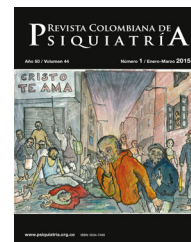




REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Artículo de revisión

Revisión Sistemática del Tratamiento del Trastorno Bipolar con Características Mixtas

Manuela Pérez García^{a,*}, Germán López-Cortacans^b y Rosario Pérez García^b

^a Unidad de Hospitalización Psiquiátrica, Hospital de Conxo, Área Sanitaria de Santiago e Barbanza, SERGAS, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Servicio de Atención Primaria, SERGAS, Santiago de Compostela, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de agosto de 2021

Aceptado el 9 de junio de 2022

On-line el 16 de julio de 2022

Palabras clave:

Trastorno bipolar

Características mixtas

Antipsicóticos

Terapia electroconvulsiva

R E S U M E N

Introducción: Los estados mixtos del trastorno bipolar (TB) son tipificados como un subtipo de manía o depresión. Los episodios mixtos responden peor al tratamiento con monoterapia e implican un mayor riesgo de recaídas, una cronicidad del 15% a los 5 años y un riesgo suicida asociado similar al de los pacientes con depresión.

Objetivo: Evaluar y comparar las diferentes estrategias terapéuticas del TB con características mixtas.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática bibliográfica. Se seleccionaron los estudios realizados en pacientes con trastorno bipolar de características mixtas que estaban recibiendo tratamiento.

Resultados: La búsqueda inicial mostró un total de 228 artículos, de los cuales 28 cumplían los criterios de inclusión. Se incluyeron 19 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparaban un antipsicótico con placebo.

Discusión: Según los datos evaluados, los antipsicóticos —sobre todo los de segunda generación— son los fármacos de primera línea para el tratamiento de los síntomas maníacos con características mixtas. La terapia electroconvulsiva debe considerarse como una estrategia de intervención secundaria en el caso de la manía aguda cuando no se haya obtenido una respuesta adecuada tras la administración de fármacos de primera elección.

Conclusiones: En la revisión se constata que las recomendaciones terapéuticas para el trastorno bipolar con características mixtas son limitadas.

© 2022 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuelampg@hotmail.com (M. Pérez García).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2022.06.003>

0034-7450/© 2022 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Systematic Review of the Treatment of Bipolar Disorder with Mixed Characteristics

A B S T R A C T

Keywords:

Bipolar disorder
Mixed features
Antipsychotics
Electroconvulsive therapy

Introduction: The mixed states of bipolar disorder (BD) are typified as a subtype of mania or depression. Mixed episodes respond worse to monotherapy treatment, imply a higher risk of relapse, a chronicity of 15% at five years and an associated suicide risk similar to that of patients with depression.

Objective: To evaluate and compare the different therapeutic strategies for BD with mixed characteristics.

Methods: A systematic bibliographic review was carried out. Those studies carried out in patients with bipolar disorder with mixed characteristics and who were receiving treatment were selected.

Results: The initial search showed a total of 228 articles, of which 28 met the inclusion criteria. We included 19 randomised clinical trials (RCTs) comparing an antipsychotic with placebo.

Discussion: According to the data evaluated, antipsychotics —especially second-generation ones— represent a first-line tool for the treatment of manic symptoms with mixed characteristics. ECT should be considered as a secondary intervention strategy in the case of acute mania when an adequate response has not been obtained after the administration of first-line drugs.

Conclusions: The review found that the therapeutic recommendations for bipolar disorder with mixed characteristics are limited.

© 2022 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trastorno bipolar (TB) presenta dificultades diagnósticas que complican el estudio epidemiológico sobre este trastorno, pero en términos generales se acepta una prevalencia del 1-2% de la población¹. A pesar de que la fisiopatología del TB no se conoce con precisión, los estudios indican que en la mayoría de los casos su etiología está asociada con un componente genético, ya que hay concordancia del 40-70% en que la enfermedad se presente en gemelos monocigotos². Además, el riesgo de que la enfermedad se produzca en familiares de primer grado es del 5-10%, es decir, unas 7 veces mayor que en la población general³. La prevalencia de manía mixta es variable, pero se estima que aparece en un 30-40% de los pacientes bipolares, dependiendo de la población estudiada y las definiciones o los criterios de diagnóstico utilizados, y se observan más casos en mujeres que en varones⁴.

En comparación con los pacientes bipolares que no presentan características mixtas, los pacientes con estados bipolares mixtos generalmente tienen síntomas más graves, más episodios de peores resultados clínicos y tasas más altas de comorbilidades⁵. En comparación con los cuadros maníacos, los episodios mixtos presentan peor pronóstico tanto a corto como a largo plazo y responden peor al tratamiento en monoterapia⁶. Además, implican un mayor riesgo de recaídas que requieran hospitalización, una cronicidad del 15% a los 5 años y un riesgo suicida asociado similar al de los pacientes con depresión¹. Si bien la manía y la depresión son cuadros de polaridad opuesta, se hallan relacionados y pueden coexistir.

El episodio mixto se define como un estado maniaco con características depresivas o presencia de síntomas maniacos en un paciente con depresión. Los criterios actuales para el diagnóstico de manía mixta requieren la simultaneidad de episodios depresivos y maniacos durante al menos 1 o 2 semanas (tabla 1)⁷.

En el DSM-IV y el DSM-IV-TR, los criterios diagnósticos del episodio mixto son más restrictivos en lo referente al diagnóstico diferencial con los ciclos rápidos. En la última actualización del DSM-5, se ha evolucionado de una definición categorial a otra dimensional de los episodios mixtos en el TB tipo I. Una de las novedades más difundidas respecto a los trastornos afectivos en el DSM-5 se refiere a la desaparición de la categoría de episodio mixto en los TB. De este modo, el carácter mixto de los episodios afectivos pasa a ser un especificador de curso que se puede aplicar tanto a los episodios depresivos del TB como a la depresión unipolar y tanto a los episodios maniacos como a los hipomaniacos⁸. Así, los estados mixtos ya no se consideran una enfermedad con unos criterios rigurosos de cumplimiento, sino que se tipifican como un subtipo de manía o depresión⁹.

También la CIE-10⁵ insiste en la simultaneidad de síntomas maniacos y depresivos para el diagnóstico del episodio mixto, pero solo se hace referencia a los episodios mixtos como una especificación del TB actual y su clínica no se describe¹⁰. En la práctica clínica, la identificación y el diagnóstico de estos estados es esencial para instaurar el tratamiento psicofarmacológico debido a que los pacientes responden menos a este en comparación con los sujetos con manía aguda. En consecuencia, el episodio se prolonga y aumenta el riesgo de que

Tabla 1 – Síntomas principales en el episodio mixto del trastorno bipolar

Síntomas de un episodio maniaco	Síntomas de un episodio depresivo
Episodios anormales de optimismo, nerviosismo o tensión	Estado anímico depresivo, desesperanzado
Aumento de actividad, energía o agitación	Marcada pérdida del interés o de la capacidad para sentir placer las actividades diarias
Sensación exagerada de bienestar y confianza en sí mismo (euforia)	Adelgazamiento importante sin hacer dieta, aumento de peso o disminución o aumento del apetito
Menor necesidad de dormir	Insomnio o hipersomnia
Locuacidad inusual	Agitación o comportamiento más lento
Frenesí de ideas	Fatiga o pérdida de la energía
Distracción	Sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inadecuada
Tomar malas decisiones, como hacer compras compulsivas, tener prácticas sexuales riesgosas o hacer inversiones absurdas	Disminución de la capacidad para pensar o para concentrarse o indecisión
	Pensar en el suicidio, planificarlo o intentarlo

se torne crónico. En referencia a los episodios agudos mixtos, la *British Association for Psychopharmacology* recomienda medicar a los pacientes que presentan un episodio agudo mixto del mismo modo que si se tratara de un episodio maniaco agudo y evitar la prescripción de antidepresivos¹¹.

A pesar de que el tratamiento farmacológico es conocido, se calcula que menos de la mitad de los pacientes con TB lo reciben. La evidencia disponible recomienda 2 intervenciones, una para el control del episodio agudo y otra para la fase de mantenimiento. En la fase aguda, el objetivo principal del tratamiento farmacológico es estabilizar el estado de ánimo del episodio actual con el objetivo de lograr la remisión de los síntomas. La fase de mantenimiento tiene como propósito la prevención de la recurrencia y disminuir la frecuencia de episodios depresivos, maníacos o mixtos⁶. En los pacientes que se encuentran en fase de eutimia y tratamiento farmacológico, la psicoeducación grupal contribuye a la prevención de recaídas y ayuda a identificar a los pacientes y familiares los factores desencadenantes de la desestabilización afectiva¹².

Métodos

Proceso de selección de los estudios

Se han comparado las diferentes opciones terapéuticas (monoterapia frente placebo, tratamiento farmacológico frente a otro fármaco, terapia electroconvulsiva [TEC]) en el abordaje de los estados mixtos del TB. Los criterios de inclusión y exclusión se describen en la [tabla 2](#). Para la revisión sistemática se siguieron los criterios de la *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). En la elaboración de la lista de comprobación de los ítems se siguieron los siguientes pasos: formulación de una pregunta documental para limitar la búsqueda, preparación la búsqueda identificando palabras, fase de identificación de artículos, fase de cribado, fase de elegibilidad y fase de inclusión para valorar la revisión sistemática¹³.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, PsycINFO y Web of Science hasta el 1 de julio de 2021. La estrategia

de búsqueda fue la siguiente: “(bipolar disorder) AND (mixed features)) AND (mixed states)) AND (manic depressive) AND (psychotherapy) AND (psychotropic drugs) AND (electroconvulsive therapy). Además se hizo una revisión manual de los artículos de revisión sobre el tema encontrados en *International Journal of Bipolar Disorders*.

Proceso de extracción de datos de cada estudio

Se diseñó una hoja de extracción de los datos bibliográficos. Una vez obtenida la información, se seleccionaron los artículos y, a partir de los artículos seleccionados, se obtuvieron los datos y se realizaron los análisis críticos y estadísticos de la información obtenida. Las fases de la revisión sistemática realizada según la lista de verificación de PRISMA se exponen en el diagrama de flujo de la [figura 1](#).

Resultados

A partir de la información extraída, se sintetizó la evidencia de forma ordenada y estructurada categorizándola según el grupo terapéutico y la clasificación diagnóstica de los pacientes de los estudios. De un total de 228 estudios en una búsqueda inicial y tras una evaluación más detallada y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo un total de 28 estudios que incluir en la presente revisión. En la revisión manual de los artículos de revisión se identificaron 4 estudios no incluidos en las búsquedas anteriores. Las principales características de los estudios se describen en la [tabla 3](#).

Existen diversos instrumentos de cribado y escalas específicas para valorar la intensidad de los síntomas en el TB. La escala *Young Mania Rating Scale* fue la más utilizada (21 estudios), seguida de la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) (8 estudios); la utilización del resto de instrumentos de medida es mucho menor. En la terapéutica de los estudios evaluados ([fig. 2](#)), se han utilizado varios fármacos para el tratamiento de la manía: el litio y los fármacos antipsicóticos que reducen los síntomas maníacos (olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, asenapina y ziprasidona).

En cuanto a los resultados, en un ECA aleatorizado a doble ciego con grupo de placebo se investigó la eficacia y la

Tabla 2 – Criterios de inclusión y exclusión de la revisión sistemática

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>Población diana: pacientes diagnosticados de TB con características mixtas</p> <p>Investigaciones cuantitativas o cualitativas que evaluaran la influencia del tratamiento farmacológico y/o psicoterapéutico y/o terapia electroconvulsiva recibida por pacientes con cualquier tipo de trastorno bipolar con características mixtas</p> <p>Idioma de publicación: inglés</p> <p>Participación de todos los grupos etarios</p> <p>La búsqueda informática se complementó con una búsqueda manual de artículos relacionados con este tema</p>	<p>Artículos de revisión y metanálisis, estudios de casos, guías de práctica clínica basadas en la evidencia</p> <p>Artículos que incluían a pacientes con otros diagnósticos además del TB con características mixtas y que no aislaban los resultados en función de dichos diagnósticos</p> <p>Trabajos con pacientes que no cumplieran los criterios del DSM o la CIE para el diagnóstico de TB</p>

tolerabilidad de la cariprazina en dosis flexible en los pacientes con episodios maníacos o mixtos agudos asociados con el TBI¹⁴. Se hallaron 3 estudios a doble ciego con grupo de placebo y lurasidona, con resultados favorables a esta¹⁵⁻¹⁷. En el estudio de MacIntyre¹⁷ se reporta que había características mixtas en el 56% de los pacientes. El tratamiento con lurasidona (frente a placebo) se asoció con una reducción significativamente mayor de las puntuaciones MADRS en el grupo de características mixtas. En este análisis *post hoc*, el tratamiento con lurasidona se mostró eficaz para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y características mixtas.

En población pediátrica y de adolescentes se encontraron 2 estudios^{18,19}. El primero es un estudio a doble ciego que comparaba el aripiprazol frente a placebo en población infantil. Se concluye que el aripiprazol es un tratamiento eficaz en niños con TBI (maníaco o mixto) a las semanas 3 y 12 tanto en un entorno experimental controlado como en la práctica clínica. En el segundo estudio, el litio fue superior al placebo en la reducción de los síntomas de pacientes pediátricos con TBI (maníaco o mixto). En población adulta, el estudio de Suppes²⁰ reportó que el aripiprazol redujo significativamente las puntuaciones totales medias de la YMRS al final del estudio en comparación con placebo. Del mismo modo, en el estudio de Keck²¹ se encontró que el aripiprazol proporcionó una mejoría estadísticamente significativa de la manía aguda en 2 días, continuando durante 3 semanas y sostenida durante 12 semanas. La magnitud de la mejoría a la semana 12 fue similar con aripiprazol y litio.

Se han encontrado 2 ECA a doble ciego con placebo frente a litio. En el ensayo clínico de Bourin²², se concluye que la adición de litio a la terapia con quetiapina se asoció con una eficacia significativamente mayor que el placebo como tratamiento coadyuvante. En el estudio de Ketter²³ con ziprasidona frente a placebo se observaron efectos antipsicóticos significativamente mayores en el día 4 a favor del tratamiento con ziprasidona. Al final del ensayo (día 21) se encontró una mejoría significativa de los síntomas mixtos.

Zarate²⁴ encontró que la quetiapina puede ser una alternativa útil o un tratamiento complementario para pacientes con TB. Del mismo modo, en la investigación de Suppers²⁵ la quetiapina, como tratamiento coadyuvante, demostró una mejoría significativamente mayor que el placebo, pero no se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de la YMRS. Si bien la quetiapina fue significativamente más eficaz

que el placebo en los síntomas generales mixtos y depresivos de TB tipo II, en el estudio se destaca que no hubo diferencias significativas entre los grupos en la reducción de los síntomas de hipomanía.

En el ensayo clínico de Perlis²⁶, se comparó la olanzapina entre pacientes hospitalizados que cumplían los criterios del DSM-5 de TBI, episodio maníaco o mixto, sin características psicóticas. Entre ambos tratamientos no hubo diferencia en las medidas de las escalas YMRS, MADRS, CTD, PGWB o SF-12 ni en las tasas de remisión y respuesta. Significativamente más pacientes tratados con olanzapina completaron el estudio en comparación con los pacientes con risperidona. Tohen²⁷ realizó un ensayo clínico a doble ciego comparando olanzapina y placebo. Los pacientes del grupo de olanzapina experimentaron una mayor disminución en la puntuación total de la YMRS para ambas categorías. La olanzapina fue eficaz en el tratamiento de la manía bipolar I en pacientes con y sin características mixtas definidas por el DSM-5; sin embargo, se observó una mayor eficacia en pacientes con características mixtas que tenían síntomas depresivos más graves.

Se encontraron 3 estudios a doble ciego con grupo placebo que reportaron que la asenapina fue superior al placebo en la reducción de la puntuación total de la YMRS, fue bien tolerada y se mantuvo a largo plazo su eficacia²⁸⁻³¹. En el estudio de Patkar³² hubo un beneficio estadísticamente significativo con la ziprasidona frente a placebo para el diagnóstico del estado depresivo bipolar con características mixtas. En la revisión se hallaron 8 estudios³³⁻⁴⁰ que evaluaron la efectividad de la TEC para el episodio maníaco y mixto persistente. Todos ellos avalan que es la opción terapéutica más eficaz cuando los síntomas graves persisten después de otras opciones terapéuticas. La TEC supone también una garantía en el tratamiento antimaniaco sin generar un viraje a fase depresiva.

Discusión

Los 25 artículos incluidos en la revisión sistemática incluyeron a un total de 8.632 pacientes diagnosticados de manía mixta. Los estudios evaluados, ECA, estudios retrospectivos y observacionales, describen el progresivo interés por la investigación en el campo de la terapéutica en episodios mixtos en el TBI. En comparación con los pacientes bipolares sin características mixtas, los pacientes con estados mixtos generalmente

Tabla 3 – Características principales de los estudios

Estudios	Tamaño muestral	Características	Tratamiento	Metodología	Duración	Instrumento de medida	Resultados
Zarate ²⁴ (2000)	145 pacientes	Trastorno bipolar (tipo maniaco, mixto o depresivo), depresión mayor con características psicóticas	Quetiapina	Estudio observacional naturalista	No se reporta	Criterios DSM-IV	La quetiapina puede ser un tratamiento efectivo y complementario para pacientes con trastorno bipolar
Macedo-Soares ³³ (2005)	9 pacientes	Trastorno bipolar episodio maniaco, depresivo o mixto (DSM-IV); (2) con fracaso de la farmacoterapia	Los pacientes se sometieron a 12 sesiones de TEC 3 veces por semana	Estudio observacional	12 semanas	YMRS, HRSD	Todos los pacientes respondieron a ECT
Perlis ²⁷ (2006)	165 con olanzapina 164 con risperidona	Pacientes con trastorno bipolar I, episodio maniaco o mixto	Olanzapina frente a risperidona	Estudio multicéntrico aleatorizado, controlado y a doble ciego	3 semanas	YMRS, HRSD, MADRS, CGI	Los tratamientos con olanzapina y con risperidona produjeron mejoras similares en la manía
Suppes ²¹ (2008)	516 pacientes de 18 a 55 años	Pacientes con trastorno bipolar con episodios maníacos y mixtos	Aripiprazol frente a placebo	Se realizaron 2 ensayos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo	3 semanas	YMRS	Al final del estudio el aripiprazol redujo significativamente las puntuaciones totales medias de la YMRS en comparación con placebo
Keck ²² (2009)	Pacientes con aripiprazol n = 155), placebo (n = 165) o litio (n = 160)	Pacientes con manía bipolar aguda I (DSM-IV-TR: YMRS \geq 20), maniaca o mixta (con o sin características psicóticas)	Aripiprazol (15-30 mg/día. placebo o litio (900-1.500 mg/día)	Se aleatorizó a los pacientes a doble ciego	3 semanas	YMRS	El aripiprazol proporcionó una mejoría estadísticamente significativa de la manía aguda en 2 días, continuando durante 3 semanas y sostenida durante 12 semanas. La magnitud de la mejoría a la semana 12 con aripiprazol fue similar que con litio
Findling ¹⁹ (2015)	Litio (n = 53), placebo (n = 28)	Pacientes de 10 a 17 años con trastorno bipolar I con episodios maníacos o mixtos actuales, con o sin características psicóticas	Aripiprazol 10 o 30 mg/día y placebo	Se aleatorizó a los pacientes a doble ciego	4 semanas	YMRS	El aripiprazol en dosis diarias de 10 o 30 mg es un tratamiento eficaz y generalmente bien tolerado para pacientes pediátricos con manía bipolar I o episodios mixtos

Tabla 3 (continuación)

Estudios	Tamaño muestral	Características	Tratamiento	Metodología	Duración	Instrumento de medida	Resultados
McIntyre ²⁹ (2010)	488 pacientes	Pacientes con trastorno bipolar II con episodios mixtos	Asenapina sublingual (día 1: 10 mg 2 veces al día, 5 o 10 mg 2 veces al día (n = 185), placebo (n = 98) y olanzapina oral (día 1: 15 mg 1 vez al día, 5-20 mg 1 vez al día) (n = 205)	Se aleatorizó a los pacientes a asenapina sublingual o placebo y olanzapina	3 semanas	YMRS	La asenapina fue superior al placebo en la reducción de la puntuación total de la YMRS y fue bien tolerada
Ketter ²⁴ (2010)	Pacientes hospitalizados con trastorno bipolar I y un episodio maniaco o mixto actual, con (n = 152) o sin (n = 246) características psicóticas	Pacientes hospitalizados con trastorno bipolar II con episodios mixtos	Ziprasidona	Se aleatorizó a los pacientes a ziprasidona 40-160 mg o placebo	3 semanas	MRS	La ziprasidona fue superior al placebo
Medda ³⁶ (2010)	96 pacientes	Pacientes con TBI resistentes a medicamentos con depresión y estado mixto	TEC	Estudio observacional. Los pacientes fueron evaluados antes de la TEC y 1 semana después	2 semanas	HRSD, MRS, BPRS, CGI	La TEC debe considerarse una alternativa de tratamiento para pacientes en estado mixto que no responden al tratamiento farmacológico convencional
McIntyre ¹⁰ (2010)	No reporta datos	Pacientes con episodios maníacos o mixtos de TBI con o sin características psicóticas	Los pacientes se asignaron a dosis flexibles de asenapina (5 o 10 mg 2 veces al día), placebo u olanzapina	Estudio aleatorizado, controlado y a doble ciego con placebo u olanzapina	40 semanas	YMRS	La asenapina fue bien tolerada y su eficacia se mantuvo a largo plazo
Patkar ³² (2012)	73 pacientes	Pacientes bipolares con depresión y características mixtas	Ziprasidona frente a placebo para el diagnóstico de episodio depresivo mixto	Estudio a doble ciego controlado con placebo Ziprasidona (40-160 mg/día) o placebo	6 semanas	MADRS	Se encontró un beneficio estadísticamente significativo con ziprasidona
Findling ¹⁸ (2013)	296 pacientes	TBI (maniaco o mixto) ± características psicóticas	Placebo o aripiprazol (10 o 30 mg/día)	Se aleatorizó a los pacientes a doble ciego	30 semanas	YMRS	El aripiprazol 10 o 30 mg/día fue superior al placebo y, en general, se toleró bien en sujetos pediátricos con TBI hasta las 30 semanas

Tabla 3 (continuación)

Estudios	Tamaño muestral	Características	Tratamiento	Metodología	Duración	Instrumento de medida	Resultados
Suppes ²⁵ (2013)	55 pacientes a quetiapina (n = 30) o placebo (n = 25)	Pacientes con TBI que experimentan síntomas hipomaniacos mixtos	Los participantes recibieron quetiapina o placebo	Estudio aleatorizado, controlado y a doble ciego con placebo y quetiapina	8 semanas	MADRS, YMRS	La quetiapina fue significativamente más eficaz que el placebo para los síntomas generales y depresivos No hubo diferencias entre los grupos en la reducción de los síntomas de hipomanía
Bourin ²² (2014)	Litio (n = 173) o placebo (n = 183)	TBI diagnosticado de episodio actual maniaco o mixto	Litio o placebo como complemento de quetiapina	Estudio aleatorizado, controlado y a doble ciego	6 semanas	YMRS	La adición de litio a la terapia con quetiapina se asoció con una eficacia significativamente mayor que el placebo como tratamiento coadyuvante
Tohen ²⁷ (2014)	228 a olanzapina y 219 a placebo	Pacientes con TBI con episodio maniaco/mixtos	Olanzapina frente a placebo	Se realizó un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo	3 semanas	YMRS	La olanzapina redujo significativamente las puntuaciones totales medias de la YMRS al final del estudio en comparación con placebo
Gramaglia ³¹ (2014)	No aporta resultados	Pacientes con episodios maniacos o mixtos o trastorno esquizoafectivo	Asenapina	Estudio observacional naturalista	4 semanas	YMRS HAMD	Es más probable que se produzca la remisión con asenapina en los episodios maniacos menos graves
Medda ³⁸ (2014)	197 pacientes	Estado mixto bipolar, según DSM-IV-TR	TEC	Estudio observacional. Se realizó un análisis con datos obtenidos de 197 de 203 pacientes consecutivos con estado bipolar mixto tratados con TEC	Desde enero de 2006 a mayo de 2011	YMRS, HAMD, BPRS, CGI	Menos del 30% de los pacientes incluidos en el estudio no respondieron a la TEC. El episodio mixto de larga duración predijo significativamente una falta de remisión completa
McIntyre ¹⁷ (2015)	485 pacientes	Pacientes con TBI con episodio maniaco/mixtos	Lurasidona 20-60 mg, lurasidona 80-120 mg frente a placebo	Se realizó un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo	6 semanas	MADRS, YMRS	En este análisis se encontró que la lurasidona es eficaz en el tratamiento de pacientes con depresión bipolar que presentan características mixtas
Findling ¹⁸ (2015)	Litio (n = 53) frente a placebo (n = 28)	TBI/maniaco o episodios mixtos	Litio (n = 53) frente a placebo (n = 28)	Estudio multicéntrico aleatorizado, a doble ciego y controlado con grupo placebo	8 semanas	YMRS	El litio fue superior al placebo en la reducción de los síntomas maniacos en pacientes pediátricos tratados por TBI en este ensayo clínico

Tabla 3 (continuación)

Estudios	Tamaño muestral	Características	Tratamiento	Metodología	Duración	Instrumento de medida	Resultados
Grande ³⁰ (2015)	152 pacientes	TB con características maníacas y mixtas	53 pacientes con asenapina y 99 con antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo	Datos prospectivos y retrospectivos y una entrevista para evaluación de los síntomas maníacos	Revisión de historias clínicas de 2001 a 2013	YMRS, HDRS, CGI-BP-M, FAST, PRSexDQ	Se respalda la efectividad de la asenapina adyuvante en el tratamiento de los síntomas maníacos de pacientes bipolares
Palma ³⁹ (2016)	41 pacientes	TB con características mixtas	TEC	Estudio retrospectivo	Desde junio de 2006 hasta junio de 2011	Remisión de la clínica de características mixtas	La TEC debe considerarse una alternativa de tratamiento para pacientes en estado mixto que no responden al tratamiento farmacológico convencional
Perugi ³⁴ (2017)	522 pacientes	Pacientes bipolares con depresión farmacorresistente, manía, estado mixto y características catatónicas	TEC	Estudio naturalista y observacional	8 sesiones a la semana	YMRS, HAMD, MMSE, CGIS	La TEC resultó ser un tratamiento eficaz y seguro para todas las fases del TB grave y farmacorresistente La TEC debe considerarse el tratamiento de elección para pacientes con estados depresivos graves y estados mixtos con características delirantes y catatónicas
Swann ¹⁶ (2017)	109 pacientes en el grupo de intervención y 100 en el de control	Pacientes ambulatorios TB con características mixtas e irritabilidad	Lurasidona 20-60 mg/día (n = 109) o placebo (n = 100)	Estudio a doble ciego	6 semanas	YMRS, HAMD	El tratamiento con lurasidona mejora el cuadro depresivo del TB con características mixtas e irritabilidad
Goldberg ¹⁵ (2017)	109 pacientes en el grupo de intervención y 100 en el de control	Pacientes con trastorno depresivo mayor asociado con síntomas hipomaniacos subumbrales con características mixtas	Lurasidona 20-60 mg frente a placebo	Se realizó un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo	3 meses	MADRS, SDS	Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con lurasidona logró la recuperación en comparación con el placebo
Medda ³⁶ (2020)	70 pacientes	36 pacientes cumplieron los criterios del DSM-IV-TR de episodio depresivo mayor (MDE) y 34, los de un episodio mixto (MXE)	TEC	Estudio de seguimiento observacional con 70 pacientes	57 semanas	Remisión de los síntomas	La TEC es una opción de tratamiento eficaz Los pacientes con características mixtas, trastornos de ansiedad comórbidos y mayor deterioro funcional presentan un resultado menos favorable

Tabla 3 (continuación)							
Estudios	Tamaño muestral	Características	Tratamiento	Metodología	Duración	Instrumento de medida	Resultados
Perugi ³⁵ (2020)	No se reportan datos	Pacientes con características mixtas	TEC	Estudio observacional		Remisión de los síntomas	La TEC resultó eficaz en 2 tercios de los pacientes con estados mixtos graves y farma-corresistentes. La duración del episodio es el principal predictor de falta de respuesta.
Mosolov ⁴⁰ (2021)	30 pacientes	Pacientes con ciclos ultrarrápidos y estados mixtos inestables	TEC a los 30 pacientes; 18 de ellos siguieron tratamiento con litio, 6 con valproato y 6 con carbamazepina	Estudio observacional prospectivo	1 año de duración	Remisión de los síntomas	La TEC podría considerarse una opción útil para controlar la inestabilidad del estado de ánimo en pacientes bipolares con ciclos rápidos y ultrarrápidos.
BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-BP-M: escala de estado clínico; CGIS: Clinical Global Impression Scale; FAST: funcionalidad psicosocial; HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MMSE: Mini Mental State Examination; MRS: Mania Rating Scale; PRSexDQ: escala de disfunción sexual; SDS: Sheehan Disability Scale; TB: trastorno bipolar; TEC: terapia electroconvulsiva; YMRS: Young Mania Rating Scale.							

sufren síntomas más graves, con más episodios de enfermedad de por vida, peores resultados clínicos y tasas más altas de comorbilidades, por lo que suponen un desafío clínico significativo. Por ese motivo, el objetivo fundamental del tratamiento de los episodios mixtos es conseguir una rápida reducción de los síntomas. Esto es especialmente importante porque el cuadro clínico se acompaña siempre de una alteración conductual que en muchas ocasiones pone en riesgo al propio sujeto o a las personas cercanas⁴¹.

En nuestra revisión, la YMRS fue el instrumento de medida más utilizado en los ECA. La YMRS fue elaborada a partir de descripciones clínicas de los cuadros maníacos y es un instrumento ampliamente utilizado en la investigación con TB, especialmente en ensayos clínicos para evaluar la eficacia de los fármacos antimaniacos, en los que es la principal medida de eficacia. Una de las características principales de la YMRS es su alta factibilidad, al ser una escala de solo 11 ítems, lo que permite integrarla tanto en la práctica clínica como en la investigación⁴².

El objetivo principal de la terapéutica radica en estabilizar el ánimo, evitar un episodio de polaridad opuesta y prevenir posibles recaídas del paciente. Los antipsicóticos de segunda generación son los fármacos de primera elección para el tratamiento de los síntomas maníacos con características mixtas, tanto en monoterapia como coadyuvantes a un estabilizador del ánimo¹⁰. La mayoría de los estudios de la revisión son evaluaciones a corto plazo y los resultados concuerdan con los reportados por otras revisiones sistemáticas en que

la utilización de antipsicóticos de segunda generación administrados como monoterapia o en combinación con otros antipsicóticos de segunda generación se ha demostrado eficaz en los ECA, al reducir significativamente las puntuaciones totales medias de la YMRS al final del estudio en comparación con placebo^{43,44}.

En relación con los resultados favorables del tratamiento con litio en los ECA evaluados, se destaca que la reducción de los síntomas maníacos está en consonancia con los resultados del estudio de McKnight⁴⁵, una revisión sistemática de 36 ECA donde se describe que el litio es más efectivo que el placebo como tratamiento para la manía aguda.

La TEC sigue siendo uno de los principales tratamientos disponibles y utilizados en psiquiatría para las enfermedades mentales graves. La efectividad de la TEC en la manía es superior a la del placebo y equiparable a la del litio. La agitación psicomotriz y la existencia de clínica afectiva mixta podrían ser factores predictores de buena respuesta³⁰. Los resultados de esta revisión señalan su eficacia y constituyen una alternativa a los fármacos para pacientes bipolares en fase maniaca o mixta por haber mostrado mayor eficacia. Además, en comparación con los efectos secundarios asociados con el uso a largo plazo de antipsicóticos, la TEC debe considerarse una opción segura con una incidencia muy baja de eventos adversos graves y un efecto no desestabilizador a largo plazo. Estos resultados están en consonancia con la revisión sistemática de Bertolín⁴⁶.

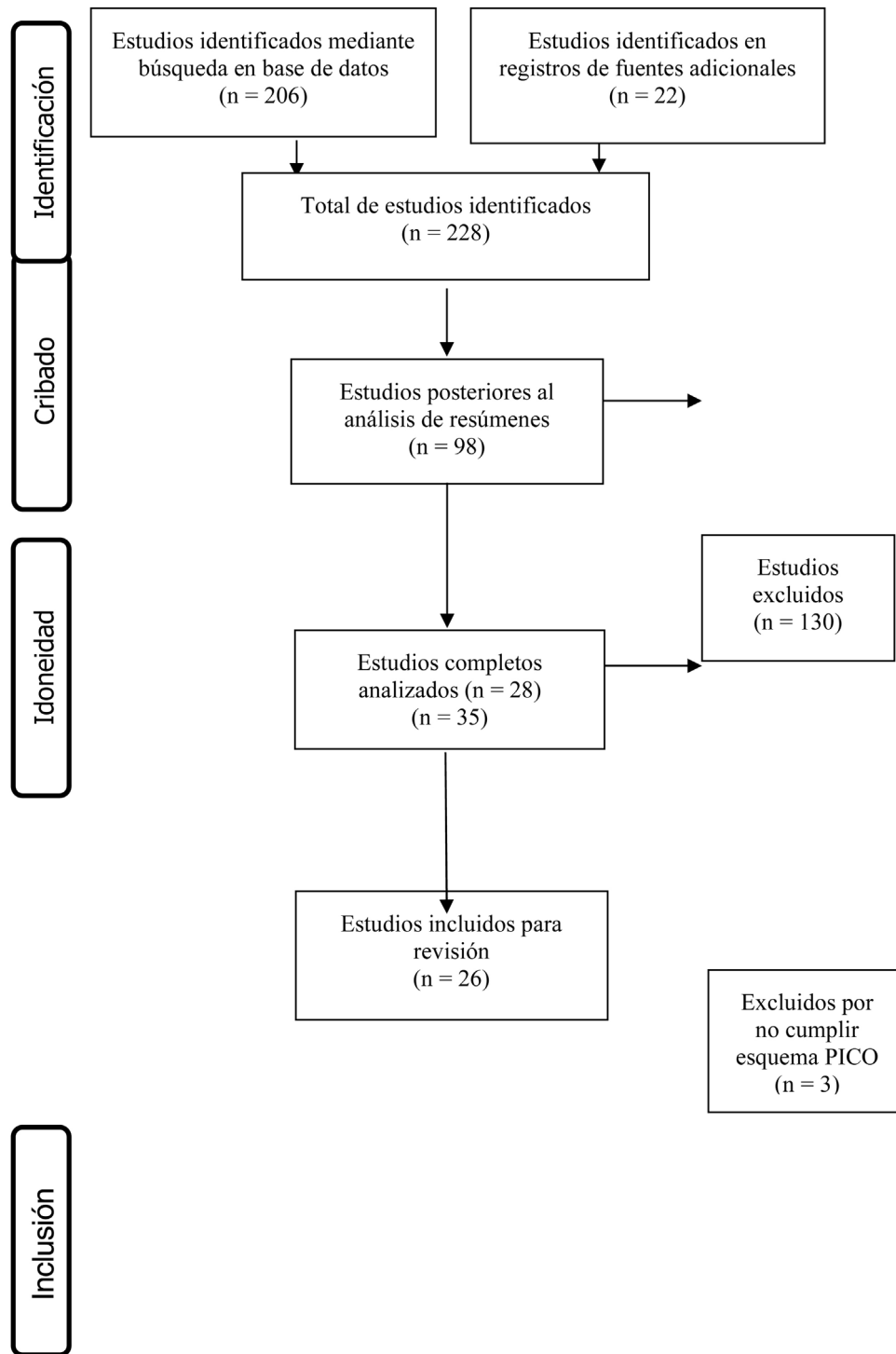


Figura 1 – Diagrama de flujo de la información a través de la revisión de las diferentes fases de una revisión sistemática.

Conclusiones

El tratamiento farmacológico del TB con características mixtas es un elemento indispensable en todas sus fases. Por ello, los objetivos específicos del tratamiento son reducir la intensidad, la frecuencia y las consecuencias de los episodios agudos y mejorar el funcionamiento global y la calidad de vida. En esta revisión se constata que las recomendaciones

terapéuticas (farmacológicas y TEC) para el TB con características mixtas son escasas, debido a que todavía no se dispone de evidencia clínica consistente avalada por meta-análisis. Del mismo modo, en la revisión sistemática se ha encontrado un número escaso de estudios sobre el seguimiento a largo plazo de los pacientes bipolares mixtos. De los datos obtenidos se concluye que se requiere un mayor número de ensayos clínicos para demostrar la relevancia clínica de los

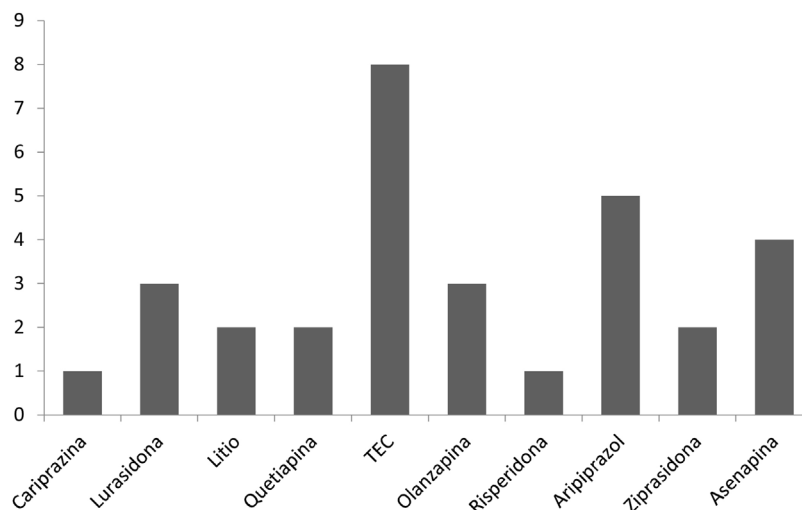


Figura 2 – Tratamientos utilizados en los ensayos clínicos. TEC: terapia electroconvulsiva.

antipsicóticos y su capacidad de mejoras funcionales a largo plazo.

De los ECA evaluados, se infiere que los antipsicóticos de segunda generación son un tratamiento de primera línea para los síntomas maníacos, tanto en monoterapia como combinados con un estabilizador del ánimo en caso necesario. En cuanto a los ECA que comparan el litio frente al placebo, se evidencia que el primero es más efectivo en el tratamiento de la manía aguda. La TEC debe considerarse como una estrategia de intervención secundaria en el caso de la manía aguda y se deberá recurrir a ella siempre y cuando no se haya obtenido una respuesta adecuada a la administración de fármacos de primera elección.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Barroilhet SA, Ghaemi SN. Psychopathology of Mixed States. *Psychiatr Clin North Am.* 2020;43:27–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2019.10.003>.
- Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet.* 2013;381:1654–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7).
- Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends Genet.* 2009;25:99–105, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2008.12.002>.
- Hantouche EG, Akiskal HS, Azorin JM, Châtenet-Duchêne L, Lancrénon S. Clinical and psychometric characterization of depression in mixed mania: a report from the French National Cohort of 1090 manic patients. *J Affect Disord.* 2006;96:225–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2005.01.005>.
- González-Pinto A, Aldama A, Mosquera F, González Gómez C. Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. *CNS Drugs.* 2007;21:611–26, <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200721080-00001>.
- Grande I, Vieta E. Pharmacotherapy of acute mania: monotherapy or combination therapy with mood stabilizers and antipsychotics? *CNS Drugs.* 2015;29:221–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-015-0235-1>.
- Solé E, Garriga M, Valentí M, Vieta E. Mixed features in bipolar disorder. *CNS Spectr.* 2017;22:134–40, <http://dx.doi.org/10.1017/S1092852916000869>.
- Koukopoulos A, Sani G. DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;129:4–16, <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12140>.
- De Dios C, Goikolea JM, Colom F, Moreno C, Vieta E. Bipolar disorders in the new DSM-5 and ICD-11 classifications. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2014;7:179–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2014.07.005>.
- Parker G, Ricciardi T. Mixed states in bipolar disorder: modelling, measuring and managing. *Australas Psychiatry.* 2019;27:69–71, <http://dx.doi.org/10.1177/1039856218794883>.
- Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Trh Barnes, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2016;30:495–553, <http://dx.doi.org/10.1177/0269881116636545>.
- Vieta E, Pacchiarotti I, Valentí M, Berk L, Scott J, Colom F. A critical update on psychological interventions for bipolar disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2009;11:494–502, <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-009-0075-0>.
- Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135:507–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>.
- McIntyre RS, Masand PS, Earley W, Patel M. Cariprazine for the treatment of bipolar mania with mixed features: A post hoc pooled analysis of 3 trials. *J Affect Disord.* 2019;257:600–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.020>.
- Goldberg JF, Ng-Mak D, Siu C, Chuang CC, Rajagopalan K, Loebel A. Remission and recovery associated with lurasidone in the treatment of major depressive disorder with subthreshold hypomanic symptoms (mixed features): post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study with longer-term extension. *CNS Spectr.* 2017;22:220–7, <http://dx.doi.org/10.1017/S1092852917000025>.
- Swann AC, Fava M, Tsai J, Mao Y, Pikalov A, Loebel A. Lurasidone for major depressive disorder with mixed features and irritability: a post-hoc analysis. *CNS Spectr.* 2017;22:228–35.

17. McIntyre RS, Cucchiaro J, Pikalov A, Kroger H, Loebel A. Lurasidone in the treatment of bipolar depression with mixed (subsyndromal hypomanic) features: post hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:398–405, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09410>.
18. Findling RL, Correll CU, Nylas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Ivanova S, et al. Aripiprazole for the treatment of pediatric bipolar I disorder: a 30-week, randomized, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2013;15:138–49, <http://dx.doi.org/10.1111/bdi.12042>.
19. Findling RL, Robb A, McNamara NK, Pavuluri MN, Kafantaris V, Scheffer R, et al. Lithium in the Acute Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatrics*. 2015;136:885–94, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-0743>.
20. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A3rd, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2008;107:145–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2007.08.015>.
21. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN, et al., CN138-135 Study Group. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord*. 2009;112:36–49, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2008.05.014>.
22. Bourin MS, Severus E, Schronen JP, Gass P, Szamosi J, Eriksson H, et al. Lithium as add-on to quetiapine XR in adult patients with acute mania: a 6-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Bipolar Disord*. 2014;2:14, <http://dx.doi.org/10.1186/s40345-014-0014-9>.
23. Ketter TA, Agid O, Kapur S, Loebel A, Siu CO, Romano SJ. Rapid antipsychotic response with ziprasidone predicts subsequent acute manic/mixed episode remission. *J Psychiatr Res*. 2010;44:8–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.07.006>.
24. Zarate CA Jr, Rothschild A, Fletcher KE, Madrid A, Zupatel J. Clinical predictors of acute response with quetiapine in psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:185–9, <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v61n0307>.
25. Suppes T, Ketter TA, Gwizdowski IS, Dennehy EB, Hill SJ, Fischer EG, et al. First controlled treatment trial of bipolar II hypomania with mixed symptoms: quetiapine versus placebo. *J Affect Disord*. 2013;150:37–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.031>.
26. Perlis RH, Baker RW, Zarate CA Jr, Brown EB, Schuh LM, Jamal HH, et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1747–53, <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.v67n1112>.
27. Tohen M, McIntyre RS, Kanba S, Fujikoshi S, Katagiri H. Efficacy of olanzapine in the treatment of bipolar mania with mixed features defined by DSM-5. *J Affect Disord*. 2014;168:136–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.039>.
28. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2010;122:27–38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2009.12.028>.
29. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord*. 2010;126:358–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.005>.
30. Grande I, Hidalgo-Mazzei D, Nieto E, Mur M, Sàez C, Forcada I, et al. Asenapine prescribing patterns in the treatment of manic in- and outpatients: Results from the MANACOR study. *Eur Psychiatry*. 2015;30:528–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.003>.
31. Gramaglia C, Rizza MC, Gattoni E, Gambaro E, Di Marco S, Coppola I, et al. Asenapine in clinical practice: preliminary results from a naturalistic observational study. *Rivista di psichiatria*. 2014;49:241–6.
32. Patkar A, Gilmer W, Pae CU, Vöhringer PA, Zifra M, Pirok E, et al. A 6-week randomized double-blind placebo-controlled trial of ziprasidone for the acute depressive mixed state. *PLoS One*. 2012;7:e34757, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034757>.
33. Macedo-Soares MB, Moreno RA, Rigonatti SP, Lafer B. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant bipolar disorder: a case series. *J ECT*. 2005;21:31–4, <http://dx.doi.org/10.1097/01.yct.0000148621.88104.f1>.
34. Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M. The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in bipolar disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2017;15:359–71, <http://dx.doi.org/10.2174/1570159X14666161017233642>.
35. Perugi G, Medda P, Barbuti M, Novi M, Tripodi B. The Role of Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Severe Bipolar Mixed State. *Psychiatr Clin North Am*. 2020;43:187–97, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2019.10.010>.
36. Medda P, Perugi G, Zanello S, Ciuffa M, Rizzato S, Cassano GB. Comparative response to electroconvulsive therapy in medication-resistant bipolar I patients with depression and mixed state. *J ECT*. 2010;26:82–6, <http://dx.doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181b00f1e>.
37. Medda P, Barbuti M, Novi M, Boccolini A, Tripodi B, De Simone L, et al. Naturalistic follow-up in bipolar patients after successful electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*. 2020;271:152–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.079>.
38. Medda P, Toni C, Perugi G. The mood-stabilizing effects of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2014;30:275–82, <http://dx.doi.org/10.1097/YCT.000000000000160>.
39. Palma M, Ferreira B, Borja-Santos N, Trancas B, Monteiro C, Cardoso G. Efficacy of Electroconvulsive Therapy in Bipolar Disorder with Mixed Features. *Depress Res Treat*. 2016;2016:8306071, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8306071>.
40. Mosolov S, Born C, Grunze H. Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder Patients with Ultra-Rapid Cycling and Unstable Mixed States. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:624, <http://dx.doi.org/10.3390/medicina57060624>.
41. Fagioli A, Coluccia A, Maina G, Forgiione RN, Goracci A, Cuomo A, et al. Diagnosis Epidemiology and Management of Mixed States in Bipolar Disorder. *CNS Drugs*. 2015;29:725–40, <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-015-0275-6>.
42. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, García-García M, Reinares M, Torrent C, et al. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:366–71, [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753\(02\)73419-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753(02)73419-2).
43. Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD004367, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004367.pub2>.
44. Takeshima M. Treating mixed mania/hypomania: a review and synthesis of the evidence. *CNS Spectr*. 2017;22:177–85, <http://dx.doi.org/10.1017/S1092852916000845>.
45. McKnight RF, de La Motte de Broöns de Vauvert SJGN, Chesney E, Amit BH, Geddes J, Cipriani A. Lithium for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6:CD004048, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004048.pub4>.
46. Bertolín Guillén JM, Sáez Abad C, Hernández de Pablo ME, Peiró Moreno S. Eficacia de la terapia electroconvulsiva: revisión sistemática de las evidencias científicas. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32:153–65.