

FIDMAG informa

LOS ESTADOS MIXTOS EN LOS TRASTORNOS BIPOLARES Y DEPRESIVOS MAYORES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LAS GUÍAS CLÍNICAS

Esta revisión sistemática tuvo como objetivo proporcionar una síntesis crítica de la evidencia disponible y una visión general completa de las guías clínicas sobre el tratamiento de episodios mixtos. Se incluyeron las guías internacionales que cubrían el tratamiento de los episodios maníacos/hipomaniacos o depresivos con características mixtas. Cabe destacar que las necesidades no cubiertas para el tratamiento de los síntomas mixtos se asociaron con problemas de diagnóstico y con las limitaciones de los ensayos clínicos anteriores, en particular sobre el tema del tratamiento de mantenimiento.

N. Verdolini, D. Hidalgo-Mazzei, A. Murru, I. Pacchiarotti, L. Samalin, A.H. Young, E. Vieta, A.F. Carvalho. Acta psychiatrica Scandinavica [IF= 4.984], (2017).

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno crónico del estado de ánimo que se clasifica en general según el curso longitudinal en TB tipo I (TBI) o tipo II (TBII) y se caracteriza por episodios de manía, hipomanía y episodios alternativos o interrelacionados de depresión con la presencia de síntomas subclínicos entre los episodios (Grande et al., 2016). Una presentación compleja y bastante frecuente del TB está representada por los estados mixtos, definidos históricamente como la coexistencia de síntomas depresivos y maníacos (Solé et al., 2017).

La identificación de características mixtas en el TB y el trastorno depresivo mayor (TDM) es un desafío abierto en psiquiatría, ya que un diagnóstico preciso es un requisito importante para plantear un tratamiento adecuado (Marneros, 2001; Rosenblat and McIntyre, 2017; Stahl, 2017).

El episodio mixto se definió en la edición IV del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, texto revisado*, (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 2000) por la presencia de episodios maníacos y depresivos completos yuxtapuestos. En el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) se ha incorporado un espe-

cificador "con características mixtas" que puede aplicarse a episodios maníacos en el TBI, a episodios hipomaníacos en TBI y TBII, y a episodios depresivos mayores (EDM) en el contexto del TBI, TBII, TB no especificado así como en el trastorno depresivo mayor (MDD) (Vieta and Valentí, 2013). Como consecuencia, los síntomas hipomaníacos actualmente pueden denotar tanto el TDM como el TB y muchos individuos que anteriormente eran "huérfanos" de un diagnóstico, podrían clasificarse según un enfoque de "categórico-categórico mixto" (McIntyre et al., 2016; Vieta and Valentí, 2013).

La introducción de una entidad diagnóstica codificable definida de acuerdo con el especificador "con características mixtas" puede proporcionar una justificación para la selección de específicas estrategias terapéuticas (McIntyre et al., 2016). No obstante, ningún organismo regulador ha aprobado ningún tratamiento farmacológico para el tratamiento de episodios afectivos con un especificador "con características mixtas" (Grunze et al., 2018). El tratamiento de los episodios mixtos es un desafío importante para los psiquiatras, ya que la evidencia disponible se ve socavada por las limitaciones metodológicas de los ensayos clínicos anteriores. En general, la respuesta a los agentes farmacológicos de los pacientes que presentaban un episodio maníaco con síntomas mixtos depresivos se extrapolaron de análisis post hoc o análisis agrupados de ensayos clínicos que evaluaron la respuesta al tratamiento en la manía (Grunze et al., 2009). Además, estos estudios generalmente no proporcionaron datos para el subgrupo mixto (Grunze et al., 2018). La evidencia de depresión mixta es aún más escasa, ya que los pacientes que presentan síntomas mixtos generalmente estaban excluidos en los ensayos clínicos de depresión (Cuomo et al., 2017). Como consecuencia, la generalización de los resultados de los ensayos clínicos anteriores puede ser parcialmente adecuada para el tratamiento de la manía con características mixtas, pero es menos probable que sea aplicable al tratamiento de la depresión con características mixtas (Rosenblat and McIntyre, 2017).

Solo recientemente, la Federación Mundial de las Sociedades de Psiquiatría Biológica (World Federation of Societies of Biological Psychiatry-WFSBP) ha publicado guías clínicas para el tratamiento agudo y

a largo plazo de los episodios mixtos en el TBI (Grunze et al., 2018) y también se han desarrollado guías de tratamiento que abordan las características mixtas durante un EDM (Stahl, 2017). *The Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults With Major Depressive Disorder* (McIntyre et al., 2017) y el *Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder: Third Revision* (Woo et al., 2015) abordan específicamente el tratamiento de las características mixtas. Además, las ediciones actualizadas disponibles de las guías clínicas internacionales para TB dieron recomendaciones para el tratamiento de episodios mixtos y síntomas mixtos.

Dado que las características mixtas representan un desafío para los clínicos a diferentes niveles, o sea de diagnóstico, de clasificación y de tratamiento farmacológico, el objetivo de este trabajo fue de resumir la evidencia disponible y proporcionar una revisión exhaustiva de las guías clínicas actualizadas recientemente. Este estudio se centró exclusivamente en el tratamiento de estados y síntomas mixtos. Se ha aplicado un enfoque crítico para identificar áreas de consenso y controversia, para subrayar las fortalezas y limitaciones de la evidencia disponible, y también la calidad metodológica de las guías internacionales que proporcionaron evidencia para el manejo de los estados mixtos en el contexto del TB y del TDM. Finalmente, se identificaron las necesidades no satisfechas de tratamiento con el fin de proporcionar orientación para futuras investigaciones.

El estudio era una revisión sistemática y se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE / PubMed y EMBASE y se incluyeron todas las guías clínicas internacionales para el tratamiento de episodios mixtos, maníacos / hipomaníacos (en TBI, TBII y TB no especificado) o episodios depresivos (en TBI, TBII, TB no especificado y TDM) con características mixtas.

El Instituto de Medicina define las guías clínicas como "declaraciones que incluyen recomendaciones destinadas a optimizar la atención al paciente que se basan en una revisión sistemática de la evidencia y una evaluación de los beneficios y daños de las opciones alternativas de tratamiento" (Graham et al., 2011).

Las guías internacionales se definieron como guías realizadas por: 1) una organización internacional, que representa a más de un solo país; 2) un panel de expertos de diferentes países; 3) una organización nacional que establece que expertos de al menos 3 países diferentes participaron en el desarrollo de la guía.

En cuanto a la evidencia de eficacia, las opciones de tratamiento se categorizaron en primera línea, segunda línea y tratamientos no recomendados. La categoría de evidencia (CE) que describe el nivel de eficacia se especificó para cada opción de tratamiento. Las especificaciones sobre cuestiones de seguridad y tolerabilidad también se extrapolaron cuando estaban disponibles. En general, los aspectos de seguridad y tolerabilidad se integraron con la CE asignada a cada compuesto, lo que llevó a diferentes grados de recomendación (GR).

La evaluación de la calidad metodológica de las guías incluidas se llevó a cabo con la herramienta *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) II tool* (Brouwers et al., 2010). El AGREE II se diseñó para proporcionar un marco para evaluar la calidad de las guías clínicas y se consideran los métodos utilizados para desarrollar las guías, los componentes de las recomendaciones finales y los factores que se vincularon a su aceptación.

Según los resultados de este estudio, todas las guías, a pesar de su heterogeneidad, coinciden en interrumpir un tratamiento antidepresivo en monoterapia o agregar estabilizadores del estado de ánimo. La olanzapina tenía la mejor evidencia para el tratamiento de los estados agudos hipo/maníacos o depresivos mixtos, así como para el tratamiento de mantenimiento de las presentaciones mixtas al fin de prevenir nuevos episodios mixtos o episodios afectivos de cualquier polaridad. Aripiprazol y paliperidona en monoterapia parecieron ser alternativas efectivas en el tratamiento de estados mixtos hipo/maníacos agudos, mientras que la lurasidona y la ziprasidona (en combinación) se revelaron como sustitutos prometedores en el tratamiento de manifestaciones depresivas agudas sin tener la carga de los efectos adversos de la olanzapina. En cuanto al tratamiento de mantenimiento, se recomendó el valproato en la prevención de nuevos

episodios mixtos en general, mientras que el litio y la quetiapina en tratamiento combinado se consideraron eficaces para prevenir nuevos episodios afectivos de cualquiera polaridad. Finalmente, la clozapina y especialmente la terapia electroconvulsiva (TEC) son opciones a considerar en presentaciones resistentes al tratamiento.

Respecto a las limitaciones del estudio cabe destacar que se han utilizado en las guías incluidas diferentes criterios de diagnóstico para definir presentaciones maníacas/hipomaníacas y depresivas mixtas (episodios mixtos versus características mixtas). Todas las guías incluidas carecieron de fuerza en el tema de la aplicabilidad de las recomendaciones.

El problema de qué guía clínica se pueda considerar mejor, es difícil. Las guías incluidas mostraron altos estándares científicos y buenas metodologías con algunas diferencias entre ellas. De acuerdo con la solidez metodológica, la calidad de la *British Association for Psychopharmacology* (Goodwin et al., 2016) fue sin duda la mejor, reflejada por la tasa de evaluación general más alta de AGREE II entre las guías incluidas. No obstante, las guías de la *Federación Mundial de las Sociedades de Psiquiatría Biológica* (WFSBP) (Grunze et al., 2018) representaron las guías más específicas sobre el tratamiento de los estados mixtos, con el valor añadido de una calidad global similar. Por el contrario, la guía de Stahl y sus compañeros (Stahl et al., 2017) fue la primera en abordar la depresión con características mixtas, aunque el rigor del desarrollo y la tasa de evaluación general no alcanzan los niveles de las otras guías. Las guías de *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)/International Society for Bipolar Disorders (ISBD)* (Yatham et al., 2018), finalmente, son las más recientes y actualizadas.

En conclusión, las guías de tratamiento son una herramienta útil para guiar el tratamiento agudo y a largo plazo de presentaciones afectivas mixtas, junto con el conocimiento profesional y el juicio clínico, en el intento de orientar la práctica clínica basándola en la evidencia científica. No obstante, los hallazgos de este estudio deben considerarse con precaución ya que la evidencia disponible es aún escasa.

www.fidmag.org

Referencias

American Psychiatric Association., 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. American Psychiatric Association, Washington DC.

American Psychiatric Association., 2000. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., Text Revision). Author., Washington, DC.

Brouwers, M.C., Kho, M.E., Browman, G.P., Burgers, J.S., Cluzeau, F., Feder, G., Fervers, B., Graham, I.D., Grimshaw, J., Hanna, S.E., Littlejohns, P., Makarski, J., Zitzelsberger, L., AGREE Next Steps Consortium, 2010. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 182, E839-42. doi:10.1503/cmaj.090449

Cuomo, A., Nikolova, V.L., Yalin, N., Arnone, D., Fagiolini, A., Young, A.H., 2017. Pharmacological treatment of mixed states. *CNS Spectr.* 22, 186–195. doi:10.1017/S1092852917000013

Goodwin, G., Haddad, P., Ferrier, I., Aronson, J., Barnes, T., Cipriani, A., Coghill, D., Fazel, S., Geddes, J., Grunze, H., Holmes, E., Howes, O., Hudson, S., Hunt, N., Jones, I., Macmillan, I., McAllister-Williams, H., Miklowitz, D., Morriss, R., Munafò, M., Paton, C., Saharkian, B., Saunders, K., Sinclair, J., Taylor, D., Vieta, E., Young, A., 2016. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol.* 30, 495–553. doi:10.1177/0269881116636545

Graham, R., Mancher, M., Wolman, D., Greenfield, S., Steinberg, E., 2011. Clinical practice guidelines we can trust. National Academies Press.

Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., Vieta, E., 2016. Bipolar disorder. *Lancet* 387, 1561–1572. doi:10.1016/S0140-6736(15)00241-X

Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G.M., Bowden, C., Licht, R.W., Azorin, J.-M., Yatham, L., Mosolov, S., Möller, H.-J., Kasper, S., Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic, 2018. The World Federation of Societies of Biological

Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *World J. Biol. Psychiatry* 19, 2–58. doi:10.1080/15622975.2017.1384850

Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G.M., Bowden, C., Licht, R.W., Möller, H.-J., Kasper, S., WFSBP Task Force on Treatment Guide, Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G.M., Bowden, C., Licht, R.W., Möller, H.-J., Kasper, S., WFSBP Task Force on Treatment Guide, 2009. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania. *World J. Biol. Psychiatry* 10, 85–116. doi:10.1080/15622970902823202

Marneros, A., 2001. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J. Affect. Disord.* 67, 229–40.

McIntyre, R.S., Lee, Y., Mansur, R.B., 2016. A pragmatic approach to the diagnosis and treatment of mixed features in adults with mood disorders. *CNS Spectr.* 21, 25–33. doi:10.1017/S109285291600078X

McIntyre, R.S., Suppes, T., Tandon, R., Ostacher, M., 2017. Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults With Major Depressive Disorder. *J. Clin. Psychiatry* 78, 703–713. doi:10.4088/JCP.16cs10885

Rosenblat, J.D., McIntyre, R.S., 2017. Treatment recommendations for DSM-5-defined mixed features. *CNS Spectr.* 22, 147–154. doi:10.1017/S1092852916000432

Rosenblat, J.D., McIntyre, R.S., 2017. Treatment of mixed features in bipolar disorder. *CNS Spectr.* 22, 141–146. doi:10.1017/S1092852916000547

Solé, E., Garriga, M., Valentí, M., Vieta, E., 2017. Mixed features in bipolar disorder. *CNS Spectr.* 1–7. doi:10.1017/S1092852916000869

Stahl, S.M., 2017. Mixed-up about how to diagnose and treat mixed features in major depressive episodes. *CNS Spectr.* 22, 111–115. doi:10.1017/S1092852917000207

Stahl, S.M., Morrissette, D.A., Faedda, G., Fava, M., Goldberg, J.F., Keck, P.E., Lee, Y., Malhi, G., Marangoni, C., McElroy, S.L., Ostacher,

M., Rosenblat, J.D., Solé, E., Suppes, T., Takeshima, M., Thase, M.E., Vieta, E., Young, A., Zimmerman, M., McIntyre, R.S., 2017. Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS Spectr.* 22, 203–219. doi:10.1017/S1092852917000165

Vieta, E., Valentí, M., 2013. Mixed states in DSM-5: Implications for clinical care, education, and research. *J. Affect. Disord.* 148, 28–36. doi:10.1016/j.jad.2013.03.007

Woo, Y.S., Lee, J.G., Jeong, J.-H., Kim, M.-D., Sohn, I., Shim, S.-H., Jon, D.-I., Seo, J.S., Shin, Y.-C., Min, K.J., Yoon, B.-H., Bahk, W.-M., 2015. Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder: third revision. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 11, 493–506. doi:10.2147/NDT.S77838

Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Parikh, S. V, Schaffer, A., Bond, D.J., Frey, B.N., Sharma, V., Goldstein, B.I., Rej, S., Beaulieu, S., Alda, M., MacQueen, G., Milev, R. V, Ravindran, A., O'Donovan, C., McIntosh, D., Lam, R.W., Vazquez, G., Kapczinski, F., McIntyre, R.S., Kozicky, J., Kanba, S., Lafer, B., Suppes, T., Calabrese, J.R., Vieta, E., Malhi, G., Post, R.M., Berk, M., 2018. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 20, 97–170. doi:10.1111/bdi.12609