semana 6) 2. Placebo No se especifica la medicación concomitante, pero sí los fármacos que se modificaron a lo largo del ensayo.	N=44 Citicolina=23 Placebo=21	12 semanas	Variables de consumo: - Urinoanálisis - Consumo referido Variables afectivas: - IDS-SR, YMRS Otras variables: - Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) - Efectos adversos: PRD-III	- Tamaño muestral pequeño. - Un único centro. - Diferencias entre los grupos a pesar de la aleatorización: entraron más pacientes en fase depresiva en el grupo de citicolina que en el de placebo (15 vs 7). - Heterogeneidad en el estado afectivo de los pacientes incluidos. - Los resultados llaman la atención por la respuesta tan clara y positiva, tanto en términos de consumo como en una variable cognitiva.
Sherwood Brown 2012	ECA Doble-Ciego Grupos paralelos Tratamiento añadido Ambulatorio Único centro	TB I (59/112) TB II (42/112) TB no esp. (11/112) episodio actual depresivo/ mixto (el 90% entraron en depresión) Y Dependencia de cocaína, AP: 4 Con consumo activo (en los 14 días previos)	1. Lamotrigina 200 mg/día (titulación estándar) 2. Placebo Tratamiento concomitante pero no era obligatorio: - Litio: 7 - AD: 20 - AP: 4 Sedantes/ansiolíticos: 9	N=112 Lamotrigina=55 Placebo=57	10 semanas	Variables de consumo: Método del Time line follow-back. Variable principal: Urinoanálisis CCQ Variables afectivas: - HAM-D, QIDS-S, YMRS, PRD-III. Variables de tratamiento: Efectos adversos: PRD-III Recuento de pastillas.	- Un único centro. - El 70% usan la cocaína en forma de "Crack". - Se especifica adecuadamente la aleatorización y el cálculo del tamaño muestral. - Muchos pacientes no recibían un tratamiento de base para el TB, y, especialmente, es bajo el número de pacientes que reciben litio o AP. - Análisis estadístico complejo "random regression analysis" - El resultado positivo es en una variable secundaria (gasto en cocaína) referida por el paciente. En cambio, la variable principal y las variables afectivas no fueron positivas.
Sherwood Brown 2012	ECA Doble-Ciego Grupos paralelos Tratamiento añadido Ambulatorio Único centro	TB I (6/48) TB II (4/48) TB no esp. (7/48), episodio actual depresivo TDM (31/48) Y Dependencia de metanfetaminas, con consumo en las últimas 2 semanas.	1. Citicolina 2000 mg/d (en titulación progresiva en 6 semanas). 2. Placebo Medicación concomitante, la mayor parte antidepressivos, 2 litio, 4 ACOM, 1 AP	N = 48 Citicolina = 28 Placebo = 20	12 semanas	Variables de consumo: - Urinoanálisis - Consumo referido. Variables afectivas: - IDS-C Variables cognitivas: - Memoria: Hopkins Auditory Verbal Learning Test.	- Tamaño muestral pequeño. - Un único centro. - Limitación muy importante: Solo 1/3 de la muestra con TB. - Tasa elevada de abandonos, aunque más elevada en el grupo placebo (completaron el 14% de placebo y el 41% de citicolina). - El grupo de citicolina recibía más antidepressivos a nivel basal, lo que podría explicar el resultado de una mejoría en los síntomas depresivos en ese grupo, aunque no hubo incrementos en las dosis de dichos antidepressivos. - El resultado positivo quizá era más plausible en el aspecto cognitivo, en el que no lo ha sido, y en cambio, lo ha sido en los síntomas depresivos.
Nejtek 2008	ECA Doble-Ciego Grupos paralelos Tratamiento añadido Ambulatorio Dos centros	TB tipo I: 79/94 TB tipo II: 15/94 Grupos paralelos episodio actual maniaco, hipomaniaco o mixto (YMRS > 9) Y Dependencia de cocaína o metanfetaminas, con craving (SCQ-10 > 10).	1. QUET: 100-600 mg/día 2. RIS: 1-6 mg/día -6/94 con estabilizante -13/94 estabilizante + AD	N = 80 Quetiapina = 42 Risperidona = 38	20 semanas	Variables de consumo: - Urinoanálisis (semanales) - SCQ-10 Variables afectivas: - YMRS - IDS-C Variables de tratamiento: - Efectos adversos: PRD-III:	- Muestra demasiado pequeña (no hay un análisis de potencia) para detectar diferencias significativas entre dos tratamientos activos. - No hay una rama placebo para interpretar adecuadamente el efecto de la intervención. - Escasa inclusión de sujetos: 651 pasan el screening, y luego solo 80 llegan a aleatorizarse y tomar al menos una dosis de tratamiento. - Muy elevada tasa de pérdidas: solo el 15% de los sujetos completaron las 20 semanas de tratamiento. - Astra-Zeneca proporcionó la Quetiapina.

Nota: ACOM: Anticóncitos; AP: antipsicóticos; CCQ: Cocaine craving questionnaire; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; IDS-C: Inventory of Depressive Symptomatology - Clinician Rated; IDS-SR30: Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report 30-item version; PRD-III: Psychobiology of Recovery in Depression III - Somatic Symptom Scale; QIDS-S: quick inventory of depressive symptomatologySR; QUET: Quetiapina; RIS: Risperidona; SCQ-10: Substance craving questionnaire ; TB: Trastorno Bipolar; TDM: Trastorno Depresivo Mayor; YMRS: Young Mania Rating Scale.

taje de resultados positivos en las pruebas de detección de cocaína en orina y las puntuaciones en el Cuestionario de craving de cocaína (CCQ). Sin embargo, los dólares gastados en cocaína mostraron una diferencia significativa entre los grupos tanto en el efecto inicial como en el efecto semanal (evidencia de calidad moderada). La adherencia fue de 92 % con lamotrigina y de 93 % con placebo (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones

- En pacientes con TB y trastorno por consumo de cocaína concurrente, se puede recomendar la terapia complementaria con lamotrigina para aliviar los síntomas relacionados con el consumo de cocaína (recomendación moderada).

**Pregunta 13 de PICO.** *¿El tratamiento adyuvante con quetiapina vs risperidona es efectivo para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de psicoestimulantes o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de psicoestimulantes?*

Se realizó un ECA con 80 pacientes ambulatorios con TB (tipo I, tipo II, episodio actual maníaco, hipomaniaco o mixto) y dependencia concurrente de cocaína o metanfetaminas, con tratamiento complementario de quetiapina (100-600 mg/día) o risperidona (1-6 mg/día) (Nejtek et al., 2008). Se realizó seguimiento a los pacientes durante 20 semanas. Los síntomas depresivos y maníacos mejoraron en los dos grupos de quetiapina y risperidona (grupo de control) según la evaluación mediante los instrumentos IDS-30 y YMRS, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (evidencia de muy baja calidad). Además, no se observaron diferencias entre quetiapina y ris-

peridona en la mejora del consumo de psicoestimulantes mediante pruebas de drogas en orina (evidencia de baja calidad). También fueron similares los efectos secundarios evaluados con la Escala de psicobiología de la recuperación de la depresión III - síntomas somáticos (evidencia de muy baja calidad).

- Recomendaciones

- En pacientes con TB y trastorno por consumo de psicoestimulantes concurrente, no se puede recomendar la terapia complementaria con quetiapina o risperidona para reducir los síntomas de estado de ánimo, los síntomas relacionados con el uso de psicoestimulantes o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad.

**Pacientes con TB y uso de nicotina**

Los detalles sobre los estudios incluidos se muestran en la Tabla 3.

**Pregunta 14 de PICO.** *¿El tratamiento adyuvante con vareniclina es efectivo para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de nicotina o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y consumo de nicotina?*

Un ECA evaluó la eficacia de vareniclina vs placebo durante 12 semanas en 69 pacientes con trastorno bipolar en fase eutímica con motivación para dejar de fumar (Chengappa et al., 2014). No se informaron mejoras diferenciales a favor de la vareniclina en las puntuaciones de los síntomas depresivos (MDRS), ansiosos (HAM-A), maníacos (YMRS) y en el CGI (evidencia de baja calidad). El resultado primario del estudio fue la abstinencia de la nicotina, definida como 7 días de abstinencia según autoinforme y

Tabla 3. Trastorno Bipolar y Trastorno por uso de nicotina.

Autor	Diseño	Diagnóstico	Intervención	EXP(N)/COMP(N)	Seguimiento	VARIABLES DE RESULTADO (Clínicas, de consumo y pragmáticas)	Limitaciones/Sesgos
Chengappa 2014	ECA Doble-Ciego Grupos paralelos Tratamiento añadido Ambulatorio 2 centros	TB tipo I (49/60) TB tipo II (5/60) TB NE (6/60), en eutimia (MADRS y YMRS < 9), o sin cambios en tratamiento farmacológico en las últimas 8 semanas, y sin descompensación en los últimos 6 meses Y Fumador de >10 cig /día, con CO expirado > 10 ppm.	1. Vareniclina. Titulación standard 2. Placebo  No datos de tratamientos concomitantes  15 minutos de cada visita counseling para dejar de fumar en todos los participantes	N = 60  Vareniclina = 31 Placebo = 29	12 semanas de tratamiento Y hasta 24 semanas de seguimiento l	Variable Principal: Inicio de abstinencia: 7 días sin fumar, referido por el paciente y verificado por niveles de CO expirado < 10 ppm a las 12 semanas.  Otras variables: - 4 semanas consecutivas de abstinencia (también reportado y verificado por niveles de CO).  - Mantenimiento de la abstinencia a las 24 semanas entre aquellos que abandonaron el consumo en las 12 semanas.	- Aunque los datos de eficacia a corto plazo son muy favorables a la vareniclina, a medio plazo no lo son tanto: 9 de 15 pacientes que dejaron de fumar con vareniclina recayeron. A las 24 semanas, no había diferencias significativas entre los grupos.  - El tamaño de la muestra es pequeño para estudiar posibles efectos adversos, especialmente la aparición de descompensaciones psicopatológicas (aunque se detecta ya una tendencia a la aparición de sintomatología depresiva). Son 31 pacientes tratados con vareniclina.  - Desarrollado en 2 centros.

Nota. CO: Monóxido de Carbono; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; NE: No especificado; TB: Trastorno Bipolar; YMRS: Young Mania Rating Scale.

confirmación mediante niveles de CO espirado < 10 ppm a las 12 semanas. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el resultado primario entre los grupos de vareniclina y placebo. También se observaron diferencias significativas para la abstinencia a las cuatro semanas y en la reducción de los niveles de CO (evidencia de calidad moderada). No se hallaron diferencias significativas entre vareniclina y placebo en la abstinencia a las 24 semanas o en la reducción del número de cigarrillos fumados en la última semana (evidencia de baja calidad). Los sujetos en tratamiento con vareniclina tuvieron una frecuencia significativamente mayor de sueños anormales que los sujetos en tratamiento con placebo (evidencia de calidad moderada). No se hallaron diferencias en la tasa de síntomas de abstinencia (evidencia de calidad moderada).

- Recomendaciones

- En los pacientes con TB y trastorno por consumo de nicotina concurrente, se puede recomendar el uso de vareniclina para mejorar la abstinencia de la nicotina (recomendación débil).

**Pregunta 15 de PICO.** *¿El tratamiento adyuvante psicológico es efectivo para reducir los síntomas de TB, reducir el consumo de drogas de abuso o mejorar las variables pragmáticas y de funcionalidad en pacientes con TB y TUS?*

Dos ECA evaluaron el tratamiento conductual en pacientes con TB y TUS (Weiss et al., 2007; Weiss et al., 2009). Un ECA comparó 20 sesiones de terapia grupal integrada que abordó los dos trastornos de manera simultánea a través de la terapia grupal contra las drogas. Cada grupo de tratamiento incluyó a 31 pacientes en seguimiento durante tres meses. Los resultados fueron el número de días de uso de sustancias durante el tratamiento y el número de días de uso de sustancias (Weiss et al., 2007). En otro ECA, 61 pacientes con TB y dependencia de sustancias fueron aleatorizados a una versión más breve de 12 sesiones de terapia grupal integrada (n = 31) o terapia grupal contra las drogas (n = 30). Se evaluaron los mismos resultados principales de interés y se hizo seguimiento a los pacientes durante tres meses (Weiss et al., 2009).

En el ECA de 20 sesiones de terapia grupal (Weiss et al., 2007), en general, el uso de sustancias disminuyó durante el tratamiento pero el uso de sustancias permaneció significativamente más bajo en los pacientes en terapia grupal integrada, en comparación con el inicio del estudio. Esta diferencia se mantuvo a los tres meses. En cuanto a la mejora de los síntomas de estado de ánimo, las puntuaciones en los instrumentos HDRS y YMRS disminuyeron de forma significativa en el grupo en terapia grupal integrada, en comparación con el inicio del estudio. En el ECA de una versión breve de terapia grupal integrada (Weiss et al. 2009), el uso de sustancias disminuyó de manera importante tanto en el grupo de terapia grupal integrada como en el grupo de terapia grupal contra las drogas, con diferencias

estadísticamente significativas para comparaciones intra-grupo desde el inicio hasta el último mes del tratamiento y desde el inicio del tratamiento hasta los últimos meses del seguimiento. La diferencia entre grupo en cuanto al riesgo para tener episodios de trastorno del estado de ánimo durante el tratamiento fue marginalmente significativa, con una disminución 1,8 veces mayor para los pacientes en terapia grupal integrada vs terapia grupal contra las drogas.

- Recomendaciones

- En pacientes con TB y TUS concurrente, se puede recomendar terapia grupal integrada (recomendación débil).

## Discusión

Esta revisión resume las intervenciones farmacológicas y psicosociales que se han realizado en TB con un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias y además proporciona recomendaciones clínicas respecto de cuáles elementos de intervención son útiles para abordar los síntomas del uso de sustancias y los síntomas de estado de ánimo en pacientes con estas afecciones concurrentes.

Muy pocos de los ensayos aleatorizados realizados hasta la fecha han proporcionado evidencia consistente para el manejo tanto de los síntomas de estado de ánimo como del uso de sustancias en pacientes con TB. Es sorprendente que no haya ensayos clínicos disponibles para pacientes con TB y consumidores de cannabis. Algunos tratamientos han mostrado beneficios para los síntomas de estado de ánimo sin beneficios para el uso de alcohol o sustancias ilícitas. Nuestros resultados sugieren que 1) podemos (débilmente) recomendar el uso de ácido valproico o naltrexona adyuvante para aliviar los síntomas del trastorno por consumo de alcohol; 2) el tratamiento complementario con lamotrigina parece reducir los síntomas relacionados con la cocaína y, por tanto, es recomendable (fuerza moderada); y 3) la vareniclina es recomendable (débilmente) para mejorar la abstinencia de la nicotina.

Dejar el uso de sustancias en TB es de suma importancia, dada la mejora en los resultados posteriores. Un estudio realizado con sujetos durante los episodios psicóticos iniciales que incluyó esquizofrenia y trastorno afectivo bipolar encontró que el cese del consumo de cannabis resultó en una mejora considerable del pronóstico a largo plazo (González-Pinto et al., 2011b). Estudios con muestras grandes europeas diagnosticadas con TB han mostrado lo mismo (Zorrilla et al., 2015). Es especialmente difícil dejar el consumo tanto de cannabis como de alcohol cuando existe una polaridad depresiva (González-Pinto et al., 2010; González-Ortega et al., 2015). Por tanto, es obligatorio gestionar los síntomas depresivos y realizar más ensayos clínicos en pacientes con TB y uso de sustancias. En cuanto al uso de nicotina, en entornos clínicos reales es viable y seguro ayudar a los pacientes con TB a dejar de fumar (García-Por-



tilla et al., 2016). Debe considerarse importante investigar la relación entre el cese del uso de sustancias y el uso de litio, la referencia en el tratamiento de TB, con efectividad del tratamiento de los síntomas depresivos en el contexto real (González-Pinto, López-Peña, Bermúdez-Ampudia, Vieta, y Martínez-Cengotitabengoa, 2018).

De momento, la terapia grupal integrada es el enfoque con más validación y eficacia sobre los resultados en el uso de sustancias cuando el uso de sustancias es abordado durante la fase inicial de tratamiento. Para las fases posteriores, pueden ser necesarios otros tratamientos complementarios psicosociales de TB para obtener beneficios en términos de estado de ánimo y de funcionalidad.

Nuestra revisión pone de relieve la necesidad de realizar más investigaciones en este campo y de estudios más grandes y multicéntricos con muestras generalizables para proporcionar evidencia más definitiva para la práctica clínica.

## Reconocimientos

Servicio Gallego de Salud (SERGAS) y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB).

## Conflicto de interés

Los autores declaran la inexistencia de conflicto de interés alguno en relación a este artículo.

## Referencias

- Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesías, B., Basurte, I. y Rentero, D. (2017). Bipolar disorder and substance use disorders. Madrid study on the prevalence of dual disorders/pathology. *Adicciones*, 29, 186–194. doi:10.20882/adicciones.782.
- Arranz, B., Garriga, M., Bernardo, M., González-Pinto, A., Arrojo, M., Torrens, M., ... San, L., (2021). Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with schizophrenia spectrum disorders and a comorbid substance use. *Adicciones*. Advance publication online.
- Balanzá-Martínez, V., Crespo-Facorro, B., González-Pinto, A. y Vieta, E. (2015). Bipolar disorder comorbid with alcohol use disorder: focus on neurocognitive correlates. *Frontiers in Physiology*, 6, 108. doi:10.3389/fphys.2015.00108.
- Chengappa, K. N. R., Perkins, K. A., Brar, J. S., Schlicht, P. J., Turkin, S. R., Hetrick, M. L., ... George, T. P. (2014). Varenicline for smoking cessation in bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75, 765–772. doi:10.4088/JCP.13m08756.
- Clemente, A. S., Diniz, B. S., Nicolato, R., Kapczinski, F. P., Soares, J. C., Firmo, J. O. y Castro-Costa, É. (2015). Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 37, 155-161. doi:10.1590/1516-4446-2012-1693.
- Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I. y Sánchez-Moreno, J. (2006). Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93, 13–17. doi:10.1016/j.jad.2006.01.032.
- García-Portilla, M. P., García-Alvarez, L., Sarramea, F., Galvan, G., Díaz-Mesa, E., Bobes-Bascaran, T., ... Bobes, J. (2016). It is feasible and effective to help patients with severe mental disorders to quit smoking: An ecological pragmatic clinical trial with transdermal nicotine patches and varenicline. *Schizophrenia Research*, 176, 272–280. doi:10.1016/j.schres.2016.05.011.
- Gold, A. K., Otto, M. W., Deckersbach, T., Sylvia, L. G., Nierenberg, A. A. y Kinrys, G. (2018). Substance use comorbidity in bipolar disorder: A qualitative review of treatment strategies and outcomes. *American Journal on Addictions*, 27, 188–201. doi:10.1111/ajad.12713.
- González-Ortega, I., Alberich, S., Echeburúa, E., Aizpuru, F., Millán, E., Vieta, E., ...González-Pinto, A. (2015). Subclinical depressive symptoms and continued cannabis use: predictors of negative outcomes in first episode psychosis. *PLoS One*, 10, e0123707. doi:10.1371/journal.pone.0123707.
- González-Pinto, A., Gutierrez, M., Ezcurra, J., Aizpuru, F., Mosquera, F., Lopez, P. y de Leon, J. (1998). Tobacco smoking and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 225–228. doi:10.4088/jcp.v59n0503.
- González-Pinto, A., Alberich, S., Barbeito, S., Alonso, M., Vieta, E., Martínez-Arán, A., ... López, P. (2010). Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: The Vitoria long-term follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 124, 250–255. doi:10.1016/j.jad.2009.11.005.
- González-Pinto, A., Barbeito, S., Alonso, M., Alberich, S., Haidar, M. K., Vieta, E., ... Lopez, P. (2011a). Poor long-term prognosis in mixed bipolar patients: 10-Year outcomes in the vitoria prospective naturalistic study in Spain. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 671–676. doi:10.4088/JCP.09m05483yel.
- González-Pinto, A., Alberich, S., Barbeito, S., Gutierrez, M., Vega, P., Ibáñez, B., ... Arango, C. (2011b). Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 631–639. doi:10.1093/schbul/sbp126.
- González-Pinto, A., López-Peña, P., Bermúdez-Ampudia, C., Vieta, E. y Martínez-Cengotitabengoa, M. (2018). Can lithium salts prevent depressive episodes in the real world? *European Neuropsychopharmacology*, 28, 1351–1359. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.09.008.

- Gopalakrishna, G., Langendam, M., Scholten, R., Bossuyt, P. y Leeftang, M. (2013). Guidelines for guideline developers: a systematic review of grading systems for medical tests. *Implementation Science*, 8, 78. doi:10.1186/1748-5908-8-78.
- Grant, B. F., Stinson, F. S., Hasin, D. S., Dawson, D. A., Patricia, S., June, W. y Huang, B. (2005). 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. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1205–1215. doi:10.4088/JCP.v66n1001.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Woodcock, J., Brozek, J., Helfand, M., ... Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64, 1303–1310. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.04.014.
- Helzer, J. E. y Pryzbeck, T. R. (1988). The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment. *Journal of Studies on Alcohol*, 49, 219–224.
- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M. A., Petukhova, M. y Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 64, 543–552.
- Messer, T., Lammers, G., Müller-Siecheneder, F., Schmidt, R. F. y Latifi, S. (2017). Substance abuse in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 253, 338–350. doi:10.1016/j.psychres.2017.02.067.
- Nejtek, V. A., Avila, M., Chen, L.-A., Zielinski, T., Djokovic, M., Podawiltz, A., ... Rush, A. J. (2008). Do atypical antipsychotics effectively treat co-occurring bipolar disorder and stimulant dependence? A randomized, double-blind trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1257–1266. doi:10.4088/JCP.v69n0808.
- Oquendo, M. A., Currier, D., Liu, S. M., Hasin, D. S., Grant, B. F. y Blanco, C. (2010). Increased risk for suicidal behavior in comorbid bipolar disorder and alcohol use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Journal of Clinical Psychiatry*, 71, 902–909. doi:10.4088/JCP.09m05198gry.
- Oxman, A. D., Schünemann, H. J. y Fretheim, A. (2006). Improving the use of research evidence in guideline development: 2. Priority setting. *Health Research Policy and Systems*, 4, 14. doi:10.1186/1478-4505-4-14.
- Petrakis, I.L., Nich, C. y Ralevski, E. (2006) Psychotic spectrum disorders and alcohol abuse: a review of pharmacotherapeutic strategies and a report on the effectiveness of naltrexone and disulfiram. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 644-654. doi:10.1093/schbul/sbl010.
- Post, R. M. y Kalivas, P. (2013). Bipolar disorder and substance misuse: pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation. *British Journal of Psychiatry*, 202, 172–176. doi:10.1192/bjp.bp.112.116855.
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L. y Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 264, 2511–2518.
- Salloum, I. M., Cornelius, J. R., Daley, D. C., Kirisci, L., Himmelhoch, J. M. y Thase, M. E. (2005). Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 62, 37–45. doi:10.1001/archpsyc.62.1.37.
- Sarramea, F., Jaen-Moreno, M. J., Balanzá-Martínez, V., Osuna, M. I., Alcalá, J. Á., Montiel, F. J., ... Gutiérrez-Rojas, L. (2019). Setting the stage to quit smoking in bipolar disorder patients: brief advice in clinical practice. *Adicciones*, 31, 136–146. doi:10.20882/adicciones.1006.
- Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Brozek, J., Glasziou, P., Bossuyt, P., Chang, S., ... Guyatt, G. H. (2008). GRADE: assessing the quality of evidence for diagnostic recommendations. *Evidence-based Medicina*, 13, 162-163. doi:10.1136/ebm.13.6.162-a.
- Sherwood Brown, E., Gorman, A. R. y Hynan, L. S. (2007). A randomized, placebo-controlled trial of citicoline add-on therapy in outpatients with bipolar disorder and cocaine dependence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 498–502. doi:10.1097/JCP.0b013e31814db4c4.
- Sherwood Brown, E., Garza, M. y Carmody, T. J. (2008). A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of quetiapine in outpatients with bipolar disorder and alcohol use disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 701–705. doi:10.4088/JCP.v69n0502.
- Sherwood Brown, E., Carmody, T. J., Schmitz, J. M., Caetano, R., Adinoff, B., Swann, A. C. y Rush, A. J. (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33, 1863–1869. doi:10.1111/j.1530-0277.2009.01024.x.
- Sherwood-Brown, E. y Gabrielson, B. (2012a). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of citicoline for bipolar and unipolar depression and methamphetamine dependence. *Journal of Affective Disorders*, 143, 257–260. doi:10.1016/j.jad.2012.05.006.
- Sherwood Brown, E., Sunderajan, P., Hu, L. T., Sowell, S. M. y Carmody, T. J. (2012b). A randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of lamotrigine therapy in bipolar disorder, depressed or mixed phase and cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*, 37, 2347–2354. doi:10.1038/npp.2012.90.

- Stedman, M., Pettinati, H. M., Brown, E. S., Kotz, M., Calabrese, J. R. y Raines, S. (2010). A double-blind, placebo-controlled study with quetiapine as adjunct therapy with lithium or divalproex in bipolar I patients with coexisting alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *34*, 1822–1831. doi:10.1111/j.1530-0277.2010.01270.x.
- Tolliver, B. K., Desantis, S. M., Brown, D. G., Prisciandaro, J. J. y Brady, K. T. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of acamprosate in alcohol-dependent individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disorders*, *14*(1), 54–63. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00973.x>
- Vornik, L. A. y Brown, E. S. (2006). Management of comorbid bipolar disorder and substance abuse. *Journal of Clinical Psychiatry*, *67* (Suppl 7), 24–30.
- Weiss, R. D., Griffin, M. L., Jaffee, W. B., Bender, R. E., Graff, F. S., Gallop, R. J. y Fitzmaurice, G. M. (2009). A “community-friendly” version of integrated group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: a randomized controlled trial. *Drug and Alcohol Dependence*, *104*, 212–219. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.04.018.
- Weiss, R. D., Griffin, M. L., Kolodziej, M. E., Greenfield, S. F., Najavits, L. M., Daley, D. C., ... Hennen, J. A. (2007). A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *American Journal of Psychiatry*, *164*, 100–107. doi:10.1176/ajp.2007.164.1.100.
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V, Schaffer, A., Bond, D. J., Frey, B. N., ... Berk, M. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *20*, 97–170. doi:10.1111/bdi.12609.
- Zorrilla, I., Aguado, J., Haro, J. M., Barbeito, S., López Zurbano, S., Ortiz, A., ... y González-Pinto, A. (2015). Cannabis and bipolar disorder: Does quitting cannabis use during manic/mixed episode improve clinical/functional outcomes? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *131*, 100–110. doi:10.1111/acps.12366.