

Síntomas mixtos en los trastornos del ánimo: una revisión histórica, clínica y terapéutica

Mixed Symptoms in Mood Disorders: A Historical, Clinical, and Therapeutic Review

Gustavo Vázquez¹, Verónica Grasso², Micaela Dines³, Carolina Hernandorena⁴, Daniel Sotelo⁵, Bárbara Hofmann⁶, Marcelo Cetkovich-Bakmas⁷

Resumen

Los síntomas mixtos, que combinan elementos maníacos e hipomaniacos con características depresivas, constituyen una dimensión central y frecuente de los trastornos del ánimo. Desde las primeras descripciones de Kraepelin y Weygandt hasta las formulaciones actuales, las definiciones diagnósticas han oscilado entre criterios muy restrictivos y aproximaciones dimensionales más amplias. La introducción del especificador “con síntomas mixtos” en el DSM-5 representó un avance, aunque persisten limitaciones notables, como la exclusión de síntomas solapados (irritabilidad, distracción, agitación psicomotora). Revisiones sistemáticas recientes estiman que la prevalencia de características mixtas alcanza al 18 % de los episodios depresivos mayores, al 33 % de los episodios depresivos bipolares y al 35 % de los episodios maníacos o hipomaniacos. Estos cuadros se asocian con mayor riesgo suicida, evolución más grave y menor respuesta terapéutica. En los últimos años, la evidencia farmacológica más robusta proviene de ensayos con antipsicóticos de segunda generación, destacándose lumateperona, lurasidona, ziprasidona, cariprazina y olanzapina/fluoxetina. En contraste, litio, valproato y lamotrigina carecen de estudios específicos en episodios depresivos con características mixtas, y la monoterapia antidepresiva sigue sin respaldo suficiente. Esta revisión integra los antecedentes históricos, los hallazgos epidemiológicos y la evidencia terapéutica más reciente, subrayando la necesidad de consensos diagnósticos más sensibles y de ensayos controlados a largo plazo que orienten la práctica clínica.

Palabras Clave: síntomas mixtos, trastornos del ánimo, depresión, trastorno bipolar, tratamiento farmacológico

Abstract

Mixed symptoms, combining manic or hypomanic elements with depressive features, are a core and frequent dimension of mood disorders. From Kraepelin and Weygandt's early descriptions to contemporary formulations, diagnostic definitions have shifted between highly restrictive and broader dimensional approaches. The DSM-5 “with mixed features” specifier represented progress, yet limitations remain, notably the exclusion of overlapping symptoms (irritability, distractibility, psychomotor agitation). Recent systematic reviews estimate prevalence at 18 % of major depressive

RECIBIDO 5/8/2025 - ACEPTADO 31/10/2025

¹Department of Psychiatry, School of Medicine and Centre for Neuroscience Studies, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada. International Consortium for Mood & Psychotic Disorder Research, McLean Hospital, Belmont, MA, EE. UU. <https://orcid.org/0000-0002-2918-3336>

²Centro Integrador de psicoterapias Conductuales Contextuales (Fundación CIPCO), Córdoba, Argentina.

³Hospital General de Agudos “Dr. Juan A. Fernández”, CABA, Argentina. Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - Fundación INECO - Universidad Favaloro). <https://orcid.org/0009-0004-0155-327X>

⁴Centre for Neuroscience Studies, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada. <https://orcid.org/0000-0001-8504-4843>

⁵Iternova, Asistencia e Investigación en Salud Mental, Córdoba, Argentina. Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP).

⁶Departamento de Psiquiatría, Instituto de Neurología INECO. Universidad Favaloro. Argentina.

⁷Departamento de Psiquiatría, Instituto de Neurología INECO. Universidad Favaloro. Argentina. <https://orcid.org/0000-0001-6822-1406>

Autor correspondiente:

Gustavo Vázquez

g.vazquez@queensu.ca



episodes, 33 % of bipolar depressive episodes, and 35 % of manic or hypomanic episodes. Mixed presentations are linked to higher suicide risk, greater illness burden, and poorer treatment response. In recent years, the most robust pharmacological evidence comes from trials with second-generation antipsychotics, particularly lumateperone (with prespecified data across MDD and BD-I/II), lurasidone, ziprasidone, cariprazine, and olanzapine/fluoxetine. In contrast, lithium, valproate, and lamotrigine lack specific studies in depressive episodes with mixed features, and antidepressant monotherapy remains insufficiently supported. This review integrates historical foundations, epidemiological data, and updated therapeutic evidence, highlighting the need for more sensitive diagnostic consensus and longer-term controlled trials to guide clinical practice.

Key words: mixed symptoms, mood disorders, depression, bipolar disorder, pharmacological treatment

Introducción

Los síntomas mixtos constituyen una de las manifestaciones clínicas más complejas y relevantes dentro del espectro de los trastornos del ánimo. Se caracterizan por la presencia simultánea o solapada de síntomas maníacos o hipomaníacos junto a rasgos depresivos, lo que genera una experiencia clínica heterogénea que desafía tanto a los sistemas clasificatorios como a la práctica psiquiátrica cotidiana. Su importancia clínica es considerable, ya que se asocian a un mayor riesgo de suicidio, una evolución más tórpida, elevada comorbilidad y menor respuesta a los tratamientos convencionales (Tondo et al., 2020; Vázquez et al., 2018). Sin embargo, pese a esta trascendencia, el reconocimiento y la sistematización de los estados mixtos ha sido oscilante y muchas veces marginal en la historia de la psiquiatría, lo que explica en parte la persistente falta de consensos diagnósticos y terapéuticos.

A fines del siglo XIX, Emil Kraepelin introdujo el concepto de *manisch-depressives Irresein* (locura maníaco-depresiva), subrayando la continuidad entre episodios maníacos, depresivos y mixtos dentro de una única entidad diagnóstica (Kraepelin, 1921/2002). Su discípulo Wilhelm Weygandt, en su monografía de 1899 (*Über die Mischzustände des manisch-depressiven Irreseins*), fue más allá al describir de manera sistemática los denominados *Mischzustände* o estados mixtos, a partir de detalladas observaciones clínicas en pacientes hospitalizados (Weygandt, 1899/2025). Weygandt propuso una clasificación de seis formas clínicas principales de estados mixtos, basadas en la interacción de tres dimensiones: afecto, psicomotricidad y curso del pensamiento. Así, describió cuadros de “manía inhibida” o de “depresión agitada”, entre otros, que hoy siguen resultando reconocibles en la práctica clínica. Lo notable de su propuesta es que anticipó la noción de que los síntomas afectivos no de-

ben considerarse de manera aislada, sino siempre en interacción con las dimensiones motoras y cognitivas. La reciente traducción y edición anotada de esta obra (2025) ha permitido revalorizar la riqueza de estas descripciones, mostrando su vigencia para comprender la clínica contemporánea (Weygandt, 1899/2025).

El reconocimiento oficial de los estados mixtos en la psiquiatría moderna fue tardío y parcial. El DSM-III (1980) y el DSM-IV (1994) establecieron la categoría de “episodio mixto”, restringida a la coexistencia completa y simultánea de criterios para un episodio maníaco y uno depresivo durante al menos una semana. Este criterio resultó excesivamente rígido y de escasa aplicabilidad clínica, pues la mayoría de los pacientes presentaban combinaciones subumbriles de síntomas opuestos que quedaban fuera de la definición (American Psychiatric Association [APA], 1980, 1994). Con el DSM-5 (2013) se produjo un giro importante al introducir el especificador “con características mixtas”, aplicable tanto a episodios depresivos como maníacos o hipomaníacos cuando coexisten al menos tres síntomas de polaridad opuesta (APA, 2013). Esta ampliación permitió captar una proporción mayor de casos clínicamente relevantes, pero no estuvo exenta de limitaciones (ver Tabla 1).

En particular, la exclusión de los síntomas denominados solapados —irritabilidad, distracción y agitación psicomotora— redujo la sensibilidad del criterio, dejando fuera a muchos pacientes que, justamente, se presentan con estas características (Malhi et al., 2019). Como resultado, el especificador DSM-5 suele infraestimar la prevalencia de los síntomas mixtos, especialmente en la depresión mayor unipolar (Yatham et al., 2021).

En los últimos años se han propuesto modelos alternativos para comprender mejor los estados mixtos. Uno de los más influyentes es el modelo ACE (*Activity, Cognition, Emotion*) planteado por Malhi y colabo-

Tabla 1. Comparación de definiciones diagnósticas de síntomas mixtos

| Modelo / Definición | Criterios principales | Limitaciones |
|---------------------------|--|--|
| Kraepelin/Weygandt (1899) | Continuidad manía–depresión; tríada de afecto, cognición, motricidad; seis formas de estados mixtos descritas clínicamente | Descriptivo, sin criterios operativos estandarizados |
| DSM-IV (1994) | Episodio mixto: criterios completos de manía y depresión ≥1 semana | Muy restrictivo, baja aplicabilidad clínica |
| DSM-5 (2013) | Especificador: ≥3 síntomas de polaridad opuesta | Excluye síntomas solapados, subestima prevalencia |
| Koukopoulos (2007) | Síntomas de agitación/excitación + ánimo depresivo | No adoptado en sistemas oficiales, validación limitada |
| Modelo ACE (2019) | Dimensiones asincrónicas: actividad, cognición y emoción | Marco conceptual, requiere más validación clínica |

radores (2019), que actualiza la tríada weygandtiana desde una perspectiva dimensional. Según este modelo, los trastornos del ánimo pueden descomponerse en tres dominios que varían de manera independiente y, en ocasiones, en direcciones opuestas. Mientras en los episodios “puros” los tres dominios se modifican de forma concordante (por ejemplo, euforia, aceleración psicomotora y fuga de ideas en la manía), en los estados mixtos se observa asincronía: un ánimo depresivo puede coexistir con hiperactividad motora y pensamientos acelerados. Esta concepción permite entender mejor la clínica heterogénea de los síntomas mixtos y resalta su potencial para incrementar el riesgo suicida, ya que la combinación de desesperanza y agitación otorga tanto la motivación como la energía necesarias para concretar conductas autolesivas.

El reconocimiento de la complejidad diagnóstica de los síntomas mixtos se refleja también en las guías clínicas más recientes. Las recomendaciones de la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) y de la International Society for Bipolar Disorders (ISBD), publicadas en 2021, dedicaron por primera vez un apartado específico a las presentaciones mixtas (Yatham et al., 2021). Allí se señala que aproximadamente un tercio de los pacientes con trastorno bipolar I o II pueden cumplir criterios para características mixtas en algún episodio, y que estas se asocian con mayor riesgo de hospitalización, comorbilidad ansiosa y médica, y una probabilidad significativamente superior de conducta suicida. Las guías enfatizan además la necesidad de evaluaciones longitudinales que permitan distinguir entre presentaciones transicionales, estados de ciclo rápido, formas inducidas por tratamiento y episodios mixtos idiopáticos.

En suma, la trayectoria histórica y conceptual de los síntomas mixtos refleja un vaivén entre defini-

ciones demasiado estrechas y aproximaciones más dimensionales. Desde la visión pionera de Weygandt hasta el modelo ACE contemporáneo, pasando por los cambios en el DSM y las guías clínicas internacionales, la evidencia converge en destacar que los estados mixtos son frecuentes, clínicamente relevantes y pronósticamente graves. Las revisiones sistemáticas recientes han permitido cuantificar con mayor precisión su prevalencia, revelando además la insuficiencia del especificador DSM-5 para captarlos en toda su magnitud. Estos hallazgos resaltan la necesidad de criterios diagnósticos más sensibles y de estrategias terapéuticas específicas, apoyadas en la creciente evidencia farmacológica y psicoterapéutica, que se abordará en secciones posteriores (Xiao et al., 2025).

Bases conceptuales

Los aportes de Wilhelm Weygandt a fines del siglo XIX siguen siendo un punto de referencia obligado para entender los estados mixtos. En su monografía de 1899, el autor describió cómo los síntomas afectivos rara vez se presentan de manera aislada, sino en interacción con el pensamiento y la motricidad. Su clasificación de seis tipos de *Mischzustände* constituyó la primera aproximación sistemática a la idea de que el ánimo, la actividad y la ideación conforman una tríada inseparable (Weygandt, 1899/2025). Estas descripciones clínicas anticiparon la concepción multidimensional de los trastornos del ánimo y permiten reconocer, más de un siglo después, que la experiencia subjetiva de los pacientes no se ajusta a límites categoriales estrictos.

En la actualidad, uno de los modelos más influyentes es el ACE, propuesto por Malhi y colaboradores (2019). Este esquema postula que los episodios afectivos pueden descomponerse en tres dominios inde-

pendientes: actividad, cognición y emoción. Mientras en los episodios maníacos o depresivos “puros” los tres dominios varían de manera sincronizada, en los estados mixtos se produce asincronía: por ejemplo, ánimo depresivo con aumento de la actividad y aceleración de los procesos cognitivos. Esta perspectiva ofrece un marco útil para explicar la heterogeneidad clínica y los riesgos asociados a las presentaciones mixtas, en particular la mayor probabilidad de conducta suicida cuando coexisten agitación y desesperanza.

El contraste entre Weygandt y el modelo ACE muestra más convergencias que divergencias. Ambos destacan que los estados mixtos no son anomalías raras, sino formas frecuentes de presentación clínica. La diferencia principal radica en que el enfoque actual tiende a ser dimensional y cuantitativo, mientras que el modelo clásico era eminentemente descriptivo y cualitativo. Sin embargo, en ambos casos se reafirma la idea de que la clasificación dicotómica entre manía y depresión resulta insuficiente para captar la complejidad de los cuadros clínicos (Malhi et al., 2019; Weygandt, 1899/2025).

La importancia de los desórdenes de la esfera motora ha sido destacada por varios investigadores. La visión de los estados mixtos, entendidos como meras combinaciones de síntomas maníacos y depresivos, ha demostrado ser limitada. Barroilhet y Ghaemi (2020) señalan, a partir de análisis factoriales realizados sobre los datos del grupo de trabajo de la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (ISBD), que la activación psicomotriz representa el núcleo de los estados mixtos, independientemente de si predominan síntomas maníacos o depresivos. Esta activación puede manifestarse tanto de manera motora como psíquica; la agitación interna es tan relevante como la observable. Por ello, proponen el término “activación” en lugar de “agitación”.

Este enfoque fue profundizado por Paola Salvatore, quien destaca el papel de la activación psicomotriz como indicador de riesgo de suicidio (Salvatore, 2002).

Koukopoulos y Sani plantean que las dificultades históricas del DSM para comprender los estados mixtos, tiene una de sus raíces fundamentales en la poca relevancia diagnóstica que se le otorga a la agitación psicomotriz, que está subsumida en el mismo ítem con la inhibición. Defienden preservar el término “depresión agitada” para los cuadros donde la agitación es suficiente para el diagnóstico y lo separan de la “depresión mixta” para aquellos en los que predomina la inquietud interna sin agitación motriz. En estos últimos, los pacientes describen vivencias de tensión interna, pensamientos acelerados, anhedonia y afec-

tividad lábil, lo que incrementa el riesgo de suicidio y la gravedad del sufrimiento psíquico. Koukopoulos amplía los criterios diagnósticos para la depresión mixta, incluyendo no solo síntomas maníacos, sino cualquier forma de excitación psíquica, como pensamientos acelerados, irritabilidad, locuacidad y expresiones dramáticas del sufrimiento. Sani y colaboradores (2014) validaron estos criterios, que permiten identificar la depresión mixta incluso en ausencia de claros síntomas maníacos. La pertenencia de la depresión agitada al espectro bipolar o a la depresión mayor unipolar, ha sido objeto de discusión (Benazzi, 2002)

Según Sampogna (Sampogna y col, 2020), la agitación es un síntoma transversal a los trastornos afectivos, tanto en cuadros bipolares como depresivos, y puede adoptar formas distintas: desde tensión interna y dolor psíquico hasta conducta desinhibida y orientada a objetivos. Destacan la depresión agitada unipolar como un cuadro complejo y de alto riesgo suicida, caracterizada por el humor disfórico, labilidad emocional, agitación psíquica o motora, inquietud interna, pensamientos agolpados, rumiaciones, insomnio y riesgo suicida elevado, se diferencia por su dramatismo y energía impulsiva.

Epidemiología

La frecuencia de los síntomas mixtos ha sido objeto de múltiples estudios, aunque las estimaciones varían notablemente según los criterios diagnósticos aplicados y las poblaciones estudiadas. Una de las primeras revisiones sistemáticas en este campo fue publicada por Vázquez y colaboradores (2018), quienes analizaron 17 estudios y encontraron que la prevalencia global de características mixtas alcanzaba en promedio el 28 % de los episodios afectivos. Esta cifra fue mayor en los cuadros bipolares, donde se situó en torno al 35 %, mientras que en los episodios depresivos unipolares fue del 24 %. Estos resultados confirmaban que los síntomas mixtos no son fenómenos marginales, sino expresiones comunes y clínicamente relevantes de los trastornos del ánimo.

Más recientemente, una revisión sistemática actualizada que incorporó 9 estudios recientes publicados después de 2017 amplió y refinó estas estimaciones (Grasso et al., 2025a). Según este trabajo, la prevalencia de síntomas mixtos alcanza al 18,1 % de los episodios depresivos mayores, al 32,8 % de los episodios depresivos bipolares y al 34,8 % de los episodios maníacos o hipomaníacos. Estas cifras se encuentran en línea con lo reportado previamente, aunque ofrecen

mayor precisión y respaldo metodológico, al incluir un número considerable de estudios multicéntricos y con diferentes enfoques diagnósticos (Ver Figura 1).

Un hallazgo consistente es que los valores de prevalencia dependen estrechamente del criterio utilizado. Cuando se aplica una definición amplia (por ejemplo, la presencia de tres o más síntomas de polaridad opuesta), las cifras oscilan entre 24 y 36 % de los episodios (Vázquez et al., 2018). En contraste, el uso estricto del especificador DSM-5 conduce a estimaciones mucho más bajas, en torno al 3,6 % de los episodios depresivos unipolares y alrededor del 27–31 % de los episodios bipolares (Grasso et al., 2025a). Esto confirma la hipótesis de que el DSM-5 probablemente subestima de manera significativa la magnitud del fenómeno, sobre todo en la depresión mayor.

Otro aspecto relevante es la distribución geográfica. La revisión de 2025 mostró que los estudios disponibles se concentran mayoritariamente en Europa, Asia y América del Norte, con una escasa representa-

ción de América Latina, África y Oceanía. Esta desigualdad limita la generalización de los hallazgos a nivel global y pone de manifiesto la necesidad de realizar investigaciones en países de ingresos medios y bajos, donde los recursos diagnósticos y terapéuticos suelen ser más limitados.

En conjunto, la evidencia epidemiológica sugiere que los síntomas mixtos son frecuentes en todos los espectros afectivos y que su prevalencia está sistemáticamente subestimada por los criterios categoriales actuales. Este panorama tiene implicaciones directas para la práctica clínica, ya que la falta de detección puede retrasar intervenciones adecuadas y aumentar los riesgos asociados a estas presentaciones.

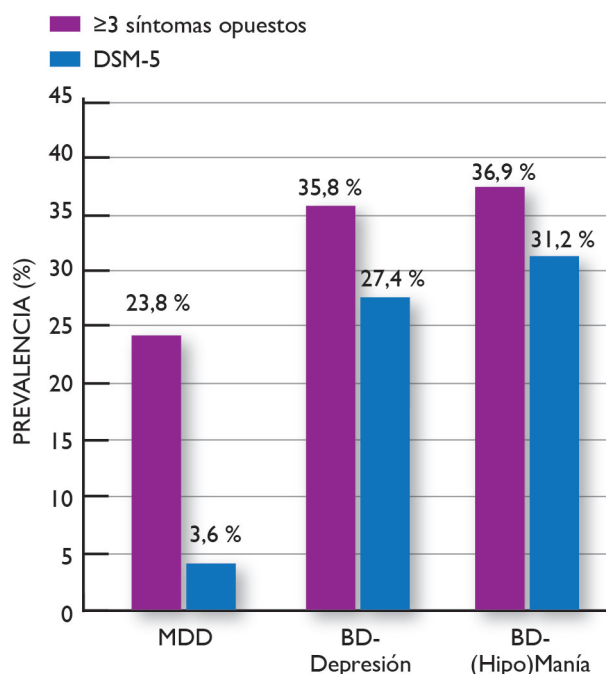
Escalas de cribado y diagnóstico

La identificación clínica de los síntomas mixtos continúa siendo un reto, en parte porque los criterios del DSM-5-TR excluyen características frecuentes como la agitación, la irritabilidad o la tensión interna (American Psychiatric Association, 2022). Esta limitación ha impulsado el desarrollo de herramientas específicas que permitan una detección más sensible y alineada con modelos psicopatológicos clásicos, como los de Wilhelm Weygandt y Athanasios Koukopoulos (Weygandt, 1899/2025; Koukopoulos & Sani, 2014).

Dos instrumentos han adquirido especial relevancia: la Shahin Mixed Depression Scale (SMDS), de autoinforme, y la Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS), administrada por clínicos. Ambas se centran en aspectos de activación psicomotora y tensión interna que los criterios categoriales suelen pasar por alto (Sani et al., 2018; Shahin et al., 2022). La SMDS ofrece la ventaja de ser breve y autoadministrada (3–5 minutos), lo que la hace útil en entornos de atención primaria o en estudios poblacionales. En contraste, la KMDRS requiere administración por un clínico entrenado, pero permite una evaluación más detallada de la severidad y matices dimensionales de los síntomas mixtos, resultando particularmente adecuada en contextos especializados.

Un estudio multicéntrico reciente en Argentina y Chile evaluó a 124 pacientes con episodios depresivos mayores según DSM-5-TR, mediante entrevistas clínicas estructuradas realizadas por psiquiatras expertos. Los participantes completaron la SMDS, la KMDRS y la Sheehan Disability Inventory (SDI), con el objetivo de validar y comparar su rendimiento frente a los criterios del DSM-5 y a conceptualizaciones históricas (Grasso et al., 2025b). Los resultados mostraron

Figura 1. Prevalencia de síntomas mixtos en MDD y BD según criterios amplios (≥ 3 síntomas opuestos) y DSM-5 (Grasso et al., 2025a)



La prevalencia de síntomas mixtos varió según el criterio diagnóstico aplicado. Con una definición amplia (≥ 3 síntomas de polaridad opuesta), los síntomas mixtos se observaron en el 23,8 % de los episodios depresivos unipolares, el 35,8 % de los episodios depresivos bipolares y el 36,9 % de los episodios maniáticos o hipomaniáticos. En contraste, al aplicar los criterios del DSM-5, las prevalencias fueron considerablemente menores: 3,6 % en MDD, 27,4 % en depresión bipolar y 31,2 % en manía/hipomanía, confirmando la subestimación del fenómeno bajo este marco categorial.

que tanto la SMDS como la KMDRS detectan síntomas nucleares de la depresión mixta —especialmente agitación e irritabilidad— que suelen quedar fuera de los criterios oficiales. En este sentido, la SMDS destacó como herramienta rápida de cribado, mientras que la KMDRS aportó valor al ofrecer calificaciones clínicas más ricas y dimensionales.

En comparación con las conceptualizaciones clásicas de Weygandt y Koukopoulos, ambas escalas capturan con eficacia los elementos de activación psicomotora y la tensión interna, aunque presentan limitaciones para evaluar fenómenos como la inestabilidad intrafásica o la suicidabilidad, descritos históricamente como componentes centrales de los estados mixtos (Weygandt, 1899/2025; Koukopoulos & Sani, 2014). El análisis conjunto de las dos escalas sugiere que su aplicación complementaria mejora la sensibilidad diagnóstica y la precisión en la detección de depresión con características mixtas, superando las limitaciones del DSM-5.

En conjunto, la evidencia empírica disponible respalda la incorporación de la SMDS y la KMDRS en la práctica clínica y en la investigación. Estas herramientas no solo operativizan constructos históricos, sino que también representan un puente entre la tradición psicopatológica clásica y la necesidad contemporánea de instrumentos estandarizados que mejoren la detección y el manejo de los episodios depresivos con características mixtas (Sani et al., 2018; Shahin et al., 2022; Grasso et al., 2025b).

Correlatos clínicos y pronóstico

La presencia de síntomas mixtos en los trastornos del ánimo se asocia de manera consistente con un mayor nivel de complejidad clínica y con peores resultados a lo largo del curso de la enfermedad. Uno de los hallazgos más robustos en la literatura es el incremento significativo del riesgo suicida. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con episodios depresivos o maníacos que presentan características mixtas muestran una probabilidad considerablemente más alta de intento suicida y de conducta autolesiva en comparación con aquellos que cursan episodios “puros” (Tondo et al., 2020; Yatham et al., 2021). Esta relación parece particularmente marcada en los cuadros de depresión agitada, donde la combinación de ánimo disfórico con incremento de la energía y la impulsividad facilita la transición de la ideación a la acción suicida.

Además del suicidio, los síntomas mixtos se vinculan con un mayor número de hospitalizaciones y con una utilización más frecuente de servicios de urgen-

cia. El curso longitudinal de estos pacientes tiende a ser más desfavorable, caracterizado por episodios más prolongados, menor tiempo en eutimia y mayor proporción de recaídas (Vázquez et al., 2018). Estos factores contribuyen a una carga significativa de discapacidad funcional y deterioro en la calidad de vida, tanto en el ámbito personal como en el laboral y social.

La comorbilidad psiquiátrica también es más común en este grupo de pacientes. Trastornos de ansiedad, abuso de sustancias y trastornos de personalidad aparecen con mayor prevalencia en individuos con síntomas mixtos, lo que añade complejidad diagnóstica y terapéutica (Grasso et al., 2025a). Estas comorbilidades no solo agravan el curso clínico, sino que también interfieren con la respuesta a los tratamientos convencionales y aumentan el riesgo de descompensaciones agudas.

Otro aspecto crítico es la resistencia terapéutica. Los episodios con características mixtas suelen responder peor a los tratamientos antidepresivos estándar y muestran un riesgo más alto de viraje afectivo inducido por estos fármacos (Malhi et al., 2019). Algo similar ocurre con el uso de estimulantes en pacientes con síntomas de inatención o fatiga, los cuales pueden exacerbar la agitación y precipitar descompensaciones. Estas observaciones subrayan el potencial iatrogénico de ciertos tratamientos cuando se aplican sin reconocer la dimensión mixta del cuadro clínico.

En síntesis, los síntomas mixtos representan un marcador de mayor gravedad, asociado con elevada suicidabilidad, mayor carga de comorbilidad, hospitalizaciones más frecuentes, curso más crónico y peor respuesta terapéutica. Estos elementos justifican la necesidad de un reconocimiento temprano y de estrategias de manejo específicas que permitan reducir los riesgos y mejorar el pronóstico a largo plazo.

Tratamiento

El abordaje terapéutico de los episodios depresivos con síntomas mixtos ha sido históricamente problemático debido a la falta de ensayos clínicos específicamente diseñados para esta población. Durante décadas, las recomendaciones se basaron en extrapolaciones de estudios en episodios depresivos o maníacos “puros” y en la experiencia clínica acumulada. En consecuencia, las guías clínicas, incluidas las de la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) y la International Society for Bipolar Disorders (ISBD), han enfatizado la prudencia: desaconsejan el uso de antidepresivos en monoterapia y sugieren priorizar estabilizadores del ánimo y antipsicóticos de segun-

da generación en pacientes con características mixtas (Yatham et al., 2021).

Los avances más significativos provienen de una revisión sistemática publicada recientemente (Xiao et al., 2025), que identificó siete ensayos clínicos controlados de corta duración (6–8 semanas) en pacientes adultos con episodios depresivos y características mixtas, tanto en el contexto de trastorno depresivo mayor (MDD) como de trastorno bipolar (BD-I y BD-II). Los resultados de esta revisión constituyen, hasta la fecha, la evidencia más sólida disponible y permiten esbozar recomendaciones más precisas.

Lumateperona fue el único fármaco evaluado en un estudio prospectivo que incluyó de manera prespecificada a pacientes con MDD, BD-I y BD-II con características mixtas. A una dosis de 42 mg/día mostró una mejoría significativa en la sintomatología depresiva (reducción en la escala MADRS) respecto a placebo, acompañada de ganancias funcionales y de calidad de vida. Importante es que no se registró un incremento en síntomas hipomaniacos ni mayor riesgo de viraje afectivo en comparación con placebo, lo que refuerza su perfil de seguridad en este subgrupo (Xiao et al., 2025).

Lurasidona cuenta con un ensayo clínico en pacientes con MDD y síntomas mixtos definidos por DSM-5. A las seis semanas, los pacientes tratados con lurasidona mostraron tasas de respuesta del 64,8 % frente al 30,0 % en placebo y tasas de remisión del 49,1 % frente al 23,0 %, con números necesarios a tratar muy favorables (3–4). Además, se observaron mejoras en la funcionalidad y en el deterioro asociado a la depresión, sin diferencias significativas en síntomas hipomaniacos (Xiao et al., 2025).

Ziprasidona fue evaluada en un estudio con pacientes con MDD o BD-II y características mixtas, donde demostró una reducción significativa de los síntomas depresivos frente a placebo. La tasa de re-

misión fue del 50,0 % frente a 18,4 % en placebo, y la respuesta clínica alcanzó el 52,9 % frente a 28,9 %. Al igual que con otros antipsicóticos, no se registraron diferencias significativas en síntomas hipomaniacos (Xiao et al., 2025).

Cariprazina y la combinación olanzapina/fluoxetina (OFC) cuentan con evidencia proveniente de análisis *post hoc* en pacientes con BD-I y características mixtas. Cariprazina mostró una mejoría significativa en los síntomas depresivos desde la segunda semana de tratamiento, con diferencias mantenidas hasta la semana seis y números necesarios a tratar entre 9 y 12 para respuesta y remisión. OFC, por su parte, evidenció mayor eficacia frente a placebo y a olanzapina sola, con odds ratios favorables y sin incremento en tasas de viraje afectivo (Xiao et al., 2025).

Quetiapina ha sido menos estudiada en este contexto. Un ensayo piloto que la evaluó como tratamiento adyuvante no mostró diferencias significativas entre su combinación con litio o con valproato en la reducción de síntomas depresivos o hipomaniacos, lo que limita la fuerza de la evidencia disponible (Xiao et al., 2025).

En contraste, los estabilizadores clásicos como litio, valproato y lamotrigina carecen hasta el momento de ensayos clínicos específicamente diseñados para episodios depresivos con características mixtas. Aunque su uso sigue siendo frecuente en la práctica clínica, la evidencia actual no permite establecer recomendaciones basadas en datos de alta calidad (Yatham et al., 2021; Xiao et al., 2025).

Finalmente, la monoterapia antidepresiva permanece contraindicada en este grupo de pacientes, ya que no existe evidencia sólida que respalde su eficacia y se reconoce el riesgo potencial de inducir viraje afectivo o empeoramiento de la clínica mixta (Malhi et al., 2019; Yatham et al., 2021) (*ver Tabla 2*).

En resumen, los hallazgos más recientes sitúan a lumateperona, lurasidona y ziprasidona como opcio-

Tabla 2. Evidencia farmacológica en episodios depresivos con características mixtas (modificado de Xiao et al., 2025)

| Fármaco | Diseño del estudio | Población | Resultados principales | Nivel de evidencia |
|-----------------------|-------------------------|------------------|-------------------------------------|--------------------|
| Lumateperona | Ensayo prespecificado | MDD, BD-I, BD-II | Eficacia en MADRS, sin viraje | Alta |
| Lurasidona | Ensayo en MDD mixto | MDD + MF (DSM-5) | Alta tasa de respuesta y remisión | Alta |
| Ziprasidona | Ensayo en MDD/BD-II | MDD, BD-II + MF | Mejoría en síntomas depresivos | Moderada |
| Cariprazina | <i>Post hoc</i> | BD-I + MF | Reducción en MADRS, NNT 9–12 | Moderada |
| Olanzapina/Fluoxetina | <i>Post hoc</i> | BD-I + MF | Eficaz vs placebo y olanzapina sola | Moderada |
| Quetiapina | Ensayo piloto adyuvante | BD | Sin diferencias significativas | Baja |
| Estabilizadores | – | – | Sin estudios específicos | Muy baja |

nes de primera elección para episodios depresivos con características mixtas, mientras que cariprazina y OFC constituyen alternativas respaldadas por evidencia *post hoc* en BD-I. Quetiapina cuenta con datos limitados y los estabilizadores clásicos aún no han sido suficientemente estudiados en esta población. La evidencia disponible apoya un enfoque terapéutico centrado en los antipsicóticos de segunda generación, evitando los antidepresivos en monoterapia y priorizando estrategias combinadas y multimodales, incluyendo intervenciones psicosociales, para optimizar la evolución de los pacientes.

Discusión

El estudio de los síntomas mixtos muestra una tensión histórica entre modelos categoriales restrictivos y enfoques dimensionales más sensibles. Desde las descripciones de Weygandt (1899/2025), que destacaban la interacción entre afecto, cognición y motricidad, hasta el modelo ACE de Malhi et al. (2019), se reconoce que los episodios afectivos rara vez son puros. En contraste, la definición del DSM-5, al excluir síntomas como agitación o irritabilidad, subestima la magnitud real del fenómeno (APA, 2013).

Las revisiones sistemáticas confirman que las características mixtas son frecuentes: cerca del 18 % de los episodios depresivos unipolares, un tercio de los bipolares y más de un tercio de las manías presentan esta dimensión (Vázquez et al., 2018; Grasso et al., 2025a). La falta de datos en regiones fuera de Europa, Norteamérica y Asia limita la generalización.

El desarrollo de escalas específicas, como la SMDS y la KMDRS, representa un avance clave. Su uso mejora la detección de síntomas que el DSM-5 deja fuera y permite operacionalizar dimensiones clínicas descritas desde Kraepelin y Koukopoulos (Sani et al., 2018; Shahin et al., 2022; Grasso et al., 2025b).

En términos clínicos, los síntomas mixtos se asocian con peor pronóstico: mayor suicidabilidad, comorbilidad, hospitalizaciones y resistencia terapéutica (Tondo et al., 2020; Yatham et al., 2021). En cuanto al tratamiento, la evidencia más sólida apoya el uso de antipsicóticos de segunda generación, especialmente lumateperona, lurasidona y ziprasidona, mientras que cariprazina y OFC tienen datos *post hoc* y los estabilizadores clásicos carecen de estudios específicos (Xiao et al., 2025).

A pesar de estos avances, persisten vacíos importantes: la escasez de estudios longitudinales, la ausencia de biomarcadores validados y la necesidad de incluir poblaciones más diversas. Avanzar hacia modelos diagnósticos más integradores y hacia intervenciones basadas en evidencia robusta resulta esencial para mejorar la práctica clínica y el pronóstico de los pacientes.

Conclusiones

Los síntomas mixtos constituyen una dimensión frecuente y clínicamente relevante de los trastornos del ánimo. Su subestimación histórica por definiciones excesivamente restrictivas ha sido parcialmente corregida, pero el especificador del DSM-5 continúa siendo limitado al excluir síntomas nucleares como la agitación y la irritabilidad (APA, 2013; Malhi et al., 2019). Las revisiones sistemáticas recientes muestran que afectan a uno de cada cinco episodios depresivos mayores y a un tercio de los episodios bipolares, lo que confirma su alta prevalencia (Vázquez et al., 2018; Grasso et al., 2025a).

La evidencia disponible indica que los síntomas mixtos se asocian con mayor suicidabilidad, peor curso clínico, comorbilidad más frecuente y menor respuesta terapéutica (Tondo et al., 2020; Yatham et al., 2021). En este contexto, las escalas específicas como la SMDS y la KMDRS ofrecen un avance fundamental para mejorar la detección y capturar dimensiones clínicas que los criterios categoriales pasan por alto (Sani et al., 2018; Shahin et al., 2022).

En términos de tratamiento, los ensayos clínicos más recientes respaldan el uso de antipsicóticos de segunda generación, con evidencia sólida para lumateperona, lurasidona y ziprasidona, y datos *post hoc* para cariprazina y la combinación olanzapina-fluoxetina. En contraste, los estabilizadores clásicos carecen de estudios específicos y la monoterapia antidepresiva continúa siendo desaconsejada (Xiao et al., 2025).

A futuro, se requiere avanzar hacia criterios diagnósticos más inclusivos y dimensionales, estudios longitudinales que permitan evaluar eficacia y seguridad a largo plazo, y mayor investigación en regiones subrepresentadas. Reconocer y tratar de manera temprana los síntomas mixtos es esencial para reducir su impacto clínico y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Conflicto de intereses: los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd ed. APA Publishing.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. APA Publishing.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. APA Publishing.
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed., text rev. (DSM-5-TR). APA Publishing.
- Barroilhet, S. A., Ghaemi, S. N. (2020). Psychopathology of mixed states. *Psychiatr Clin North Am*, 43(1):27-46.
- Benazzi, F., Helmi, S., Bland, L. (2002). Agitated depression: unipolar? Bipolar? Or both? *Ann Clin Psychiatry*, 14(2):97-104.
- Grasso, V., Hernandorena, C., Dines, M., Tondo, L., Baldessarini, R. J., Vázquez, G. H. (2025). Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: an updated systematic review. *J Affect Disord*. En prensa.
- Grasso, V., Vázquez, G. H. (2025). Comparing two scales for mixed depression: Validation of the Shahin Mixed Depression Scale (SMDS) and the Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS). WFSBP 17th World Congress; 2025 Jun 23-26; Berlin, Germany.
- Koukopoulos, A., Sani, G. (2014). DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. *Acta Psychiatr Scand*. 129(1):4-16.
- Koukopoulos, A. (2014). Koukopoulos' diagnostic criteria for mixed depression: a validation study. *J Affect Disord*, 164:14-18.
- Kraepelin, E. (1921). *Manic-depressive insanity and paranoia*. Barclay RM, translator. Bristol: Thoemmes Press; 2002.
- Malhi, G. S., Fritz, K., Elangovan, P., Irwin, L. (2019). Mixed states: Modeling and management. *CNS Drugs*, 33(4):301-13. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00609-3>
- Sani, G., Vöhringer, P. A., Barroilhet, S., Koukopoulos, A., Ghaemi, S. N. (2018). The Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS): a new tool for detecting mixed depression. *J Affect Disord*, 232:9-18. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.001>
- Shahin, I., Shalbafan, M., Sani, G. (2022). Development and validation of the Shahin Mixed Depression Scale (SMDS). *J Affect Disord*, 296:289-96. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.021>
- Salvatore, P., Baldessarini, R. J., Centorrino, F., Egli, S., Albert, M., Gerhard, A., et al. (2002). Weygandt's "On the Mixed States of Manic-Depressive Insanity": a translation and commentary on its significance in the evolution of the concept of bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry*, 10(5):255-75. <https://doi.org/10.1080/10673220216283>
- Sampogna, G., Del Vecchio, V., Giallonardo, V., Luciano, M., Fiorillo, A. (2020). Diagnosis, clinical features, and therapeutic implications of agitated depression. *Psychiatr Clin North Am*, 43(1):47-57.
- Sani, G., Vöhringer, P. A., Napoletano, F., Holtzman, N. S., Dalley, S., Girardi, P., et al. (2014). Koukopoulos' diagnostic criteria for mixed depression: a validation study. *J Affect Disord*.;164:14-18.
- Tondo, L., Vázquez, G. H., Baldessarini, R. J. (2020). Depression and mania in bipolar disorder. *Curr Neuropharmacol*, 18(4):319-33. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666191126095530>
- Vázquez, G. H., Tondo, L., Undurraga, J., Baldessarini, R. J. (2018). Systematic review of mixed states in major depressive disorder and bipolar disorder. *J Affect Disord*. 225:756-60. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.032>
- Weygandt, W. (2025). *Los estados mixtos en la locura maniaco-depresiva*. Cetkovich-Bakmas M, et al., trads. Polemos, Original work published 1899.
- Xiao L, et al. (2025). The efficacy of pharmacological interventions in the treatment of major depressive episodes with mixed features: a systematic review. *Bipolar Disord*, 27(1):34-48.
- Yatham, L.N., et al. (2021). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on mixed states: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines. *Bipolar Disord*, 23(7):697-719. <https://doi.org/10.1111/bdi.13100>