



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

**“FRECUENCIA DEL ESPECIFICADOR *CON CARACTERÍSTICAS MIXTAS*
DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DEL DSM-5 EN PACIENTES CON
EPISODIO DEPRESIVO MAYOR UNIPOLAR HOSPITALIZADOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE
MUÑIZ”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA**

PRESENTA

DRA. LIZETTE QUIROZ CASIAN

TUTOR TEÓRICO

DR. HIRAM ORTEGA ORTIZ

TUTOR METODOLÓGICO

DRA. MONICA FLORES RAMOS

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR: GENERALIDADES.....	4
1.Epidemiología del TDM.....	5
2.Neurobiología del TDM.....	6
3.Clínica y Subtipos del TDM.....	8
TDM con características melancólicas.....	10
TDM con ansiedad.....	11
TDM con características atípicas.....	12
TDM con características psicóticas.....	12
LOS ESTADOS MIXTOS.....	13
4.Historia y Evolución del Concepto.....	13
5.El Renacimiento del Concepto de los Estados Mixtos.....	15
6.Fisiopatología de los Estados Mixtos.....	16
Modelo Combinatorio de los Estados Mixtos.....	17
Modelo No Combinatorio de los Estados Mixtos.....	18
7.Epidemiología de los Estados mixtos.....	19
8.La Depresión con Características Mixtas.....	19
9.Tratamiento de los Estados Mixtos.....	19
CLASIFICACIÓN DEL DSM Y CAMBIOS DEL DSM-5 PARA LOS ESTADOS MIXTOS.....	21
ANTECEDENTES.....	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	27
JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	27
HIPÓTESIS.....	28
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	28
Objetivos Generales.....	28
Objetivos Específicos.....	28
MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
Metodología.....	29
Tipo de estudio.....	29
Población en estudio.....	29
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	29
Definición de variables(Definición operacional, tipos de variables, escalas de instrumentos de medición).....	30
Validez y confiabilidad de los instrumentos.....	32

Procedimiento general de la investigación.....	36
Diagrama de Flujo.....	37
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	37
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	38
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	39
RESULTADOS.....	40
1.Datos Sociodemográficos.....	40
2.Variables clínicas.....	41
3.Clinimetrías.....	48
4.Correlación entre las variables.....	52
DISCUSIÓN.....	55
FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	61
CONCLUSIÓN.....	63
REFERENCIAS.....	65

MARCO TEÓRICO

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR: GENERALIDADES

La depresión es una condición humana a la cual se ha hecho referencia desde los registros más antiguos de la historia¹. En la antigua Grecia era conocida como “*Melancolía*” mismo término descrito por Burton durante el Renacimiento en su libro “*Anatomía de la Melancolia*”¹. El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) constituye la 3er causa de carga mundial por enfermedad y se calcula que afecta a 350 millones de personas². El TDM no solo es el trastorno mental más común por el que se solicita atención psiquiátrica sino que también es el trastorno mental con mayor tasa de subdiagnóstico¹. Éste trastorno genera un gran costo tanto humano como económico ya que estudios recientes afirman que constituye la principal causa de incapacidad a nivel mundial en términos de DALY por sus siglas en inglés (Disability adjusted life year), además de que es un factor de riesgo que agrava otras comorbilidades médicas como: patologías cardíacas, endocrinológicas, metabólicas, desregulación inmunológica y adicciones, sólo por mencionar algunas¹. El costo total económico y social asociado a depresión es mayor a lo que se ha estimado.

El TDM es un fenotipo recidivante caracterizado por síntomas físicos, emocionales y cognitivos que varía en gravedad, tipo y duración. El TDM se refiere a la depresión unipolar distinta a la depresión que alterna con episodios de manía, es decir la depresión bipolar. La etiología de éste trastorno es desconocida sin embargo la mayor evidencia que se tiene apoya a las teorías sobre alteraciones en la neuromodulación que afectan de manera importante las áreas de afecto, pensamiento y conducta de los individuos. Se han reportado relaciones complejas entre factores ambientales y genéticos identificando a la adversidad temprana en la infancia como un factor de riesgo mayor al igual que a la heredabilidad³.

El episodio depresivo mayor genera controversia dado a que puede considerarse como dentro del trastorno unipolar o como parte de continuum⁴, esto en vista que se ha reportado que el 8.18% de los casos de trastorno bipolar ,previos a la aparición de

un episodio maniaco o hipomaniaco, son diagnosticados inicialmente como trastorno depresivo mayor ⁵. Esto significa que muchos pacientes en episodio depresivo pueden virar de depresión a manía o hipomanía. Éste riesgo es particularmente alto entre pacientes con características clínicas como agitación psicomotriz, psicosis, enlentecimiento, antecedente de episodios depresivos recurrentes, antecedentes heredofamiliares para trastornos afectivos, tratamiento antidepresivo y edad de inicio temprano ⁵.

1. Epidemiología del Trastorno Depresivo Mayor

De acuerdo a las Organización Mundial de Salud (OMS) ⁶, en el 2012, se estimó que más de 350 millones de personas de todas las edades sufre depresión. La Asociación Psiquiátrica Mundial (WPA) en el 2002 consideró que la población mundial afectada por TDM alguna vez en la vida es del 20%, pero si se incluyeran todas las variantes dentro del espectro que engloba a los Trastornos del Afecto (incluyendo los episodios leves y breves de depresión) ésta incidencia incrementaría quizás hasta 75-80% ^{6,7,8}. De acuerdo al DSM-IV el riesgo a lo largo del vida para tener un TDM oscila entre el 10 al 25% en mujeres y del 5-12% en hombres ^{6,7,8}. En México, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica (ENEP) realizada en el 2003 los trastornos afectivos tienen una prevalencia de 9.1% (alguna vez en la vida) y del 4.5% (en los últimos 12 meses), de éstos el TDM tiene una prevalencia de 3.3% en la población Mexicana⁹. En ésta encuesta se reportó que éstos trastornos afectaban al 11.2% de mujeres y al 6.7% de hombres ⁹. Por razones desconocidas la prevalencia se duplica en las mujeres reflejando quizás mayor vulnerabilidad biológica así mayor vulnerabilidad a estresores psicosociales conocidos para éste trastorno¹ como: condiciones de vida estresantes, carencias económicas, ser víctimas de violencia física y/o sexual y el desempeño de múltiples roles sociales. Desde inicios del siglo XX se ha descrito la presencia de agregación familiar por lo que estudios en gemelos monocigotos y dicigotos sugieren una heredabilidad del 31 a 42%, esto implica que dos tercios de la etiología en ésta población se debe a factores ambientales y un tercio a factores genéticos ¹. En un meta-análisis en el 2000 realizado por Sullivan y cols se

reportó un riesgo relativo incrementado de 2.84 veces en familiares de primer grado de personas con depresión ^{10,11}. Por lo tanto el género y la genética influyen tanto en el riesgo como la vulnerabilidad a las adversidades ambientales ⁴.

2. Neurobiología del Trastorno Depresivo Mayor

De manera general se conoce al TDM como un trastorno causado por un desbalance químico. Desde la perspectiva “bottom-up”, es decir de abajo hacia arriba, se propone que existen cambios neuromoduladores maladaptativos de los patrones de activación subcortical hacia las regiones corticales ¹². Una de las hipótesis más estudiadas sugiere la deficiencia de monoaminas refiriéndose a la disfunción del sistema serotoninérgico y adrenérgico, esto ante la evidencia de que los primeros antidepressivos bloqueaban la recaptura de noradrenalina y serotonina en la neurona presináptica¹³. Se ha reportado que dos tercios de los pacientes presentan una respuesta clínica a los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina, es decir una disminución mayor al 25% de la severidad de los síntomas depresivos, contra un tercio que responden a placebo. Por estos motivos, se ha estudiado el importante papel de la serotonina en los circuitos límbicos y las implicaciones en trastornos afectivos¹³. Específicamente desde la perspectiva neuromoduladora clásica donde se postula la deficiencia de las monoaminas, se conceptualiza al trastorno como una simple deficiencia química dentro de una perspectiva reduccionista.

En las perspectivas más actuales se aborda al trastorno como una alteración a grande escala de redes emocionales cortico-límbicas con involucro en docenas de sistemas químicos. Además se ha estudiado a la hiperactividad colinérgica así como las alteraciones en el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (H-H-A) ya que promueven la muerte celular a nivel de hipocampo, provocan déficits en los factores de crecimiento neuronales así como alteraciones del CRF (Factor Liberador de Corticotropina), del BDNF (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro) y de los receptores de glucocorticoides. También se han estudiado alteraciones de la Sustancia P, los opioides, la oxitocina y la sobrerregulación de dinorfina. Además, existe evidencia de alteraciones funcionales tanto de GABA como glutamato¹.

Por otro lado, en las últimas dos décadas se ha reunido información suficiente con respecto a la genética y la expresión de ciertas proteínas en el TDM por lo que éstos datos sugieren una fisiopatología relacionada con la neurogénesis en la adultez⁴. Los estudios histológicos y de neuroimagen funcional relevan alteraciones en la plasticidad neuronal y estructural en distintas regiones incluido la corteza frontal y el hipocampo⁴. En términos de fisiopatología se ha propuesto que éstas alteraciones evitan que el cerebro tenga respuestas adaptativas a los estímulos del ambiente⁴. Éstos hallazgos han dirigido la atención hacia el estudio de las neurotrofinas ya que son factores de supervivencia neuronal de gran importancia clínica para el establecimiento y mantenimiento de los circuitos neuronales durante el desarrollo y en adultos jóvenes⁴. En varios estudios señalan que las neurotrofinas juegan un papel central en la depresión y el comportamiento suicida⁴. Existen hallazgos que apoyan la implicación causal del BDNF en la génesis del TDM aunque también existen discrepancias en la literatura actual al respecto⁴. También se han encontrado alteraciones de micro unidades de RN no codificantes (miR-30e, miR-182, miR-132) que son moléculas reguladoras involucradas en la supervivencia neuronal, sinaptogénesis y plasticidad neuronal⁴.

Varios estudios indican que el TDM está asociado a una respuesta maladaptativa al estrés debido a disfunción del eje H-H-A. Una alteración de la dinámica hormonal es una característica constante en los trastornos del afecto y precede el inicio de un TDM apoyando el involucro del mismo. Las alteraciones incluyen falla en la inhibición para la liberación de cortisol con dexametasona, niveles elevados de cortisol, excreción de cortisol incrementada y respuesta hiperreactiva al estrés⁴. Independientemente de la temporalidad de estas alteraciones (previo o como consecuencia al TDM), los niveles elevados de estrés y los glucocorticoides interfieren con la neurogénesis hipocámpal. El Gen SGK1 que inhibe la neurogénesis hipocámpal está sobre regulado pero también existe evidencia que los corticoesteroides modifican la función de BDNF por lo que hay una interrelación entre las hormonas de estrés y la señalización del BDNF⁴.

A su vez, existe evidencia sólida sobre el involucro del sistema inmune ya que los pacientes tienen niveles elevados de citocinas circulantes como IL-1, IL-6, FNT alfa y algunos receptores de interleucinas solubles⁴. Estas citocinas pro-inflamatorias participan tanto en la respuesta innata como en la neurotransmisión, función neuroendocrina y plasticidad neuronal⁴. Las citocinas pro-inflamatorias estimulan el eje H-H-A, activan la secreción de hormona de crecimiento e inhiben secreción de la hormona estimulante de tiroides⁴.

Finalmente la evidencia apunta hacia una alteración en la neurogénesis y una conectividad alterada adulto como origen de TDM⁴. No se sabe bien si la neurogénesis es la causa del TDM o un factor que empeorará la patología⁴. Ésta deficiencia neuronal se debe por una disfunción en las vías de señalización: la disfunción del eje H-H-A, la producción deficiente de neurotrofinas, las anomalías en la expresión de MiRNAs, y la desregulación de citocinas pro-inflamatorias incluida la liberación anormal de péptidos gastrointestinales⁴. Todas estas alteraciones desencadenan un fenotipo similar caracterizado por una alteración del estado de ánimo y éstos factores están interconectados funcionalmente de manera que la anomalía en uno de ellos afectan invariablemente al otro⁴.

3. Clínica y subtipos del Trastorno Depresivo Mayor

El TDM puede surgir de manera espontánea pero más comúnmente ocurre en un individuo que tiene mayor riesgo acumulado debido a la presencia de múltiples factores de riesgo, a la repetición de un mismo factor o por el efecto acumulado de la adversidad continuada. Aunado a esto, puede ser precipitada por agentes farmacológicos o uso de sustancias⁴.

Éste trastorno constituye una entidad nosológica del afecto que se caracteriza de acuerdo al Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales propuesto por

la Asociación Psiquiátrica Americana, en su quinta revisión (DSM-5 por sus siglas en inglés), dentro de los Trastornos depresivos, por: (1) Estado de ánimo deprimido o irritable; (2) Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades; (3) Disminución o aumento de apetito; (4) Insomnio o hipersomnia diurna; (5) Agitación o retraso psicomotor; (6) Fatiga o hipoergia; (7) Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva; (8), Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse o tomar decisiones; (9) Pensamientos de muerte recurrentes, ideación suicida o intento suicida; la duración de cinco de éstos síntomas han estado presentes durante al menos dos semanas. Éstos síntomas causan un malestar clínicamente significativo a quien padece el trastorno¹⁴ .

Debido a su aproximación politética, éste trastorno tiene una presentación clínica heterogénea ya que los pacientes deben cumplir algunos pero no todos los síntomas, es decir 5 de 9 síntomas con por lo menos uno de dos síntomas principales (ánimo bajo y/o pérdida de placer en casi todas las actividades) lo que da resultado a la posibilidad de 277 combinaciones posibles de síntomas que llevan al diagnóstico¹⁵. El rango de síntomas es muy amplio ya que dos pacientes con el mismo trastorno pueden presentar sólo un síntoma en común¹⁵. Para solucionar el problema de la diversidad se han intentado identificar características en común y se han propuesto subtipos de acuerdo a los síntomas en específico, al inicio, al curso y a la severidad.

Basados en los criterios de Robin y Guze, surgieron los Criterios de Investigación Diagnóstica (RDC, por sus siglas en inglés) en los cuáles se propusieron 11 subtipos de depresión basados en las combinaciones clínicas, los estudios de seguimiento y los datos familiares. Estos criterios impulsaron el desarrollo del DSM-III lo que revolucionó la psiquiatría en los 80's¹⁶. En el 2000, el DSM-IV-TR, de acuerdo a sus especificadores reconoció a la depresión leve, moderada o grave sin síntomas psicóticos, la grave con síntomas psicóticos, la crónica, con síntomas catatónicos, con síntomas atípicos, con inicio en el postparto y con patrón estacional. En el 2013, con el fin de lograr mayor especificidad, el DSM-5 propuso los siguientes subtipos de acuerdo a sus especificadores: con ansiedad, con características mixtas, con

características melancólicas, con características atípicas, con características psicóticas no congruentes con el estado de ánimo, con características psicóticas congruentes con el estado de ánimo, con catatonía, con inicio en el postparto y con patrón estacional; dichos subtipos no son excluyentes entre sí. Actualmente éstas clasificaciones se han cuestionado debido a la dificultad para subtipificar a los pacientes en la práctica clínica

Los sistemas diagnósticos actuales fueron creados para tener un lenguaje común basado en signos y síntomas. Sin embargo, su validez es cuestionable ya que son heterogéneos y no promueven un abordaje diagnóstico y de atención como en otras áreas médicas. Por éste motivo, en el 2008, la NIMH (National Institute for Mental Health) emprendió un proyecto llamado Research Domain Criteria (RDoC) como parte de un plan estratégico para organizar la investigación sobre los trastornos mentales. Al conceptualizar a los trastornos mentales como trastornos cerebrales, el enfoque primario es en los circuitos neuronales asumiendo que las herramientas actuales de neurociencia clínica y genética aportarán datos y marcadores biológicos que evidenciarán los signos y síntomas de los padecimientos para su manejo clínico. Promueve una visión dimensional de la psicopatología ya que el grado de disfunción puede ser conceptualizado como un continuo. Esto trasciende el paradigma actual ya que toma en cuenta la fisiopatología o la respuesta al tratamiento.¹⁶

En los últimos 40 años, se han discutido principalmente 4 tipos de depresión: la depresión melancólica, la ansiosa, la atípica y la psicótica¹⁷. A continuación se describen éstos subtipos y debido al motivo de éste estudio se describirá a la depresión con características mixtas en un apartado especial.

El Trastorno Depresivo Mayor con características melancólicas

La depresión melancólica es inconfundible ya que es aquella referida en la literatura psiquiátrica del siglo IX y en la actualidad, de acuerdo al DSM-5, se define por la presencia de por lo menos una de las siguientes dos características: anhedonia y falta de reactividad a estímulos. Además debe tener tres o más de las siguientes

características: (1) estado de ánimo vacío; (2) empeoramiento por la mañana; (3) despertar pronto por la mañana; (4) notable agitación o retraso psicomotor; (5) anorexia importante; (6) culpa excesiva. Éste subtipo generalmente no está asociado a ansiedad y está presente en la fase más grave del episodio. Los pacientes tienen enlentecimiento psicomotor y anhedonia casi completa ¹⁴. La característica cardinal de la melancolía es la ausencia completa de reactividad emocional ya que son pacientes no lábiles y poco sensibles a estresores psicosociales. Éstos pacientes casi no presentan incremento del estado de ánimo ante acontecimientos muy deseados y los eventos negativos no los hacen sentir peor ya que el estado de ánimo no podría ser más bajo. Cualitativamente es diferente a la depresión no melancólica, siendo en ésta la tristeza más grave y más prolongada (desde meses a 1 año). Ésta depresión no es crónica, sino episódica y se presenta más comúnmente en pacientes con depresión bipolar que en depresión unipolar. Este tipo de depresión es frecuente en pacientes hospitalizados, es más probable que se produzcan con episodios psicóticos y tienen mayor riesgo suicida ¹⁸.

El Trastorno Depresivo Mayor con ansiedad

La depresión neurótica o ansiosa se define de acuerdo al DSM-5, como aquella depresión con la presencia de dos o más de los siguientes síntomas ansiosos durante la mayoría de los días de un TDM o Trastorno depresivo persistente (Distimia): (1) se siente nervioso o tenso; (2) se siente inhabitualmente inquieto; (3) dificultad para concentrarse debido a las preocupaciones; (4) miedo a que pueda suceder algo terrible; (5) el individuo siente que podría perder el control de sí mismo. De acuerdo a la cantidad de síntomas se clasifica como leve, moderada, moderada-grave o grave. Se considera que los altos grados de ansiedad se asocian a mayor riesgo de suicidio, a un curso más crónico y recurrente y a menor respuesta a tratamiento ¹⁴.

En la depresión ansiosa los pacientes tienen síntomas depresivos menos severos por lo que los síntomas ansiosos son prominentes y tienen un alto grado de sensibilidad a los estresores psicosociales. Es decir que son pacientes que presentan síntomas depresivos severos antes estresores psicosociales pero rápidamente regresan a los

síntomas depresivos leves basales sin embargo disfuncionan principalmente por éstos síntomas menos severos¹⁹.

El Trastorno Depresivo Mayor con características atípicas

La depresión atípica usualmente se refiere a aquella con reactividad marcada del estado de ánimo y dos o más de los siguientes: (1) aumento de apetito; (2) hipersomnias; (3) parálisis plúmbea; (4) sensibilidad al rechazo interpersonal. Ésta depresión atípica es común pero históricamente se contrapone a la depresión típica o clásica que es aquella sin melancólicas, ansiosas o mixtas y con un estado de ánimo depresivo¹⁴. Por lo tanto, la depresión atípica se refiere a aquellos casos de adolescentes o adultos jóvenes, ambulatorios con ciertas particularidades como el deseo de dormir más de 10 horas al día y ganancia ponderal. Estos pacientes presentan dificultad para mantener relaciones interpersonales ya que son sensibles a la crítica lo que afecta el área laboral y social. Además temporalmente mejora el estado de ánimo cuando tienen algún estímulo positivo pero regresan al estado depresivo si no se mantienen las circunstancias externas. También presentan sensación de pesadez en brazos o piernas por lo menos una hora al día¹⁸.

El Trastorno Depresivo Mayor con características psicóticas

La depresión psicótica se caracteriza por la presencia de ideas delirantes o alucinaciones que usualmente son congruentes con el estado de ánimo (como ideas delirantes somáticas, de ruina o alucinaciones auditivas punitivas). Ocurren típicamente, pero no exclusivamente, en pacientes con depresiones graves. Aproximadamente un 18% de los pacientes con TDM presentan estos síntomas¹⁷. Los pacientes también suelen presentar importantes déficits cognitivos en áreas específicas del procesamiento de nueva información, función ejecutiva o memoria verbal. Se han reportado con depresiones resistentes y mal pronóstico a largo plazo especialmente si las características psicóticas son congruentes con el estado del ánimo¹⁷.

LOS ESTADOS MIXTOS

Es común considerar a los síntomas depresivos y maníacos como opuestos, sin embargo, ahora se sabe que no son mutuamente excluyentes ya que no tienen una correlación negativa entre ellos además de que los pacientes pueden presentar ambos. Ha sido un reto definir las características y el comportamiento de ésta co-ocurrencia, además de que se ha estudiado primordialmente dentro del contexto del TBP por lo que para entender los cambios propuestos en la nueva clasificación del DSM-5, primero se revisará la evolución del concepto “estado mixto” dentro del contexto del espectro bipolar, el cuál se describe a continuación en éste apartado.

4. Historia y Evolución del Concepto

A lo largo del tiempo, desde la época de Hipócrates (460-370 AC) y Aretaeus de Cappadocia (30-130 AC) varios autores se han referido a la presencia simultánea de ambos síntomas señalando así que desde entonces se tenía el conocimiento de la enfermedad maniaco-depresiva así como de los estados mixtos²⁰. Johan Christian August Heinroth (1818) en su libro *Störungen des Seelenlebens* fue el primer psiquiatra postmoderno que describió sistemáticamente los estados mixtos o *Mischung* dividiendo los estados afectivos en tres categorías principales: las exaltaciones “hipertímicas”, las depresiones “asténicas” y los estados mixtos de exaltación “hipo-asténicas”. Posteriormente, él mismo subdividió a los trastornos mixtos como trastornos mixtos afectivos, trastornos mixtos de la volición y trastornos mentales mixtos de estado²⁰. En 1852, Guislan los nombró como *Melancolía Maniaca* y en 1858 Frank Richarz los nombró como “*Melancholia Agitans*”. En 1861, en Francia, Falret fue el primero en documentarlo describiendo una categoría en particular de pacientes con características externas de manía los cuáles a su vez exhibían ideas predominantemente tristes llamándolos los “*Alienados*”²¹.

Fue Emil Kraepelin, en 1899, el primero en definir éste concepto al identificar

distintas “fases” afectivas caracterizadas por la presencia de síntomas depresivos y maníacos en pacientes con “locura maniaco-depresiva”. Él, quién es considerado como el precursor del concepto “locura maníaco-depresiva”, publicó junto con su estudiante Wilhelm Weygandt el primer libro sobre los estados mixtos en la literatura psiquiátrica “On the Mixed States of Manic-Depressive Insanity” en el cuál describió a los estados afectivos como “predominantemente depresivos o maníacos”, usando combinaciones de 3 dominios básicas de la conducta: ánimo, pensamiento y volición. En su hipótesis formuló que las diferentes “fases” ocurrían de acuerdo a los cambios y la velocidad en la que se presentaban los 3 dominios. A través del tiempo los diferentes dominios tendrían combinaciones de incrementos y decrementos reflejando así la inestabilidad de los mecanismos cerebrales que subyacen a cada uno. Bajo ésta perspectiva, los estados mixtos no son solo una complicación de síntomas sino la manifestación primordial más importante de la “locura maniaco-depresiva”.

Posteriormente, en 1957, Karl Leonhard dividió a la “locura maniaco-depresiva” de Kraepelin en dos entidades separadas, el TDM y el TBP, basándose en la presentación clínica, el curso y la historia familiar de cada entidad²². Poco tiempo después, en 1959, Kurt Schneider en su libro “Psicopatología Clínica” negó la existencia de los estados mixtos promoviendo la creencia de que aquello que pareciese una combinación de ambos síntomas no debería de considerarse como un trastorno afectivo. Desde entonces éste concepto quedó marginalizado, poco considerado y eventualmente conceptualizado como una forma de depresión o manía del TBP. Más adelante, Taylor y Abrams en 1980 así como Akiskal y Egeland en 1983 fueron los primeros en plantear la necesidad de regresar a un concepto más ampliado refiriéndose a “the soft bipolar spectrum”. Kerlman en 1981, habló de un espectro de condiciones maníacas que se extendían desde la manía clásica psicótica a través de varios grados de hipomanía y lo subclasificó en 6 tipos. En 1989, Endicott extendió este espectro y propuso las depresiones cíclicas sin una delimitación clara con la hipomanía.²⁰

5. El Renacimiento del Concepto de los Estados Mixtos

El renacimiento de los estados mixtos surgió en E.U.A a finales de los 70's y principios de los 80's a través de la contribución de Winokur y cols, Kotin y Goodwin, Himmelhoch y cols, Akiskal y cols, Secunda y cols, Goodwin y Jamison, MacElroy y cols así como Swann y cols. El grupo de Hagop S, Akiskal y Pisa realizaron el estudio Memphis-San Diego-Pisa sobre los estados mixtos y juntos trabajaron con Koukopoulos y Bennazzi (Italia) así como con Hantouche y Bourgeois y cols (Francia). El interés por éstos estados propició varios estudios correspondientes a la manía depresiva/manía ansiosa de Kraepelin así como en la depresión mixta (depresión agitada y depresión con fuga de ideas).

En 1992, Koukopoulos y cols en Roma restablecieron el concepto de depresión mixta al describir a unos pacientes depresivos con incremento de ademanes, crisis de llanto y expresividad aumentada similar a una *depresión histeroide*. Éste autor evaluó los fenómenos observados, los síntomas subjetivos así como aquellos fenómenos referidos por los familiares señalando el siguiente conjunto de signos y síntomas: humor disfórico, ausencia de retraso motor, expresividad dramática, crisis de llanto fácil, facies hiperémicas, fluidez de palabras, agitación motora, labilidad emocional, intentos suicidas, angustia, tensión interna, irritabilidad, desespero, impulsos suicidas, pensamientos rápidos e insomnio inicial²¹.

En 1998, Akiskal y cols reportaron que los pacientes con un temperamento hipertímico o ciclotímico tienen mayor grado de excitabilidad, reactividad emocional y mayores niveles de energía por lo que son más vulnerables a una depresión mixta. Mencionaron que éstos pacientes suelen ser más extrovertidos más gregarios en el trabajo y con la libido incrementada. En el 2000, Benazzi redefinió el concepto de depresión mixta como un episodio depresivo que cursa con tres o más síntomas maníacos o hipomaniacos como la irritabilidad, labilidad emocional, taquipsiquia, tensión interna, distraibilidad, agitación psicomotora, conductas agresivas, locuacidad

e hipersexualidad. Además éste autor estableció porcentajes sobre la prevalencia en la cuál que podían ocurrir éstos síntomas hipomaniacos en las distintas combinaciones: la irritabilidad, distraibilidad y taquipsiquia en un 31%; la irritabilidad, agitación psicomotora y distraibilidad en 15% y la distraibilidad, agitación psicomotora y taquipsiquia en 16%.

Los últimos 30 años, resurgió el interés por los estados mixtos y se han realizado múltiples estudios enfocados en la manía con síntomas depresivos sub-sindromáticos y más recientemente de depresión con síntomas de manía sub-sindromáticos. Estas perspectivas han considerado a los estados mixtos como subtipos de episodios de depresión o manía en vez de considerarlos como características en sí o episodios. No existe uniformidad en cuanto a la terminología por lo que se utilizan términos como “manía mixta”, “depresión durante la manía” o “manía disfórica de manera intercambiable”

6. Fisiopatología de los Estados Mixtos

Para entender a los estados mixtos, existen dos modelos: los modelos combinatorios y los modelos no combinatorios. Los modelos combinatorios proponen combinaciones lineares entre características maniacas y depresivas, éste modelo está basado en la propuesta de Emil Kraepelin acerca de combinaciones de elementos depresivos o maniacos. El modelo no combinatorio está basado en las propuestas de la escuela de Vienna la cuál hace énfasis en los mecanismos de base para los estados mixtos²⁰. En cuanto a los estudios sobre la neurobiología de los estados mixtos no parece haber mucha información; algunos hallazgos podrían solventar la teoría del modelo de “sobreimposición” de los fenómenos de activación o depresión. En general cuando no existen los síntomas depresivos, la manía se ha asociado con activación catecolaminérgica y prácticamente con nada de activación del eje H-H-A. Por otro lado los pacientes en estado mixtos maniacos han demostrado actividad en el eje H-H-A que se asemeja o incluso excede aquella observada en la depresión agitada junto con la activación catecolaminérgica, incluso que excede a la observada en la manía pura²³.

Modelo Combinatorio de los Estados Mixtos

De manera general, Emil Kraepelin señaló dos estados del comportamiento aquél que estaba incrementado (manía) y aquel que estaba disminuido (depresión). También señaló un tercer estado caracterizado por la asociación de éstos dos estados y lo describió de la siguiente manera: *“observamos a veces estados en los cuales las manifestaciones maníacas y melancólicas, se asocian entre ellas, de suerte que no se puede clasificarlas ni en una ni en otra categoría sin violar la lógica”*. Él propuso que este tercer estado se desarrolla de acuerdo a los 3 dominios principales que gobiernan la vida psíquica y la conducta del individuo: el afecto, la cognición y la volición. Además postuló que éstos dominios cambian a diferente ritmo a lo largo del tiempo lo que provoca incrementos o decrementos selectivo de cada uno. En éste modelo combinatorio los estados mixtos se explican por la inestabilidad de los mecanismos fisiopatológicos de base que gobiernan los dominios y no como una complicación sino como una manifestación clínica principal, la característica unificadora más importante de la enfermedad maniaco-depresiva. Él propuso que los estados mixtos se guiaban por mecanismos de hipervigilancia por lo que posteriormente los clasificó por temporalidad identificándolos como una transición entre depresión y manía/autonómico. Él consideraba que las formas autonómicas eran las manifestaciones menos favorables de la enfermedad maniaco-depresiva ya que tenían los cursos más crónicos y con episodios más largos ²⁴.

De acuerdo a éste mismo modelo, Wilhelm Weygandt en su primer libro *“On the Mixed states of Manic- Depressive Insanity”* escribió sobre éstos estados y describió el estupor maníaco, la manía improductiva e introdujo el término depresión agitada o *“agitaerte depression”*. En 1904 dividió a los estados mixtos *“Mischzustande”* o formas mixtas *“Mischformen”*, en seis combinaciones de acuerdo a los elementos de depresión o manía: deprimido con fuga de ideas *“Ideenfluchige depression”*, depresión excitada *“Erregte depression”*, manía depresivo-ansiosa *“Depressive oder angstliche Manie”*, manía no productiva con pobreza del pensamiento *“Ideenarme manie”*, manía inhibida

“*Gehemmte manie*” y estupor maniaco “*Manischer stupor*”. En éste modelo combinatorio, la depresión con fuga de ideas es aquella donde co-ocurren el humor depresivo y la adinamia con fuga de ideas. La manía depresiva-ansiosa ocurre cuando hay fuga de ideas, incremento de la actividad motora e ideas de desesperanza o deseos de muerte. La manía no productiva con pobreza del pensamiento o manía improductiva ocurre cuando se añade discurso lento de difícil comprensión, actividad motora ligeramente aumentada y humor eufórico. La manía inhibida se caracteriza por elementos de excitación como verborrea, asociación rápida y la elación pero con un estado de reposo motor. El estupor maniaco se caracteriza por aislamiento, escasa producción verbal, ausencia de respuestas en conjunto con risa sin freno y estados súbitos de violencia²⁴.

Cien años después los elementos básicos de Kraepelin se derivaron únicamente de la observación sin acceso a información biológica y clínica que ahora se tiene. No propuso un método para medir si un elemento era depresivo o maniaco, éste enfoque aunque aún es aceptado todavía requiere que se encuentre la manera de aplicarlo²⁴.

Modelo No combinatorio de los Estados Mixtos

A lo largo del tiempo el modelo de Kraepelin fue difícil de aceptar ya que los estados afectivos se consideraban antagónicos y mutuamente excluyentes entre sí por lo que Kurt Schneider negó la existencia de éstos y los consideró como transiciones entre estados depresivos o maniacos. En su libro “*Psicopatología Clínica*”, Schneider escribió “*nosotros ya no creemos en los estados mixtos, lo que parece más bien es ser la apariencia de ciclotimia con cambios*”. Promovió la creencia de que aunque parecen combinaciones de características maniacas y depresivas en realidad no se deben considerar un trastorno. Esto influyó en que los estados mixtos no se consideraran en la literatura psiquiátrica a fines del ciclo pasado²⁴.

Berner et al desarrollaron el Vienna Research Criteria basados en el concepto dinámico que involucran mecanismos biológicos que gobiernan los impulso y las emociones. Estos criterios delimitan subtipos afectivos mixtos de manera inestable

“la presencia persistente de impulso del estado contrario al estado de ánimo con/o mayor resonancia emocional”²⁴.

7. Epidemiología de los Estados Mixtos

Los estudios indican que la incidencia de las depresiones mixtas entre los trastornos del afecto es alta. No se sabe mayor información sobre la edad de inicio, el género predominante, el rol del temperamento y la historia de TBP en la familia. La frecuencia de éstos episodios en pacientes TBP I, TBPII y TDM varia entre 20 a 70% . De manera general se ha establecido que la prevalencia de los trastornos mixtos es del 30% aunque depende de la definición utilizada ya que cuando se utilizan definiciones categóricas como en el DMS-III-R la prevalencia es del 13.%. Éstos porcentajes se modifican dependiendo si se utilizan criterios más ampliados o más rígidos, además cambian dependiendo del contexto ya sea en un hospital comunitario, en un hospital de tercer nivel o unidad especializada en TBP²⁴ .

8. La Depresión con Características Mixtas

En la depresión mixta, estudiada clásicamente en el paciente bipolar, los síntomas hipomaniacos son los más prevalentes y están distribuidos en un continuum requiriendo solo 2 o 3 síntomas para que puedan ser significativamente diferentes de una depresión no mixta. Los síntomas más comúnmente observados son irritabilidad, labilidad emocional, y sobre reactividad emocional reflejada en distraibilidad, fuga de ideas, pensamientos acelerados y pensamientos empalmados. La euforia, las ideas de grandiosidad y la hipersexualidad son menos comunes. Típicamente a éstos pacientes les falta ánimo expansivo e incremento en las actividades de una manía pura. Los síntomas excitatorios de éstos pacientes son un factor estresante ya que tienen menor productividad funcional e implican mayor riesgo suicida. También se ha reportado sobre reactividad motora por lo que se refleja característicamente en que son más platicadores de lo habitual ³¹.

La activación observada en éstos pacientes ocurre debido a la combinación con el síndrome maniaco por lo tanto éstas activaciones son diferentes a la activación por depresión pura que corresponde a ansiedad y tensión psíquica conocido como “dolor psíquico” pero sin incremento de la actividad intencionada²⁴. Los pacientes con estados mixtos presentan ambos tipos de agitación tanto la agitación con dolor psíquico, tensión interna, pensamiento hiperactivo y conducta hiperactiva sin una meta dirigida esto junto con la agitación de la manía caracterizada por pensamiento acelerado, menos tensión interna y con un objetivo dirigido. No toda depresión agitada es una depresión mixta además ésta agitación suele ser localizada a extremidades y contrasta con la inhibición motora del resto del organismo. Es importante conocer la agitación psicomotora que caracteriza a éstos pacientes ya que el 76% de los pacientes con episodios depresivos agitados se han considerado como depresiones mixtas vs el 14% de las depresiones no agitadas. 19% de los pacientes que tienen agitación psicomotora pueden presentar síntomas psicóticos más severo²⁴.

9. Tratamiento de los Estados Mixtos

El rol de los antidepresivos para el tratamiento y patogénesis de las depresiones mixtas es controversial ya que la mayor parte de los estudios concuerdan en que la respuesta a antidepresivos es peor en éstos pacientes . Presentan menor respuesta e incluso pueden empeorar con los tratamientos antidepresivos habituales. Sin embargo, Perlis et al proponen mayor remisión en los pacientes deprimidos con características mixtas de acuerdo a los criterios del DMS-5 y que fueron tratados con antidepresivos. Existen poca investigación sobre las características de los pacientes que los tornan susceptibles a la depresión mixta asociada a antidepresivos y prácticamente no existen estudios sobre los antidepresivos y su asociación con la transición de depresión a depresión mixta.

El estudio de Sani y cols sugiere un impacto negativo con el uso de antidepresivos ya que está asociado a episodios mixtos más severos así como un curso de la enfermedad más severo con mayor numero de hospitalizaciones e intentos suicidas. Koukopoulos

y cols reportaron que éstos pacientes empeoran al utilizar antidepresivos ya que incrementan el insomnio, la impulsividad, taquipsiquia y la agitación aumentando la posibilidad de comportamiento suicida. Aunque no hay mayores estudios sobre la respuesta de los pacientes con depresiones mixtas de acuerdo a las diferentes definiciones, a la mayoría de estos pacientes se les prescriben antidepresivos los cuáles pueden desestabilizarlos y por ende la importancia de identificarlos correctamente.

Debido a la falta de evidencia, la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares no tiene recomendaciones para el uso de antidepresivos en la depresión mixta bipolar. Éstas formas responden al Litio, al AVP, la Carbamazepina, a dosis bajas de antipsicóticos atípicos y a Terapia Electroconvulsiva (TEC). El tratamiento es controversial ya que otros estudios no reportan mayor diferencia en la respuesta a antidepresivos. La asociación entre más de un estabilizador del ánimo y un antipsicótico es más eficiente que utilizar monoterapia.

Hasta el momento, no existe evidencia sobre la eficacia de los tratamientos ya conocidos para TDM que cursen con episodios mixtos de acuerdo a las nuevas especificaciones del DSM-5.

CLASIFICACIÓN DEL DSM Y CAMBIOS DEL DSM-5 PARA LAS FORMAS MIXTAS DE LOS TRATORNOS AFECTIVOS

Como se describió anteriormente, a lo largo de la evolución de la psiquiatría, la presencia de las formas mixtas de los trastornos afectivos ha variado. Se han conceptualizado definiciones amplias que consideran la combinación de síntomas principales de manía con síntomas del otro polo hasta definiciones más estrechas en las cuáles se postula que debe existir la ocurrencia completa sintomatológica de ambos episodios. La clasificación categórica del DSM buscó facilitar y mejorar la confiabilidad diagnóstica de los trastornos mentales y desde su primer edición en 1952 colocó a las características mixtas en el apartado “reacción maniaco depresiva,

otra". En la segunda edición, en 1968, fueron colocadas dentro de "otros trastornos afectivos mayores". El punto de quiebre ocurrió en 1980 cuando el DSM-III introdujo el concepto de "trastorno bipolar" rompiendo con el concepto de la enfermedad "maniaco-depresiva" como una sola entidad. Ésta división se sustentó en la visión polarizada de Karl Leonhard quién en 1957 distinguió dos entidades nosológicamente separadas, el TDM y el TBP, basándose en la presentación clínica, el curso y la historia familiar²². Desde entonces el DSM colocó a las formas mixtas en el contexto del TBP. El DSM-IV-TR limitó aún más el concepto definiendo al episodio mixto como la presencia de un episodio de manía y un episodio depresivo simultáneamente por más de una semana. Al ser una clasificación restrictiva es difícil que se cumplan con todos los criterios completos resultando difícil diagnosticarlos. Además excluye a los episodios mixtos sub-sindromáticos minimizando así las altas prevalencias de síntomas la polaridad opuesta que se observan en la práctica clínica.

Es importante señalar que a pesar de los cambios en los criterios, desde el DSM-III hasta el DSM-5 se ha mantenido la visión neo-Leonhardiana insistiendo en la polaridad como base de los trastorno afectivos²⁵⁻²⁶. A lo largo de los años, algunos estudios como el de Ghaemi y Cols, han demostrado el error que tuvo el DSM en mantener la visión polarizada. Ellos reportaron que 40% de los pacientes con TBP fueron mal diagnosticados como depresión unipolar ²⁷. Nusslock y cols, reportaron que 40-50% de los pacientes con TDM tenían síntomas sub-sindromáticos de hipomanía/manía y que además presentaban indicadores de bipolaridad²⁸. Zimmerman y cols²⁹, en un estudio prospectivo de seguimiento a 10 años, reportaron que aquellos pacientes con TDM que tenían síntomas sub-sindromáticos se convertían a TBP con un OR = 4.57 (95% CI, 0.86-24.01; P=.07). La posibilidad de que algunos pacientes presenten episodios depresivos "puros" y otros presenten episodios depresivos con síntomas mixtos, alteró algunas consideraciones que pensaban que éstos síntomas se presentan solo pacientes con TBP. ³⁰

El DSM-5, re-conceptualizó a la co-ocurrencia de síntomas maníacos o depresivos en un concepto mixto-categorico-dimensional con el fin de capturar síntomas del polo

opuesto al usar el especificador “con características mixtas” en los episodios de manía, de hipomanía y depresión tanto del TBP como en el TDM. El Criterio A define a la depresión unipolar con características mixtas como la presencia de un EDM con al menos 3 síntomas maníacos/hipomaniacos casi todos los días durante la mayoría de los días del episodio: (1) ánimo elevado/expansivo; (2) aumento de autoestima o sentimiento de grandeza; (3) más hablador de lo habitual/presión para mantener la conversación; (4) fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad; (5) aumento de la energía dirigida a un objetivo; (6) implicación aumentada o excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas y (7) disminución de la necesidad de sueño. El criterio B exige que los síntomas mixtos sean observables por otras personas y que representen un cambio del comportamiento habitual del individuo. En el criterio C los individuos cuyo síntomas cumplen todos los criterios de manía o hipomanía, el diagnóstico será TBP I o TBP II. En el Criterio D se descarta que éstos síntomas se puedan atribuir a los efectos de una sustancia fisiológica¹⁴.

Para Ghaemi (2013) y cols, los criterios que se propusieron en ésta edición del DSM no son mejores que los de la clasificación anterior. Refieren que el problema principal continúa siendo la clasificación polarizada de los trastornos del estado de ánimo. Al igual que Kraepelin, consideran que la ciclicidad es un punto fundamental sin importar si solo se han tenido episodios depresivos o de manía²⁷. Además recalcan que el nuevo especificador no incluye agitación psicomotora, irritabilidad o labilidad emocional por lo que éste grupo considera que la clasificación continua siendo circunscrita. Si se utilizaran éstos tres síntomas probablemente la frecuencia de depresión mixta incrementaría del 33 al 47% de acuerdo con otros estudios. El incluir ánimo eufórico y excluir agitación psicomotora permite que únicamente se identifiquen 1 de 4 depresiones mixtas. Ellos argumentan, que aunque los síntomas no son específicos, tampoco se justifica excluirlos ya que no hay evidencia suficiente para que el resto de los criterios sean lo suficientemente sensibles. Sin la evidencia empírica suficiente, la justificación de evitar el “sobrediagnóstico” no es un criterio válido por si mismo. Algunos otros estudios sugieren que se deben de mantener como

entidad separar a los episodios mixtos pero considerando a la agitación psíquica como un especificador del TDM³¹.

ANTECEDENTES

El Grupo de Trabajo de Trastornos Afectivos del DSM-5 basó sus conclusiones en pocas referencias de las cuáles 5 publicaciones discutían de la fenomenología de los estados mixtos depresivos. Solamente algunos de ellos reportaron los síntomas mixtos más frecuentemente encontrados. En 3 de ellos los autores no encontraron ninguno de los síntomas relevantemente significativos propuestos por el DSM-5, criticando los criterios propuestos.

A continuación mencionaré los hallazgos en la literatura en cuanto a frecuencia de síntomas mixtos en depresión unipolar. Sato y cols en el 2003, evaluaron a 863 pacientes con depresión unipolar utilizando la AMPD (Association for Methodology and Documentation in Psychiatry) y encontraron diferentes frecuencias de síntomas mixtos de acuerdo a la cantidad y el tipo de síntomas analizados, utilizando 3 síntomas reportaron frecuencias 2%, pero si incluían 1 síntoma la frecuencia incrementaba hasta 50%³². También reportaron como síntomas mixtos más frecuentes la inquietud motora, irritabilidad, pensamiento acelerado/fuga de ideas, distraibilidad y logorrea. Mencionaron que la euforia, ideas de grandiosidad así como contacto social excesivo fueron muy raros (1%) y que el incremento de energía tampoco fueron frecuentes (5%). Akiskal y Benazzi en el 2003, evaluaron a 151 pacientes con TDM y utilizando 3 criterios de hipomanía encontraron una frecuencia de síntomas mixtos del 23.1% y una asociación significativa con los siguientes síntomas: irritabilidad, incremento en actividades placenteras, agitación psicomotora, distraibilidad, aumento en la velocidad del habla y pensamiento. En el 2004, Sato y cols evaluaron a 149 con depresión unipolar de los cuáles el 16% presentó viraje a TBP³⁴. En el 2004, Maj y cols, utilizaron criterios de CPRS para comparar la depresión agitada de la no agitada en pacientes con TDM y TBP, reportando una frecuencia 26.1% en la depresión agitada con síntomas mixtos vs un 9.6% de los pacientes de la depresión no agitada utilizando los criterios RDC. En ambos grupos reportaron como síntomas más

frecuentes de hipomanía los siguientes: inquietud física, ánimo irritable, más platicador de lo normal, distraibilidad, incremento en la velocidad del pensamiento y fuga de ideas. Tampoco encontraron ánimo incrementado, mayor autoestima, ideas de grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir e incremento en la actividad social ³⁵. Zimmerman y cols en el 2009 evaluaron a 488 pacientes con TDM encontrando que 41.4% tenía hipomanía sub-sindromática es decir que no cumplían el criterio B y D del DSM-IV-TR con incidencia cumulativa del 9.3% ³⁶. Fiedorowicz y cols, en el 2011 evaluaron a 550 pacientes con TDM de acuerdo a los criterios del RDC y SADS para síntomas de manía. Encontraron que del 7 al 12% de los pacientes cumplían criterios similares al DSM-5 ³⁷. En 2014 se publicó un estudio de Perlis y cols en el cual de manera retrospectiva analizaron datos del STAR*D. Evaluaron a 2397 pacientes TDM aplicando el cuestionario PDSQ y encontraron que 18.7% tenían características mixtas. Reportaron como las más frecuentes las siguientes: involucro en actividades placenteras(15%), más platicador (14.9%), impulsividad (14.3%), “cheerfulness” (11.6%), autoestima incrementada (10.4%), incremento de energía o disminución de la necesidad de dormir (7.1). Ellos encontraron una asociación los criterios propuestos del DSM-5 y mayor posibilidad de remisión, específicamente con “autoestima incrementada” y “cheerfulness”³⁸.

Debido a que el constructo de TDM “con características mixtas” es reciente y anteriormente éste concepto estaba asociado al TBP en la actualidad existen pocas investigaciones que estudien la validez diagnóstica de éste especificador en la depresión unipolar. Esto ha generado diversas reacciones en la comunidad científica psiquiátrica ya que algunos autores argumentan que se podrán captar a aquellos pacientes con síntomas de elevación sub-sindromáticos mientras que otros consideran que consideran que la nueva clasificación proveerá diagnósticos equivocados y tratamientos inadecuado. Dos estudios transversales (de Sato y cols en el 2003 y Angst y cols en el 2011)^{32,40} han sugerido que aquellos individuos con éstos síntomas pueden tener potencialmente otros indicadores de trastorno bipolar y han sugerido que las características mixtas pueden ser un marcador para TBP o algún trastorno dentro del espectro. Es importante señalar que los estudios previamente

utilizan cualitativamente distintas escalas y distintos criterios para definir una depresión mixta, además cuantitativamente utilizan desde 1-3 síntomas. El tipo de pacientes también es variable siendo la mayoría en pacientes ambulatorios y únicamente 3 incluyen pacientes hospitalizados ^{32,34,35}.

Los estudios que se han realizado con especificadores del DSM-5 sugieren que la frecuencia de los episodios mixtos es del 0-12% ^{25,26}, sin embargo, al utilizar otras definiciones más amplias y otros criterios la frecuencia aumenta des 41-50%. No hay estudios de campo para síntomas mixtos ni trastorno bipolar. Se midieron coeficientes de correlación intra-clase y kappa para los diagnósticos pero no especificadores³⁹. La A consecuencia de las distintas opiniones e investigaciones existe mayor presión para en un futuro validar éste nuevo especificador.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la quinta revisión del DSM se introdujo el especificador “con características mixtas” para un episodio depresivo refiriéndose a la co-ocurrencia de al menos tres síntomas maníacos o hipomaniacos excepto por irritabilidad, agitación psicomotora y labilidad emocional. Esta modificación se aplica tanto a la depresión bipolar como a la depresión unipolar por lo que amerita investigar el potencial clínico. Se conocen las implicaciones de los síntomas mixtos en el trastorno bipolar sin embargo su significancia en el TDM es desconocida ya que éstos cambios tienen un impacto en el área epidemiológica, de diagnóstico, de tratamiento, de investigación, de educación y de regulaciones superando los problemas derivados de los criterios tan estrechos del DSM-IV-TR³⁰. Algunos autores han sugerido que aquellos individuos con éstos síntomas pueden tener potencialmente otros indicadores de trastorno bipolar ^{32,40} sin embargo, todavía no se sabe cómo es que en la clínica se va a abordar la posibilidad de diagnosticar un TDM con características mixtas y como eso tendrá un impacto en la dicotomía bipolar-unipolar o en la validez diagnóstica ³⁰. Debido a que no hay estudios de campo del DSM-5 y la ENEP no utilizó los criterios del DSM-5, no se conoce la prevalencia de los síntomas mixtos en la depresión unipolar por lo que el propósito de

este estudio se fundamenta en estudiar y calcular la frecuencia del especificador “con características mixtas” en la población de pacientes hospitalizados del INPRF.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia del especificador “con características mixtas” en pacientes con episodio depresivo mayor unipolar hospitalizados en el INP-RFM de acuerdo a los criterios del DSM-5?

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La realización de éste estudio permitirá valorar la frecuencia del especificador “características mixtas” en pacientes hospitalizados con depresión unipolar, lo cual como se ha mencionado, podría ayudar a tomar consideraciones especiales durante el uso de antidepresivos y también a mantener un mayor cuidado durante el seguimiento ante la posibilidad de que los pacientes se encontraran dentro del espectro bipolar.

Es necesario investigar más a fondo las características clínicas de los pacientes que cumplen con estos criterios para saber si tienen variables clínicas de peor pronóstico como podría ser incluso un mayor riesgo suicida. También es importante establecer qué porcentaje de los pacientes que cumplen con estas características tienen otros componentes de psicopatología tales como los rasgos o el trastorno límite de personalidad, o si en algún momento han cumplido con criterios como depresión psicótica o mayores prevalencia de trastornos de ansiedad.

Para entender la validez del diagnóstico y por lo tanto el pronóstico de éste nuevo especificador se deben tomar en cuenta los diferentes criterios de Feighner que se han descrito anteriormente por Robins y Guze para la investigación en psiquiatría. La descripción clínica es el punto de partida para describir el cuadro clínico del trastorno

e incluye perfil sintomático, características demográficas y precipitantes. Para la evaluación en un futuro se deberán incluir estudios de laboratorio, delimitación de otros trastornos, estudios de seguimiento y estudios familiares ⁴¹. Por el momento ésta investigación transversal forma parte de la descripción clínica inicial por lo que es primordial para los estudios posteriores en el seguimiento longitudinal de estos síntomas.

HIPÓTESIS

El presente estudio es observacional analítico, por lo que no existe hipótesis sobre los posibles resultados.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVOS GENERALES

1. Describir la frecuencia del especificador con características mixtas de acuerdo a los criterios del DSM-5 en pacientes con Episodio Depresivo Mayor Unipolar hospitalizados en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón De La Fuente Muñiz.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la frecuencia de criterios del espectro bipolar en pacientes con depresión unipolar con características mixtas.
2. Comparar las características de aquellos pacientes hospitalizado en el INP-RFM que cumplen criterios para depresión unipolar con características mixtas. (Tiempo de estancia hospitalaria, uso de psicofármacos 3 meses previos al episodio actual, duración del padecimiento, temperamento, episodios previos, presencia de intento suicida en el episodio actual, comorbilidades médicas y psiquiátricas).

MATERIAL Y MÉTODOS

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo y transversal. En un objetivo secundario puede ser observacional analítico y en otro objetivo podría ser de causa-efecto (Kleinbaum 1982).

POBLACIÓN EN ESTUDIO

La población de éste estudio se obtendrá a partir de pacientes que ingresen con diagnóstico de TDM al área de hospitalización del INP-RFM durante un lapso de 10 meses y que acepten voluntariamente participar en el estudio.

No se calcula el tamaño de la muestra ya que es muestreo por conveniencias que se realiza en un periodo de tiempo determinado.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión

3. Pacientes hospitalizados en el INP-RFM durante el periodo: desde la aceptación por parte del comité de ética hasta el 28 de Febrero 2016.
4. Que tengan diagnóstico de episodio depresivo mayor unipolar de acuerdo a los criterios diagnósticos de la clasificación DSM-5.
5. Ambos sexos.
6. Mayores de 18 años.
7. Que sepan leer y escribir.
8. Que firmen voluntariamente el consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con trastorno por uso de sustancias, diferentes a cannabis, nicotina y alcohol grave.
2. Pacientes con trastornos del estado de ánimo secundarios a causa médica.
3. Pacientes con diagnóstico de Trastorno Bipolar, TEPT, Esquizofrenia o síntomas psicóticos.
4. Pacientes embarazadas.
5. Pacientes con dificultad para comunicarse o cooperar.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que durante la aplicación del estudio decidan suspender su participación.
2. Pacientes que durante su atención se identifique que cumplen criterios para algún otro trastorno de los ya mencionados en los criterios de exclusión.
1. Pacientes que contesten de forma incompleta los cuestionarios.

DEFINICIÓN DE VARIABLES(DEFINICIÓN OPERACIONAL, TIPOS DE VARIABLES, ESCALAS DE INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN)

Al ser un estudio descriptivo (de frecuencia) no es forzoso establecer una relación de variables para el objetivo primario, sin embargo como parte de los objetivos secundarios se tiene planeado un análisis para indagar si existieran diferencias sociodemográficas y clínicas entre los pacientes con TDM con y sin presencia de características mixtas.

<u>Variable</u>	<u>Tipo de Variable</u>	<u>Medición</u>
Diagnóstico TDM	Categorica	Checklist DSM-5
Diagnóstico "características mixtas"	Categorica	Checklist DSM-5
Síntomas manía	Dimensional	Puntaje YMRS
Síntomas depresivos	Dimensional	Puntaje QIDSR16
Temperamento afectivo	Dimensional	Puntaje subescalas TEMPS-A
Riesgo de espectro bipolar Sachs	Dimensional	Puntaje Índice de bipolaridad de Sachs
Espectro Bipolar Ghaemi	Categorica	Criterios de Espectro Bipolar de Ghaemi
Duración de padecimiento	Dimensional	En semanas, interrogado directamente al paciente y por expediente
Tratamiento previo	Dicotómica	Uso de psicofármacos previo al episodio actual, interrogado directamente al paciente
Días de estancia hospitalaria	Dimensional	Número de días en servicio de hospitalización tomado del expediente
Episodios previos	Dimensional	Número de episodios previos, de acuerdo al expediente e interrogado directamente al paciente
Comorbilidades médicas	Nominal	Cualquier enfermedad médica concomitante al padecimiento psiquiátrico, tomado del expediente
Comorbilidades psiquiátricas	Nominal	Cualquier trastorno psiquiátrico catalogado en el DSM-5, tomado del expediente
Intento suicida	Dicotómica	En el episodio actual, interrogado directamente al paciente
Intento suicida	Dicotómica	Antes del episodio actual, interrogado directamente al paciente
Fármacos psiquiátricos	Nominal	Cualquier fármacos psiquiátrico utilizado durante el internamiento, tomado del expediente

Otros no fármacos psiquiátricos	Nominal	Cualquier otro fármaco no psiquiátrico utilizado durante el internamiento, tomado del expediente
------------------------------------	---------	--

ESCALAS E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

2. YMRS
3. QIDS-SR16
4. TEMPS-A
5. Índice de Bipolaridad de Sachs
6. Criterios de Espectro Bipolar de Ghaemi.

VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LOS INSTRUMENTOS

1. Escala para la evaluación de la manía de Young y cols. (YMRS, Young Mania Rating Scale)

Es un instrumento diseñado para medir la gravedad de los síntomas de manía y para determinar el efecto del tratamiento sobre estos síntomas. También puede ser utilizada para detectar la reaparición de síntomas maníacos. Se desarrolló siguiendo el modelo de la escala de depresión de Hamilton por lo que debe ser calificada por un clínico entrenado y con experiencia, toma aproximadamente de 15 min. A 30 min. La calificación de severidad se asigna para cada uno de los once ítems, basado en el auto reporte subjetivo del paciente de su estado en las 48 previas a la entrevista y las observaciones de conducta realizadas por el clínico durante la entrevista, con énfasis en la última.¹

Las 11 variables incluidas son: afecto, energía, interés sexual, sueño, irritabilidad, discurso, trastorno del lenguaje-pensamiento, contenido, conducta disruptiva-agresiva, apariencia, insight. Siete variables se califican con una escala de 0 a 4; las otras cuatro variables se califican con una escala de 0 a 8, a los cuales se les da doble puntaje para compensar la falta de cooperación de un paciente severamente

enfermo. El puntaje de calificación va del 0 al 60, las calificaciones promedio en el YMRS son de 13 para síntomas leves, 20 para síntomas moderados y 38 para síntomas severos (APA, 2000).

La validación del instrumento se realizó con la aplicación del mismo por psiquiatras que realizaron un entrenamiento previo a través de la aplicación repetida de la escala y la posterior discusión, después de esto se aplicó la escala por enfermeras entrenadas en el uso de la escala de Beigel. Se aplicó el instrumento a pacientes del hospital de la Universidad de Washington al ingreso y posterior al tratamiento, obteniendo un total de 35 evaluaciones completas. La consistencia interna del instrumento entre los ítems individuales y el puntaje total fue buena, en un rango de 0.41 a 0.85, del ítem de apariencia al de trastornos del lenguaje-pensamiento. La confiabilidad interevaluador fue muy buena, examinada por la comparación de puntajes asignados por los dos psiquiatras que evaluaron independientemente durante una misma entrevista, se estableció de 0.93 para la calificación total, con un rango del 0.66 para el ítem referido a conducta disruptiva-agresiva a un 0.95 para el ítem del sueño. La validez concurrente se estableció a través de la correlación del puntaje promedio de dos evaluadores completando cada escala con los puntajes promedio de las otras escalas (Escala de Petterson, Biegel y Escala global de severidad). La correlación fue elevada con la escala global de severidad (0.88), con la de Petterson (0.89) y menor para la de Biegel aunque aceptable (0.71). La validez predictiva de las escalas fue examinada al correlacionar los puntajes totales con el número de días de estancia hospitalaria después de completar la escala. La correlación fue de 0.66, encontrando que 3 de los pacientes con puntajes del YMRS mayores de 15 que eran dados de alta en la primera semana después de la evaluación serían reingresados en los siguientes 30 días, y aquellos pacientes con menor puntaje no lo serían.

La validación en México fue realizada por Apiquián y colaboradores y publicada en 1997. Ellos describieron un alfa de Cronbach de 0.84, una confiabilidad test-retest de 0.93. El mejor punto de corte diagnóstico en 28 puntos, con sensibilidad del 96% y especificidad del 100%.⁴²

2. Inventario rápido de valoración de síntomas depresivos autoadministrado (QIDS-SR 16)

Fue elaborado por Rush y colaboradores en 1986 y modificado en 1996, tanto el QIDS como el ISD valoran los 9 dominios propuestos por la APA en el DSM IV (APA 1994) para diagnosticar un episodio depresivo mayor. Como su nombre lo indica son 16 ítems que responde el paciente con puntajes van de 0 a 27. En 2004 Trivedi y colaboradores reportaron las propiedades psicométricas de la QIDS-C₁₆ y la QIDS-SR₁₆, obteniendo un alfa de Cronbach = 0.86 para pacientes con TDM y de 0.81 para pacientes con depresión bipolar. La validez concurrente de la QIDS es muy similar a la versión extendida (IDS de 30 ítems), siendo según la correlación de Pearson de 0.88 a ser comparada con la HDRS17. Ha sido utilizada ampliamente en estudios tales como el STAR*D y se cuenta con una versión validada diversas variaciones del castellano (incluyendo una versión para México).

3. Criterios de espectro bipolar de Ghaemi

Índice propuesto por el autor en el 2002 son utilizados como un marcador de riesgo, construido a través de diferentes análisis epidemiológicos y estudios de seguimiento en pacientes que después tuvieron conversión hacia el trastorno bipolar. El autor propuso una definición de “trastorno del espectro bipolar” la cuál incluía en el Criterio A la presencia de al menos un episodio depresivo mayor y el criterio B consistente en episodios de manía o hipomanía no espontáneos. Para obtener un resultado positivo: el paciente debe cumplir el criterio A o B y al menos 2 ítems del criterio C o cumplir tanto A y B y al menos 1 ítem del criterio C. El criterio C consiste en: la familiar de trastorno bipolar en un familiar de primer grado o manía/hipomanía inducida por un antidepresivo. En caso de no tener positivo ningún de los ítems anteriores, deben cumplir 6 de 9 síntomas del criterio D: personalidad hipertímica, más de 3 episodios depresivos recurrentes, episodios depresivos breves (duración menor a 3 meses), síntomas depresivos atípicos de acuerdo a criterios de DSM-VI, antecedente o la presencia de un episodio depresivo psicótico, edad de inicio menor a los 25 años, depresión en el postparto, desgaste al uso de antidepresivos o falta de respuesta a 3

tratamientos antidepresivos ⁴³.

4. Escala de Bipolaridad de Sachs

No es un instrumento que haya tenido evaluación psicométrica exhaustiva, pero es interesante al combinar en forma dinámica, categorial y dimensional cinco validadores clínicos.

Incluye un validador es la fenomenología del episodio (manía, hipomanía, ciclotimia); el segundo es la edad de inicio (especialmente entre 15 a 19 años); el tercero es la evolución que tiene (recurrencia y remisión; comorbilidad); el cuatro corresponde a los efectos del tratamiento (estabilizadores del ánimo que son efectivos, y antidepresivos que son inefectivos o con efectos adversos); y el quinto es la historia familiar (bipolar, unipolar recurrente). En cada uno de los validadores se obtendrá un puntaje, que varía entre 0 al 20 puntos. Así entonces, se sugiere un continuo de 0 a 100, en el cual se puede dividir de 20 en 20 para formar las categorías dimensionales de los trastornos del ánimo. De esta manera, entre 100 a 80 lo más probable es que sea un TB tipo I; de 80 a 60 tipo II, de 60 a 40 es TB no especificado, entre 40 y 20 se encuentra el trastorno depresivo mayor tipo II (altamente recurrente, subgrupo resistente a antidepresivos) y entre 20 y 0 se localiza el trastorno depresivo mayor tipo I clásico

5. TEMPS-A (Escala de Temperamentos Afectivos de Memphis-Pisa-San Diego)

Mide el constructo de temperamentos afectivos de Akiskal: hipertímico, ansioso, irritable, depresivo, ciclotímico. Se cuenta con una validación de la versión argentina aquí en México (Zapata y cols 2012) y ha mostrado adecuadas características psicométricas tales con alfa de Cronbach de cada subescala igual o por encima de 0.80.

PROCEDIMIENTO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN

1. A lo largo de un periodo de 10 meses se captarán a todos los pacientes que ingresen con diagnóstico de TDM al área de hospitalización del INP-RFM.
2. En caso de que existiera alguna duda con respecto al diagnóstico se consultará a los médicos tratantes en el área de hospital y la H.C. realizada al ingreso del paciente.
3. En caso de que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, se les explicará el objetivo y justificación del estudio invitándolos a participar solicitándoles su consentimiento por escrito.
4. A TODOS los pacientes que hayan ingresado al protocolo se le aplicará la escala autoaplicable QIDS-SR16 y la titular del proyecto aplicará la escala YMRS, durante los primeros 10 días de estancia intrahospitalaria
5. Al mismo tiempo, a todos se aplicará el check-list del DSM-5 para saber si se cumplen los criterios de depresión con características mixtas.
6. Al mismo tiempo, a todos se les realizarán escalas para criterios de Ghaemi, Sachs y TEMPS-A.
7. A cada participante se le asignará un folio en dónde además se llenará un cuestionario ad-hoc con variables clínicas tales como el número de psicofármacos empleados, tiempo de evolución del episodio actual, con comorbilidades médicas así como psiquiátricas y presencia o ausencia de intento suicida.

DIAGRAMA DE FLUJO



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará el programa Excel para la captura de los datos de la clinimetría y escala ad hoc. Se realizarán tablas de contingencia, proporciones y ANOVA. Para el análisis de datos categóricos que serán reportados en porcentajes. Se realizarán análisis de medias y DE en puntajes dimensionales y se reportaran mediante histogramas y gráficos de frecuencias; se utilizarán el programa Statgraphics Centurion XV para tal fin.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud: Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo. A todos los pacientes se les informará verbalmente de los procedimientos a realizar y se solicitará su consentimiento por escrito para su participación en el estudio guardando confidencialidad y aprobación para reportar los resultados, además, se solicitará la firma de un familiar y de un testigo para así garantizar el entendimiento y comprensión del procedimiento.

En el consentimiento informado se incluyen la justificación y objetivos del estudio; los procedimientos a seguir y la garantía a recibir respuesta para cualquier aclaración con respecto a los riesgos, beneficios y otros temas relacionados al estudio y tratamiento del paciente. También se le explica la libertad que tiene para retirarse en cualquier momento sin que esto sea riesgoso o perjudicial para su tratamiento y seguimiento. Cada expediente será categorizado con un número sin que se revelen los datos generales del paciente lo que garantiza la confidencialidad del mismo y quedarán bajo la supervisión del investigador principal asegurando que éstos no se expongan en ningún reporte de la investigación.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Marzo 2014 Septiembre 2014	Octubre2014 Diciembre 2014	Enero 2015	Junio 2015	Septiembre 2015	Enero 2016	Marzo 2016	Junio 2016
Diseño del estudio	X							
Entrega y aceptación del anteproyecto por comité de ética		X						
Selección de participantes			X					
Aplicación de escalas			X					
Avance de Tesis #1				X				
Avance de Tesis #2					X			
Avance de Tesis #3						X		
Análisis estadístico Y Avance #4							X	
Entrega trabajo final para titulación oportuna								X

RESULTADOS

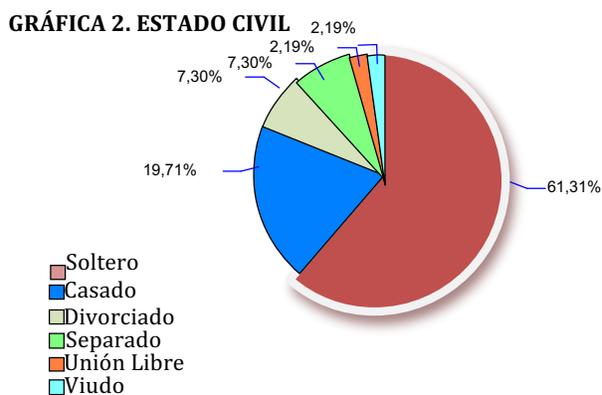
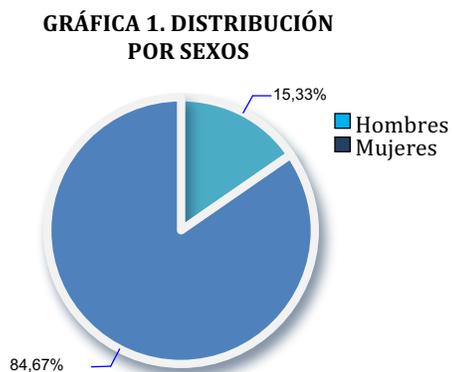
Los pacientes evaluados fueron 151, de estos 137 completaron las escalas y fueron incluidos en el análisis estadístico. Se excluyeron a 14 pacientes que no entregaron todos cuestionario o no lo completaron correctamente las escalas ya que se saltaron algunas preguntas, no llenaron ambos lados del cuestionario o no se comprendían los resultados.

1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

La muestra estuvo conformada por 137 pacientes, de ellos 116 (84.67%) fueron mujeres y 21 (15.33%) fueron hombres y en una proporción de 7.5 a 1. (Ver Gráfica 1).

En cuanto al estado civil, la mayor parte de la muestra eran solteros (61.31%), seguido de casados (19.71%). Los que se encontraban divorciados o separados mostraron una distribución muy similar entre sí (7.30%). De la misma manera los que encontraban en unión libre o viudos (2.19%). (Ver Gráfica 2).

La edad promedio para la muestra fue de 32.56 años, con una DE ∓ 13 .



2. VARIABLES CLÍNICAS

En cuanto a la características clínicas determinadas por expediente , se obtuvo que el promedio de duración del episodio actual fue de 5.85 meses, con una DE \mp 5.5 meses. (Ver Tabla 2).

En cuanto al número de episodios previos el promedio fue de 2.47, con una DE \mp 4.9. Debido a lo anterior, se realizó un análisis de valores atípicos mediante la prueba de Grubbs, que arrojó que 5 individuos con valores fuera de la distribución normal (Ver Tabla 2).

En cuanto a los días de estancia intrahospitalaria (DEIH), el promedio fue de 24.97 días, con una DE \mp 7.68 días. (Ver Tabla 2).

Todos los participantes tenían el diagnóstico de depresión mayor. Dentro de este diagnóstico el 62.78% de la muestra tenía trastorno depresivo mayor únicamente y 37.22% de la población presentó una depresión mayor con distimia. El especificador más frecuente fue “con síntomas ansiosos” tanto en los que tenían depresión como depresión con distimia. (Ver Tabla 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEL TDM DE ACUERDO AL DSM-5

<i>Diagnóstico afectivo</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Frecuencia Relativa</i>
TDM	68	49,64%
Distimia + TDM	43	31,39%
TDM con síntomas ansiosos	17	12,41%
TDM con síntomas melancólicos	1	0,73%
Depresión síntomas ansiosos + distimia	7	5,11%
Depresión síntomas melancólicos + distimia	1	0,73%

TDM= trastorno depresivo mayor

En cuanto a la escala QIDS-SR 16, el promedio observado fue de 21.86 puntos, con una DE \mp 8.16.

Para el índice de Bipolaridad de Sachs observamos un puntaje promedio de 25.63pts, con una $DE \mp 8.5$. (Ver Tabla 2).

El puntaje promedio de la escala de Manía de Young fue de 3.62 con una $DE \mp 2.52$. (Ver Tabla 2).

TABLA 2.VARIABLES CLÍNICAS DE LOS PARTICIPANTES

	<i>Edad</i>	<i>Duración episodio actual</i>	<i>Núm. de episodios previos</i>	<i>DEIH</i>	<i>QIDS-SR16</i>	<i>Índice Bipolaridad</i>	<i>Manía de Young</i>
Recuento	137	137	137	137	137	137	137
Promedio	32,5693	5,85073	2,47445	24,9708	21,8613	25,635	3,26277
Desviación Estándar	13,0473	5,50969	4,9006	7,68779	8,16843	8,50249	2,52712
Mínimo	1,0	0,5	0,0	9,0	2,0	5,0	0,0
Máximo	69,0	36,0	50,0	51,0	39,0	45,0	15,0
Rango	68,0	35,5	50,0	42,0	37,0	40,0	15,0

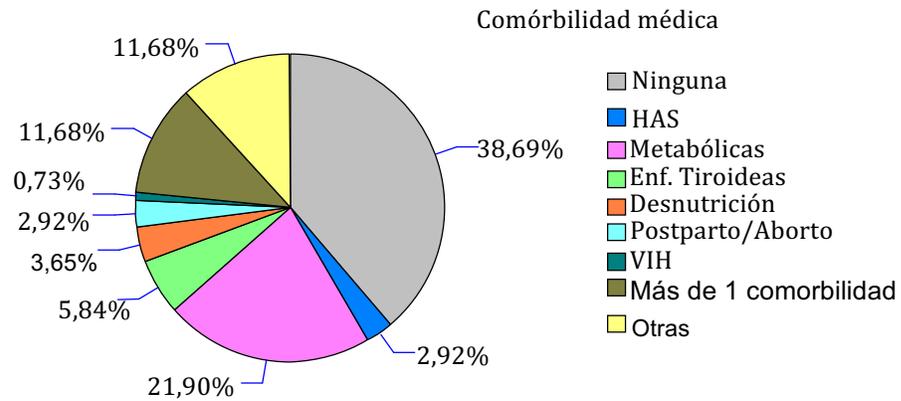
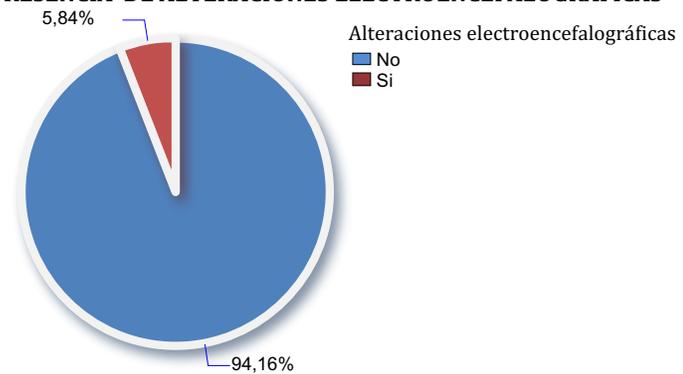
DEIH= días de estancia intrahospitalaria, QIDS-SR16= Inventario rápido de valoración de síntomas depresivos auto-administrado

2.1 Intento suicida

El 50.36% ya habían tenido un intento previo al EDM actual. En cuanto al intento suicida actual, 67.88% de los participantes habían tenido un intento en el EDM actual, contra un 32.12% que no tuvieron intento suicida.

2.2 Comorbilidad médica

El 38.69% de la muestra no tenía comorbilidades médicas. De los que sí tenían, el grupo principal corresponde a las enfermedades metabólicas, (21.9%) seguido de enfermedades tiroideas, desnutrición e HAS. El 2.92% de las participantes habían tenido un aborto reciente o se encontraban en el postparto. El 11.68 % de los pacientes tenían más de una comorbilidad médica (Ver Gráfica 3). En el 5.84% de las participantes se reportó alguna anomalía electroencefalográfica referidas en el expediente como disritmia cerebral (Ver Gráfica 4).

GRÁFICA 3. COMORBILIDAD MÉDICA EN LOS PARTICIPANTES**GRÁFICA 4. PRESENCIA DE ALTERACIONES ELECTROENCEFALOGRÁFICAS**

2.3 Comorbilidad psiquiátrica

• 2.3.1 Rasgos y trastornos de personalidad

En cuanto a los trastornos de personalidad 1/3 de los pacientes no tenía ningún trastorno y 1/3 tenían Trastorno límite de personalidad. En relación a los rasgos de personalidad, los más frecuentes fueron límites, seguidos de los dependiente y los narcisistas. 1/3 tenían combinación de varios rasgos de personalidad (Ver Tabla 3).

TABLA 3. RASGOS Y TRASTORNOS DE PERSONALIDAD

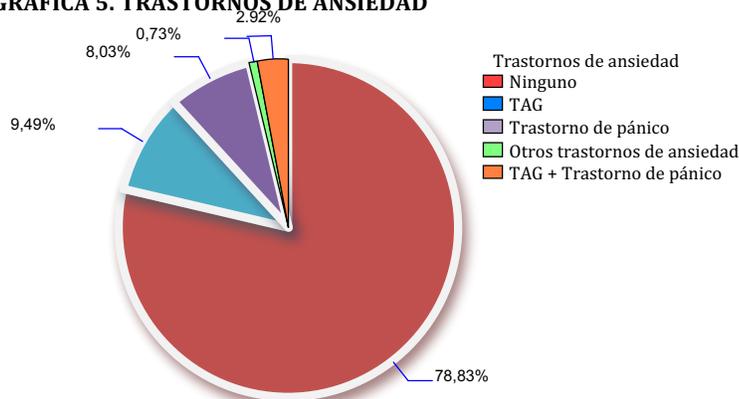
<i>Personalidad</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Ninguno	38	27,74%
T. Dependiente	2	1,46%
TLP	33	24,09%
Rasgos límites	15	10,95%
Rasgos narcisistas	5	3,65%
Rasgos dependientes	7	5,11%
Rasgos obsesivos	1	0,73%
Rasgos evitativos	1	0,73%
Combinación de varios rasgos.	35	25,4%

TLP= Trastorno límite de personalidad.

• 2.3.2 Trastornos de ansiedad

La mayoría no tenía trastornos de ansiedad, siendo el Trastorno de Ansiedad Generalizado el más frecuente entre los que sí tenían (Ver Gráfica 5).

GRÁFICA 5. TRASTORNOS DE ANSIEDAD



TAG: Trastorno de ansiedad generalizado

- 2.3.3 Uso de sustancias

En cuanto al consumo de sustancias un poco más de la mitad no presentó consumo activo de ninguna sustancia. La mayoría de los consumidores activos tenían un patrón de consumo de nicotina o alcohol ocasional. De acuerdo a los criterios del DSM-5, la nicotina fue la sustancia más consumida en una intensidad leve y moderada. El alcohol fue consumido con un patrón de consumo moderado. (Ver Tabla 4).

TABLA 4.CONSUMO SUSTANCIAS ACTIVO

<i>Sustancias</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Frecuencia Acumulada</i>
Ninguno	79	57,66%	79
Nicotina o alcohol ocasional	17	12,41%	96
Nicotina leve	14	10,22%	110
Nicotina moderado	13	9,49%	123
Cannabis leve	1	0,73%	124
Alcohol moderado	3	2,19%	127
Más de una sustancia	10	7,3%	137

- 2.3.4 Otras comorbilidades psiquiátricas

Sin tomar en cuenta los trastorno ansiosos y el consumo de sustancias, el 67.88% de la muestra no presentó otra comorbilidad psiquiátrica. El 32.12% si presentaron otro diagnóstico, de los cuales el principal fue el grupo de trastornos de la conducta alimentaria en 11.68%. La segunda comorbilidad más frecuente fueron los trastornos del espectro obsesivo. La comorbilidad de éstos trastornos al mismo tiempo fue de 2.92% (Ver Tabla 5). Todos los diagnóstico comórbidos fueron tomados del expediente.

TABLA 5.OTRAS COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS

<i>Diagnósticos</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Frecuencia Acumulada</i>
Ninguno	93	67,88%	93
Trastorno de la conducta alimentaria	16	11,68%	109
Trastorno del espectro obsesivo	11	8,03%	120
Somatomorfo	3	2,19%	123
Trastorno de conducta (disocial)	3	2,19%	126
Fibromialgia	1	0,73%	127
Trastorno disfórico premenstrual	1	0,73%	128
Duelo	2	1,46%	130
TDAH	1	0,73%	131
TOC+TCA	4	2,92%	135
Fibromialgia + otro	2	1,46%	137

TCA= trastorno de la conducta alimentaria, TOC= trastorno obsesivo compulsivo, TDAH= trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

2.4 Tratamiento

En cuanto al tratamiento previo 37 pacientes, es decir el 27%, no habían recibido tratamiento con anterioridad contra un 73% que ya habían recibido tratamiento.

La mayoría de los participantes no utilizó otros fármacos además de los psicofármacos al momento del estudio. Los fármacos no psiquiátricos más comúnmente utilizados fueron tratamientos hormonales y después los hipoglucemiantes (Ver Tabla 6).

TABLA 6. FÁRMACOS NO PSIQUIÁTRICOS USADOS POR LOS PARTICIPANTES

<i>Fármacos no psiquiátricos</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Frecuencia Acumulada</i>
No	90	65.6 %	90
Antibióticos	3	2.19%	93
Hipolipemiantes	1	0,7%	94
Hipoglucemiantes	9	6,5%	103
Hormonales	10	7.3%	113
Antihipertensivos	2	1.4%	115
Analgésicos	3	2.1%	118
Misceláneos	13	9.49%	131
Antirretrovirales	1	0,7%	132
Más de un fármaco	5	3.6%	137

Al momento del estudio, la mayoría de los participantes utilizó algún antidepresivo, el 83.94% utilizaron exclusivamente uno y un menor porcentaje utilizó más de uno (Ver Gráfica 6). Los antidepresivos más frecuentemente utilizados fueron los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en primer lugar, los antidepresivos duales en segundo lugar y antidepresivos tricíclicos en tercer lugar. La combinación más frecuente de antidepresivos utilizados fue ISRS + Mirtazapina (Ver Tabla 7).

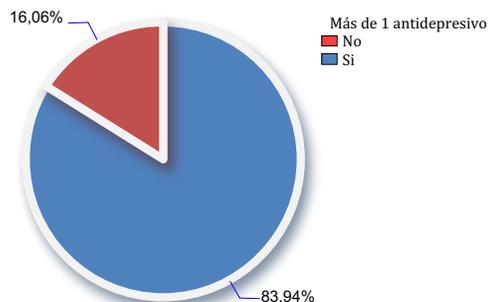
TABLA 7. ANTIDEPRESIVOS USADOS POR LOS PARTICIPANTES

<i>Antidepresivo</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Frecuencia Acumulada</i>
Ninguno	5	3,65%	5
ISRS	91	66,42%	96
Antidepresivo Dual	18	13,14%	114
Tricíclico	2	1,46%	116
ISRS+Mirtazapina	8	5,84%	124
ISRS+Tricíclico	5	3,65%	129
ISRS+A.Dual	1	0,73%	130

A.Dual+Mirtazapina	4	2,92%	134
A.Dual + Tricíclico	3	2,19%	137

ISRS= Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina. A.Dual=Antidepresivo dual

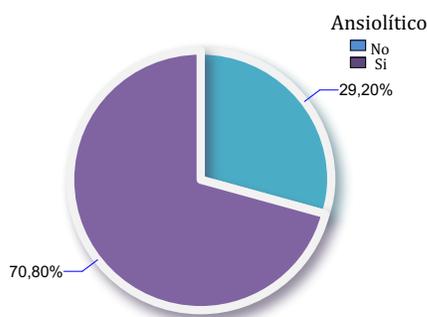
GRÁFICA 6. PARTICIPANTES QUE UTILIZARON MÁS 1 ANTIDEPRESIVO



EL 59.12% de los participantes no utilizó otros psicofármacos. En el caso de los que utilizaron otros psicofármacos, los más frecuentes fueron los antipsicóticos de segunda generación (Ver Tabla 8). El 70.80 % de los participantes utilizaba algún ansiolítico al momento del estudio.(Ver Gráfica 7).

TABLA 8. OTROS FÁRMACOS PSIQUIÁTRICOS USADOS POR LOS PACIENTES

<i>Fármacos psiquiátricos</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Frecuencia Acumulada</i>
Ninguno	81	59,12%	81
Antipsicóticos primera generación	6	4,38%	87
Antipsicóticos segunda generación	32	23,36%	119
Anticonvulsivos	10	7,30 %	129
Melatonina	1	0,73%	130
Antipsicóticos de segunda generación + anticonvulsivantes	5	3,65%	135
Antipsicóticos de segunda generación+ Pregabalina	2	1,46%	137

GRÁFICA 7. USO DE ANSIOLÍTICO

3. CLINIMETRÍAS

3.1 Características mixtas de acuerdo a criterios del DSM-5

En cuanto al número de síntomas de elevación que tuvieron los pacientes, observamos que el promedio fue de 0.59. Del total, 2 participantes cumplieron con el especificador “con características mixtas”, lo que representa el 1.46% como puede observarse en la siguiente gráfica (Ver Gráfica 8). Del 98.54% que no cumplieron con dicho especificador logramos observar que algunos pacientes si presentaron algún síntoma mixto (Ver Tabla 9 o Gráfica 9). El 54.01%, no presentó ningún síntoma mixto. el

33.58% presentó al menos un síntomas mixto y el 10,9% presentó dos síntomas mixtos. Del total 45.99% presentó al menos 1 síntoma mixto.

GRÁFICA 8. PRESENCIA DEL ESPECIFICADOR “CON CARACTERÍSTICAS MIXTAS”

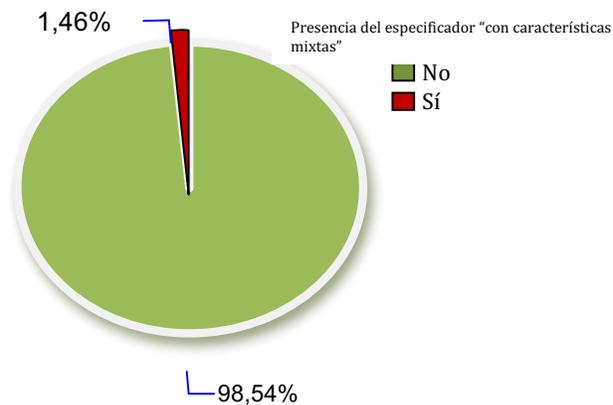
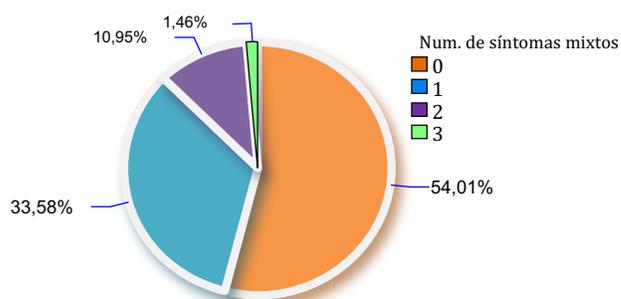


TABLA 9. PORCENTAJE POR CANTIDAD DE SÍNTOMAS MIXTOS (DE 1 A 3 SÍNTOMAS).

Número de síntomas	Frecuencia	Frecuencia Relativa	Frecuencia Acumulada	Frecuencia Rel. acum.
0	74	54,01%	74	0,5401
1	46	33,58%	120	0,8759
2	15	10,95%	135	0,9854
3	2	1,46%	137	1,0000

GRÁFICA 9. NÚMERO DE SÍNTOMAS MIXTOS



En la Tabla 10 observamos que el síntoma mixto más frecuente fue aumento de energía dirigida a un objetivo, seguido de fuga de ideas y actividades con consecuencias contraproducentes.

**TABLA 10. FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE CADA UNO DE LOS SÍNTOMAS DEL ESPECIFICADOR
CARACTERÍSTICAS MIXTAS**

<i>Ítem</i>	<i>Positivo</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Total</i>
Ánimo elevado	1	0.73%	137
Aumento en la autoestima	0	0%	137
Más hablador	13	9.49%	137
Fuga de ideas	19	13.87%	137
Energía dirigida a metas	21	15.33%	137
Actividades con consecuencias contraproducentes	18	13.14%	137
Sueño	12	8.76%	137

3.2 Criterios de Ghaemi

Ningún participante cumplió de forma categórica con todos los criterios mínimos necesarios para encontrarse en el espectro bipolar (Criterio A ó B positivo + 1 Criterio C; Criterio A y B positivo + 2 criterios C; 6 positivos del criterio D)). Cuando se realizó el análisis por ítems de dicha escala, solamente 2 de 137 pacientes tuvieron positivo el criterio C1, que quiere decir que tenían el antecedente de un familiar de primer grado con TBP. Ningún paciente cumplió con el criterio C2 lo que significa que no presentaron un episodio de manía o hipomanía inducida por antidepresivos. Con respecto a los ítems del apartado D, podemos observar el porcentaje de cada uno en la muestra en la siguiente tabla. Sobresalen por su frecuencia principalmente la edad de inicio temprana (Ver Tabla 11).

TABLA 11. INCISO D DE LOS CRITERIOS DE GHAEMI

<i>Número de ítem</i>	<i>Contenido</i>	<i>Total de pacientes analizados</i>	<i>Pacientes que reportaron positivo</i>	<i>Porcentaje con respecto al total</i>
1	Personalidad hipertímica	137	21	15.33%
2	Episodios recurrentes depresivos (>3)	137	70	51.09%
3	Episodios depresivos breves (<3 meses)	137	33	24.09%
4	Características depresivas atípicas (aumento de apetito sueño)	137	21	15.33%
5	Episodio depresivo mayor	137	1	0.73%
6	Edad de inicio temprana de TDM (antes de los 25 años)	137	78	56.93%
7	Depresión postparto	137	18	13.14%

8	Tolerancia a antidepresivos ("desgaste de la respuesta", respuesta aguda pero no profiláctica)	137	14	10.22
9	Falta de respuesta a más de 3 antidepresivos	137	4	2.92%

3.3 Escala de Manía de Young

El puntaje promedio de la escala de Manía de Young fue de 3.62 con una DE \mp 2.52 (Ver Tabla 12). Destacan primeramente la irritabilidad con un promedio de 1.41. En segundo lugar, el ítem con respecto al sueño con un promedio de 0.42. En tercer lugar el ítem con respecto a la expresión verbal con un promedio 0.34 puntos y en cuarto lugar el ítem de los trastornos del curso del pensamiento y lenguaje con un promedio 0.24 puntos. Los ítems de euforia y agresividad fueron los de menor puntaje (Ver Tabla 12).

TABLA 12. FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE LOS ÍTEMES DE LA ESCALA DE MANÍA DE YOUNG

	<i>Total Manía de Young</i>	<i>Euforia</i>	<i>Hiperactividad</i>	<i>Impulso sexual</i>	<i>Irritabilidad</i>	<i>Sueño</i>
Recuento	137	137	137	137	137	137
Promedio	3,26277	0,0145985	0,167883	0,124088	1,41606	0,423358
Desviación Estándar	2,52712	0,120379	0,429934	0,391927	1,02643	0,913322
Mínimo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Máximo	15,0	1,0	2,0	3,0	4,0	4,0

	<i>Expresión verbal</i>	<i>Curso Pensamiento</i>	<i>Contenido Pensamiento</i>	<i>Agresividad</i>	<i>Apariencia</i>
Recuento	137	137	137	137	137
Promedio	0,343066	0,226277	0,240876	0,10219	0,167883
Desviación Estándar	0,927028	0,453624	0,878883	0,441999	0,412477
Mínimo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Máximo	6,0	2,0	2,0	2,0	2,0

3.4 TEMPS-A

Debido a una falla en los formatos de la escala TEMPS-A que se entregaron a los pacientes, solo 61 contestaron por completo dicho instrumento.

El temperamento afectivo predominante fue el depresivo (media= 0.60), seguido del ansioso (media=0.57) y en tercer lugar el ciclotímico (0.55). En la siguiente tabla se muestran dichos valores, junto con el rango y la desviación estándar (Ver tabla 13).

TABLA 13. ESCALA TEMPS-A

	<i>Temperamento Depresivo</i>	<i>Temperamento Ciclotímico</i>	<i>Temperamento Hipertímico</i>	<i>Temperamento Irritable</i>	<i>Temperamento Ansioso</i>
Recuento	61	61	61	61	61
Promedio	0,600951	0,554131	0,350361	0,425098	0,579307
Desviación Estándar	0,195102	0,244236	0,220261	0,214169	0,217723
Coefficiente de Variación	32,4656%	44,0754%	62,8669%	50,381%	37,5833%
Mínimo	0,142	0,04	0,0	0,0	0,0
Máximo	1,0	1,0	0,8	0,8	0,96
Rango	0,858	0,96	0,8	0,8	0,96

4. CORRELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES

4.1 Correlación de los temperamentos afectivo

Existió correlación entre todos los temperamentos afectivos, la fuerza de las correlaciones varió, siendo la correlación más fuerte la que se observa entre Temperamento Ciclotímico con Temperamento Irritable, de 0.49, también Temperamento Ciclotímico y Depresivo tuvieron una correlación moderada con 0.48. A continuación se muestran en rojo aquellas correlaciones con significancia estadística (Ver Tabla 14).

TABLA 14. CORRELACIONES DE LOS TEMPERAMENTOS AFECTIVOS

	Temperamento Depresivo	Temperamento Ciclotímico	Temperamento Hipertímico	Temperamento Irritable	Temperamento Ansioso
Temperamento Depresivo		0,4802	-0,2799	0,3673	0,4508
		(61)	(61)	(61)	(61)
		0,0001	0,0289	0,0036	0,0003
Temperamento Ciclotímico	0,4802		-0,0703	0,4954	0,1741
	(61)		(61)	(61)	(61)
	0,0001		0,5901	0,0000	0,1795
Temperamento Hipertímico	-0,2799	-0,0703		0,0161	-0,0818
	(61)	(61)		(61)	(61)
	0,0289	0,5901		0,9022	0,5309
Temperamento Irritable	0,3673	0,4954	0,0161		0,4285
	(61)	(61)	(61)		(61)

	0,0036	0,0000	0,9022		0,0006
Temperamento Ansioso	0,4508	0,1741	-0,0818	0,4285	
	(61)	(61)	(61)	(61)	
	0,0003	0,1795	0,5309	0,0006	

En rojo se muestran las correlaciones que tuvieron significancia estadística.

4.2 Correlación entre temperamentos afectivos y síntomas mixtos

Se formaron 3 grupos de acuerdo al número de síntomas: sin síntomas, con un síntoma mixto y con dos síntomas mixtos (no se incluyeron a los 2 pacientes con 3 síntomas, es decir los que sí cumplieron para características mixtas, porque no contestaron completa la escala TEMPS-A). En base a estos grupos se compararon los temperamentos afectivos. En cuanto al análisis de los temperamentos afectivos y el número de síntomas mixtos que presentaron los pacientes, mediante ANOVA de una vía, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.043$) $F= 3.31$ con 2gl, formándose 3 grupos: sin síntomas, con un síntoma mixto y con 2 síntomas mixtos (no se incluyeron a los 2 pacientes con 3 síntomas, es decir los que sí cumplieron para características mixtas, porque no contestaron completa la escala TEMPS-A). Cuando realizamos la prueba de múltiples rangos para identificar entre qué grupos existió la diferencia significativa pudimos observar que fue entre el grupo sin síntomas mixtos y el grupo que tuvo 2 síntomas mixtos, es decir, aquellos pacientes que tuvieron más síntomas mixtos también tuvieron un puntaje mayor en la sub-escala de temperamento hipertímico de la TEMPS-A, como se observa a continuación (Ver Tabla 15 Y 16). Los demás temperamentos no tuvieron relación con el número de síntomas mixtos.

TABLA 15. CORRELACIÓN DE TEMPERAMENTOS AFECTIVOS Y SINTOMAS MIXTOS

Núm. de puntos	Recuento	Promedio	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación	Mínimo	Máximo	Rango
0	30	0,299067	0,230188	76,9687%	0,0	0,8	0,8
1	24	0,363333	0,199488	54,9051%	0,04	0,8	0,76
2	7	0,525714	0,163693	31,1372%	0,38	0,76	0,38
Total	61	0,350361	0,220261	62,8669%	0,0	0,8	0,8

TABLA 16. PRUEBA DE RANGOS MÚLTIPLES

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
0 - 1		-0,0642667	0,116349
0 - 2	*	-0,226648	0,17833
1 - 2		-0,162381	0,182498

*Se refiere al grupo de síntomas mixtos que tuvo significancia estadística

4.3 Otras correlaciones que resultaron significativas

Existió una correlación leve a moderada entre la escala QIDS-SR16 y el temperamento depresivo, de 0.41 con una $p=0.001$.

Existió una correlación leve a moderada entre el número de síntomas mixtos y la Escala de Manía de Young, de 0.38 con una $p=0.002$.

Existió una asociación leve pero significativa entre el QIDS-SR16 y los DEIH, de 0.29 con una $p=0.0005$.

Los DEIH tuvieron una asociación leve pero significativa con aquellos que puntuaron para características mixtos, del 0.19 $p=0.02$. La presencia de 1 o 2 síntomas mixtos no tuvo relación con la duración de estancia hospitalaria.

Se realizó una ANOVA simple para identificar si el número de síntomas mixtos se asociaba a mayor severidad del cuadro depresivo de acuerdo al QIDS-SR16, la p fue de 0.08.

Se realizó una correlación de Pearson que mostró una asociación débil 0.21, $p=0.012$, entre el índice de bipolaridad y número de síntomas positivos.

De acuerdo a la escala de Ghaemi no cumplieron criterios por lo que no se realizó correlación con otras variables.

Se realizaron otros modelos de regresión múltiple, sin encontrar predictores para el número de síntomas mixtos de acuerdo al porcentaje de varianza explicada.

DISCUSIÓN

En los últimos años, el estudio de los síntomas mixtos se ha enfocado al trastorno bipolar, sin embargo poco se ha estudiado en los pacientes que presentan una depresión unipolar. La presente investigación tuvo como objetivo principal describir la frecuencia del especificador *con características mixtas* de acuerdo a los criterios del DSM-5 en pacientes con episodio depresivo mayor unipolar hospitalizados en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz durante un periodo de 10 meses. Se realizó un estudio observacional en dónde se evaluaron a 137 sujetos y se analizaron tanto síntomas mixtos, como variables demográficas e indicadores de bipolaridad.

En cuanto a las características sociodemográficas, encontramos que de manera similar a lo establecido en la literatura ⁴⁴ se conforma principalmente por mujeres. Esto puede deberse en parte por los factores biológicos, a los estresores asociados al género femenino y a los factores culturales de nuestro país en dónde los hombres no buscan menor atención psiquiátrica. La mayoría de los participantes se encontraba sin pareja lo que denota una pobre red de apoyo que posiblemente está asociada una dificultad en las relaciones interpersonales. Se sabe que en la depresión, la edad de inicio aproximada es en la tercer década de la vida ⁴⁴, al igual que en nuestros pacientes que reportaron promedio de 32.56 años. Nuestra muestra corresponde con el curso recurrente y tendiente a la cronicidad descrito del trastorno ya que al momento del estudio la gran mayoría de los participantes tenía el antecedente de al menos 2 episodios previos y habían recibido tratamiento. Los reportes en la literatura refirieren que existen 70% de probabilidades de recurrencia después del segundo episodio e incluso aumentan a 90% en los próximos 5 años, después del tercer episodio, principalmente en los siguientes 19 meses⁴⁴.

Similar al reporte del estudio STAR-D⁴⁵ en donde los pacientes se encontraban cursando un episodio de 25 semanas, la duración del episodio depresivo actual en la

muestra fue casi de 6 meses. El tiempo de estancia hospitalaria (24.97 días) no es muy diferente a lo establecido para otros trastornos psiquiátricos. En otros países como Austria⁴⁶, se reportó que en el periodo de 1989 hasta 2009 disminuyeron los días de hospitalización de 28.4 a 15.9 días. Esto puede deberse a la amplia cobertura para la población ambulatoria que tienen en dicho país. Podemos notar que la estancia hospitalaria es más prolongada en nuestra muestra. Por lo tanto, el disminuir los días de estancia hospitalaria es un reto para nuestra población psiquiátrica.

Una parte considerable de los participantes cursó con distimia. Ésta asociación no difiere mucho de lo establecido en otros estudios⁴⁷, en donde reportan que 75% de los pacientes con distimia tienen un trastorno depresivo mayor y el 25% de los pacientes con un trastorno depresivo mayor presentan una depresión con distimia (lo que se conoce como “una depresión doble”)⁴⁸. En cuanto a los especificadores, predominó la presencia de los síntomas ansiosos. En la literatura, los estudios con respecto a la depresión ansiosa son inconsistentes ya que algunos estudios hablan del 2% mientras que Fava y Cols⁴⁹ hablan de un 44-53% de los pacientes dependiendo de los criterios utilizados. En ésta muestra el objetivo no fue la búsqueda intencionada de dichos síntomas por lo que no se evaluaron directamente por el observador sino que fueron reportados por el médico tratante y el expediente de acuerdo a criterios del DSM-5.

La mitad de los participantes realizó al menos un intento suicida anterior al internamiento actual y aproximadamente dos tercios de ellos realizaron un intento en el episodio actual. Se sabe que el 70% de los suicidas tiene antecedente de depresión lo que también correlaciona con antecedente de suicidio previo como factor de riesgo para un intento suicida actual⁴⁴.

Un tercio de los participantes se encontraban libres de comorbilidades médicas. En cuanto a las comorbilidades médicas se trató de una muestra heterogénea. Resalta la co-ocurrencia de las alteraciones metabólicas tales como son la obesidad y sobrepeso, el hipotiroidismo, el síndrome de ovario poliquístico y la hipertensión arterial. Esto tiene relevancia debido a que la población está expuesta a diferentes tipos de

psicofármacos que incrementan el riesgo metabólico. Además el mismo trastorno está asociado a malos hábitos higiénico-dietéticos y un estilo de vida sedentario. Ya se ha descrito la asociación de dichas patologías con los trastornos afectivos principalmente en cuanto a los problemas tiroideos como también se reportó en nuestro estudio. Sin embargo a pesar de que existen múltiples estudios como el HUNT2 en Noruega⁵⁰, la relación causal entre la función tiroidea y la depresión sigue permaneciendo pobremente establecida.

El trastorno de personalidad comórbido más frecuente fue el TLP y dentro de los rasgos de personalidad en sus múltiples combinaciones también fue relevante la presencia de los rasgos limítrofes. Esta comorbilidad es importante ya que incrementa el riesgo de intentos suicidas a futuro y explica en parte la presencia de intentos suicidas previos al episodio actual. Se ha reportado que la prevalencia del TLP en pacientes hospitalizados es de un 15 hasta 30%⁵¹, concordando dichas cifras con las obtenidas en el estudio. La comorbilidad con los trastornos de ansiedad del 20% es menor a la descrita por otros investigadores que estiman que es del 50%⁵².

Un poco más de la mitad de ellos se encontraba con al menos algún consumo de sustancia activo, en su mayoría un consumo ocasional. Una cantidad no despreciable del 10% presentó un trastorno por consumo de sustancias, siendo la nicotina en intensidad leve la principal. Además de los trastornos de ansiedad y de sustancias comórbidos, se pudo apreciar que los trastornos de la conducta alimentaria y los trastornos del espectro obsesivo se encontraban presentes.

Al momento del estudio la mayoría tenía indicado algún psicofármaco, principalmente inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y ansiolíticos. Una porción considerable de ellos tenían más de un antidepresivo esto se debe en parte a la combinación de un ISRS con Mirtazapina para favorecer la inducción de sueño por debido a la acción que ejerce al bloquear los receptores de Histamina H1 a dosis bajas. Esto es importante ya que se encontró que la mayoría de los pacientes utilizaba alguna benzodiacepina. Cabe señalar que además de los fármacos mencionados

anteriormente aproximadamente la mitad utilizó algún antipsicótico prefiriendo aquellos de segunda generación. El uso de estos fármacos está probablemente asociado a la comorbilidad con los trastorno de personalidad o a la severidad de los síntomas depresivos.

Con respecto a las escalas aplicadas, de acuerdo al QIDS-SR16, los participantes cursaron un episodio depresivo severo. Dicha severidad se debe principalmente al tipo de población seleccionada ya que estaban hospitalizados. Se encontró una correlación positiva leve con la escala y los días de estancia intrahospitalaria, por lo que a mayor puntaje de la escala, mayor numero de días de estancias hospitalaria. Por lo tanto, la severidad el episodio predice el tiempo de estancia intrahospitalaria. El tiempo de hospitalización no se correlacionó con ninguna otra variable analizada en el estudio.

En cuanto a los indicadores de bipolaridad, lo pacientes presentaron puntajes por debajo de a 50 lo que confiere bajo riesgo de conversión a trastorno bipolar. Tampoco hubo correlación con estos indicadores y otras variables. La gravedad de los síntomas de manía fue leve, esto es consistente con el diagnóstico de trastorno depresivo mayor sin sospecha de algún episodio de elevación.

Nuestro estudio reportó que en un periodo de 10 meses, en una población hospitalizada en el Instituto Nacional de Psiquiatría que cursó con un episodio depresivo mayor unipolar la frecuencia del especificador “con síntomas mixtos” fue del 1.46% utilizando los criterios del DSM-5. Esto contrasta con lo reportado por Takeshima y cols⁵⁴ quienes en el 2015 obtuvieron una prevalencia de 0% utilizando criterios del DSM-5. Los mismos autores al utilizar los criterios de Benazzi⁵⁹ notaron que la prevalencia aumentó a 6%⁵⁶. Además concluyeron que los criterios del DSM-5 son restrictivos para discriminar un trastorno depresivo bipolar de un trastorno depresivo unipolar. Por otro lado, McIntyre⁵³ en el 2015 reportó una prevalencia del 25% en una población ambulatoria, ellos utilizaron YMRS para inferir los criterios del

DSM-5. Las cifras que se han reportado en estudios previos⁵³ van desde un 0% hasta 25% tal discrepancia se explica por la forma de evaluación de estos pacientes.

Similar a los estudios de Benazzi²³ y Sato³², nuestra investigación reportó que en una cantidad considerable de participantes, 45.99%, presentó al menos un síntoma de elevación acuerdo a los criterios del DSM-5. Es decir que aunque no presenten los 3 criterios para cumplir con el especificador, es frecuente encontrar la presencia de 1 o 2 criterios positivos. De éstos, la energía dirigida a metas es el síntomas más predominante lo puede ser de alguna manera un síntoma agitación psicomotora inespecífica. Los otros síntomas más frecuentes como son incremento de fuga de ideas o la experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad así como la implicación incrementada o excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas también llaman la atención ya que son marcadores de ésta hiperactividad cognitiva y volitiva. Targum y cols⁵⁴, en el 2016, también reportaron que la fuga de ideas e incremento en la velocidad del habla fueron los síntomas maniacos presentados con mayor frecuencia. Es raro encontrar ánimo elevado o incremento de autoestima en la práctica clínica en pacientes con síntomas mixtos concordante con los hallazgos de nuestro estudio. En el estudio de Sato y cols³², se encuentra que el ánimo elevado no es uno de los síntomas maniacos encontrados frecuentemente en la depresión bipolar. Por lo cuál la ausencia de éste síntoma no necesariamente descarta una depresión bipolar.

En cuanto a los síntomas maniacos que se presentan en una depresión bipolar otros autores al igual que nosotros reportan mayor presencia de irritabilidad, incremento de la actividad intencionada, sensación de pensamiento acelerado o fuga de pensamientos. De acuerdo a lo reportado en las escala de manía de Young encontramos que tanto la irritabilidad como disminución de necesidad de dormir fueron los síntomas que tuvieron una puntuación mayor en la escala . Al igual que la irritabilidad, las alteraciones del sueño son síntomas que se comparten en ambos trastornos tanto depresión unipolar como en manía y no son específicos.

El sintoma de irritabilidad al ser poco específico fue excluido en el DSM-5, lo que resulta controversial ya que algunos autores señalan que la presencia el mismo se asocia al antecedente heredofamiliar de TBP⁵⁵. Ellos sugieren que debería reconsiderarse a la irritabilidad cuando se encuentra con la presencia de estos antecedentes. De igual manera debería analizarse que otras características de los pacientes que presentan irritabilidad podrían orientarnos hacia una tendencia a la bipolaridad.

El criterio de irritabilidad se torna importante, en el modelo de Benazzi⁵⁹, especialmente para diferenciar a los estados mixtos de otros trastornos afectivos. En dicho modelo existen estados que parten desde algún punto de una base afectiva graduada, en un extremo se encuentran los síntomas depresivos y al otro extremo los síntomas maníacos francos. En el continuum se sobreponen síntomas de hiperactividad cognitiva, afectiva y motora en diferentes grados y pobremente definidos, es ahí en donde se puede ubicar a la irritabilidad de acuerdo a la combinación que se presente. Malhi y cols⁵⁶, en el 2016 también hacen referencia a este modelo y estudian a lo que le llaman los síntomas “dip” (distraibilidad, irritabilidad y agitación psicomotora). Ellos sugieren que estos tres síntomas deben ser incluidos en los criterios del DSM-5. Sani y cols²⁶, en el 2014, validaron los criterios de Koukopolous propuestos en el 2013²⁶ para depresión mixta que incluyen: agitación psíquica, irritabilidad y reactividad emocional como características comunes en este trastorno. Algunos autores⁵³ consideran que el añadir la irritabilidad y agitación dentro de los criterios incrementaría la prevalencia de episodios depresivos mixtos de 0-12% hasta 33-47%. Consideramos que el modelo del espectro se deberá estudiar más a fondo para identificar un posible fenotipo en el cuál la irritabilidad sea un punto cardinal.

Otro hallazgo importante fue la relación de la presencia de síntomas mixtos con el temperamento hipertímico, siendo significativo para aquellos que cumplía 2 síntomas mixtos. Es decir que a mayor número de síntomas mixtos se observó un mayor

puntaje en la subescala de Temperamento Hipertímico del TEMPS-A, lo que concuerda con lo referido por Akiskal en el 2000¹⁹.

Estudios posteriores, deberán realizar una evaluación prospectiva de pacientes que presentan algún síntoma mixto evaluado por consenso que permita determinar cuáles pacientes presentan posteriormente episodios de elevación del ánimo.

En un futuro, el identificar la presencia de síntomas de elevación permitirá de manera más específica determinar aquellos pacientes con mayor riesgo viraje lo que nos permitirá tomar decisiones clínicas con respecto al tratamiento farmacológico a utilizar.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

La mayor parte de los estudios realizados previamente utilizan o proponen criterios mixtos que ellos consideran apropiados. Una fortaleza es que dado que los criterios del DSM-5 se acaban de establecer éste sería de los primeros estudios en evaluarse la presencia de síntomas mixtos.

Consideramos que de ésta manera se estandariza el reporte de los síntomas mixtos entre diferentes sedes o estudios y permite realizar más estudios de confiabilidad inter-evaluador. El unificar los criterios permite realizar estudios de validez diagnóstica.

Al ser posiblemente uno de los primeros estudios en intentar buscar los síntomas mixtos en una población mexicana, nos permite evaluar la utilidad de dichos criterios en nuestra población y no basarnos solamente en la evidencia de otros países.

Dentro de las limitaciones del estudio, se encontró que al tratarse de un estudio transversal los resultados no permiten descartar por completo que los pacientes

puedan presentar más adelante episodios de elevación del estado de ánimo, por lo que las asociaciones con cierto tipo de síntomas deberían seguirse a lo largo del tiempo.

Los diagnósticos de personalidad fueron tomados del expediente. A los pacientes no se les realizó una evaluación profunda de personalidad siendo probable que estemos pasando por alto algún diagnóstico o rasgo en específico.

Con respecto al TEMPS-A, se considera una debilidad el hecho de no haber evaluado a la muestra completa, únicamente se considera un subgrupo. Sin embargo como fortaleza, encontramos que el tamaño de la muestra fue suficiente (61 pacientes completaron el instrumento), como para tomar en cuenta lo reportado con respecto al temperamento hipertímico y un mayor número de síntomas de mixtos.

Por otro lado, la evaluación de las variables clínicas fue a través del expediente por lo que los otros diagnósticos psiquiátricos no son del todo confiables por lo que representa un posible sesgo

La muestra se fundamentó en una población hospitalizada, por lo que no es una población representativa en un contexto clínico general restándole validez externa, por lo que no se pueden generalizar los datos a la población ambulatoria quienes pudieran presentar otras características clínicas. Al ser una población específica, tampoco se pueden extrapolar los datos a otras sedes con pacientes hospitalizados u otras poblaciones clínicas.

Debido al número reducido de pacientes que cumplieron con el especificador “con características mixtas” para depresión unipolar, no consideramos válido hacer un análisis comparativo entre estos pacientes y el resto de la muestra, de tal forma que se pudiera especificar un perfil sociodemográfico o clínico que pudiese estar relacionado o incluso predecirlos.

CONCLUSIÓN

De acuerdo a lo establecido en el DSM-5, la frecuencia del especificador “con características mixtas” es relativamente baja (1.46%) y concuerda con los reportes en la literatura que utilizaron criterios similares al (0-12%)^{25,26}. Sin embargo, la frecuencia de algún síntoma mixto estuvo presente en aproximadamente 45.95% de los pacientes con depresión unipolar, lo que también corresponde con los reportes que utilizaron criterios más amplios. La diferencia entre prevalencias en éste estudio se debe al sistema categórico que todavía se usa en la clasificación DSM-5. La búsqueda intencionada en esta población nos aporta una visión más amplia, que va de la mano con el concepto de “espectro bipolar”.

El presente trabajo no permitió identificar si la presencia de al menos un síntoma mixto esté relacionado con algún trastorno del Eje II o alguna otra condición del paciente. Sin embargo, es importante considerar que algún temperamento hipertímico esté asociado a éstos síntomas en pacientes deprimidos.

Como se comentó anteriormente el DSM está basado en un sistema categórico neo-Leonhardiano, sin embargo los cambios realizados en el DSM-5 se acercan más a los enfoques dimensionales a comparación de las versiones anteriores. Esto permite que dos pacientes con los mismos diagnósticos categóricos sean evaluados de manera más dimensional y manejados de acuerdo a los síntomas presentes. La validez de los síntomas mixtos como especificador todavía no es clara sin embargo el hecho de identificar síntomas mixtos en un paciente brinda clínicamente oportunidad de manejar a éstos pacientes desde un punto de vista dimensional.

De acuerdo a los hallazgos encontrados en éste estudio, se deben tener en presente que los pacientes hospitalizados en ésta institución con TDM grave pueden tener algún síntoma mixto al momento de ser evaluado. Se deberá considerar la búsqueda intencionada de los mismos . La elevada frecuencia de al menos 1 síntoma mixto en ésta población sugiere que éste abordaje dimensional podría ser el más apropiado, sin embargo la validez diagnóstica y la utilidad de esto se deberá evaluar en un futuro.

Con respecto a los síntomas mixtos, es muy raro encontrar ánimo elevado o incremento en autoestima por lo que éstos síntomas ameritan ser reconsiderados como parte de los criterios. Utilizando otros criterios de manía encontramos irritabilidad de manera predominante sin embargo fue sacado por del DSM-5. Se sabe que la irritabilidad es parte de uno de los síntomas pivote de la depresión mixta por lo que el dejarlo fuera podría contribuir en que no se identifiquen a éstos pacientes.

Desde hace 40 años se utilizan criterios con el fin de hacer una delimitación diagnóstica más precisa basándose en el curso clínico, respuesta a tratamiento, clúster familiares y hallazgos laboratoriales en común. Sin embargo, sin confiabilidad entre dos clínicos, se torna difícil llegar al mismo diagnóstico y por lo que es difícil delimitar el resto de los parámetros mencionados anteriormente. Es decir, que sin confiabilidad no hay validez diagnóstica y de ahí la importancia de que existan estudios de validez para cualquier constructo como es el caso de éste nuevo especificador. El propósito del estudio no fue para evaluar la validez ni la confiabilidad pero sí de saber la frecuencia de los síntomas mixtos en ésta población para poder describirla.

REFERENCIAS

1. Watt D.F, Panksepp J. Depression: An Evolutionarily Conserved Mechanism to Terminate Separation Distress? A Review of Aminergic, Peptidergic and Neural Network Perspectives. *Neuropsychoanalysis* 2009; 11 (1): 7-51.
2. Marcus M, Yasamy MT, Ommeren MV, Chisholm D, Saxena Shekhar. Depresión: Una preocupación de la salud pública Global. Departamento de salud mental y abuso de sustancias. WFMH 2012.
3. Torgersen S. Genetic Epidemiology of Major Depression. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36 (1): 25-27.
4. Villanueva R. Neurobiology of Major Depression. *Neural Plasticity* 2013. Vol 2013. Article ID873278. 7 pages. doi:10.1155/2013/873278.
5. Iwanami T, Maeshima H, Baba H, Satomura E, Namekawa Y, Shimano T, Suzuki T, Arai H. Psychomotor agitation in major depressive disorder is a predictive factor of mood-switching. *J Affect Disor* 2015; 170:185-189.
6. OPS/OMS. Día mundial de la salud mental: La depresión es el trastorno mental más frecuente. Washington DC, 9 Octubre. 2012 http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7305%3A2012-dia-mundial-salud-mental-depresion-trastorno-mental-mas-frecuente&Itemid=1926&lang=es
7. World Psychiatric Association (2002). WPA Bulletin on Depression. Available at www.servier.com/App_Download/Neurosciences/WPA/WPA_24.pdf
8. World Health Organization 2008, The Global Burden of Disease 2004 update. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
9. Medina-Mora ME, Borges G, Muñoz CL, et al. Prevalence of mental disorders and use of services: Results from the Mexican National Survey of Psychiatric Epidemiology. *Salud Mental* 2003; 26 (4): 1-16.
10. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic Epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000; 157 (10): 1552-62.
11. Flint J y Kendler KS. The Genetics of Major Depression. *Neuron* 81. (2014) 484-503.
12. Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, Beck A. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12 (8): 467-477.
13. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005; 353 (17): 1819-1834.
14. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
15. Van Loo HM, Jonge P, Romeijn JW, Kessler R, Shoenberger RA. Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. *BMC Medicine* 2012; 10: 156.
16. Insel T, Cuthbert B, Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *The American Journal of Psychiatry*. 2010; 167 (7): 748-51.
17. Rush, A. J. (2007). STAR*D: What have we learned? *American Journal of Psychiatry*, 164 (2): 201-204
18. Ghaemi SN, Vohringer PA, Vergene DE. The Variety of Depressive Experience: Diagnosing mood disorders. *Psychiatr Clin N Am* 2012; 35: 73-86.
19. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. 2000; 59: S5-S30.
20. Swann AC, L. B. (2013). Bipolar mixed states: An international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and Diagnosis 2013; 170 (1): 31-41.

-
21. Téllez V, Strejilevich S, Camacho A. Trastorno afectivo bipolar II, Capítulo 8: Depresión Mixta. Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica 2010; 141.
22. Karl Leonhard, Classification of endogenous psychoses and their differentiated etiology, 2nd enlarged and revised edition, Clinical picture of phasic psychoses (withouth Cycloid Psychoses) New York: Irvington Publishers. 1979:6-21.
23. Benazzi F. Unipolar depression with racing thoughts: a bipolar spectrum disorder? *Psychiatry Clin Neurosci.* 2005; 59: 570-575.
24. Swann AC, S. P. Depressive mania vs agitated depression: biogenic amine and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Biol Psychiatry* 1994;35: 803-813.
25. Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *BJP.* 2013; 203: 3-5.
26. Koukopoulos A, Sani G. DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 129 (1): 4-16.
27. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin K. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord.* 1999; 52:135-144.
28. Nusslock R, Frank E. Subthreshold bipolarity: diagnostic issues and challenges. *Bipolar Disorders.* 2011; 13: 587-603.
29. Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Wittchen LH, Holsboer F, Angst J. Heterogeneity of DSM-IV Major Depressive Disorder as a Consequence of Subthreshold Bipolarity. *ARCH GEN PSYCHIATRY.* 2009; 12(66): 1341-1352
30. Vieta E, Valentí M, Mixed states in DSM-5: Implications for clinical care, education, and research. *J Affect Disord* 2013; 148: 28-36.
31. Perugi G, Quaranta G, Dell'Osso L. The significance of Mixed states in Depression and Mania. *Curr Psychiatry Rep* 2014; 16: 486.
32. Sato T, Bottlender R, Schroter A, Moller H-J. Frequency of manic symptoms during depressive episode and unipolar "depressive mixed state" as bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand.* 2003; 107: 268-274.
33. Akiskal HS, Benazzi F. Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *J Affect Disord.* 2003; 73: 113-122.
34. Sato T, Bottlender R, Sievers M, Schroter A, Kleindienst N, Moller HJ. Evaluating the inter-episode stability of depressive mixed states. *J Affect Disord.* 2005; 81: 103-113.
35. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Fiorillo A, Bartoli L. Agitated "unipolar" major depression: prevalence, phenomenology, and outcome. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67: 712-719.
36. Zimmermann P, Bruckl T, Nocon A y col. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry.* 2009; 66: 1341-1352.
37. Fiedorowicz JG, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Keller MB, Coryell WH. Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2011; 168: 40-48.
38. Perlis R.H, Cusin C, Fava M. Proposed DSM-5 mixed features are associated with greater likelihood of remission in out-patients with major depressive disorder. *Psychological medicine* 2014; 44: 1361-1367.
39. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, Kraemer HC, Kuramoto SJ, Kuhl EA, Kupfer DJ. DSM-5 Field Trials in the United States and Canada, Part II: Test-Retest Reliability of Selected Categorical Diagnoses. (*Am J Psychiatry* 2013; 170: 59-70.

-
40. Angst J, Azirin J-M, Bowden C, Perugi G, Vieta E, Gamma A, Young A. Prevalence and Characteristics of Undiagnosed Bipolar Disorders in Patients with a Major Depressive Episode. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 68 (8): 791-798.
41. Robins E, Guze S. Establishment of Diagnostic Validity in Psychiatric Illness: Its Application to Schizophrenia. *Amer J Psychiatr*. 1970; 126:107-111.
42. Young R, Nysewander R, Schreiber M. *A rating scale for Mania; Reliability, Validity and Sensitivity*. *Br J Psychiatry* 1978;133: 429-435.
43. Ghaemi SN, James YK, Frederick KG. Cade's Disease and Beyond: Misdiagnosis, antidepressant Use and a Proposed Definition for the Bipolar Spectrum Disorder. *Can J Psychiatry*. 2002; 47: 125-134.
44. Chavez-León E, Madrigal de León E, Ontiveros MP. La psicopatología y su tratamiento por el especialista. *Asociación psiquiátrica Mexicana*. Mexico. Pg 15-23.
45. Young EA, Konstein SG, Marcus SM y col. Sex differences in response to citalopram: a STAR*D report. *J Psychiatr Res*. 2009; 43: 503-511.
46. Vyssoki B, Willeit M, Bluml V, Hofer P, Erfurth A, Psota G, Lesch OM, Kapusa ND. Inpatient treatment of major depression in Austria between 1989-2000: Impact downsizing of psychiatric hospitals on admission, suicide rates and outpatient psychiatric services. *J Affect Disord* 2011; 133: 93-96
47. Ishizaki J, Mimura M. Dysthymia and Apathy: Diagnosis and treatment. *Depress Res and Treatment*. 2011; 2011: 893905.
48. Keller MB, Lavori PW, Endicott J, Coryell W, Klerman GI. "Double Depression": Two year follow up. *Am J Psychiatry*. 1983; 140 (6): 689.
49. Ionescu DF, Niciu MJ, Loline D, Zarate CA. Defining Anxious Depression: A review of the literature. *CNS Spectr*. 2013; 18 (5): 252-260.
50. Dayan CM, Panicker V. Hypothyroidism and Depression. *Eur Thyroid J*. 2013; 2: 168-179.
51. Siefert Caleb J. A goal oriented Limited-Duration Approach of Borderline Personality disorder during brief inpatient hospitalizations. *Psychotherapy*. 2012; 49 (4): 502-518.
52. Olino TM, Klein DN, Lewinsohn PM, Rohde P, Seely JR. Longitudinal associations between depressive and anxiety disorders: a comparison of two trait models. *Psychol Med*. 2008; 38(3): 353-363.
53. McIntyre RS, Soczynska JK, Cha DS, Woldeyohannes HO, Dale RS, Lasuwaidan MT et al. The prevalence and illness characteristics of DSM-5-defined "mixed feature specifier" in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results from the International Mood Disorders. *J Affect Disord*. 2015; 172; 269-264.
54. Takeshima M, Takashi Oka. DSM-5-defined "Mixed features" and Benazzi's mixed depression. Which is practically useful to discriminate bipolar disorder from unipolar depression in patients with depression?. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015; (69): 109-116.
55. Targum SD, Suppes T, Pendergrass JC, Lee S, Silva R, Cucchiaro J, Loebel A. Major depressive disorder with subthreshold hypomania (mixed features): Clinical characteristics of patients entered in a multiregional, placebo-controlled study. *Progress in Neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. 2016; 68: 9-14.
56. Malhi GS, Fritz K, Allwang, Burston N, Chris C, Devlin J, Harper M, Hoadley B, Kearney B, Klug P et al. Are manic symptoms that "dip" into depression the essence of mixed features?. *Affect Disord*. 2016; 192: 104-108.
57. Oquendo M, Parsey R. What have we learned about the neurobiology of Major Depression? *Am J Psychiatry* 2007; 164 (4): 540-542.

58. McIntyre RS, Tohen M, Berk M, Zhao J, Weiller E. DSM-5 mixed specifier for manic episodes: Evaluating the Effect of depressive features on severity and treatment outcome using Asenapine clinical trial data. *J Affect Disord* 2013; 150: 378-383.

59. Benazzi F, Is there a continuity between bipolar and depressive disorders? *Psychothera. Psychosom.* 2007; 76 (2): 70-76.

.