

# Comorbilidad en el trastorno bipolar

J. Sánchez-Moreno, A. Martínez-Arán, E. Vieta

## Concepto de comorbilidad

La comorbilidad, en psiquiatría, puede ser definida como la concurrencia de dos o más trastornos mentales que coexisten y/o se asocian a otras enfermedades (Klerman, 1990). Mientras algunos psiquiatras clásicos, como Karl Jaspers (1973), postularon que todas las señales de enfermedad deberían ser incluidas en un único diagnóstico, en la actualidad se tiende a seguir sistemas diagnósticos DSM-IV y CIE-10, en los que la comorbilidad es la regla y no la excepción (Merikangas, 1990a). El primero en utilizar este término fue Feinstein, pero el concepto se conocía desde hacía mucho tiempo. Ya en los libros de Kraepelin (1909) encontramos, aquí y allá, el concepto de «psicosis combinada».

En la actualidad, la bibliografía sobre comorbilidad psiquiátrica ha crecido enormemente (Brieger y Marneros, 2000). Van Praag (1993) incluso habló de ella como de un «parásito» del moderno sistema diagnóstico.

La valoración de la comorbilidad está influida por una serie de factores, algunos de los cuales adquieren un papel preponderante en el caso de la patología psiquiátrica. En la tabla 1, inspirada en la revisión de Ferro y Klein, se recogen estos factores. En los últimos años se ha prestado especial atención al fenómeno de la comorbilidad, hasta el punto de que ha llegado a constituir un factor clave en la evaluación de costes sanitarios. A pesar de que algunos investigadores la defienden como una realidad clínica (Wittchen, 1996), en nuestra opinión se trata de un fenómeno estrechamente relacionado con el modelo nosológico. En ge-

neral, los estudios norteamericanos hallan cifras de comorbilidad más elevadas que los europeos. Es posible que en Europa prevalezca una disposición diagnóstica restrictiva y jerárquica, probablemente exagerada; en cambio, en los Estados Unidos domina el enfoque empírico-clínico, así como las encuestas epidemiológicas realizadas por personal poco cualificado, que llevarían a una sobrevaloración de las cifras.

## Trastorno bipolar y comorbilidad

**Tabla 2.1. Factores que influyen en las tasas de comorbilidad**

### Factores epidemiológicos

- Coincidencia
- Sesgo muestral
- Estratificación

### Factores nosotáticos

- Amplitud del sistema clasificatorio
- Criterios de exclusión jerárquica
- Umbral diagnóstico
- Sobreposición de criterios

### Factores metodológicos

- Efecto halo
- Patrón de respuesta
- Tiempo evaluado

### Factores nosológicos

- Síntomas asociados
- Patoplastia

Los trastornos bipolares son categorías que se acompañan de altas tasas de comorbilidad, en el sentido de que es una morbilidad que cumple criterios para más de un diagnóstico. Las escuelas europeas, como hemos comentado, tienden a jerarquizar y a despreciar el valor de síntomas asociados cuando diagnostican una patología mayor, como una enfermedad maniaco-depresiva, obviando diagnósticos paralelos de trastorno de ansiedad, alcoholismo o ludopatía, por ejemplo. Sin embargo, cuando el trastorno bipolar es «leve», acostumbra a ocurrir lo contrario, y se da prioridad el diagnóstico comórbido soslayando el del trastorno afectivo. Evidentemente, esta práctica es del todo desaconsejable, como también lo es atender exclusivamente a listados de síntomas para establecer un diagnóstico sin relativizar su contexto, lo que acaba comportando una falsa y elevada comorbilidad.

## Comorbilidad psiquiátrica y trastorno bipolar (eje I)

La comorbilidad con trastornos del eje I es común en pacientes con trastorno bipolar tipos I y II. Según los datos del National Comorbidity Survey (NCS), los pacientes con trastorno bipolar presentan un trastorno de ansiedad 35 veces mayor que el de la población general (Kessler y cols., 1999). A lo largo de su vida, entre el 65 y el 90% de los pacientes con trastorno bipolar tipo I tiene un trastorno comórbido de ansiedad (Kessler y cols., 1999). En este grupo de pacientes existe un mayor riesgo de padecer casi todos los trastornos de ansiedad, incluidos el trastorno de ansiedad generalizado, la fobia simple, la fobia social, el trastorno de pánico y el trastorno por estrés postraumático (Kessler y cols., 1999).

El concepto de comorbilidad en la manía fue el primero introducido por Krauthammer y Klerman, quienes aportaron 21 casos de manía asociada a condiciones médicas o farmacológicas; como resultado de ello, los autores propusieron el concepto de manía

secundaria. A estas aportaciones les siguieron los trabajos de Cummings y Black sobre los síndromes maníacos que se producían en el contexto de los trastornos psiquiátricos antecedentes o coexistentes (Black y cols., 1988a, 1988b, 1989; Cummings, 1986). En el McLean First-Episode Mania Project (Strakowski y cols., 1993, 1992), la comorbilidad en 60 pacientes bipolares maníacos y mixtos fue del 42%. En el mismo proyecto, se observó que las mujeres tenían 2,7 veces más probabilidad de tener un diagnóstico de comorbilidad que los hombres. La Universidad de Cincinnati, con el Mania First-Episode Project (Strakowski y cols., 1992; McElroy y cols., 1995; Keck y cols., 1995), obtuvo un ratio mayor de comorbilidad psiquiátrica respecto a la que se había indicado en estudios previos –66% (47/71) de pacientes bipolares–, sin encontrar diferencia ninguna en las tasas de comorbilidad psiquiátrica entre pacientes maníacos con primeros –y múltiples– episodios: 71% (n= 24) frente a 62% (n= 23), respectivamente (Keck y cols., 1995).

## Comorbilidad con abuso de sustancias

El abuso o dependencia de sustancias es muy habitual entre pacientes con trastorno bipolar. Se estima que alrededor del 50% de pacientes bipolares tiene un trastorno comórbido por abuso de sustancias.

En la mayoría de las sociedades el abuso de sustancias es común entre quienes sufren trastorno bipolar. Sin embargo, el abuso de sustancias es, más que la mayoría de los demás trastornos psiquiátricos, transculturalmente heterogéneo. La accesibilidad a drogas ilegales varía fundamentalmente en cada país. Ni siquiera el alcohol está disponible de la misma manera en todos los países y culturas. De igual modo, el abuso de cocaína es inferior en Europa que en Norteamérica (Sonne y Brady, 1999).

Estudios epidemiológicos con muestras extensas han constatado que una alta pro-

porción (más del 50%) de individuos bipolares en Norteamérica tiene antecedentes de abuso o dependencia de alcohol: el Epidemiological Catchment Area Study (ECA) señala un 46% (Regier y cols., 1990); el Estudio de Edmonton, un 45% (Fogarty y cols., 1994); el NCS, un 64% (Kessler y cols., 1997). En muestras clínicas, los números difieren mucho más: comorbilidad a lo largo de la vida de un 66% (Mueser y cols., 1992), un 30% (Winokur y cols., 1998) y un 67% para hombres y un 31% para mujeres (Rabinowitz y cols., 1998). Estas cifras pueden reducirse de modo significativo en sociedades donde el alcohol es menos aceptado. Por ejemplo, en grupos taiwaneses (Tsai y cols., 1999) se observó una prevalencia a lo largo de la vida inferior al 10% de trastornos de abuso de alcohol en una cohorte de pacientes bipolares. Sin embargo, todos los estudios, que sabemos, señalan que los trastornos bipolares se asocian con una alta frecuencia de abuso o dependencia de alcohol. Los trastornos del espectro bipolar, como la hipomanía o la manía breve recurrente, se dan con una frecuencia significativamente más elevada con abuso o dependencia de alcohol. En Zúrich un estudio de Angst (1998) observó una frecuencia de más de un 20% de abuso de alcohol en el «grupo de espectro bipolar», en comparación con el 8% de los controles. En un estudio más reciente, Angst y cols. (2003) encontraron una frecuencia más elevada de abuso o dependencia de sustancias (47,8%) y abuso o dependencia de alcohol (26,1%) en individuos hipomaniacos. El abuso comórbido de alcohol puede ser un factor pronóstico de un curso más desfavorable del trastorno bipolar, aunque esto no ha sido totalmente probado (Sonne y Brady, 1999). Sin embargo, diversos estudios que han comparado pacientes bipolares con y sin abuso de alcohol han presentado resultados en este sentido: pacientes bipolares con abuso de alcohol cometen más intentos de suicidio, sufren más a menudo manía disfórica, tienen una edad más temprana de inicio y peor evolución después de 15 años

de seguimiento que los pacientes sin abuso de alcohol (Coryell y cols., 1998; Feinman y Dunner, 1996; Sonne y cols., 1994; Winokur y cols., 1995, 1998). Un estudio con una amplia muestra de 2.713 personas constató una frecuencia de trastorno bipolar del 2,3% entre «alcohólicos» frente al 1% entre controles (Schuckit y cols., 1997). En otro estudio con una muestra superior (n= 12.607) se observó una frecuencia de trastorno «bipolar o esquizofrenia» del 5,9% (Hoff y Rosenheck, 1999).

La prevalencia del abuso de sustancias es difícil de estimar, pues a menudo los consumidores, por distintos motivos, pueden negar su consumo. En estudios epidemiológicos la prevalencia a lo largo de la vida de abuso de drogas en la población general va desde un 0,1%, en Taiwán, hasta un 11,9%, en los Estados Unidos (Kessler y cols., 1994; Merikangas y cols., 1996; Weissman y cols., 1996). También las clases de sustancias usadas difieren considerablemente: en los estudios ECA (Regier y cols., 1990) (41%), NCS (Kessler y cols., 1997) (46%) y de Edmonton (Spaner y cols., 1994) (34%) se encontró una mayor prevalencia de abuso de sustancias en personas diagnosticadas de trastorno bipolar que en la población general. Se han hallado tasas comparables en estudios con muestras clínicas: un 34% de abuso de estimulantes (Mueser y cols., 1992). En los individuos con antecedentes de abuso de sustancias se observó un riesgo siete veces mayor de cumplir criterios diagnósticos para trastorno bipolar (Russel y cols., 1994).

Desde los años ochenta se debate si existe una conexión específica entre abuso de cocaína y trastorno bipolar. Algunas observaciones clínicas parecen indicar que quienes abusan de cocaína son más propensos a cambios de humor ciclotímicos. Sin embargo, tales observaciones no fueron apoyadas completamente por los estudios posteriores. La relación entre «bipolaridad» y abuso de cocaína condujo a ensayos de tratamiento con litio, que mostraron alguna eficacia (Gawin y Cléber, 1984; Nunes y cols., 1990) en

personas que abusaban de la cocaína. En conjunto, se apunta a que los pacientes bipolares tienden al abuso de cocaína y otros estimulantes con mayor frecuencia que los controles y que otros individuos con otros trastornos psiquiátricos, sobre todo los que sufren depresión unipolar (Sonne y Brady, 1999; Winokur y cols., 1998).

Existe una cierta controversia en cuanto al efecto del abuso de sustancias en la evolución del trastorno bipolar. En general, los pacientes bipolares con y sin abuso de sustancias no parecen diferenciarse entre ellos tanto como cabía esperar. Entre las admisiones consecutivas a un hospital psiquiátrico, Rabinowitz y cols. (1998) observaron que el abuso grave de sustancias (frente al no abuso de ellas) implicó una mayor frecuencia de intentos de suicidio en los seis meses previos y más conductas antisociales, pero no se registraron diferencias sustanciales respecto a la psicopatología y a su evolución.

En recientes investigaciones se sugiere que los pacientes bipolares con abuso de sustancias comórbido pueden presentar una peor evolución y pronóstico de la enfermedad, lo cual resulta especialmente relevante para su detección rápida así como para su tratamiento (Cassidy y cols., 2001; Vieta y cols., 2001; Salloum y cols., 2000; Colom y cols., 2000; Dalton y cols., 2003). En los pacientes bipolares con abuso o dependencia de alcohol se observa un mayor número de hospitalizaciones, más manías mixtas, una edad de inicio precoz y más ideación suicida (Sonne y Brady, 2002). Por otra parte, se han observado tasas superiores de abuso y dependencia comórbidos de sustancias en pacientes con trastorno bipolar tipo I en comparación con los de trastorno bipolar tipo II, aunque el número de estos últimos era reducido (Chengappa y cols., 2000). Se han encontrado diferencias de género en relación con comorbilidad con abuso de alcohol en el trastorno bipolar. Más hombres que mujeres reunieron los criterios para alcoholismo a lo largo de la vida, pero el riesgo de

padecer alcoholismo fue superior para las mujeres con trastorno bipolar: 6,3 frente a 1,96% (Frye y cols., 2003).

Tras el abuso o dependencia de sustancias, probablemente el trastorno psiquiátrico más prevalente del eje I en estudios epidemiológicos sea el trastorno de pánico y el trastorno obsesivo-compulsivo. Otros trastornos psiquiátricos comórbidos del eje I con la manía, son la bulimia nerviosa, el trastorno de control de impulsos y el trastorno de hiperactividad por déficit de atención.

## Trastornos de ansiedad

La relación entre la ansiedad patológica y los trastornos bipolares es un tema al que se ha prestado poca atención en la literatura médica especializada, sobre todo si lo comparamos con la gran cantidad de investigación y publicaciones dedicadas a la relación entre ansiedad y depresión (Vallejo, 1990).

En comparación con la población en general, los individuos con trastorno bipolar tienen mayor riesgo de presentar trastornos de ansiedad comórbidos, especialmente el trastorno de pánico y el trastorno obsesivo-compulsivo. Los trastornos de ansiedad comórbidos pueden requerir un tiempo para la recuperación de los episodios del humor (Feske y cols., 2000).

## Trastorno obsesivo-compulsivo

Hasta hace poco, la comorbilidad del trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno bipolar se consideraba extraña y no se había investigado sistemáticamente. Los escasos casos aportados sobre comorbilidad en el trastorno obsesivo-compulsivo ocurren durante la depresión bipolar y en los periodos de eutimia del trastorno bipolar (Morel, 1866; Stengel, 1945; Baer, 1985; Gordon y cols., 1986; Keck y cols., 1986), con mejorías durante los episodios maníacos (Vieta y cols., 1991; Vieta y Bernardo, 1992).

La primera evidencia importante de comorbilidad entre trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno bipolar procede del es-

tudio ECA, en que se observó que el trastorno obsesivo-compulsivo era mucho más prevalente en el trastorno bipolar que en la población general (Boyd y cols., 1984).

Recientemente, estudios prospectivos y comparativos han sugerido tasas de trastorno obsesivo-compulsivo en el trastorno bipolar del orden del 8-13% (Strakowski y cols., 1992, 1993, 1995; McElroy y cols., 1995; Keck y cols., 1995). Otros estudios sugieren tasas de frecuencias mucho más altas del trastorno obsesivo-compulsivo en el trastorno bipolar: del 21 (Chen y cols., 1995a; Russo y cols., 1997) al 35% (Kruger y cols., 1995). Aunque un estudio del grupo de Kruger y cols. en el año 2000 encontraron frecuencias de comorbilidad del trastorno obsesivo-compulsivo con el trastorno bipolar del 7%, mucho más coherentes con los resultados de los estudios previos (Strakowski y cols., 1995; Strakowski y cols., 1992; McElroy y cols., 1995).

Las discrepancias entre los resultados pueden deberse a diferencias metodológicas, como el control del estado clínico de los pacientes, o el uso de datos epidemiológicos en lugar de clínicos. Similares a los resultados de Kruger y cols. (2000) fueron los de McElroy y cols. (2001), quienes en una muestra de 288 pacientes encontraron ratios de frecuencia del 9%. En un estudio más reciente con una muestra de 318 pacientes la frecuencia de trastorno obsesivo-compulsivo fue baja, de un 3%, similar a la observada por Colom y cols. (2000), de un 4%, y Vieta y cols. (2001), de un 2%. Las discrepancias también pueden deberse a confusión entre trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad o trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo.

### Trastorno de pánico

La concurrencia del trastorno de pánico en pacientes con depresión mayor hace años que ha sido descrita (Dinardo y cols., 1990); la relación entre trastorno bipolar y trastorno de pánico, en cambio, ha sido poco investigada.

Los resultados de diversos estudios sugieren que los ataques de pánico no son infrecuentes entre pacientes psiquiátricos con trastorno bipolar y están asociados con una pobre respuesta al tratamiento, inicio temprano del trastorno bipolar y riesgo familiar de trastorno afectivo (Goodwin y Jamison, 1990; Rihmer y Pestality, 1999; Perugi y cols., 1999; Disalver y cols., 1997; Manning, 1999; Pini y cols., 1997).

Estudios epidemiológicos hallaron una frecuencia de trastorno de pánico a lo largo de la vida del 18-33% en individuos con trastorno bipolar (Chen y cols., 1995b; Fogarty y cols., 1994; Kessler y cols., 1997). Estudios realizados con población clínica observaron frecuencias similares, del orden del 15-37% (Cosoff y Hafner, 1998; Keck y cols., 1995; Pini y cols., 1997). Estudios genéticos con familiares han sugerido que el trastorno de pánico puede estar genéticamente relacionado con el trastorno bipolar (Wozniak y cols., 2002; MacKinnon y cols., 1998, 2002; Rotondo y cols., 2002).

La presencia de síntomas del espectro del trastorno de pánico en pacientes bipolares se ha asociado a niveles más elevados de depresión, mayor ideación suicida y mayor tiempo para la remisión clínica (Frank y cols., 2002).

### Fobia social

La prevalencia a lo largo de la vida del trastorno bipolar comórbido con la fobia social es de un 16 (McElroy y cols., 2001) a un 40% (Cassano y cols., 1998); sin embargo, los datos de Kessler y cols. (1997) sugieren una prevalencia a lo largo de la vida del 18%.

### Trastornos de conducta alimentaria

Los estudios que se han llevado a cabo sobre patología alimentaria y trastorno bipolar son más bien escasos, a pesar de la frecuente comorbilidad entre trastorno alimentario y trastorno bipolar que los pocos estudios epidemiológicos realizados han

confirmado, con cifras que se sitúan por encima del 10% (Torrent y cols., en prensa). Los escasos estudios epidemiológicos realizados (Kaye y cols., 1992; Simpson y cols., 1992) confirman la asociación comórbida entre trastornos bipolares y trastornos alimentarios y, en particular, entre bulimia y trastorno bipolar tipo II (Vieta y cols., 2000).

## **Bulimia nerviosa/trastorno por atracones**

Aunque la concurrencia de bulimia nerviosa y depresión ha sido descrita (Hudson y cols., 1987), la asociación entre bulimia nerviosa y manía carece de evaluaciones sistemáticas. Algunos estudios han observado ratios elevadas de trastorno bipolar en pacientes con bulimia nerviosa y sus familiares (Kassett y cols., 1989), sugiriendo una asociación entre estos trastornos. La ratio de bulimia comórbida en el trastorno bipolar se sitúa en un rango de entre el 2 y el 15% (Strakowski y cols., 1992, 1993; Black y cols., 1998a, 1988b; McElroy y cols., 1995). De 61 pacientes con trastorno bipolar, Kruger y cols. constataron que 8 (13%) cumplían criterios para trastorno por atracones, 15 (25%) mostraban síndrome de trastorno por atracones parcial y 10 (16%) se daban atracones durante las noches además de durante el día. Los porcentajes obtenidos en este estudio eran mucho mayores que los observados en muestras comunitarias (Kruger y cols., 1996). Otro estudio sugería que la bulimia nerviosa se presentaba con más frecuencia en pacientes mixtos que en los maníacos puros (McElroy y cols., 1995). Sin embargo, se ha observado una ratio aumentada de trastorno bipolar, sobre todo de tipo II, en diversos estudios epidemiológicos de pacientes con bulimia nerviosa (Muri y cols., 1995). Hasta la fecha no existía ninguna forma de cuantificar las alteraciones específicas de la conducta alimentaria que presentan los pacientes con trastorno bipolar. La Bipolar Eating Disorder Scale (BEDS) es una escala sencilla que permite evaluar de una manera rápida y simple

tanto la intensidad como la frecuencia de las diferentes alteraciones alimentarias en los pacientes bipolares a fin de poder realizar una intervención adecuada según las necesidades específicas de cada uno de los pacientes (Torrent y cols., en prensa).

## **Trastornos por control de impulsos**

Se han observado porcentajes elevados de comorbilidad en trastornos del control de impulsos en pacientes con trastornos afectivos (McElroy y cols., 1992). En el trastorno bipolar, la comorbilidad con trastornos por control de impulsos se sitúa en un 13-23% (Strakowski y cols., 1992, 1993; McElroy y cols., 1995; Kruger y cols., 1995). Se ha sugerido que el control de impulsos comórbido predice el inicio del trastorno bipolar en la mayoría de los casos (Strakowski y cols., 1995). Otro estudio no encontró diferencias en los porcentajes de trastorno por control de impulsos de control entre pacientes con formas mixtas y puras de trastorno bipolar (McElroy y cols., 2001).

Pocos estudios han medido directamente la impulsividad en el trastorno bipolar. (Swann y cols., 2001) observaron un mayor nivel de impulsividad utilizando la Barratt Impulsiveness Scale en pacientes bipolares que en controles, incluso en remisión. Las medidas de impulsividad se correlacionaban con la intensidad de síntomas maníacos, pero no con síntomas depresivos. Estos datos sugieren que la impulsividad posee componentes que dependen tanto del estado como del rasgo de la enfermedad.

Aunque se dispone de escasos estudios, es posible que la asociación entre trastorno bipolar e impulsividad vaya más allá de los episodios de la enfermedad. No está claro si la impulsividad entre episodios constituye un factor de riesgo para el trastorno bipolar o una consecuencia de los múltiples episodios (Moeller y cols., 2001).

## Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Otro trastorno psiquiátrico del eje I que ha sido descrito como comórbido con el trastorno bipolar es el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Un estudio reciente sugiere que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad es altamente prevalente en el trastorno bipolar. En este estudio, 8 de 14 (57%) adolescentes bipolares que habían sido hospitalizados por el tratamiento de manía aguda o hipomanía también cumplían criterios para déficit de atención con hiperactividad (West y cols., 1995). Otros estudios examinaron la concurrencia de trastornos comórbidos en adolescentes bipolares hospitalizados (n= 10) en comparación con adolescentes depresivos (n= 33) y con adolescentes con trastornos psiquiátricos no afectivos. Los autores vieron que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, así como el trastorno de conducta, psicosis, y algún trastorno de abuso de sustancias psicoactivas, eran todos significativamente más comunes en pacientes bipolares que en pacientes unipolares. Además, el trastorno por ansiedad comórbido estaba presente en un 40-45% de los pacientes unipolares y bipolares, pero en ninguno de los individuos del grupo control (Borchardt y cols., 1995).

La presencia de trastorno por déficit de atención con hiperactividad en hijos de pacientes bipolares podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de trastorno bipolar (Sachs y cols., 2000).

Dos estudios con muestras elevadas de niños con manía advirtieron una alta proporción de comorbilidad con el trastorno bipolar, de un 90% (Faraone y cols., 1997; Geller y cols., 1998). Estas altas ratios pueden sugerir, más que comorbilidad, un solapamiento.

La asociación entre trastorno bipolar y trastorno por déficit de atención con hiperactividad es algo menos abrumadora con adolescentes con trastorno bipolar, situán-

dose entre el 22 y el 88% (Carlson y cols., 1999). Otros estudios apuntan que aproximadamente un tercio de los niños o adolescentes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad padece además un trastorno depresivo mayor y una quinta parte presenta comorbilidad con trastorno bipolar (Biederman y cols., 1999).

## Comorbilidad entre trastorno bipolar y trastornos de la personalidad (eje II)

La comorbilidad del trastorno de la personalidad y los trastornos afectivos ha ganado interés en la última década, aunque no hay estudios epidemiológicos en la población general para los trastornos de la personalidad de la misma calidad que los realizados para los trastornos del eje I. En general los diseños de comorbilidad de los trastornos del eje II en el trastorno bipolar son tales que a una cohorte de pacientes bipolares se la evalúa con instrumentos estandarizados para el trastorno de personalidad.

Los informes de prevalencia de trastornos de la personalidad con el trastorno bipolar son variados y los rangos fluctúan entre el 9% (Koenigsberg y cols., 1985) y el 89% (Turley y cols., 1992). Estudios más recientes indican que la prevalencia a lo largo de la vida de trastornos de la personalidad en pacientes bipolares oscila entre el 29 y el 48% (Kay y cols., 2002; Brieger y cols., 2003; Rossi y cols., 2001; Vieta y cols., 2000; Barbato y cols., 1998; George y cols., 2003). La mayoría de estudios han encontrado preponderancia del cluster B (Turley y cols., 1992; Pica y cols., 1990; Peselow y cols., 1995; O'Connell y cols., 1991) o C (Koenigsberg y cols., 1985; Carpenter y cols., 1995; Zimmerman y cols., 1989; Alnaes y cols., 1988). En dos estudios se han observado altos porcentajes de los dos cluster B y C (Dunayevic y cols., 1996; Uçok y cols., 1998). Varios estudios sobre trastorno bipolar comórbido con trastornos

de personalidad han constatado que un 40-50% de los pacientes cumplen criterios para ser diagnosticados de trastorno de la personalidad (Ucok y cols., 1998; Barbato y cols., 1998; Kay y cols., 1999; Dunayevich y cols., 2000; Rossi y cols., 2001; Vieta y cols., 1999), con una preponderancia de los *clusters* B y C.

Los estudios de prevalencia de personalidad específica en pacientes maniacos han hallado tasas elevadas sobre todo del *cluster* B (antisocial, borderline, narcisista e histriónico). Algunos trastornos de personalidad que se presentan frecuentemente en pacientes bipolares son el obsesivo-compulsivo, el límite, el narcisista y el evitativo (Brieger y cols., 2003; Rossi y cols., 2001); además, se ha apreciado comorbilidad con trastorno de la personalidad antisocial e histriónico (Zarate y Tohen, 1999; Koenigsberg y cols., 1985; Black y cols., 1988a; Pica y cols., 1990; O'Connell y cols., 1991; Wolf y cols., 1988).

Los porcentajes de pacientes con comorbilidad con trastornos de la personalidad del *cluster* A (paranoide, esquizoide y esquizotípico) y del *cluster* C (evitativo, dependiente, obsesivo-compulsivo y pasivo agresivo), oscilan de forma variable en los estudios entre 0 y 19% de los pacientes bipolares (Stangl y cols., 1985; Koenigsberg y cols., 1985; Black y cols., 1988a; Pica y cols., 1990; O'Connell y cols., 1991; Wolf y cols., 1988; Hyler y cols., 1988).

## Comorbilidad médica y trastorno bipolar (eje III)

Desde los años cincuenta han ido surgiendo estudios que ponen de manifiesto la asociación entre la migraña y el trastorno bipolar, tanto en adultos como en niños (Cassidy y cols., 1957; Younes y cols., 1986; Merikangas y cols., 1990b; Breslau y cols., 1993; Moldin y cols., 1993). La probabilidad de migraña comórbida oscila entre el 26 y el 44% en pacientes con trastorno bipolar (Fasmer y cols., 2001a; Mahmood y cols., 1999). La preva-

lencia de trastorno bipolar entre los que sufren migraña es del 8,6% (Robbins y cols., 2000). La migraña es más prevalente en pacientes con trastorno bipolar tipo II que en los de tipo I (Fasmer y cols., 2001a, 2001b; Strakowski y cols., 1994). La migraña en pacientes con trastorno bipolar está infradiagnosticada e infratratada (Low y cols., 2003). El trastorno bipolar con migraña se asocia a diferencias en el curso clínico del trastorno bipolar y puede representar un subtipo de este tipo de trastorno (Mahmood y cols., 1999).

Diferentes investigaciones han apuntado altas prevalencias de diabetes tipo 2 (Lilliker y cols., 1980; Cassidy y cols., 1999) así como riesgo de enfermedad cardiovascular (Osby y cols., 2001; Weeke y cols., 1987; Harris y cols., 1998) en pacientes que sufren el trastorno bipolar.

## Conclusiones

Para entender la asociación entre el trastorno bipolar y los trastornos comórbidos es importante conocer la secuencia temporal del inicio. Para comprender la relevancia de la secuencia inicial sería muy útil emprender estudios longitudinales que evaluaran el curso de la enfermedad en función de dicha secuencia. Además es importante identificar e investigar los factores de riesgo asociados. Estudios de comorbilidad psiquiátrica en manía sugieren que diversos trastornos concurren más frecuentemente con el trastorno bipolar que los esperados por las estimaciones de las ratios basales. Futuras investigaciones requerirán evaluaciones prospectivas de pacientes bipolares en comparación con grupos que han sido seguidos longitudinalmente.

El problema de la validez de las cifras de comorbilidad exige la realización de estudios centrados concretamente en el tema, ya que muchas estadísticas se obtienen de estudios dirigidos a otros objetivos, que no controlan los sesgos específicos para esta variable. Otro aspecto ya aludido es la gran in-

fluencia de la preparación del entrevistador en las cifras de comorbilidad. Por este motivo, es necesario que se realicen estudios que comparen pacientes bipolares con y sin comorbilidad, y determinen la relevancia de establecer diagnósticos secundarios o paralelos. En el futuro será preciso evaluar la relación entre trastorno bipolar y otros trastornos comórbidos, examinar su influencia con mayor profundidad en el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Por tanto, la comorbilidad en el trastorno bipolar requiere especial atención, sobre todo en lo que atañe a sus implicaciones etiológicas, diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. ■

## Bibliografía

- Alnaes R, Torgerson S. DSM-III symptom disorders (Axis I) and personality disorders (Axis II) in an out-patient population. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 485-492.
- Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998; 50(2-3): 143-151.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003; 73 (1-2): 133-146.
- Baer L, Minichiello WE, Jenike MA. Behavioural treatment of obsessive-compulsive disorder with concomitant bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 358-360.
- Barbato N, Hafner R. Comorbidity of bipolar and personality disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 1998; 32: 276-280.
- Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999; 104.
- Black DW, Winokur G, Bell S, Nasrallah A, Hulbert J. Complicated mania. Comorbidity and immediate outcome in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1988a; 45(3): 232-236.
- Black DW, Winokur G, Hulbert J, Nasrallah A. Predictors of immediate response in the treatment of mania: the importance of comorbidity. *Biol Psychiatry* 1988b; 24(2): 191-198.
- Black DW, Hulbert J, Nasrallah A. The effect of somatic treatment and comorbidity on immediate outcome in manic patients. *Compr Psychiatry* 1989; 30(1): 74-79.
- Borchardt CM, Bernstein GA. Comorbid disorders in hospitalized bipolar adolescents compared with unipolar depressed adolescents. *Child Psychiatry Hum Dev* 1995; 26(1): 11-18.
- Boyd JH, Burke JD, Gruenberg E, Holzer CE, Rae DS, George LK, Karno M, Stolzman R, McEvoy I, Nesadt G. Exclusion criteria for DSM-III. A study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 983-989.
- Breslau N, Davis GC. Migraine, physical health and psychiatric disorder: a prospective epidemiologic study in young adults. *J Psychiatr Res* 1993; 27: 211-221.
- Brieger P, Marneros A. Komorbiditat bei psychiatrischen Krankheitsbildern: Einige theoretische Überlegungen. *Nervenarzt* 2000; 71: 52-53.
- Brieger P, Ehrh U, Marneros A. Frequency of comorbidity personality disorders in bipolar and unipolar affectiv. *Compr Psychiatry* 2003; 44: 28-34.
- Carlson GA, Lavelle J, Bromet EJ. Medication treatment in adolescents vs. adults with psychotic mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 9: 221-231.
- Carpenter D, Clarkin JF, Glick ID, Wilner PJ. Personality pathology among married adults with bipolar disorder. *J Affect Disord* 1995; 34: 269-274.
- Cassano GB, Pini S, Saettoni M, Rucci P, Dell'Osso L. Occurrence and clinical correlates of psychiatric comorbidity in patients with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 60-68.
- Cassidy WL, Flanagan NB, Spellman ME. Clinical observations in manic-depressive disease. *JAMA* 1957; 164: 1.535-1.546.
- Cassidy F, Ahearn F, Carroll B. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1.417-1.420.
- Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3(4): 181-188.
- Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res* 1995a; 59: 57-64.

- Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Am J Psychiatry* 1995b; 152(2): 280-282.
- Chengappa KN, Levine J, Gershon S, Kupfer DJ. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord* 2000; 2(3 Pt 1): 191-195.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(8): 549-555.
- Coryell W, Turvey C, Endicott J, Leon AC, Mueller T, Solomon D, Keller M. Bipolar I affective disorder: predictors of outcome after 15 years. *J Affect Disord* 1998; 50(2-3): 109-116.
- Cosoff SJ, Hafner RJ. The prevalence of comorbid anxiety in schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder. *Aust NZ J Psychiatry* 1998; 32: 67-72.
- Cummings JL. Organic psychoses. Delusional disorders and secondary mania. *Psychiatr Clin North Am* 1986; 9(2): 293-311.
- Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord* 2003; 5(1): 58-61.
- Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Tsai Dilsaver Y, Krajewski KJ. Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive mania and pure mania. *Psychiatry Res* 1997; 73(1-2): 47-56.
- Dinardo PA, Barlow DH. Syndrome and symptom co-occurrence in the anxiety disorders. En: Maser JD, Cloninger CR, eds. *Comorbidity of mood and anxiety disorders*. Washington: American Psychiatric Press, 1990; 205-230.
- Dunayevich E, Strakowski SM, Sax KW y cols. Personality disorders in first- and multiple-episode mania. *Psychiatr Res* 1996; 64: 69-75.
- Dunayevich E, Sax KW, Keck PE Jr, McElroy SL, Sotter MT, McConville BJ y cols. Twelve-month outcome in bipolar patients with and without personality disorders. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:134-139.
- Faraone SV, Biederman J, Wozniak J, Mundy E, Menhin D, O'Donnell. Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania? *Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1.046-1.055.
- Fasmer O. The prevalence of migraine in patients with bipolar and unipolar affective disorders. *Cephalalgia* 2001a; 21: 894-899.
- Fasmer O, Oedegaard K. Clinical characteristics of patients with major affective disorders and comorbid migraine. *World J Biol Psychiatry* 2001b; 2: 149-155.
- Feinman JA, Dunner DL. The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1996; 37(1): 43-49.
- Ferro T, Klein DN. Assessment of comorbidity. En: Wetzler S, Sanderson WC, eds. *Treatment strategies for patients with psychiatric comorbidity*. Nueva York: Wiley, 1997; 49-71.
- Feske U, Frank E, Mallinger AG, Houck PR, Fagiolini A, Shear MK, Grochocinski VJ, Kupfer DJ. Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 956-962.
- Fogarty F, Russell JM, Newman SC, Bland RC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton Mania. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 376 Supl: 16-23.
- Frank E, Cyranowski J, Rucci P, Shear M, Fagiolini A, Thase M y cols. Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 905-911.
- Frye MA, Altschuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, Nolen WA, Kupka R, Leverich GS, Pollio C, Grunze H, Walden J, Post RM. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160(5): 883-889.
- Gawin FH, Kleber HD. Cocaine abuse treatment: open pilot trial with desipramine and lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 903-909.
- Geller B, Williams M, Zimmerman B, Frazier J, Beringer L, Warner KL. Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. *J Affect Disord* 1998; 51: 81-91.
- George E, Miklowitz D, Richards J, Simoneau T, Taylor D. The comorbidity of bipolar disorder and axis II personality disorders: prevalence and clinical correlates. *Bipolar Disord* 2003; 5: 115-122.
- Goodwin FK, Jamison KR. En: *Manic-depressive illness*

- ness. Nueva York: Oxford University Press, 1990.
- Gordon A, Rasmussen SA. Mood related obsessive-compulsive symptoms in a patient with bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1986; 49: 27-28.
  - Harris E, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 11-53.
  - Hoff RA, Rosenheck RA. The cost of treating substance abuse patients with and without comorbid psychiatric disorders. *Psychiatr Serv* 1999; 50(10): 1.309-1.315.
  - Hudson JI, Pope HG Jr, Yurgelun-Todd D, Jonas JM, Frankenburg FR. A controlled study of lifetime prevalence of affective and other psychiatric disorders in bulimic outpatients. *Am J Psychiatry* 1987; 144(10): 1.283-1.287.
  - Hyler SE, Reider RO, Williams JBW. The personality diagnostic questionnaire: developments and personality results. *J Personal Disord* 1988; 2: 229-237.
  - Jaspers K. *Allgemeine Psychopathologie*. 9. Auflage. Berlin: Springer, 1973.
  - Kassett JA, Gershon ES, Maxwell ME, Guroff JJ, Kazuba DM, Smith AL, Brandt HA, Jimerson DC. Psychiatric disorders in the first-degree relatives of probands with bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1989; 146(11): 1.468-1.471.
  - Kay JH, Altshuler LL, Ventura J, Mintz J. Prevalence of axis II comorbidity in bipolar patients with and without alcohol use disorders. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11: 187-195.
  - Kay J, Altshuler L, Ventura J, Mintz J. Impact of axis II comorbidity on the course of bipolar illness in men: a retrospective chart review. *Bipolar Disord* 2002; 4: 237-242.
  - Kaye W, Weltzin TE, Hsu LKG, Bulik C, McConaha C, Sobkiewicz T. Patients with anorexia nervosa have elevated scores on Yale-Brown Obsessive Scale. *Int J Eat Disord* 1992; 12: 57-62.
  - Keck PE, Lipinsky LE, White K. An inverse relationship between mania and obsessive-compulsive disorder: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 123-124.
  - Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Hawkins JM, Huber TJ, Newman RM, DePriest M. Outcome and comorbidity in first- compared with multiple-episode mania. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183(5): 320-324.
  - Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. 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.
  - Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med* 1997; 27(5): 1.079-1.089.
  - Kessler R. Comorbidity of unipolar and bipolar depression with other psychiatric disorders in a general population survey. En: Tohen M, ed. *Comorbidity in affective disorders*. Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1999; 1-25.
  - Kleber HD, Gawin FH. Cocaine abuse: a review of current and experimental treatments. *NIDA Res Monogr* 1984; 50: 111-129.
  - Klerman GL. Approaches to the phenomena of comorbidity. En: Maser JD, Cloninger CR, eds. *Comorbidity of mood and anxiety disorders*. Washington: American Psychiatric Press, 1990; 13-37.
  - Koenigsberg HW, Kaplan RD, Gilmore MM, Cooper AM. The relationship between syndrome and personality disorder in DSM-III: experience with 2,462 patients. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 207-212.
  - Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. I. Band. *Allgemeine Psychiatrie*. 8. Auflage. Leipzig: Barth, 1909.
  - Krauthammer C, Klerman GL. Secondary mania: manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35(11): 1.333-1.339.
  - Kruger S, Cooke RG, Hasey GM, Jorna T, Persad E. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in bipolar disorder. *J Affect Disord* 1995; 34: 117-120.
  - Kruger S, Shugar G, Cooke RG. Comorbidity of binge eating disorder and the partial binge eating syndrome with bipolar disorder. *Int J Eat Disord* 1996; 19(1): 45-52.
  - Kruger S, Braunig P, Cooke RG. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in recovered inpatients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2: 71-74.
  - Lilliker S. Prevalence of diabetes in a manic-depressive population. *Compr Psychiatry* 1980; 21: 270-275.
  - Low NC, Du Fort GG, Cervantes P. Prevalence, clinical correlates, and treatment of migraine in bipolar

- disorder. *Headache* 2003; 43(9): 940-949.
- MacKinnon D, Xu J, McMahon F, Simpson S, Stine O, McInnis M y cols. Bipolar disorder and panic disorder in families: an analysis of chromosome 18 data. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 829-831.
  - MacKinnon D, Zandi P, Cooper J, Potash J, Simpson S, Gershon E y cols. Comorbid bipolar disorder and panic disorder in families with a high prevalence of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 30-35.
  - Mahmood T, Romans S, Silverstone T. Prevalence of migraine in bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999; 52: 239-241.
  - Manning JS. Treating panic disorder –its comorbidity with bipolar disorders. *J Am Board Fam Pract* 1999; 12(1): 102-103.
  - McElroy SL, Hudson JI, Pope H Jr, Keck PE Jr, Aizley HG. The DSM-III-R impulse control disorders not elsewhere classified: clinical characteristics and relationship to other psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1992; 149(3): 318-327.
  - McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE Jr, Tugrul KL, West SA, Lonczak HS. Differences and similarities in mixed and pure mania. *Compr Psychiatry* 1995; 36(3): 187-194.
  - McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka RW, Leverich GS, Rochussen JR, Rush AJ, Post RM. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158(3): 420-426.
  - Merikangas KR. Comorbidity for anxiety and depression: reviews of family and genetic studies. En: Maser JD, Cloninger CR, eds. *Comorbidity of mood and anxiety disorders*. Washington: American Psychiatric Press, 1990a; 331-348.
  - Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology: results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1990b; 47: 849-853.
  - Merikangas KR, Angst J, Eaton W, Canino G, Rubio-Stipec M, Wacker H, Wittchen HU, Andrade L, Essau C, Whitaker A, Kraemer H, Robins LN, Kupfer DJ. Comorbidity and boundaries of affective disorders with anxiety disorders and substance misuse: results of an international task force. *Br J Psychiatry* 1996; 30 Supl: 58-67.
  - Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1.783-1.793.
  - Moldin SO, Scheftner WA, Rice JP, Nelson E, Kneavich MA, Akiskal H. Association between major depressive disorder and physical illness. *Psychol Med* 1993; 23: 755-761.
  - Morel BA. *Traité des maladies mentales*. París: Librairie Victor Masson, 1866.
  - Mueser KT, Yarnold PR, Bellack AS. Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85(1): 48-55.
  - Mury M, Verdoux H, Bourgeois M. Comorbidity of bipolar and eating disorders. *Epidemiologic and therapeutic aspects*. *Encephale* 1995; 21(5): 545-553.
  - Nunes EV, Quitkin FM, Klein DF. Psychiatric diagnosis in cocaine abuse. *Psychiatry Res* 1989; 28(1): 105-114.
  - Nunes EV, McGrath PJ, Wager S, Quitkin FM. Lithium treatment for cocaine abusers with bipolar spectrum disorders. *Am J Psychiatry* 1990; 147(5): 655-657.
  - O'Connell RA, Mayo JA, Scitutto MS. PDQ-R personality disorders in bipolar patients. *J Affect Disord* 1991; 23(4): 217-221.
  - Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 844-850.
  - Perugi G, Akiskal HS, Ramacciotti S, Nassini S, Toni C, Milanfranchi A, Musetti L. Depressive comorbidity of panic, social phobic, and obsessive-compulsive disorders re-examined: is there a bipolar II connection? *J Psychiatr Res* 1999; 33(1): 53-61.
  - Peselow ED, San.Lipo MS, Fieve RR. Relationship between hypomania and personality disorders before and after successful treatment. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 232-238.
  - Pica S, Edwards J, Jackson HJ y cols. Personality disorders in recent-onset bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 1990; 31: 499-510.
  - Pini S, Cassano GB, Simonini E, Savino M, Russo A, Montgomery SA. Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disord* 1997; 42(2-3): 145-153.
  - Praag HM. «Make-Believes» in psychiatry on the perils of progress. Nueva York: Brunner/Mazel, 1993.

- Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J, Carlson G, Kovaszny B, Schwartz JE. Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychol Med* 1998; 28(6): 1.411-1.419.
- 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): 2.511-2.518.
- Rihmer Z, Pestaloty P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 667-673.
- Robbins L, Ludmer C. The bipolar spectrum in migraine patients. *Am J Pain Management* 2000: 167-170.
- Rossi A, Marinangeli MG, Butti G, Scinto A, Cicco LD, Kalyvoka A y cols. Personality disorders in bipolar and depressive disorders. *J Affect Disord* 2001; 65: 3-8.
- Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L, Rucci P, Sullivan P, Bouanani S y cols. Catechol o-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 23-29.
- Russell JM, Newman SC, Bland RC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Drug abuse and dependence. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 376 Supl: 54-62.
- Russo A, Montgomery SA. Frequency of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression dysthymia. *J Affect Disord* 1997; 42: 145-153.
- Sachs GS, Baldassano CF, Truman CJ, Guille C. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with early- and late-onset bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 466-468.
- Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2: 269-280.
- Schuckit MA, Tipp JE, Buchholz KK, Nurnberger JI Jr, Hesselbrock VM, Crowe RR, Kramer J. The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction* 1997; 92: 1.289-1.304.
- Simpon SG, Al-Mufti R, Andersen AE, DePaulo JR Jr. Bipolar II affective disorder in eating disorder inpatients. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180: 719-722.
- Sonne SC, Brady KT, Morton WA. Substance abuse and bipolar affective disorder. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 349-352.
- Sonne SC, Brady KT. Bipolar disorder and substance abuse. En: Tohen M, ed. *Comorbidity in affective disorders*. Nueva York: Marcel Dekker, 1999; 197-212.
- Sonne SC, Brady KT. Bipolar disorder and alcoholism. *Alcohol Res Health* 2002; 26: 103-108.
- Spaner D, Bland RC, Newman SC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 376 Supl: 7-15.
- Stangl D, Pfohl B, Zimmerman M, Bowers W, Corenthal C. A structured interview for the DSM-III personality disorders. A preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42(6): 591-596.
- Stengel E. A study on some clinical aspects of the relationship between obsessional neurosis and psychotic reaction types. *J Ment Sci* 1945; 91: 166-187.
- Strakowski SM, Tohen M, Stoll AC, Faedda GL, Goodwin DC. Comorbidity in mania at first hospitalization. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (4): 554-556.
- Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, Faedda GL, Mayer PV, Kolbrener ML, Goodwin DC. Comorbidity in psychosis at first hospitalization. *Am J Psychiatry* 1993; 150(5): 752-757.
- Strakowski SM, McElroy S, Keck P, West S. The co-occurrence of mania with medical and other psychiatric disorders. *Int J Psychiatry Med* 1994; 24: 305-328.
- Strakowski SM, Keck PE, McElroy SL, Lonczak HS, West SA. Chronology of comorbid and principal syndromes in first-episode psychosis. *Compr Psychiatry* 1995; 36(2): 106-112.
- Swann AC, Anderson JC, Dougherty DM, Moeller FG. Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2001; 101: 195-197.
- Torrent C, Vieta E, Crespo JA, González-Pinto A, Del Valle J, Olivares JM, Rodríguez A, De Arce C, Sánchez-Planell L, Colom F. Una escala autoaplicada para las alteraciones de la conducta alimentaria en el trastorno bipolar: Bipolar Eating Disorder Scale (BEDS) de Barcelona. *Actas Esp Psiquiatr* 2004 (en prensa).
- Tsai SY, Lee JC, Chen CC. Characteristics and psy-

- chosocial problems of patients with bipolar disorder at high risk for suicide attempt. *J Affect Disord* 1999; 52(1-3): 145-152.
- Turley B, Bates GW, Edwards J, Jackson HJ. MCMI-II diagnosis in recent onset bipolar disorders. *J Clin Psychol* 1992; 48: 320-329.
  - Uçok A, Karaveli D, Kundakci T, Yazici O. Comorbidity of personality disorders with bipolar mood disorders. *Compr Psychiatry* 1998; 39: 72-74.
  - Vallejo J. Relación entre los estados de ansiedad y los trastornos depresivos. En: Vallejo J, Gastó C, eds. *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. Barcelona: Salvat Editores, 1990.
  - Vieta E, Bernardo M, Vallejo J. Clomipramine-induced mania in obsessive-compulsive disorder. *Hum Psychopharmacol Clin* 1991; 6: 72-73.
  - Vieta E, Bernardo M. Antidepressant-induced mania in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1.282-1.283.
  - Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Gastó C. Personality disorders in bipolar II patients. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 245-248.
  - Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Reinares M, Gastó C. Bipolar II disorder and comorbidity. *Compr Psychiatry* 2000; 41: 339-343.
  - Vieta E, Colom F, Corbella B, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord* 2001; 3(5): 253-258.
  - Weeke A, Juel K, Vaeth M. Cardiovascular death and mani-depressive psychosis. *J Affect Disord* 1987; 13: 287-292.
  - Weiss RD, Mirin SM. Subtypes of cocaine abusers. *Psychiatr Clin North Am* 1986; 9(3): 491-501.
  - Weiss RD, Mirin SM, Griffin ML, Michael JL. Psychopathology in cocaine abusers. Changing trends. *J Nerv Ment Dis* 1988; 176(12): 719-725.
  - Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996; 276(4): 293-299.
  - West SA, McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE Jr, McConville BJ. Attention deficit hyperactivity disorder in adolescent mania. *Am J Psychiatry* 1995; 152(2): 271-273.
  - Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, Maser JD, Keller MB, Endicott J, Mueller T. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry* 1995; 152(3): 365-372.
  - Winokur G, Turvey C, Akiskal H, Coryell W, Solomon D, Leon A, Mueller T, Endicott J, Maser J, Keller M. Alcoholism and drug abuse in three groups –bipolar I, unipolars and their acquaintances. *J Affect Disord* 1998; 50(2-3): 81-89.
  - Wittchen HU. What is comorbidity –fact or artefact? *Br J Psychiatry* 1996; 168 Supl 30: 7-8.
  - Wolf AW, Schubert DS, Patterson MB, Grande TP, Brocco KJ, Pendleton L. Associations among major psychiatric diagnoses. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56(2): 292-294.
  - Wozniak J, Biederman J, Monuteaux M, Richards J, Faraone S. Parsing the comorbidity between bipolar disorder and anxiety disorders: a familial risk analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12: 101-111.
  - Younes RP, DeLong GR, Neiman G, Rosner B. Manic-depressive illness in children: treatment with lithium carbonate. *J Child Neurol* 1986; 1: 364-368.
  - Zarate CA, Tohen M. Bipolar disorder and comorbid axis II disorders. En: Tohen M, ed. *Comorbidity in affective disorders*. Nueva York: Marcel Dekker, 1999; 241-248.
  - Zimmerman M, Coryell W. DSM-III personality disorder diagnoses in a nonpatient sample. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 682-689.