

Las entrevistas de Entre Expertos reúnen a destacados especialistas interesados en la difusión de conocimientos estratégicos, útiles para el ejercicio de la profesión.

Las preguntas de Entre Expertos son formuladas al entrevistado por uno o más entrevistadores especialistas. Unos y otros, expresamente convocados por SIIC, participan en este innovador mecanismo de edición supervisado por el plantel editorial de nuestra organización. Las preguntas y respuestas en inglés u otros idiomas (con excepción del portugués) son traducidas al castellano por el Comité de Traductores Biomédicos de SIIC; en estos casos, las dos versiones pueden consultarse completas en la sección Entrevistas del sitio [siicsalud.com](http://siicsalud.com).

## Antipsicóticos atípicos para la depresión bipolar con características mixtas

### *Atypical antipsychotics in treating acute bipolar depression with mixed features*

*“Los pacientes bipolares con características mixtas abarcan cuadros con síntomas psicóticos transitorios, ciclado rápido e ira intensa, en el contexto de una disminución del estado anímico y de la presencia de anhedonia. Dadas las consecuencias terapéuticas significativas, es necesario aumentar el conocimiento diagnóstico, especialmente desde una perspectiva terapéutica a largo plazo.”*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

**Michele Fornaro**

Médico Psiquiatra, New York Psychiatric Institute, Columbia University, Nueva York, EE.UU.

Entrevistador

**Andrés Zubrzycki**

PhD, MD, Especialista en Medicina Legal; Psiquiatra, Hospital Neuropsiquiátrico Prof. Dr. Braulio A. Moyano, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en [siicsalud](http://siicsalud.com)



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del entrevistado

[www.siicsalud.com/dato/ensic.php/154616](http://www.siicsalud.com/dato/ensic.php/154616)

Nueva York, EE.UU. (especial para SIIC)

**AZ:** De acuerdo con su opinión, ¿cuál es el factor más relevante asociado con el aumento de la prescripción de antipsicóticos en los últimos tiempos?

MF: Si se trata en forma específica la tendencia de aumento de la prescripción de antipsicóticos de segunda generación (ASG) durante las últimas décadas, no señalaría un único factor principal asociado con el tema. Específicamente, los patrocinios, el objetivo de obtener un mejor perfil de eficacia y tolerabilidad, en comparación con los antipsicóticos de primera generación (no necesariamente logrado por completo para todos los ASG), y el conocimiento creciente del efecto transnosológico de muchos de los ASG, en coincidencia con la existencia de “zonas de rareza” más allá de la dicotomía clásica de Kraepelin, son factores que jugarían un papel importante para explicar la tendencia mencionada. El aumento de la sensibilidad diagnóstica de muchos profesionales relacionada con la amplitud del espectro bipolar y la presencia de especificadores y características peculiares que influyen sobre el diagnóstico diferencial y la respuesta terapéutica representarían el factor explicativo principal, desde mi punto de vista.

**¿Podría describir las principales dificultades para el diagnóstico de la depresión bipolar con características mixtas en la actualidad?**

Gracias por su pregunta, ya que representa una de las principales preocupaciones clínicas. Básicamente, muchos médicos desestiman en forma considerable la importancia de determinados especificadores. Más aún, éstos son obstaculizados por cuestiones relacionadas con la validez de constructos. Lo antedicho hace referencia al abordaje adoptado en el DSM-5 con respecto a los especificadores, ya que podrían aplicarse sin problemas a los episodios de depresión



[www.dx.doi.org/10.21840/siic/154616](http://www.dx.doi.org/10.21840/siic/154616)

**AZ:** According to your point of view, what is the most relevant factor that increased antipsychotics prescription in recent times?

MF: Assuming we are dealing specifically with the increased prescription trend of second-generation antipsychotic (SGA) within the past decades, I would prompt-out more than just one single major factor accounting for this.

Specifically, sponsorship, the goal for better efficacy and tolerability profile over the first-generation class (not necessarily achieved in full for all the SGA compounds), and the increased awareness about the trans-nosological effect of many of the SGA compounds in line with the acknowledgment of the existence of “rarity zones” beyond the classic Kraepelin dichotomy, would all play a major explanatory role for the trend. Overall, the increased diagnostic sensitivity of many clinicians about the broad bipolar spectrum and the presence of peculiar specifiers and features playing a role in differential diagnosis and therapeutic response would represent the very major explanatory factor from my point of view.

**What are the main difficulties for the diagnosis of bipolar depression with mixed features at the present time?**

Thank you for your question, which poses major clinical concerns. Basically, many prescribing clinicians subs-

en el contexto de la depresión mayor o de la depresión bipolar. Además, los síntomas en común no serían necesarios para dar cuentas de un diagnóstico diferencial. De acuerdo con la cantidad creciente de información, la desestimación sistemática de las características en común mencionadas, es decir, la tendencia a la distracción, la irritabilidad y la agitación psicomotora, dificultaría el diagnóstico diferencial entre la depresión bipolar mixta y el episodio depresivo mayor "unipolar" con características mixtas. Dadas las consecuencias terapéuticas significativas, es necesario aumentar el conocimiento diagnóstico, especialmente desde una perspectiva terapéutica a largo plazo.

#### ***¿Qué características clínicas de la depresión bipolar mixta se atribuyen con mayor frecuencia a otro trastorno psiquiátrico?***

Los pacientes bipolares con características mixtas abarcarían cuadros con síntomas psicóticos transitorios, ciclado rápido e ira prominente en el contexto de una disminución del estado anímico y de la presencia de anhedonia. En caso de características mixtas inestables, el trastorno límite de la personalidad representaría el diagnóstico escogido por algunos psiquiatras. Esto depende significativamente de la formación y la experiencia clínica del profesional que efectúa el diagnóstico. Los abordajes terapéuticos diferirán y, eventualmente, se asociarán con una respuesta subóptima o con el empeoramiento del curso de la enfermedad a medida que transcurre el tiempo, lo cual es especialmente preocupante en presencia de conducta suicida.

#### ***¿Cuáles son las contribuciones positivas y negativas del DSM-5 para el diagnóstico de depresión bipolar?***

En el DSM-5 se presta un nivel mayor de atención a las consecuencias de ciertos especificadores de curso en comparación con el DSM-4. Más allá de la validez cuestionable de algunos de esos constructos mencionada con anterioridad, los médicos son actualmente más conscientes de las múltiples presentaciones posibles de la depresión bipolar. Además, en el capítulo del DSM-5 sobre los trastornos bipolares se enfatiza la relevancia cuantitativa (aunque no necesariamente cualitativa) de la depresión por sobre la hipomanía durante el curso longitudinal del trastorno bipolar. Esto es extremadamente importante ya que favorece la prescripción responsable de antidepresivos cuando se efectúa el diagnóstico de trastorno bipolar que, en general, es dificultado por el predominio de la polaridad depresiva y por el sesgo de recuerdo que muchos pacientes bipolares presentan o adquieren con el transcurrir del tiempo.

#### ***Indique, por favor, los errores más graves del tratamiento farmacológico de los pacientes con depresión bipolar mixta.***

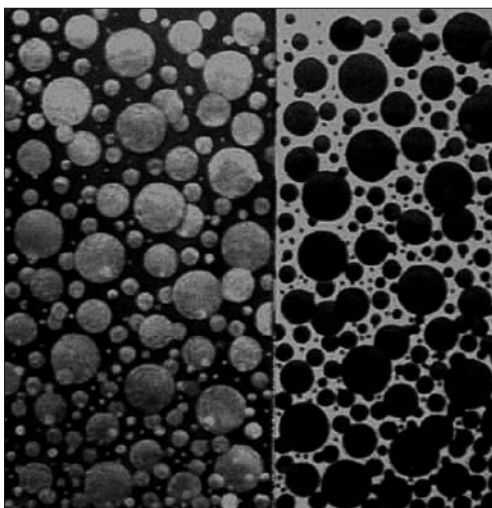
La monoterapia antidepresiva, sin dudas. No obstante, quiero destacar que si bien el papel emergente del tratamiento complementario con algunos ASG para los pacientes con depresión bipolar con características mixtas es interesante, aún no existen tratamientos fundamentados mediante recomendaciones oficiales debido al sesgo de publicación.

#### ***¿Cuáles son las claves para reducir la polifarmacia en pacientes con depresión bipolar?***

tentially disregard the relevance of given specifiers. Moreover, these latter are hampered by significant construct validity issues. This is with reference with the approach adopted by the DSM-5 mixed features specifiers which would seamlessly apply to either major depressive episodes in the context of major depression or bipolar depression, given that overlapping symptoms would not need to account for differential diagnosis. As proved by increasing amount of evidence, the systematic disregard of the mentioned overlapping features, namely, distractibility, irritability, and psychomotor agitation (DIP), would hinder the differential diagnosis of bipolar mixed depression over the claimed "unipolar" major depressive episode with mixed features. Huge therapeutic implications would solicit greater diagnostic awareness, especially from a long-term management perspective.

#### ***What are the clinical features of mixed bipolar depression most frequently attributed to another psychiatric disorder?***

Bipolar depression patients with mixed features would encompass cases with transient psychotic features, with rapid-cycling features, and prominent anger in the context of low mood and anhedonia. In case of unstable mixed features, borderline personality disorder would probably represent a preferred diagnosis for some psychiatrists. It substantially depends on the education and clinical background of the diagnosing clinicians. Yet, therapeutic approaches would differ and eventually led to sub-optimal response or even worsening of the course of illness over the time, which is compelling especially in the presence of suicidal behaviour.



#### ***What are the positive and negative contributions from DSM-5 for bipolar depression diagnosis?***

The DSM-5 posed greater attention about the impact of some course specifiers compared to the DSM-4. Beyond the afore mentioned questionable validity of some of these construct, clinicians are now more aware about the existence of multiple presentations of bipolar depression. In addition, the DSM-5 chapter about bipolar disorders now poses emphasis about the quantitative (yet not necessarily qualitative) relevance of depression over hypomania in the longitudinal course of bipolar depression.

This is extremely relevant, as this would prompt out the prescribing clinicians to conscientiously prescribe antidepressants when a diagnosis of lifetime bipolar disorder is made, which is on turn often hindered by the predominant depressive polarity and recall bias many bipolar depression patients present and/or acquire over the time.

#### ***What are the most serious mistakes in the pharmacological treatment of mixed bipolar depression?***

Antidepressant monotherapy. No doubt about this. Yet, I want to stress-out the fact that while the emerging role of some SGAs adjunctive therapy for bipolar depres-

En una revisión sistemática sobre la polifarmacia en pacientes con trastorno bipolar (Fornaro y col., 2016) se intentó evaluar este tema, así como las cuestiones putativas que llevan a la polifarmacia en pacientes con trastorno bipolar, la cual, por cierto, es la regla más que la excepción a pesar de la falta considerable de aprobación en la mayoría de los casos. Básicamente, el uso de litio se correlaciona en forma inversa con la polifarmacia con psicofármacos (criterio permisivo de “dos o más”). La administración de ciertos ASG (combinados con litio, valproato o carbamazepina en la mayoría de los casos) probablemente se correlaciona en forma inversa con la ausencia de respuesta al tratamiento y con la necesidad de administrar un esquema más complejo de polifarmacia en pacientes con trastorno bipolar y antecedente de ciclado rápido, características mixtas o ambos. De todos modos, es necesario contar con más información que fundamente esta suposición clínica.

***¿Qué herramientas diagnósticas son fundamentales para diferenciar en forma precisa la depresión bipolar de la depresión unipolar con características mixtas?***

Una vez más, una pregunta excelente en esta entrevista. Cierta información obtenida en forma reciente mediante abordajes bayesianos (es decir, análisis ROC) permitió probar que la tendencia a la distracción, la irritabilidad y la agitación psicomotora mencionadas con anterioridad aumentarían en forma significativa la especificidad y la diferenciación diagnóstica entre la depresión bipolar con características mixtas y la depresión mayor en general. No obstante, aún no se cuenta con instrumentos validados *ad hoc* que aumenten la capacidad de distinción de los especificadores incluidos en el DSM-5. El análisis discriminativo y el análisis factorial fueron destacados por los autores del estudio BRIDGE-II-Mix, aunque aún se requieren estudios adicionales de validación.

***¿Podría indicar las principales ventajas y desventajas del uso de ASG en comparación con otros tipos de fármacos en pacientes con depresión bipolar mixta?***

Quiero enfatizar nuevamente que es necesario contar con estudios adicionales sobre el tratamiento fundamentado y las recomendaciones estandarizadas. De todos modos, ciertos ASG pueden disminuir la necesidad de polifarmacia, la cual se relaciona inversamente con el cumplimiento terapéutico a corto y a largo plazo en pacientes con trastorno bipolar. De hecho, su empleo es un factor clave para el tratamiento de la enfermedad maníaco-depresiva. Algunos compuestos creados más recientemente poseen un perfil cognitivo y metabólico superior en comparación con otros ASG. En especial, la lurasidona para la depresión bipolar con características mixtas y el tratamiento adyuvante con asenapina en dosis bajas para la manía con características mixtas representan en la actualidad las opciones más enigmáticas desde mi punto de vista.

***¿Qué ASG constituyen la prioridad para investigar en estudios futuros sobre la depresión bipolar mixta?***

Como ya expresé, creo que la lurasidona se destacará en un futuro cercano como una de las opciones más intrigantes para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar con características mixtas. No obstante, dada la necesidad de un abordaje fundamentado, propondría la realización de estudios adicionales de replicación para el tratamiento agudo y de mantenimiento de este subgrupo especial de pacientes bipolares. Además, todos los estudios clínicos aleatorizados que favorecieron la aprobación de tratamientos por parte de la FDA (extendida) y aumentaron la difusión pública del uso de lurasidona en pacientes con trastorno bipolar (no únicamente con características mixtas) fueron patrocinados por las compañías responsables de su fabricación. En consecuencia, es prioritario contar con estudios clínicos aleatorizados y controlados,

with mixed features is intriguing, evidence-based treatments endorsed by well-established guidelines are yet to come basically due to publication bias at this time.

***What are the key points to reduce polypharmacy in patients with bipolar depression?***

A systematic review on polypharmacy in bipolar disorder (Fornaro M et al., 2016) attempted to address this question as well as the putative issues leading to polypharmacy in bipolar depression, which by the way it is the rule rather than the exception regardless the substantial lack of guidelines endorsement for most of the patients. Basically, lithium inversely correlated with psychotropic polypharmacy (permissive criterion of “two or more”). Selected SGAs (yet adjunctive to either lithium, valproate or carbamazepine in most of the cases) may probably inversely correlated with treatment-non-response and need for complex polypharmacy in bipolar depression when lifetime rapid-cycling and/or mixed features ascertained. Yet, further evidence is needed in support of this otherwise clinically suggestive hint.

***What are the essential diagnostic tools to accurately distinguish bipolar depression from unipolar depression with mixed features?***

Again, an excellent question herein. Some recent evidence adopting a Bayesian approaches (namely ROC analysis) proved that the afore mentioned DIP symptoms would significantly enhance specificity and discriminant diagnosis of bipolar depression with mixed features vs. major depression overall. Yet, ad-hoc validated instruments enhancing the discriminant validity of the DSM-5 specifiers are yet to come. Discriminant analysis and factorial analysis approaches have been highlighted by the BRIDGE-II-Mix study authors, yet a questionnaire needs further validation studies.

***What are the main advantages and disadvantages for the use of second generation antipsychotics versus other drug types in mixed bipolar depression?***

Once again, I want to stress-out that evidence-based treatment and standard guidelines prompt for further studies on the matter. Anyway, selected SGAs may reduce the need for the afore mentioned polypharmacy, which is inversely related with short- and long-term treatment adherence in bipolar depression. A key factor indeed in the management of manic-depressive illness. Some recent compounds with better cognitive and metabolic profile vs. other SGAs, particularly lurasidone for bipolar depression with mixed features and low-dose adjunctive asenapine for mania with mixed features currently represent the most intriguing avenues in my opinion.

***What atypical antipsychotics are the most fundamental priority to investigate in future studies about mixed bipolar depression?***

As stated above, I think that lurasidone would probably stand-out in the near future as one of the most intriguing option of the management of bipolar depression with mixed features. Yet, stating the need for an evidence-based approach, I would prompt for additional replication studied both for the acute and maintenance treatment of this special sub-group of bipolar patients.

Moreover, all the randomized clinical trials leading to FDA (extended) approval of the drug, and made publicly

independientes y específicos efectuados en pacientes con depresión bipolar con características mixtas (de acuerdo con el "sesgo de evaluación" de los especificadores incluidos en el DSM-5 y con criterios alternativos que incluyan la valoración de la tendencia a la distracción, la irritabilidad y la agitación psicomotora como características diferenciales frente a la depresión unipolar mixta). En mi opinión, los resultados de los análisis *post hoc* de estudios clínicos aleatorizados y controlados, patrocinados y que incluyen múltiples objetivos no resultan lo suficientemente concluyentes al respecto. Tomará tiempo y dinero a las compañías fabricantes designar los consultores e investigadores más apropiados para ponderar las necesidades clínicas que aún tienen numerosos pacientes ambulatorios e internados.

***¿Qué características debería tener el fármaco ideal para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar mixta?***

El fármaco ideal para los pacientes con depresión bipolar mixta debería, como objetivo principal, disminuir la gravedad clínica (o el resultado de algún tipo de escala de evaluación) asociada con la tendencia a la distracción, la irritabilidad y la agitación psicomotora. No obstante, nuevamente destaco que la perspectiva incluida actualmente en el DSM-5 no es de ayuda en este aspecto. Esto es preocupante, especialmente si se considera que virtualmente cada estudio clínico registrado en *clinicaltrials.gov* o en *EU clinical trials* se realizará sobre la base de los criterios del DSM-5, en tanto que los criterios de dominio de investigación (RDoC, por su sigla en inglés) requieren financiación para ser aceptados en forma generalizada, y posiblemente son materia para la discusión de la validez de constructos.

available for lurasidone in bipolar depression (not necessarily with mixed features only), have been sponsored by the manufacturer. Therefore, independent RCTs specifically focusing on bipolar depression cases with mixed features (according both to the "measurement biased" DSM-5 specifiers and the alternative criteria accounting for the DIP symptoms as differential diagnostic features vs. unipolar mixed depression are urged), whereas post-hoc analysis of multi-purpose, sponsored RCTs are not enough conclusive on the matter in my opinion.

It will take time and money by the manufacturer to designate the most appropriate consultants and investigators to emphasize the clinical needs a vast proportion of routine out- and in-patients still have.

***What features should have the ideal drug for patients with mixed bipolar depression?***

Ideally, the ideal drug for the treatment of mixed bipolar depression should reduce the clinical severity (or some sort of rating score) of the DIP symptoms as a primary goal. Yet again, the current DSM-5 approach is not helping on the matter.

This is major concern, especially considering that virtually every clinical trial registered in *clinicaltrials.gov* or EU clinical trials would base on the DSM-5 criteria, whereas the intriguing RDoC criteria need for NIMH funding are yet to be ubiquitously accepted, and possibly represent a matter of construct validity debate themselves.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siic.salud.com

***El entrevistado no manifiesta conflictos de interés.***

## Información relevante

# Antipsicóticos atípicos para la depresión bipolar con características mixtas



### Respecto al entrevistado

**Michele Fornaro.** Università degli studi di Genova, Génova, Italia. Becado, Programa de Depresión y de Investigación Clínica, Hospital General de Massachusetts, Universidad de Harvard, Boston, EE.UU. Ph.D., Universidad de Ginebra, Suiza; Profesor Asistente, Universidad de Catania, Italia; Becario visitante, Hospital VA de La Jolla, Universidad de California, San Diego, EE.UU. Investigador Adjunto, Universidad de Columbia, Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York, Nueva York, EE.UU. (2014).

Editor en revistas internacionales, revisadas por pares, con un interés especial hacia la epidemiología y la psicofarmacología clínica de los trastornos bipolares.

### Respecto a la entrevista

Los pacientes bipolares con características mixtas abarcan cuadros con síntomas psicóticos transitorios, ciclado rápido e ira intensa, en el contexto de una disminución del estado anímico y de la presencia de anhedonia. Dadas las consecuencias terapéuticas significativas, es necesario aumentar el conocimiento diagnóstico, especialmente desde una perspectiva terapéutica a largo plazo.

### El entrevistado pregunta

En los casos de características mixtas inestables, el trastorno límite de la personalidad representaría el diagnóstico escogido por algunos psiquiatras.

**¿Qué herramientas diagnósticas se utilizan para diferenciar la depresión bipolar de la depresión unipolar con características mixtas?**

- A La tendencia a la irritabilidad.
- B La tendencia a la distracción.
- C La tendencia a la agitación psicomotora.
- D Ninguna es cierta.
- E Todas son ciertas.

Corrobore su respuesta: [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/154616](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/154616)

### Palabras clave

depresión bipolar, lurasidona, DSM-5, antipsicóticos de segunda generación

### Key words

*bipolar depression, lurasidone, DSM-5, second generation antipsychotics*

### Lista de abreviaturas y siglas

ASG, antipsicóticos de segunda generación; RDoC, criterios de dominio de investigación.

### Cómo citar

Fornaro M. Antipsicóticos atípicos para la depresión bipolar con características mixtas. *Salud i Ciencia* 22(4):357-61, Dic-Mar 2017.

### How to cite

Fornaro M. *Atypical antipsychotics in treating acute bipolar depression with mixed features. Salud i Ciencia* 22(4):357-61, Dic-Mar 2017.

### Orientación

Tratamiento

### Conexiones temáticas

Salud Mental, Farmacología