

Gli stati misti bipolari: evoluzione del concetto e implicazioni per la cura e la ricerca

Bipolar mixed states: evolution of the concept and implications for the treatment and research

C. Vampini, F. Nifosì

2° Servizio di Psichiatria, Ospedale Civile Maggiore, Verona, Dipartimento per la Salute Mentale, Verona

Summary

Objectives

Bipolar mixed states remain a nosologic dilemma, diagnostic challenge and neglected area of therapeutic research. Mixed episodes are reported to occur in up to 40% of acute bipolar admissions and are associated with more severe manic and general psychopathology, more catatonic symptoms, more comorbidity, a higher risk of suicide and a poorer outcome than pure manic episodes. Kraepelin was the first to emphasize the clinical relevance of mixed states. In recent years, several authors have contributed to promote a greater awareness of this issue, considering the (DSM-IV-TR) definition of mixed states extremely narrow and inadequate. The nomenclature for the co-occurrence of manic and depressive symptoms has been revised in the new DSM-5 version to accommodate a mixed categorical-dimensional concept. The new classification will capture subthreshold non-overlapping symptoms of the opposite pole using a "with mixed features" specifier to be applied to manic episodes in bipolar disorder I, hypomanic, and major depressive episodes experienced in bipolar disorder I, bipolar disorder II, bipolar disorder not otherwise specified, and major depressive disorder. The revision will have a substantial impact in several fields: epidemiology, diagnosis, treatment, research, education, and regulations.

Methods

Findings are based upon review of the current literature. We searched the Medline and Pubmed databases using combinations of the keywords: "mixed states", "with mixed features",

Introduzione

Benché la mania e la depressione siano comunemente viste come polarità opposte, esse sono strettamente collegate tra loro e possono di frequente coesistere nelle manifestazioni psicopatologiche del disturbo bipolare (DB). Con il termine di stato misto bipolare si intende un'alterazione patologica del tono dell'umore nella quale sono presenti contemporaneamente sintomi maniacali e depressivi per periodi di tempo prolungati. La coesistenza di sintomi

"bipolar", "manic", "depressive", "hypomanic", "manic depression", "bipolar depression", "DSM-5" and all the medications we described.

Results

Overall, there were very few double-blind, placebo-controlled studies specifically designed to treat manic-depressive mixed states. Rather, patients with mixed states comprised a sub-group of the examined patient cohorts. Nevertheless, the data show that acute mixed states do not respond favourably to lithium. Instead, valproate and olanzapine are drugs of first choice. Carbamazepine may play a role in the prevention of mixed states. Antidepressants should be avoided, because they may worsen intraepisodic mood lability. Lamotrigine may be useful in treating mixed states with predominantly depressive symptoms. With the emergence of second-generation antipsychotics, which in some cases have both antimanic and antidepressant effects, monotherapy options in the treatment of mixed states may increase.

Conclusions

However, assessing their comparative effectiveness in the treatment of the newly defined mixed states will require specific and prospectively designed clinical trials. The medications that are effective in treating mixed episodes per the DSM-IV-TR definition may also be effective in treating mixed features per the DSM-5, but new studies are needed to demonstrate it.

Key words

Mixed States • Mixed Features • Bipolar Disorder • Mania • Depression • Pharmacological Treatment

di opposta polarità si manifesta nel tono affettivo, negli aspetti formali e di contenuto del pensiero, nelle alterazioni della psicomotricità, dando luogo a quadri clinici eterogenei e mutevoli. Dopo le descrizioni originarie del IX secolo e un lungo periodo di relativo disinteresse, gli Stati Misti (SM) sono ridiventati nell'ultimo decennio oggetto di studio e di ricerca sia per quanto riguarda una opportuna ridefinizione nosografica e clinica, sia per l'individuazione di trattamenti farmacologici adeguati. La mancanza di criteri diagnostici validi e specifici per lo SM

Correspondence

C. Vampini, 2° Servizio di Psichiatria, Ospedale Civile Maggiore, piazzale A. Stefani, 37121 Verona, Italy • E-mail: claudio.vampini@gmail.com

ha reso più difficile lo studio dei rapporti fra queste condizioni e le altre polarità degli episodi affettivi, soprattutto quando la mania si presenta con umore disforico o la depressione si caratterizza per l'agitazione psicomotoria. Poco chiara è pure la relazione con alcuni aspetti evolutivi dei disturbi dell'umore, quali la cronicità e la rapida ciclicità. Inoltre, la frequente contaminazione psicotica della condizione mista, già sottolineata dagli autori classici, pone problemi di diagnosi differenziale dalle manifestazioni psicotiche proprie di altri ambiti nosografici, come la schizofrenia ed i disturbi schizoaffettivi. La definizione del DSM-IV TR di "stato misto", inteso come la concomitanza di mania e depressione in senso categoriale, è stata rivista nel nuovo DSM-5, che presenta un concetto misto categoriale-dimensionale volto a superare i problemi derivanti dalla definizione eccessivamente ristretta del DSM-IV-TR. Il trattamento farmacologico degli SM rappresenta a tutt'oggi una sfida clinica per la scarsità di studi controllati che possano sostenere dei protocolli condivisi. I nuovi studi clinici dovranno valutare l'effetto dei trattamenti in pazienti reclutati per la presenza o l'assenza di "aspetti misti" secondo il DSM-5 e i composti che si sono dimostrati efficaci nel trattamento degli SM secondo il DSM-IV-TR dovranno dimostrare, in nuovi RCT, di esserlo anche rispetto alla nuova definizione. Lo scopo di questo lavoro è quello di presentare una revisione critica della letteratura, sia riguardo all'evoluzione dei criteri diagnostici, sia in merito agli aspetti clinici e di trattamento degli SM, con particolare attenzione al trattamento degli SM maniacali.

Diagnosi e quadri clinici

La prima descrizione formale degli SM si deve a Kraepelin, il quale osservò come uno o più dei principali aspetti psicopatologici della mania (umore, cognizione, motricità) potessero essere sostituiti da uno o più degli aspetti principali della depressione e viceversa¹⁻⁴. In base alle diverse combinazioni tra queste oscillazioni indipendenti, Kraepelin distinse schematicamente alcuni sottotipi di SM: 1) depressione agitata, caratterizzata da umore depresso e da agitazione psicomotoria; 2) stupor maniaco, nel quale l'euforia e la sensazione di aumentata capacità e potenza si accompagnano ad inibizione psicomotoria ed ideativa; 3) depressione con fuga delle idee, caratterizzata da deflessione timica e inibizione psicomotoria uniti però ad accelerazione ed affollamento di pensieri; 4) mania improduttiva, con euforia e affaccendamento associati a rallentamento del pensiero; 5) mania depressiva, con umore orientato in senso depressivo, ma anche notevole irritabilità, intolleranza e reattività; 6) mania acinetica, con elevazione dell'umore, distraibilità, fuga delle idee associate ad inibizione motoria⁵ (Tab. I). Kraepelin descrisse inoltre alcune caratteristiche specifi-

che degli SM, quali la tendenza alla cronicizzazione e la frequente presenza di aspetti psicotici. La classificazione proposta da Kraepelin, criticata in passato per una eccessiva schematizzazione, è stata rivalutata in anni recenti per la conferma della sua corrispondenza alla realtà clinica. Berner et al.⁶ hanno in seguito proposto criteri specifici (*Vienna Research Criteria*), che delineano un "sottotipo misto" del DB, in cui una persistente instabilità emotiva viene considerata il radicale fondamentale ed è associata a disturbi della percezione, sensazione di interferenze esterne e depersonalizzazione. Vi è sempre maggiore concordanza in letteratura sul fatto che gli SM bipolari non sono semplicemente un verificarsi simultaneo o rapidamente sequenziale di sintomi affettivi di polarità opposta. Essi corrispondono a quadri clinici complessi, fluttuanti e instabili, con elevata frequenza di aspetti quali perplessità emotiva, ansia, agitazione, irritabilità, e, meno costanti, confusione, comportamenti disorganizzati, impulsività e sintomi psicotici⁴. Queste caratteristiche vengono considerate tipiche e specifiche degli SM e ricondurrebbero all'ipotesi di una loro autonomia quale "terza polarità" dei disturbi dell'umore^{5 7 8}. Nei moderni sistemi di classificazione ufficiali gli SM non hanno ricevuto una caratterizzazione nosografica specifica. Prima della recente edizione del DSM-5⁹, i criteri diagnostici

TABELLA I.

Gli stati misti secondo il modello di Kraepelin. Mixed states according to the model of Kraepelin.

Mania depressiva/irritabile	Umore	-
	Motricità	+
	Ideazione	+
Depressione agitata	Umore	-
	Motricità	+
	Ideazione	-
Mania improduttiva	Umore	+
	Motricità	+
	Ideazione	-
Stupor maniaco	Umore	+
	Motricità	-
	Ideazione	-
Depressione con fuga delle idee	Umore	-
	Motricità	-
	Ideazione	+
Mania con inibizione motoria	Umore	+
	Motricità	-
	Ideazione	+

per la mania mista del DSM-IV TR¹⁰ e del DSM-IV-TR¹¹ richiedevano che i pazienti soddisfacessero contemporaneamente i criteri di un episodio depressivo e maniaco completi. La classificazione ICD-10¹² fornisce una descrizione leggermente meno rigida, che comprende anche la possibilità di depressione più ipomania ma al pari della classificazione DSM-IV TR richiede che la diagnosi di disturbo bipolare misto sia effettuata solo se le due serie di sintomi sono entrambe rilevanti per la maggior parte dell'episodio in corso. Nessuna delle serie di criteri dei sistemi diagnostici descritti prende in considerazione casi in cui gli elementi espansivi e depressivi siano combinati senza soddisfare appieno i criteri relativi all'uno o all'altro tipo di episodio, né pone l'attenzione sull'estrema variabilità del quadro clinico e sulle rapide variazioni umorali proprie degli SM. Inoltre, la classificazione ICD-10 prevede che per una diagnosi di stato misto esista almeno un episodio affettivo pregresso e pertanto non riconosce che la sintomatologia mista rappresenti spesso la prima espressione del disturbo dell'umore. Il DSM-IV TR indica, come criterio di esclusione, il fatto che la sintomatologia mista non sia "dovuta agli effetti fisiologici diretti di una sostanza o a una condizione medica generale". Valutare se un episodio misto sia una conseguenza diretta di un danno cerebrale, dell'abuso di sostanze e/o di tossicità può rivelarsi piuttosto difficile nella pratica clinica. Per di più, tali condizioni sono spesso riportate nell'anamnesi personale dei pazienti con SM^{13 14}.

I risultati degli studi effettuati negli ultimi 10 anni sulla valutazione dimensionale della mania hanno confermato e integrato la riconcettualizzazione nosografica degli stati misti maniacali (SSM), ribadendo l'esistenza di una dimensione depressiva nella mania pura¹⁵⁻¹⁸. Numerosi autori, sulla base di una valutazione di ampie coorti di pazienti, hanno proposto una nuova nosografia degli SM basata su differenti criteri che vanno da una definizione categoriale intermedia a più ampi approcci dimensionali^{15 19-21}. Secondo tale revisione, che si rifà in parte a concetti kraepeliniani, la soglia del DSM-IV TR per la depressione sindromica nel corso della mania è considerata troppo restrittiva e basterebbero invece pochi sintomi depressivi per convalidare la diagnosi clinica di mania mista. I criteri di Cincinnati richiedono la presenza di ≥ 3 sintomi depressivi associati per porre diagnosi di mania mista^{19 22 23}, mentre i criteri di Pisa-San Diego sono basati sulla presenza di 2 su 5 caratteristiche cliniche e temperamentali¹⁵.

Classificazioni ancora più ampie richiedono un solo sintomo depressivo o un temperamento in opposizione allo stato maniaco (*Duke/ROC criteria*)²⁴. È stato proposto che i criteri per la diagnosi di episodio misto dell'umore in ambito clinico dovrebbero essere basati sulla presenza di > 3 sintomi non in sovrapposizione della polarità opposta, mentre in ambito di ricerca dovrebbero esse-

re considerati dei cut-off specifici nel punteggio delle scale di valutazione (ad esempio un punteggio ≥ 10 alla *Hamilton Depression Rating Scale* per un episodio misto ipomaniaco o un punteggio ≥ 8 alla *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* per un episodio misto depressivo)¹⁸. Sulla base di queste considerazioni, gli SMM sono stati variamente denominati "mania disforica", "mania mista", "mania mista disforica", "mania depressiva" e "disturbo bipolare misto"^{15 23 25-27}.

Contrariamente agli SMM, l'esistenza di stati misti depressivi (SMD), che includano un episodio depressivo maggiore completo con presenza di sintomi maniacali, non è stata sinora considerata negli attuali sistemi di classificazione ufficiali e, fino a non molto tempo fa, è stata ampiamente trascurata in letteratura. Le forme depressive degli SM originariamente delineate da Kraepelin appaiono caratterizzate dall'aggiunta ai sintomi depressivi di elementi di eccitazione psicomotoria²³. Secondo le osservazioni cliniche descrittive, il profilo sintomatologico degli SMD consiste in una depressione agitata, spesso psicotica, con umore irritabile, eloquio accelerato e fuga delle idee^{28 29}. Successivamente Benazzi³⁰ e Benazzi e Akiskal²¹, applicando i criteri DSM-IV TR in pazienti ambulatoriali con depressione bipolare II e unipolare, hanno definito gli SMD come la presenza di tre o più sintomi ipomaniacali concomitanti durante la depressione maggiore. Un importante contributo è stato fornito da Perugi et al.¹³, che, in uno studio condotto su 195 pazienti bipolari I, hanno validato gli SMD caratterizzandoli clinicamente rispetto alla depressione maggiore bipolare "pura". Rispetto a quest'ultima gli SMD presenterebbero episodi meno numerosi e più lunghi, un episodio indice più spesso misto, con una minor remissione interepidica. L'identificazione di condizioni cliniche definibili come SMD ha implicazioni fondamentali per la pratica clinica. Perugi et al.⁴⁴ osservano come tali condizioni vengano spesso confuse con numerosi altri disturbi psichiatrici, quali la depressione psicotica, la schizofrenia e il disturbo di personalità borderline e trattati in modo inadeguato, con elevata probabilità di non risposta e/o di destabilizzazione del DB.

Gli stati misti nel DSM-5

La definizione di "stato misto" secondo il DSM-IV TR è stata rivista nel nuovo DSM-5, che presenta un concetto misto categoriale-dimensionale, con l'obiettivo di superare i problemi di un'eccessiva restrittività e di una scarsa corrispondenza alla pratica clinica. Nella nuova definizione è stata ridefinita la nomenclatura degli episodi di alterazione dell'umore: è stata mantenuta la presenza degli episodi depressivi, maniacali e ipomaniacali, mentre è stata abolita la categoria di "episodio misto dell'umore", così come previsto e definito nel DSM-IV-TR. È stato inve-

ce introdotto il termine “*episode with mixed features specifier*”, che si applica qualora almeno tre sintomi sottosoglia della polarità opposta siano presenti durante un episodio dell’umore e che può essere di conseguenza attribuibile all’episodio maniacale nel DB I, all’episodio ipomaniacale nel DB I, all’episodio depressivo maggiore nel DB I, II, NAS e nel disturbo depressivo maggiore (DDM). Si configurano dunque le seguenti categorie diagnostiche:

- episodio depressivo maggiore con caratteristiche miste (Tab. II);
- episodio maniacale con caratteristiche miste (Tab. III);
- episodio ipomaniacale con caratteristiche miste (Tab. IV).

La possibilità di includere alcuni sintomi della polarità opposta in gruppi diagnostici differenti è strettamente collegata al concetto kraepeliniano, descritto in precedenza, secondo il quale, al posto di “categorie dell’umore” (la dicotomia unipolare-bipolare), vi è uno “spettro dell’umore” che vede ai due estremi la depressione unipolare e la mania pura, riconoscendo per la prima volta il legame tra DB e DDM³¹. Secondo Vieta e Valenti³² una tale revisione, per la sua maggiore aderenza alla realtà clinica del DB, avrà un profondo impatto su diversi ambiti, dall’epidemiologia, alla diagnosi, al trattamento, alle prospettive sulla ricerca, sino alla normativa delle agenzie regolatorie internazionali. Non mancano critiche rispetto a questo nuovo approccio classificatorio, Murru et al.³³ sottolineano come esso non sia di aiuto nel chiarire i confini tra il DB e le diagnosi correlate (ad es. il disturbo schizoaffettivo). Diversi au-

tori osservano come rimanga irrisolto il problema della dicotomia bipolare-unipolare, dal momento che un episodio depressivo maggiore associato a una bipolarità sottosoglia “con aspetti misti”, secondo i criteri del DSM-5, viene tuttora considerato un DDM e non incluso nello spettro bipolare³⁴⁻³⁵. Da un’analisi preliminare della definizione di stati misti del DSM-5, secondo Koukopoulos e Sani³⁶, i nuovi criteri per gli stati depressivi misti sarebbero esplicitamente errati e condurrebbero a un mancato riconoscimento della condizione clinica o ad un suo fraintendimento.

Epidemiologia

Una diretta conseguenza delle diverse definizioni di SM è che i tassi di prevalenza riportati variano significativamente da studio a studio. La prevalenza media della mania mista è pari al 31%²³, ma utilizzando i criteri più ristretti dello ICD-10 o del DSM-IV TR i tassi riportati vanno dal 9 al 13%³⁷⁻³⁹. Le stime di prevalenza degli SMD appaiono alquanto scarse in letteratura, come conseguenza della non inclusione di queste forme nelle diagnosi categoriali degli attuali sistemi diagnostici. Un dato importante appare quello riportato nello studio di Azorin et al.⁴⁰, secondo il quale il 23,8% di una coorte di 493 pazienti affetti da DDM soddisferebbero i criteri allargati per stato misto depressivo. La ricollocazione nell’ambito dello spettro bipolare di pazienti tradizionalmente considerati affetti da depressione unipolare, rappresenta un’ipotesi di lavoro di grande attualità e riveste una note-

TABELLA II.

Episodio depressivo maggiore con caratteristiche miste. Major depressive episode with mixed features.

New DSM-5 mood episode classification	DSM-5 Criteria for an episode “with mixed features” specifier	Applicability of “mixed features” specifier
Major depressive	Full criteria for a major depressive episode and at least 3 of following symptoms present:	MDE in BD 1, BD 2, BDNOS and MDD
	• Elevated, expansive mood	
	• Inflated self-esteem or grandiosity	
	• More talkative than usual or pressure to keep talking	
	• Flight of ideas or subjective experience that thoughts are racing	
	• Increase in energy goal directed activity (either socially, at work or school, or sexually)	
	• Increase or excessive involvement in activities that have a high potential for painful consequences (e.g., engaging in unrestrained buying sprees, sexual indiscretions, or foolish business investments)	
	• Decreased need for sleep (feeling rested despite sleeping less than usual (to be contrasted from insomnia))	

MDE: major depressive episode; BD 1: bipolar 1 disorder; BD 2: bipolar 2 disorder; MDD: major depressive disorder.

TABELLA III.*Episodio maniaco con caratteristiche miste. Manic episode with mixed features.*

New DSM-5 mood episode classification	DSM-5 Criteria for an episode “with mixed features” specifier	Applicability of “mixed features” specifier
Manic	Full criteria for a manic episode and at least 3 of following symptoms present:	Manic episodes in BD 1
	<ul style="list-style-type: none"> • Prominent dysphoria or depressed mood as indicated by either subjective report (e.g., feels sad or empty) or observation made by others (e.g., appears tearful) 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities (as indicated by either subjective account or observation made by others) 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Psychomotor retardation nearly every day (observable by others, not merely subjective feelings of being slowed down) 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue or loss of energy 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt (not merely self-reproach or guilt about being sick) 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing 	

BD 1: bipolar 1 disorder.

TABELLA IV.*Episodio ipomaniaco con caratteristiche miste. Hypomanic episode with mixed features.*

New DSM-5 mood episode classification	DSM-5 Criteria for an episode “with mixed features” specifier	Applicability of “mixed features” specifier
Hypomanic	Full criteria for hypomanic episode and at least 3 of following symptoms present:	Hypomanic episodes in BD 1 and BD 2
	<ul style="list-style-type: none"> • Prominent dysphoria or depressed mood as indicated by either subjective report (e.g., feels sad or empty) or observation made by others (e.g., appears tearful) 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities (as indicated by either subjective account or observation made by others) 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Psychomotor retardation nearly every day (observable by others, not merely subjective feelings of being slowed down) 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue or loss of energy 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt (not merely self-reproach or guilt about being sick) 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing 	

BD 1: bipolar 1 disorder; BD 2: bipolar 2 disorder.

vole rilevanza pratica per quanto riguarda la scelta terapeutica più corretta. Indipendentemente dalle definizioni diagnostiche, lo stato misto maniaco è decisamente più rappresentato nel sesso femminile, con prevalenza del 63-69%^{37 41}, mentre, per quanto riguarda gli SMD, la

maggior parte degli studi concorda che non vi è differenza di genere^{13 16 40}. Le differenze di genere negli SMM risultano più significative quando viene applicata la definizione categoriale secondo i criteri DSM o ICD, con un rapporto femmine-maschi pari a 1,9:1, mentre impiegan-

do criteri che comportano un minor numero di sintomi depressivi il rapporto si riduce (da 0.6:1 a 1.8:1)⁴².

Decorso e prognosi

Gli SM presentano caratteristiche di decorso del disturbo e di risposta al trattamento sostanzialmente diverse rispetto agli episodi depressivi e maniacali. Il decorso e la prognosi della mania mista sono peggiori delle forme maniacali pure nel medio-lungo termine, con un tasso di cronicizzazione pari a 15% in cinque anni^{18 22 23}. In confronto agli episodi di mania pura, gli SMM tendono a presentare un maggior numero di episodi di malattia, episodi di durata maggiore ed una più grave compromissione funzionale⁴³. Inoltre, i pazienti con SMM presentano tassi più elevati di riospedalizzazione, maggiore comorbidità con abuso di sostanze e maggior rischio di tentativi di suicidio⁴⁴⁻⁴⁶. Il decorso e la prognosi degli SMD sono stati a tutt'oggi scarsamente studiati⁴⁷. Gli SMD sarebbero caratterizzati, rispetto alla depressione bipolare, da un tasso più elevato di ricadute depressive o ipomaniacali, di *rapid cycling*, di sintomi psicotici, di caratteristiche atipiche e di tentativi di suicidio. Vengono riportate una maggiore comorbidità ed un più frequente temperamento ipertimico o ciclotimico, oltre alla maggiore presenza di precedenti episodi misti. L'età di insorgenza risulta in genere più precoce. La familiarità per DB, per alcoolismo e per suicidalità è risultata altresì più frequente nei soggetti con SDM^{13 16 17 40}. È riportato in letteratura che la polarità dell'episodio indice appare predittiva della polarità delle recidive in campioni eterogenei di soggetti bipolari⁴⁸. Gli episodi misti appaiono, in studi retrospettivi e prospettici, predittivi di recidive di tipo depressivo o misto, a conferma degli aspetti depressivi che li sottendono e a sostegno di una loro autonomia clinica^{44 49 50}.

Trattamento farmacologico

Nel trattamento degli SM vanno considerati tre aspetti chiave:

- a. porre una corretta diagnosi;
 - b. iniziare precocemente la terapia;
 - c. considerare non solo la fase acuta ma anche il trattamento di mantenimento e gli esiti a lungo termine.
- I pazienti con SM, a causa della gravità e della complessità della sintomatologia, rappresentano spesso delle acuzie cliniche. Le terapie farmacologiche devono essere, pertanto, rapidamente efficaci e in grado di controllare la concomitanza di sintomi di eccitamento e di depressione, la labilità emotiva, le rapide fluttuazioni umorali, gli eventuali sintomi psicotici, l'ansia/angoscia, l'irrequietezza e l'impulsività a elevato potenziale autolesivo. Dal momento che nessun farmaco è generalmente in grado di soddisfare tutti questi requisiti, nel trattamen-

to degli SM la polifarmacoterapia rappresenta la regola, piuttosto che l'eccezione. Alcuni farmaci comunemente impiegati nella cura delle forme maniacali o depressive "pure" possono peggiorare i sintomi ed il decorso degli SM, per l'elevato rischio di viraggio contropolare, rispettivamente depressivo o (ipo)maniacale^{51 52}. L'individuazione di criteri "evidence-based" per il trattamento degli SM è resa difficoltosa dalla carenza di dati di buona qualità. La letteratura disponibile risulta infatti gravata da alcuni importanti limiti, comuni ad altre condizioni psichiatriche gravi e/o acute. A tal proposito vanno citati: a) l'inclusione negli studi di pazienti non gravi, che non sono in genere rappresentativi della popolazione cui verrà prescritto, nella pratica clinica, il trattamento oggetto di studio. Il problema riguarda particolarmente, per gli SM, gli studi in monoterapia; b) gli studi in doppio cieco placebo-controllati con stabilizzatori dell'umore (litio e anticonvulsivanti) o antipsicotici di II generazione non sono disegnati in modo specifico per il trattamento degli SM, bensì di episodi maniacali puri; c) nella maggior parte di questi studi i pazienti con SM rappresentano una quota modesta dell'intero campione e, quindi, i risultati delle sub-analisi che li riguardano devono essere interpretati con cautela; d) data l'inadeguatezza dei criteri diagnostici formali proposti da DSM e ICD, molti studi hanno impiegato nella definizione di SM diverse *rating scales* o criteri diagnostici alternativi, rendendo difficile il confronto tra i risultati dei trattamenti; e) le misure di esito impiegate nella maggior parte degli studi sono state la riduzione del punteggio della YMRS e della HAM-D (o della MADRS), confermando il modello di SM come somma di sintomatologia maniacale e depressiva e non intercettandone, quindi, la complessità clinica e l'estrema variabilità fenomenologica; f) rispetto alla profilassi delle ricadute, gli studi a lungo termine hanno una numerosità inferiore a quelli in acuto e la quantità di dati disponibili sugli SM è, a tutt'oggi, alquanto scarsa^{53 54}. Una considerazione correlata all'interpretabilità di questi risultati è che in questo articolo si è focalizzata l'attenzione sull'efficacia in acuto dei singoli composti sugli SM, senza affrontare l'argomento del trattamento di mantenimento. I dati a tutt'oggi disponibili sul trattamento farmacologico degli SM riguardano esclusivamente gli SMM, mentre gli SMD, non identificati dai tradizionali sistemi diagnostici, non sono stati sinora oggetto di studi controllati. Alcune considerazioni sull'impiego degli antidepressivi negli SMD possono essere, peraltro, estrapolate da studi sulla depressione bipolare "classica", nei quali è stato osservato come i trattamenti con antidepressivi possano, sul medio-lungo termine, peggiorare il decorso di malattia inducendo un'accelerazione dei cicli e/o la comparsa di SM cronici, specie in presenza di sintomi maniacali alla valutazione basale¹⁷. L'effetto destabilizzante degli antidepressivi, solo attenuato dalla co-terapia

con stabilizzatori dell'umore, sarebbe confermato con tutti i tipi di composti, maggiore con i triciclici rispetto agli SSRI e costituirebbe, insieme ad un'efficacia terapeutica inferiore rispetto alla depressione unipolare, il motivo per un impiego cauto e conservativo degli antidepressivi nei pazienti bipolari^{51 55 56}. Qualora, nel trattamento di una depressione bipolare, si decida di associare allo stabilizzatore dell'umore un antidepressivo, è opportuno monitorare la comparsa di sintomi di attivazione psicomotoria, considerando in tal caso la sospensione dell'antidepressivo in favore di un secondo stabilizzatore dell'umore (ad. es. litio più anticonvulsivanti) o di un antipsicotico atipico (ad. es. litio o anticonvulsivanti più asenapina, olanzapina o quetiapina). Nel trattamento degli SMD l'impiego degli antidepressivi è decisamente sconsigliato per l'elevato rischio di peggiorare l'instabilità umorale intraepisodica, oltre alla totale assenza di dati a sostegno di una loro efficacia, mentre è indicato l'impiego di stabilizzatori dell'umore e antipsicotici di II generazione, preferibilmente in combinazione, anche se i criteri di scelta e di associazione rimangono a tutt'oggi empirici^{42 53}. In generale, gli antipsicotici di II generazione risultano indicati in presenza di irritabilità e impulsività, nonché di sintomi psicotici. Quando gli SMD non rispondano adeguatamente alle terapie farmacologiche e persistano quadri di grave agitazione psicomotoria o inibizione, aspetti psicotici, catatonia, alto rischio di suicidio, ecc., dovrebbe essere presa in considerazione la terapia elettroconvulsivante⁵⁷.

A tutt'oggi è naturalmente troppo presto e di conseguenza difficile poter prevedere quali ricadute si verificheranno, dal punto di vista dei trattamenti farmacologici, con l'introduzione del DSM-5. Si può ipotizzare che un possibile contributo del DSM-5, che per la prima volta ha introdotto in un sistema classificatorio ufficiale il concetto di bipolarità sottosoglia, sarà quello di fornire una nuova cornice concettuale alla ricerca e all'applicazione clinica di strategie terapeutiche per gli SM. Appare lecito ipotizzare che la nuova concettualizzazione potrà affinare le capacità in termini di specificità e sensibilità nel riconoscimento degli stati misti, verosimilmente a scapito delle diagnosi delle opposte polarità maniacali e depressive "pure". In un futuro molto prossimo ci potremo attendere una maggiore quantità e qualità di studi specificamente dedicati agli SMM, e soprattutto agli SMD, a proposito dei quali la letteratura è storicamente molto carente. Una modifica, decisamente sostanziale, della concettualizzazione diagnostica non potrà non avere ricadute sul trattamento, farmacologico e non, degli stati misti. Al momento una possibilità concreta molto promettente è quella di utilizzare la grande quantità di dati già esistenti, derivati dagli RCT o dagli studi naturalistici condotti su soggetti bipolari, per effettuare sub-analisi *post-hoc* impiegando la definizione del DSM-5. L'obiettivo di queste

analisi è quello di valutare l'utilità clinica di trattamenti farmacologici, già sperimentati su campioni selezionati con criteri diagnostici tradizionali, su sottopopolazioni di pazienti ridefinite "a posteriori" mediante il nuovo criterio del "mixed specifier"⁵⁴.

Farmaci studiati negli stati misti maniacali

Litio

Il litio è stato valutato per lo più in piccoli sottogruppi di pazienti con SMM, come parte di studi a gruppi paralleli finalizzati alla registrazione di altri composti. La re-analisi del database originale registrativo del valproato ha evidenziato che la presenza di sintomi depressivi all'interno di stati misti/maniacali riduce l'efficacia del litio, ma non quella del valproato²⁰. Nell'unico studio di confronto randomizzato controllato il litio è risultato inferiore al valproato in presenza di sintomi depressivi, benché gli stessi siano stati valutati con strumenti non specifici⁵⁸. Al contrario, Goldberg et al.²⁶, in uno studio retrospettivo di confronto tra pazienti maniacali puri e misti, non ha riscontrato differenze tra litio, carbamazepina e valproato rispetto al tasso di remissione. Inoltre, il litio è risultato equivalente ad aripiprazolo nel trattamento degli SMM⁵⁰. Il ruolo del litio nel trattamento degli SMM appare attualmente controverso. La sua efficacia nei confronti dell'impulsività, della suicidalità ne suggerisce l'impiego nei confronti di alcune manifestazioni cliniche degli SMM, anche se mancano dati controllati in proposito^{59 60}.

Anticonvulsivanti

Valproato. Gli studi di confronto a gruppi paralleli tra valproato e litio sono stati citati in precedenza. Il valproato è risultato superiore al placebo in uno studio randomizzato controllato a tre settimane condotto in 364 pazienti ospedalizzati, maniacali o misti⁶¹. Il grado di miglioramento sintomatologico è risultato sovrapponibile nei due sottogruppi. Due studi in aperto hanno confermato l'efficacia del valproato nella mania mista, il primo condotto in soggetti anziani, il secondo in pazienti *rapid cyclers*.^{62 63} Inoltre, a conferma di una certa efficacia del composto nei confronti dei sintomi depressivi, una metanalisi dei quattro principali studi sul trattamento della depressione bipolare ha evidenziato una superiorità del valproato nei confronti del placebo⁶⁴. Nel complesso, i dati disponibili suggeriscono che il valproato è efficace nel trattamento a breve termine degli SMM.

Carbamazepina. In due studi randomizzati placebo-controllati a 3 settimane, dal disegno sovrapponibile, la carbamazepina è risultata superiore al placebo nella mania acuta, sia pura che mista^{65 66}. In un'analisi *post-*

hoc di questi due studi Weisler et al.⁶⁷ hanno analizzato separatamente i dati relativi ai due sottogruppi. La carbamazepina è risultata più efficace del placebo nel ridurre il punteggio alla YMRS nei due sottogruppi ed il punteggio alla HAM-D nei pazienti con mania mista. Per i problemi connessi all'elevato potenziale di interazioni farmacocinetiche la carbamazepina è considerata attualmente un'opzione di seconda scelta, in soggetti intolleranti o *non responder* a precedenti trattamenti⁴².

Oxcarbazepina. Il vantaggio potenziale di oxcarbazepina, un ketoderivato di carbamazepina, rispetto al composto madre, è l'assenza di interazioni farmacocinetiche. Allo stato attuale, non sono disponibili studi controllati di oxcarbazepina negli SM.

Lamotrigina. La lamotrigina ha dimostrato, in una metanalisi di 5 studi, un'efficacia di poco superiore al placebo in pazienti con depressione bipolare acuta⁶⁸. Inoltre ha dimostrato efficacia nella profilassi del DB, maggiormente nei confronti degli episodi depressivi che di quelli maniacali, ma non vi è alcun dato da studi controllati a sostegno della sua efficacia negli SM⁶⁹.

Antipsicotici di II generazione

Una recente meta-analisi dei risultati ottenuti da nove RCT (*Randomized Controlled Trial*) dimostra una efficacia superiore degli antipsicotici di II generazione rispetto al placebo nel trattamento degli SMM, sia in monoterapia, sia in combinazione con stabilizzatori dell'umore⁷⁰. I campioni studiati erano tutti eterogenei, composti da pazienti affetti da mania pura o mista e l'*effect size* è risultato sovrapponibile per i due gruppi (pari rispettivamente a 0,56 e 0,44), collocabile nel range "medio" di efficacia. I sintomi maniacali degli episodi misti rispondono agli antipsicotici di II generazione, in particolare asenapina, aripiprazolo, paliperidone ER, risperidone e ziprasidone. Nessun dato è a tutt'oggi disponibile per quetiapina, amisulpride e clozapina. Asenapina e olanzapina sembrano efficaci anche nel trattamento dei sintomi depressivi nel corso di SMM, ma ulteriori studi sono necessari per confermare tali osservazioni preliminari.

I dati relativi ai singoli antipsicotici di II generazione, per quanto riguarda gli RCT condotti su pazienti con SMM, sono qui di seguito riassunti.

Aripiprazolo. L'efficacia di aripiprazolo negli SMM è stata valutata in un'analisi cumulativa *post-hoc* di due studi randomizzati controllati vs. placebo, a tre settimane, condotto in pazienti con mania acuta³¹. All'*endpoint* il composto ha evidenziato un'efficacia comparabile nei due gruppi al punteggio della YMRS. Suddividendo il campione in tre sottogruppi a seconda dal punteggio

basale alla MADRS, aripiprazolo è risultato ugualmente efficace nella riduzione del punteggio MADRS. Lo studio non riporta alcun dato di efficacia rispetto ai sintomi depressivi.

Asenapina. L'efficacia di asenapina in soggetti bipolari I con episodio maniacale o misto è stata documentata in due RCT vs. placebo a tre settimane, identici nel disegno, nei quali olanzapina è stata inclusa come controllo attivo, e in una loro estensione a 9 settimane⁷¹⁻⁷³. Asenapina (5 o 10 mg due volte al giorno) è risultata più efficace del placebo nel ridurre la sintomatologia maniacale nell'intero campione ed ha soddisfatto i criteri di non inferiorità vs. olanzapina. Gli Autori hanno condotto un'analisi separata *post-hoc* della variazione del punteggio alla YMRS nei sottogruppi pazienti con mania pura vs. mista. Nel primo sottogruppo la riduzione del punteggio all'*endpoint* è risultata statisticamente significativa, mentre nel secondo gruppo la variazione di punteggio alla YMRS ha sfiorato la significatività statistica senza raggiungerla. In un'ulteriore analisi *post-hoc* dei due studi a 3 settimane sopra citati, Szegedi et al.⁷⁴ hanno valutato l'efficacia di asenapina sui sintomi depressivi in pazienti maniacali/misti. La popolazione in studio è stata suddivisa in modo indipendente in tre sottogruppi a seconda che fossero presenti al baseline: a) un punteggio alla MADRS ≥ 20 (n = 132); b) un punteggio di gravità alla *Clinical Global Impression for Bipolar Disorder-Depression* (CGI-BP-D) ≥ 4 (n = 170), c) una diagnosi di episodio misto secondo il DSM-IV-TR (n = 302). In ciascuno dei sottogruppi così definiti asenapina ha evidenziato, al giorno 7, una riduzione significativa nel punteggio totale alla MADRS rispetto al basale. Al giorno 21 la variazione dal basale nel gruppo trattato con asenapina è risultata superiore al placebo nelle sottopopolazioni a) e b) (Fig. 1).

L'efficacia complessiva di asenapina, nel trattamento degli episodi misti, è stata ribadita in una recente analisi *post-hoc* dei due medesimi studi a tre settimane e della loro estensione a 9 settimane⁴⁰. Alla terza settimana, la riduzione del punteggio alla YMRS ed alla MADRS è risultata significativamente maggiore rispetto al placebo nei pazienti trattati con asenapina, ma non con olanzapina, mentre nell'estensione a 9 settimane asenapina e olanzapina hanno dato risultati sovrapponibili nella riduzione del punteggio di entrambe le scale (Figg. 2, 3). Nel trattamento dei pazienti con SM la non induzione di viraggi di fase rappresenta un valore aggiunto, rispetto all'obiettivo primario di una stabilizzazione del DB. Una conferma delle favorevoli caratteristiche di asenapina, in tal senso, viene dalla già citata estensione a 9 settimane nei due studi nella mania acuta⁷². In questo studio, i soggetti che hanno presentato una variazione del punteggio

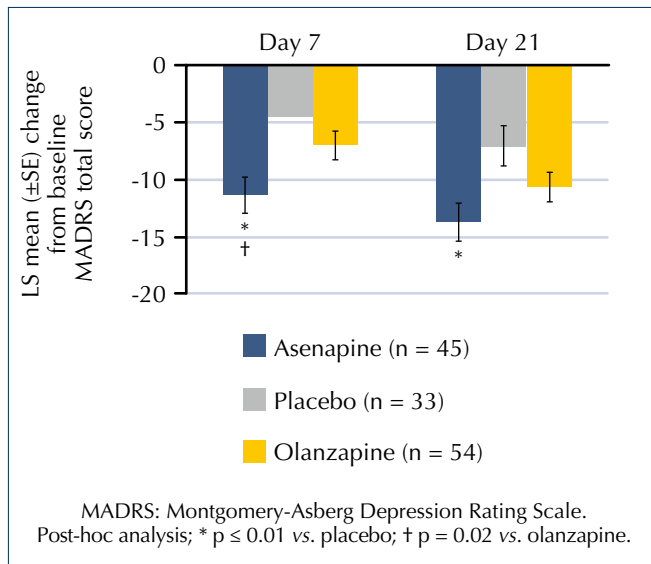


FIGURA 1. Modificazione del punteggio MADRS al giorno 21 (da Szegedi et al., 2011, mod.)⁷⁴. *Modification of the MADRS score at day 21 (from Szegedi et al., 2011, mod.)⁷⁴.*

alla MADRS, da ≤ 8 al basale a ≥ 16 all'endpoint, sono risultati il 2,3% con asenapina e il 5,0% con olanzapina. Nel complesso, i dati disponibili confermano l'efficacia di asenapina nel trattamento della sintomatologia maniacale e depressiva di pazienti bipolari con episodio misto e un basso potenziale del farmaco di indurre viraggi depressivi. Nell'ambito di una valutazione di outcome allargata, un'analisi *post-hoc* di due degli studi fondamentali sulla mania acuta ha evidenziato che pazienti con DB tipo I, con episodi misti dell'umore, presentavano una riduzione considerevole della qualità della vita legata allo stato di salute (*HRQoL: Health Related Quality of Life*), misurata utilizzando la SF-36v2 (36-item Short-Form Health Survey), rispetto ai pazienti con episodi di mania pura. Al termine delle 3 settimane di studio, nei pazienti con episodi misti l'asenapina ha dimostrato di indurre un significativo miglioramento della qualità di vita confrontata con olanzapina e placebo⁷⁵. Un contributo sostanziale alla miglior comprensione dell'efficacia di asenapina nel trattamento degli SMM è stato recentemente fornito da McIntyre et al.⁵⁴, che hanno condotto un'analisi *post-hoc* di due degli studi fondamentali di confronto con olanzapina e placebo condotti sulla mania acuta. L'originalità dello studio, il primo nel suo genere, consiste nel fatto che al campione totale di 960 pazienti è stato applicato il "mixed features specifier" secondo il DSM-5, selezionando in tal modo una sottopopolazione di pazienti diversa da quella definita nel protocollo dello studio, che prevedeva la tipizzazione dell'episodio misto secondo i criteri del DSM-IV-TR. L'obiettivo primario

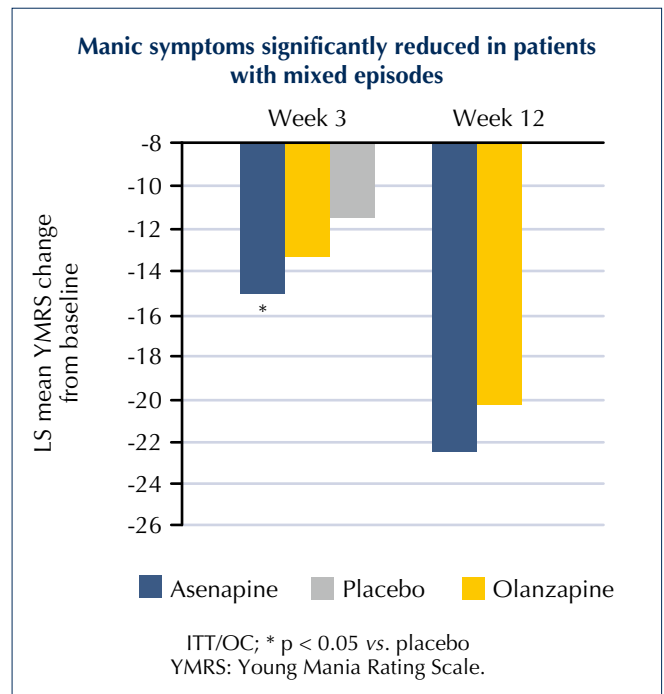


FIGURA 2. Efficacia sui sintomi maniacali (da Azorin et al., 2012, mod.)⁴⁰. *Effectiveness on manic symptoms (from Azorin et al., 2012, mod.)⁴⁰.*

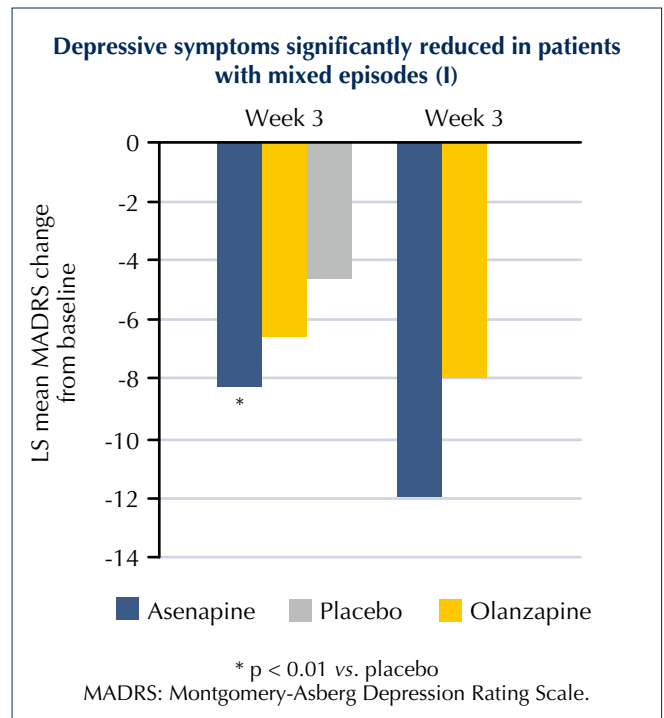


FIGURA 3. Efficacia sui sintomi depressivi (da Azorin et al., 2012, mod.)⁴⁰. *Effectiveness on depressive symptoms (from Azorin et al., 2012, mod.)⁴⁰.*

dell'analisi *post-hoc* è stato quello di valutare l'outcome dei trattamenti sui sintomi maniacali e depressivi in pazienti bipolari I, che presentavano un episodio maniacale con aspetti depressivi, così come definito nel DSM-5. A tal scopo è stata studiata una griglia di selezione che corrispondesse in modo approssimativo ai "mixed features specifier", utilizzando alcuni item della MADRS e uno della PANSS, stabilendo alcuni *cut-off*, nei punteggi e nel numero di sintomi, per definire la gravità della depressione. Per quanto riguarda il tasso di remissione alla MADRS, lo studio evidenzia che, al crescere del numero dei sintomi depressivi al basale, asenapina mantiene la stessa efficacia mentre olanzapina e placebo la riducono entrambi (Fig. 4).

Per quanto riguarda la variazione media del punteggio alla YMRS, lo studio evidenzia che la differenza tra asenapina e placebo si incrementa con l'incremento dei sintomi depressivi. Nei pazienti più gravi (MADRS item ≥ 3 ; PANSS item ≥ 4), l'efficacia di asenapina è statisticamente superiore a olanzapina al secondo e quarto giorno di trattamento e numericamente in tutte le altre rilevazioni (Fig. 5). I risultati dello studio, che richiedono una conferma con

RCT appositamente disegnati, evidenziano come composti di comprovata ed equivalente efficacia nella mania, quali asenapina e olanzapina, non abbiano un'efficacia sovrapponibile nel ridurre sia i sintomi maniacali, sia quelli depressivi, in soggetti maniacali che soddisfano i criteri del DSM-5 per il "mixed specifier".

Olanzapina. L'efficacia di olanzapina nella mania acuta è stata ben documentata in studi randomizzati controllati ⁷⁶. Due studi di Tohen et al. ^{77 78} sono stati rianalizzati da Baker et al. ⁷⁹ per valutare in modo specifico l'impiego di olanzapina nella "mania disforica", definita come la presenza al basale di un punteggio alla MADRS ≥ 20 . In un campione di 68 pazienti si è evidenziata con olanzapina una significativa riduzione del punteggio sia alla YMRS sia alla HAM-D, con un'ampiezza dell'effetto sui sintomi maniacali indipendente dalla presenza di sintomi depressivi. Successivamente, Baker et al. ⁸⁰ hanno condotto uno studio randomizzato controllato a 6 settimane vs. placebo in pazienti con mania pura/disforica trattati con una combinazione di litio o valproato e olanzapina. Nel gruppo con mania disforica

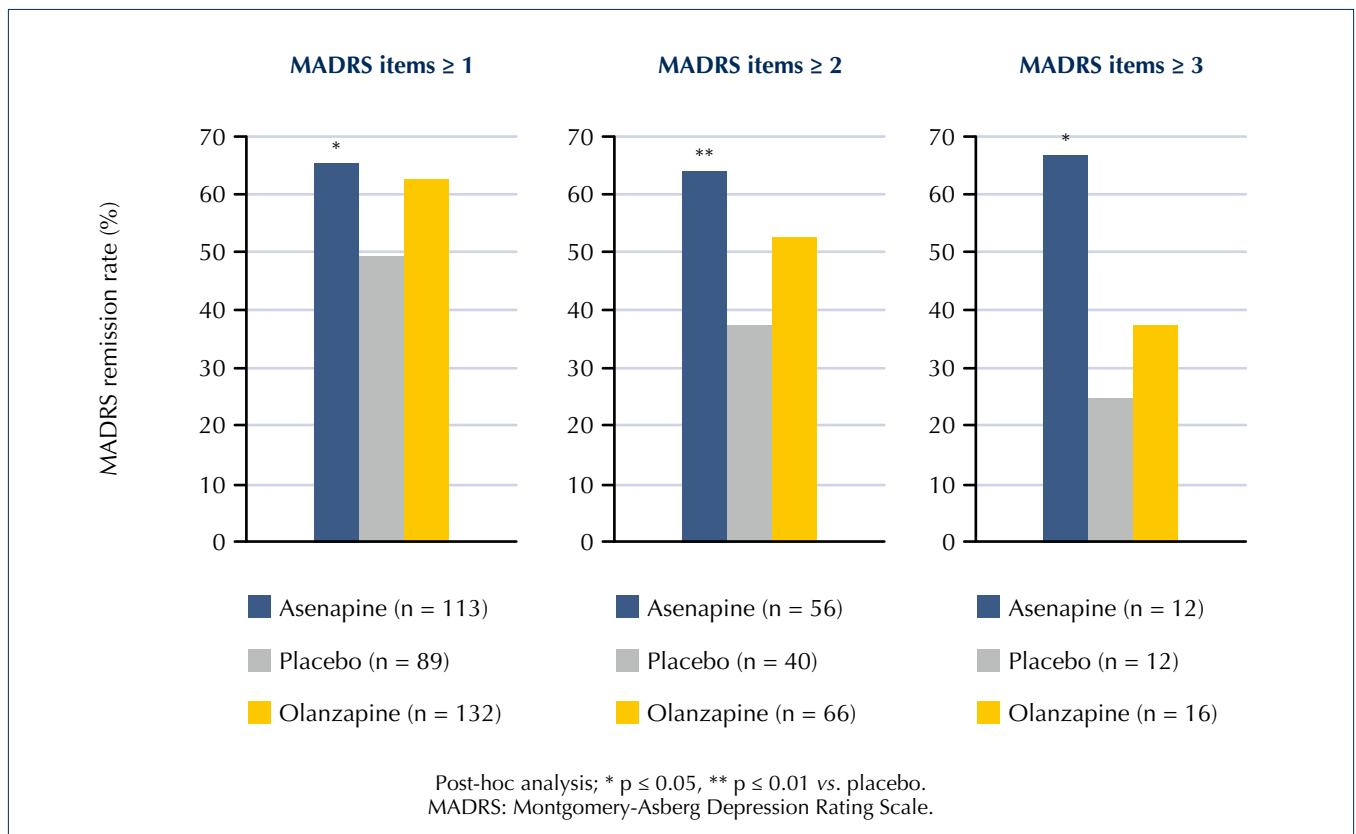
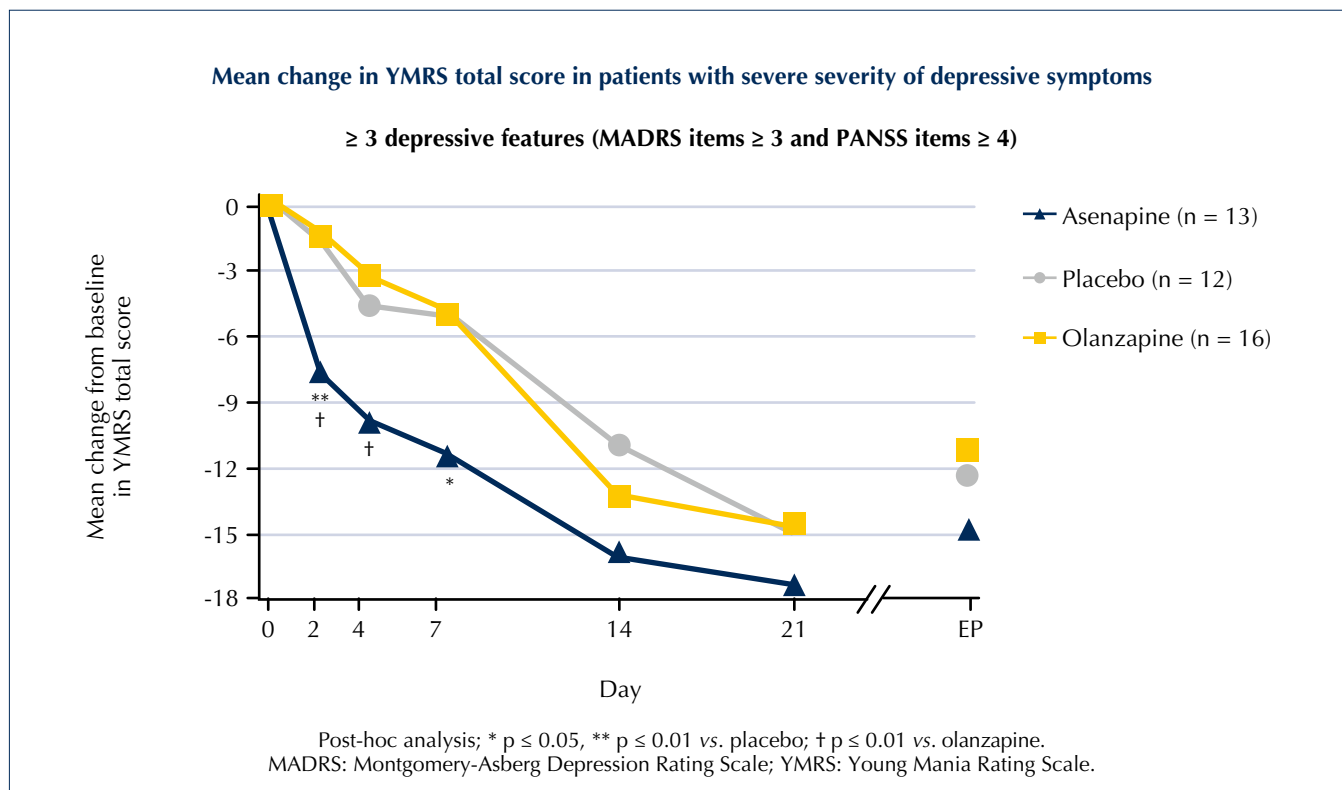


FIGURA 4.

Tassi di remissione alla MADRS al crescere del numero di sintomi depressivi (da McIntyre et al., 2013, mod.) ⁵⁴. *MADRS remission rates to increases in the number of depressive symptoms (from McIntyre et al., 2013, mod.)* ⁵⁴.

**FIGURA 5.**

Variazione media del punteggio alla YMRS al crescere della gravità dei sintomi depressivi (da McIntyre et al., 2013, mod.)⁵⁴. Mean change in YMRS score with increasing severity of depressive symptoms (from McIntyre et al., 2013, mod.)⁵⁴.

il punteggio medio totale alla HAM-D, così come quello alla YMRS è risultato significativamente maggiore con la co-terapia con olanzapina rispetto al placebo. In uno studio randomizzato controllato a 47 settimane di confronto tra olanzapina e valproato in pazienti affetti da mania mista, Tohen et al.⁴⁸ hanno riscontrato un tasso di remissione sindromica nel 50% dei pazienti trattati con olanzapina e nel 38% dei pazienti trattati con valproato. Come gli stessi Autori fanno osservare, lo studio presenta alcune limitazioni, tra cui un sottodosaggio del valproato e l'assenza dei valori esatti delle concentrazioni plasmatiche del valproato. Per quanto riguarda gli studi più recenti, nei quali olanzapina è stata confrontata ad asenapina e placebo nel trattamento degli SMM, si veda quanto riportato nella sezione dedicata ad asenapina.

Paliperidone. L'efficacia di paliperidone nella mania acuta, pura o mista, è stata dimostrata in due studi randomizzati controllati vs. placebo a 3 settimane, uno al dosaggio di 12 mg/die, l'altro a dose flessibile^{39 81}. Lo studio a dose fissa non ha evidenziato con paliperidone una riduzione statisticamente significativa nel punteggio alla MADRS nei due sottogruppi. Lo studio a dose

flessibile ha evidenziato un'efficacia di paliperidone sui sintomi maniacali sovrapponibile nella mania pura e mista, mentre per quanto riguarda i sintomi depressivi vengono riportati solo i dati relativi all'intero campione.

Quetiapina. Gli studi registrativi di quetiapina nel trattamento della mania acuta escludevano i pazienti con SM^{82 83}. Un successivo studio randomizzato controllato di quetiapina a rilascio prolungato (RP) ha dimostrato l'efficacia del composto in pazienti bipolari con mania pura o mista, anche se non è stata riportata un'analisi separata dei due sottogruppi⁸⁴.

Risperidone. In uno studio randomizzato controllato a tre settimane condotto su 290 pazienti con mania acuta, pura o mista, risperidone è risultato significativamente superiore al placebo nella riduzione del punteggio alla YMRS e alla MADRS⁸⁵. Va segnalato che la percentuale di soggetti con mania mista reclutati in questo studio era alquanto esigua (3 e 6%, rispettivamente, nei gruppi in risperidone e placebo).

Ziprasidone. L'efficacia di ziprasidone nella "mania

disforica”, definita secondo i criteri di McElroy et al.²³ (punteggio ≥ 2 in almeno due dei seguenti otto items della HAM-D: umore disforico, preoccupazione, auto-riprovazione, autovalutazione negativa, scoraggiamento, tendenza suicidaria, senso di affaticamento, perdita di interessi) è stata dimostrata in un’analisi cumulativa *post-hoc* dei dati di due studi randomizzati controllati a tre settimane, effettuati in pazienti affetti da mania acuta, dal disegno sovrapponibile, tranne per la rapidità di titolazione del farmaco⁸⁶. Ziprasidone ha evidenziato un’efficacia superiore al placebo nel ridurre il punteggio sia alla HAM-D (misura di esito primaria), sia alla *Mania Rating Scale*.

Considerazioni conclusive

Gli SM bipolari costituiscono una manifestazione clinica comune all’interno del DB e rimangono a tutt’oggi un dilemma nosologico, una sfida diagnostica ed un’area trascurata dalla ricerca. È nozione sempre più condivisa che, a differenza di quanto espresso dei criteri diagnostici degli attuali sistemi nosografici, gli SM non equivalgono ad una somma di sintomatologia maniacale e depressiva ma rappresentano una condizione clinica autonoma e complessa, venendo a costituire una “terza polarità dell’umore”. La presenza contemporanea di elementi contropolari, di perplessità e di instabilità affettiva comporta una presentazione polimorfa ed una difficile identificazione e differenziazione diagnostica, soprattutto quando vi è una contaminazione di sintomi psicotici. La formulazione di criteri specifici e meno restrittivi per la diagnosi di stato misto, può costituire un punto di partenza per ricerche future, soprattutto in relazione allo studio delle basi biologiche e delle condotte terapeutiche⁵. Il DSM-5 ha proposto di soppiantare la definizione di episodio misto del DSM-IV-TR con quella di “*mixed specifier*”, che consentirà di includere la sintomatologia sottosoglia della polarità opposta e superare, almeno in parte, i limiti ristretti imposti dai precedenti sistemi nosografici, a vantaggio di una maggiore adesione alla realtà clinica. È prevedibile che questa evoluzione concettuale avrà importanti ripercussioni per la clinica e per la ricerca, anche se la specificità e sensibilità del nuovo costrutto diagnostico andranno confermate in successivi studi. Il trattamento degli SM rappresenta a tutt’oggi un’“area grigia” della psicofarmacologia clinica, suscettibile quindi di ampio miglioramento. I dati disponibili riguardano esclusivamente gli SMM e derivano per lo più da analisi *post-hoc* di sottogruppi da RCT effettuati in pazienti maniacali, mentre gli SMD costituiscono, a tutt’oggi, una dimensione negletta della ricerca. Vi è una qualche evidenza, da studi datati, che gli SMM rispondono meglio agli anticonvulsivanti che non al litio, anche se studi recenti, che impiegano il litio come controllo attivo, non

confermano del tutto questo dato^{50 87}. Il valproato e, in misura minore, la carbamazepina, possono essere impiegati in monoterapia o in combinazione con il litio. Gli studi attuali lasciano tuttora irrisolta la questione dell’impiego degli antidepressivi negli SM. Molte linee guida e recenti revisioni della letteratura scoraggiano i clinici dall’impiego degli antidepressivi negli SM diagnosticati secondo il DSM-IV-TR, per la possibilità di un peggioramento della sintomatologia, benché nessun studio randomizzato controllato sia stato sinora condotto in proposito^{47 87}. Alla luce dei dati disponibili, alcuni, ma non tutti gli antipsicotici di II generazione risultano efficaci negli SMM, sia in monoterapia sia in combinazione con litio o valproato. Alcuni dati recenti, ottenuti applicando a posteriori il “*mixed specifier*” del DSM-5 al database di studi controllati con antipsicotici di II generazione, suggeriscono che l’efficacia nei confronti degli SMM, definiti secondo il DSM-IV, non è direttamente estrapolabile a costrutti clinici più ampiamente comprensivi, in particolare per quanto concerne la dimensione depressiva. Data la rilevanza epidemiologica e clinica degli SM all’interno del DB, vi è estrema necessità di RCT specifici, che prendano in considerazione sia gli SMM che gli SMD e che testino composti appartenenti a classi farmacologiche diverse, in monoterapia e in combinazione, utilizzando nella selezione dei pazienti criteri diagnostici condivisi e maggiormente aderenti alla pratica clinica.

Conflitto di interessi

C. Vampini ha avuto i seguenti rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario: è stato speaker e/o ha realizzato materiale scientifico per Bristol-Myers Squibb, Servier, Innova Pharma, Lundbeck, Janssen Cilag, Sanofi Aventis, AstraZeneca, Eli Lilly, Pfizer.

F. Nifosi non ha avuto rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

Bibliografia

- 1 Perugi G, Akiskal H, Micheli C, et al. *Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases*. J Affect Disord 1997;43:169-80.
- 2 Angst J, Sellaro R. *Historical perspectives and natural history of bipolar disorder*. Biol Psychiatry 2000;48:445-57.
- 3 Marneros A. *Origin and development of concepts of bipolar mixed states*. J Affect Disord 2001;67:229-40.
- 4 Marneros A, Goodwin F. *Bipolar disorders: mixed states, rapid cycling and atypical forms*. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2005.
- 5 Perugi G, Micheli C, Socci C, et al. *Aspetti nosografici e diagnostici degli stati misti*. NÓO5 1997;3:179-88.
- 6 Berner P, Gabriel E, Katschnig H, et al. *Diagnostic criteria for schizophrenic and affective psychoses*. Vienna: World Psychiatric Association 1983.

- 7 Cohen S, Khan A, Robison J. *Significance of mixed features in acute mania*. *Compr Psychiatry* 1988;29:421-6.
- 8 Freeman MP, McElroy SL. *Clinical picture and etiologic models of mixed states*. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22:535-46.
- 9 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 2013.
- 10 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- 11 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed., text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
- 12 *International classification of diseases*. 10th ed. Geneva: World Health Organization 1992.
- 13 Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, et al. *Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration*. *J Affect Disord*, 2001;67:105-14.
- 14 McElroy SL. *Understanding the complexity of bipolar mixed episodes*. *J Clin Psychiatry* 2008;69:e06.
- 15 Rossi A, Daneluzzo E, Arduini L, et al. *A factor analysis of signs and symptoms of the manic episode with Bech-Rafaelsen Mania and Melancholia Scales*. *J Affect Disord* 2001;64:267-70.
- 16 Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, et al. *Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy*. *J Affect Disord* 2005; 85:245-58.
- 17 Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, et al. *Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD*. *Am J Psychiatry* 2009;166:173-81.
- 18 Swann AC, Lafer B, Perugi G, et al. *Bipolar Mixed States: An International Society for Bipolar Disorders Task Force Report of Symptom Structure, Course of Illness, and Diagnosis*. *Am J Psychiatry* 2013;170:31-42.
- 19 McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE, et al. *Differences and similarities in mixed and pure mania*. *Compr Psychiatry* 1995;36:187-94.
- 20 Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. *Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex*. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:37-42.
- 21 Benazzi F, Akiskal HS. *Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study: the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes*. *J Affect Disord* 2001;67:115-22.
- 22 Cassidy F, Carroll BJ. *The clinical epidemiology of pure and mixed manic episodes*. *Bipolar Disord* 2001;3:35-40.
- 23 McElroy SL, Keck PE, Pope HG, et al. *Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric mania or hypomania*. *Am J Psychiatry* 1992;149:1633-44.
- 24 Cassidy F, Ahearn E, Murry E, et al. *Diagnostic depressive symptoms of the mixed bipolar episode*. *Psychol Med* 2000;30:403-11.
- 25 Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, et al. *Dysphoric mania: clinical and biological correlates*. *Arch Gen Psychiat* 1989;46:353-8.
- 26 Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, et al. *Rapid titration of mood stabilizers predicts remission from mixed or pure mania in bipolar patients*. *J Clin Psychiatry* 1998;59:151-8.
- 27 Dilsaver SC, Chen YR, Shoaib AM, et al. *Phenomenology of mania: evidence for distinct depressed, dysphoric, and euphoric presentations*. *Am J Psychiatry* 1999;156:426-30.
- 28 Akiskal HS, Mallya G. *Criteria for the "soft-bipolar spectrum": treatment implications*. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:68-73.
- 29 Koukopoulos A, Faedda G, Proietti R, et al. *A mixed depressive syndrome*. *Encéphale* 1992;18/1:19-21.
- 30 Benazzi F. *Depressive mixed states: unipolar and bipolar II*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250:249-53.
- 31 Suppes T, Eudicone J, McQuade R. *Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder*. *J Affect Disord* 2008;107:145-54.
- 32 Vieta E, Valentí M. *Mixed states in DSM-5: Implications for clinical care, education, and research*. *J Aff Disord* 2013;148:28-36.
- 33 Murru A, Pacchiarotti I, Nivoli AM, et al. *What we know and what we don't know about the treatment of schizoaffective disorder*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:680-90.
- 34 Bschor T, Angst J, Azorin JM, et al. *Are bipolar disorders underdiagnosed in patients with depressive episodes? Results of the multicentre BRIDGE screening study in Germany*. *J Aff Disord* 2012;142:45-52.
- 35 Moreno C, Hasin DS, Arango C, et al. *Depression in bipolar disorder versus major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*. *Bipolar Disord* 2012;14:271-282.
- 36 Koukopoulos A, Sani G. *DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression*. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:4-16.
- 37 Cassidy F, Yatham LN, Berk M, et al. *Pure and mixed manic subtypes: a review of diagnostic classification and validation*. *Bipolar Disord* 2008;10:131-143.
- 38 Kessing LV. *The prevalence of mixed episodes during the course of illness in bipolar disorder*. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117,216-24.
- 39 Vieta E, Morralla C. *Prevalence of mixed mania using 3 definitions*. *J Affect Disorders* 2010;125:61-73.
- 40 Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, et al. *Self-assessment and characteristics of mixed depression in the French national EPIDEP study*. *J Affect Disord* 2012;143:109-17.
- 41 Kessing LV. *Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder*. *Bipolar Disord* 2004;6:421-5.
- 42 Gonzalez-Pinto A, Aldama A, Mosquera F, et al. *Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania*. *CNS Drugs* 2007;21:611-26.
- 43 Martin-Carrasco M, Gonzalez-Pinto A, Galan JL, et al.

- Number of prior episodes and the presence of depressive symptoms are associated with longer length of stay for patients with acute manic episodes.* Ann Gen Psychiatry 2012;10:11:7.
- 44 Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, et al. *Polarity of the first episode, clinical characteristics and course of manic-depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar patients.* Compr Psychiatry 2000;41:13-8.
- 45 Tondo L, Isacsson G, Baldessarini RJ. *Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention.* CNS Drugs 2003;17:491-511.
- 46 Hantouche EG, Akiskal HS, Azorin JM, et al. *Clinical and psychometric characterisation of depression in mixed mania: a report from the French National Cohort of 1090 manic patients.* J Affect Disorders 2006;96:225-32.
- 47 Gonzalez-Pinto A, Alberich S, Barbeito S, et al. *Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: the Vitoria long-term follow-up study.* J Affect Disord 2010;124:250-5.
- 48 Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, et al. *Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study.* Am J Psychiatr 2003;160:1263-71.
- 49 Baldessarini RJ, Salvatore P, Khalsa HM, et al. *Dissimilar morbidity following initial mania versus mixed-states in type-I bipolar disorder.* J Affect Disord 2010;126:299-302.
- 50 McIntyre RS, Yoon J. *Efficacy of antimanic treatments in mixed states.* Bipolar Disord 2012;14:22-36.
- 51 Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, et al. *Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD.* Am J Psychiatry 2007;164:1348-55.
- 52 Frye MA, Helleman G, McElroy SL, et al. *Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression.* Am J Psychiatry 2009;166:164-72.
- 53 Krüger S, Trevor Young L, et al. *Pharmacotherapy of bipolar mixed states.* Bipolar Disord 2005;7:205-15.
- 54 McIntyre RS, Tohen M, Berk M, et al. *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;150:378-83.
- 55 Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. *Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression.* N Engl J Med 2007;356(17):1711-22.
- 56 Sidor MM, Macqueen GM. *Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis.* J Clin Psychiatry 2011;72:156-67.
- 57 Medda P, Perugi G, Ciuffa M, et al. *Response to ECT in depressive subtypes and mixed state.* J Psychopathology 2012;18:60-5.
- 58 Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, et al. *A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania.* Am J Psychiatry 1992;149:108-11.
- 59 Muzina DJ. *Pharmacologic treatment of rapid cycling and mixed states in bipolar disorder: an argument for the use of lithium.* Bipolar Disord 2009;11:84-91.
- 60 Malhi GS, Bargh DM, Cashman E, et al. *The clinical management of bipolar disorder complexity using a stratified model.* Bipolar Disord 2012;14:66-89.
- 61 Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, et al. *A randomized, placebo-controlled, multicentre study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania.* J Clin Psychiatry 2006;67:1501-10.
- 62 McFarland BH, Miller MR, Straumfjord AA. *Valproate use in the older manic patient.* J Clin Psychiatr 1990;51:479-81.
- 63 Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, et al. *Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients.* J Clin Psychopharmacol 1992;12:53S-6.
- 64 Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, et al. *Valproate for the treatment of acute bipolar depression: Systematic review and meta-analysis.* J Affect Disord 2010;122:1-9.
- 65 Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes.* J Clin Psychiatry 2004;65:478-84.
- 66 Weisler RH, Keck Jr. PE, Swann AC, et al. *Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* J Clin Psychiatry 2005;66:323-30.
- 67 Weisler RH, Hirschfeld R, Cutler AJ, et al. *Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy in bipolar disorder: pooled results from two randomised, double-blind, placebo-controlled trials.* CNS Drugs 2006;20:219-31.
- 68 Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. *Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials.* Br J Psychiatry 2009;194:4-9.
- 69 Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al. *A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder.* J Clin Psychiatry 2004;65:432-41.
- 70 Muralidharan K, Ali M, Silveira LE, et al. *Efficacy of second generation antipsychotics in treating acute mixed episodes in bipolar disorder: a meta-analysis of placebo-controlled trials.* J Affect Disord 2013;150:408-414.
- 71 McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. *Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study.* Bipolar Disord 2009;11:815-26.
- 72 McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. *A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states.* Bipolar Disord 2009;11:673-86.
- 73 McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. *Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* J Affect Disord 2010;122:27-38.
- 74 Szegei A, Zhao J, van Willigenburg A, et al. *Effects of*

- asenapine on depressive symptoms in patients with bipolar I disorder experiencing acute manic or mixed episodes: a post hoc analysis of two 3-week clinical trials. *BMC Psychiatry* 2011;11:101.
- ⁷⁵ Michalak EE, Guiraud-Diawara A, Sapin C. *Asenapine treatment and health-related quality of life in patients experiencing bipolar I disorder with mixed episodes: post-hoc analyses of pivotal trials*. *Current Medical Research & Opinion* 2013;dec;11 doi: 10.1185/03007995.2013.874988.
- ⁷⁶ Baldessarini RJ, Hennen J, Wilson M, et al. *Olanzapine versus placebo in acute mania: treatment responses in subgroups*. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:370-6.
- ⁷⁷ Tohen M, Sanger TM, McElroy SL et al. *Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group*. *Am J Psychiat* 1999;156:702-9.
- ⁷⁸ Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, et al. *Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGW Study Group*. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:841-849.
- ⁷⁹ Baker RW, Tohen M, Fawcett J, et al. *Acute dysphoric mania: treatment response to olanzapine versus placebo*. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:132-7.
- ⁸⁰ Baker RW, Brown E, Akiskal HS, et al. *Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania*. *Br J Psychiatry* 2004;185:472-8.
- ⁸¹ Berwaerts J, Xu H, Nuamah I, Lim P, et al. *Evaluation of the efficacy and safety of paliperidone extended-release in the treatment of acute mania: a randomized, double-blind, dose-response study*. *J Affect Disord* 2012;136:51-60.
- ⁸² Bowden CL, Grunze H, Mullen J, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:111-21.
- ⁸³ McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B et al. *Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania-a 12-week, double-blind, randomised, parallelgroup, placebo-controlled trial*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:573-85.
- ⁸⁴ Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A, et al. *Extended-release quetiapine as monotherapy for the treatment of adults with acute mania: a randomized, double-blind, 3-week trial*. *Clin Ther* 2011;Nov;33(11):1643-58.
- ⁸⁵ Khanna S, Vieta E, Lyons B, et al. *Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study*. *Br J Psychiat* 2005;187:229-34.
- ⁸⁶ Stahl S, Lombardo I, Loebel A, et al. *Efficacy of ziprasidone in dysphoric mania: pooled analysis of two double-blind studies*. *J Affect Disord* 2010;122:39-45.
- ⁸⁷ Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X et al. *Treatment of mixed bipolar states*. *Int J Neuropsychopharm* 2012;15:1015-26.

JOURNAL OF PSYCHOPATHOLOGY

GIORNALE DI PSICOPATOLOGIA



ABBONAMENTI
2014

Rivista trimestrale

ORGANO UFFICIALE
DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PSICOPATOLOGIA

RIVISTA FONDATA DA

Giovanni B. Cassano e Paolo Pancheri

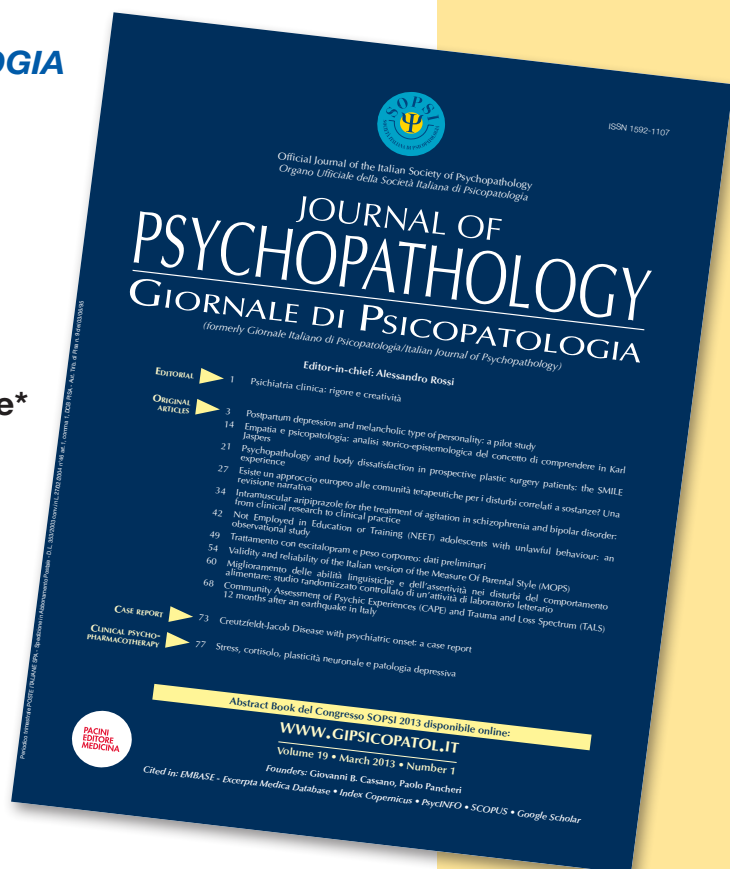
EDITOR-IN-CHIEF

Alessandro Rossi

Citata in EMBASE Excerpta Medica Database*

* INDEX COPERNICUS, PSYCHINFO e SCOPUS

PREZZO ITALIA: € 70,00
PREZZO ESTERO: € 85,00



PACINI EDITORE S.p.A.
via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto - Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

SI PREGA DI UTILIZZARE IL PRESENTE MODULO

Desidero **ABBONARMI** **RINNOVARE L'ABBONAMENTO**

alla rivista JOURNAL OF PSYCHOPATHOLOGY (4 numeri all'anno) per l'annata 2014

Nome Cognome
Via n° Città C.A.P.
Prov. Nazione
E-mail C.F. / P. IVA

modalità di pagamento:

- accredito su c/c postale n°10370567 intestato a Pacini Editore Spa (**allego ricevuta del versamento**)
- bonifico bancario su C.R.Volterra Fil. Pisa iBAN: B 06370 14002 000010002603 (**allego ricevuta del versamento**)
- assegno bancario/circolare intestato a Pacini Editore SpA. (**allegato alla presente**)
- carta di credito - Tipo Num. Data scadenza

Firma leggibile..... Data

Consento il trattamento dei miei dati personali appena esposti secondo la legge 675/96.

Spedire a Pacini Editore Via A. Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (PI) tel. 050 313011 - Fax 050 3130300 www.pacinieditore.it