



# Estats mixtes, viratges i antidepressius: estudi d'una cohort de pacients bipolars

Marc Valentí Ribas

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



**ESTATS MIXTES, VIRATGES I ANTIDEPRESSIUS:  
ESTUDI D'UNA COHORT DE PACIENTS BIPOLARS**

**Tesi presentada per:**

Marc Valentí Ribas

Per a obtenir el títol de Doctor per la Universitat de Barcelona

**Supervisat per:**

Professor Eduard Vieta Pascual

**Programa Doctorat Medicina**

**Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica**

**Facultat de Medicina**

**Universitat de Barcelona**

Febrer 2012



Aquesta tesi ha estat desenvolupada en el Programa de Trastorns Bipolars de l'Hospital Clínic de Barcelona, que forma part de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), de la Universitat de Barcelona (UB), i del Centro de Investigación Biomédica En Red de Salud Mental (CIBERSAM).

El present treball d'investigació ha estat realitzat gràcies a una beca "Programa de Formación en Investigación Río Hortega" (CM/08/00028) de l'Instituto de Salud Carlos III, pertanyent al Ministeri de Ciència i Innovació del Govern d'Espanya.



*Als meus pares,*

*Josep i Carme.*



## **RECONeixEMENTS**

A l'Eduard, que des del primer moment ha dipositat en mi tota la seva confiança i m'ha permès admirar la seva infinita capacitat de treball.

Al Goiko, company i, per damunt de tot, amic.

A l'Isabella, que m'ha permès conèixer tota la immensitat de l'amistat.

A la Mar, la meva assistent powerpònica, i confident. Sense tu aquesta tesi no hagués estat possible.

Al Toni, que des del primer dia em va animar a unir-me a l'equip i m'ha encoratjat en tot moment.

A la Carla, la Maria i la Mercè: Treballar i confiar amb vosaltres és tot un plaer.

A l'Alessandra i l'Andrea, la resta de la meva família italiana.

Al Francesc i l'Anabel, que des del primer dia m'han fet sentir com a casa.

Al Juan i l'Íria, els petits del grup.

A tota la resta de l'equip: Jose, Brisa, Esther, Núria, Rosa, Adriane, Dina, Imma.. Sense l'aportació de tots i cadascú de vosaltres aquesta tesi no hauria estat mai possible.

Als amics i companys d'Infantil: Vanessa, Teia, Imma, Àstrid, Goti, Gisela, Sole..





## TAULA DE CONTINGUTS

<b>1. Justificació</b>	1
<b>2. Introducció</b>	7
a. Aproximació general al trastorn bipolar	9
b. La depressió bipolar i el seu tractament	14
c. Desenvolupament d'una fase mixta	16
d. Viratge de depressió a hipo(mania) secundari al tractament amb antidepressius	25
e. Acceleració de cicles	31
f. Manteniment del tractament antidepressiu després de la remissió simptomàtica	33
<b>3. Objectius i hipòtesis</b>	35
a. Objectius	37
b. Hipòtesis	39
<b>4. Mètodes</b>	41
<b>5. Resultats</b>	47
<b>6. Publicacions</b>	55
<b>7. Discussió</b>	73
<b>8. Estudis futurs</b>	91
<b>9. Limitacions</b>	95
<b>10. Conclusions</b>	99
<b>11. Referències bibliogràfiques</b>	103



## **1. JUSTIFICACIÓ**



El trastorn bipolar és una malaltia crònica i recurrent, caracteritzada per l'aparició d'episodis de (hipo)mania i/o estats mixtes que alternen de forma irregular amb episodis de depressió.

Tot i que l'elevació i expansió de l'estat d'ànim és la principal característica clínica que permet distingir el trastorn bipolar del trastorn depressiu recurrent, és la depressió, més que la mania, la principal causa de discapacitat i mort en els pacients bipolars. A més, els pacients amb trastorn bipolar passen més temps amb simptomatologia depressiva que no pas amb simptomatologia (hipo)maníaca o mixta. D'altra banda, el tractament de la depressió bipolar és complex i el nombre d'opcions terapèutiques basades en l'evidència és molt limitat.

L'ús d'antidepressius com a tractament de la depressió bipolar ha estat i està essent àmpliament debatut. Les dades que encoratgen el seu ús són metodològicament pobres i insuficients. I, de la mateixa manera, hi ha una àmplia creença que els antidepressius poden induir nous episodis de (hipo)mania (viratges), que estan relacionats amb el desenvolupament de fases mixtes o que poden accelerar la taxa de ciclació, afirmacions que no han estat ni confirmades ni rebutjades per estudis controlats amb placebo. Tot i això, en la pràctica clínica són àmpliament usats, tant associats amb fàrmacs estabilitzadors de l'estat d'ànim com en monoteràpia.

Des d'una perspectiva personal, l'ús d'antidepressius en el trastorn bipolar m'ha interessat ja des de l'inici de la meva Residència.

La meva vinculació al Programa de Trastorns Bipolars de l'Hospital Clínic de Barcelona m'ha ofert l'oportunitat d'investigar sobre aquest tema, així com de publicar dos articles relacionats i poder desenvolupar, posteriorment, la present tesi doctoral.

És per totes aquestes raons, i per tal d'aportar informació innovadora en la relació entre l'ús d'antidepressius i el desenvolupament de fases mixtes, que ens focalitzarem en els factors de risc entre dita associació en un dels nostres estudis (ESTUDI 1). Cal recordar que els estats mixtes es caracteritzen per la presència concomitant de símptomes d'ambdós pols afectius i que representen un dels principals reptes del maneig dels pacients amb trastorn bipolar tipus I (prevalença del 40% al llarg de la vida, dificultat diagnòstica, alta complexitat terapèutica).

En el nostre estudi vam incloure una mostra de 144 pacients bipolars tipus I, els quals van ser seguits durant un període de fins a 20 anys en el nostre Programa de Trastorns Bipolars de l'Hospital Clínic de Barcelona. Tots aquests pacients havien estat tractats, al menys una vegada al llarg de l'evolució de la seva malaltia, amb antidepressius.

D'aquesta manera vam poder determinar el percentatge de pacients que desenvolupava una fase mixta i esclarir les característiques clíniques associades a aquest fet, així com el rol dels antidepressius en el curs i l'evolució de la malaltia, especialment pel que fa a la seva relació amb les fases mixtes. L'estudi identificà que prop del 40% dels pacients bipolars tipus I tractats amb antidepressius desenvolupaven al menys un episodi mixte durant el curs de la seva malaltia. Així mateix, determinà que l'ocurrència d'episodis mixtes està associada a cronicitat, a una pitjor evolució clínica, a un major nombre d'episodis depressius previs i a un ús major d'antidepressius, especialment d'Inhibidors de la Recaptació de Serotonina i Noradrenalina.

Molt pocs estudis s'han focalitzat en l'impacte dels antidepressius en el curs i l'evolució del trastorn bipolar, especialment pel que fa al desenvolupament de viratges a (hipo)mania o a estat mixte, i a les característiques clíniques associades.

És per això que portàrem a terme un segon estudi (ESTUDI 2) de cohorts, prospectiu, combinat amb avaluacions retrospectives, i amb una mostra de 221 pacients bipolars tipus I i II deprimits. Els pacients foren seguits des del primer dia de la introducció d'un antidepressiu a la pauta psicofarmacològica prèvia (estabilitzadors de l'estat d'ànim i/o antipsicòtics atípics) i durant sis mesos. L'estudi determinà que una quarta part dels pacients desenvolupava un viratge de depressió a (hipo)mania o a estat mixte associat al tractament antidepressiu, i que els principals factors de risc eren un debut precoç de la malaltia i un curs clínic caracteritzat per baixes taxes de resposta i altes taxes de viratges amb antidepressius. Així mateix, l'estudi no trobà una associació estadísticament significativa entre l'ús d'un nombre elevat d'antidepressius i el desenvolupament de viratges.





## **2. INTRODUCCIÓ**



## **a. Aproximació general al trastorn bipolar**

### Definició

El trastorn bipolar és una malaltia crònica i recurrent, caracteritzada per l'aparició d'episodis de (hipo)mania i/o estats mixtes que alternen amb episodis de depressió.

En l'actualitat el trastorn bipolar està considerada una de les malalties més discapacitants (World Health Organization, 2008) (TAULA 1), ja que es caracteritza per un baix índex de recuperació funcional malgrat que es produeixi remissió clínica (Tohen et al., 2000), i un alt risc de mortalitat tant per suïcidi com per complicacions derivades de comorbiditat amb altres trastorns com ara abús/dependència d'alcohol i/o altres substàncies (Vieta et al., 1997). Es tracta d'una malaltia que implica un alt cost pels pacients, per les seves famílies i per la societat (Kleinman et al., 2003; Wyatt i Henter, 1995).

### Epidemiologia

Els estudis sobre la prevalença del trastorn bipolar al llarg de la vida varien en funció dels criteris diagnòstics que s'utilitzin. Pel que fa al trastorn bipolar tipus I la prevalença es situa entorn l'1% (variant des del 0.5 a l'1.6% segons els estudis) (Hirschfeld et al., 2003; Kessler et al., 2005; Merikangas et al., 2007). La prevalença estimada del trastorn bipolar tipus II és de l'1.2% (Merikangas et al., 2007). No obstant, si es té en compte tot l'espectre bipolar, on s'inclouen les formes menys severes de la malaltia, la prevalença es situaria entorn al 5% (0.6% pel trastorn bipolar tipus I, 0.4% pel trastorn bipolar tipus II, 1.4% per trastorn bipolar per sota del llindar i 2.4% per formes atípiques) (Merikangas et al., 2011).

## TAULA 1

(World Health Organization, 2008)

### CÀRREGA GLOBAL DELS TRASTORNS MENTALS, NEUROLÒGICS I PER ÚS DE SUBSTÀNCIES

<u>TRASTORN</u>	<u>DALYs (en milions)</u>
1/ Trastorns Depressius Majors	65.5
2/ Trastorns per Ús d'Enol	23.7
3/ Esquizofrènia	16.8
4/ Trastorn Bipolar	14.4
5/ Malaltia d'Alzheimer i altres demències	11.2
6/ Trastorns per Ús de Substàncies	8.4
7/ Epilèpsia	7.9
8/ Migranya	7.8
9/ Trastorn de Pànic	7
10/ Trastorn Obsessiu Compulsiu	5.1
11/ Insomni (com a trastorn primari)	3.6
12/ Trastorn per Estrès Posttraumàtic	3.5
13/ Malaltia de Parkinson	1.7
14/ Esclerosi Múltiple	1.5

DALY (Disability-Adjusted Life Year): Anys de vida potencialment perduts, tant pel que fa a anys perduts per mort precoç deguda a la malaltia, com pel que fa a anys viscuts amb la discapacitat. És la suma d'Anys de Vida Perduts i Anys Viscuts amb Discapacitat.

### Etiologia

El trastorn bipolar és una malaltia multifactorial on la conjunció dels factors biològics, psicològics i socials interaccionen entre ells precipitant el debut i les recaigudes al llarg del temps. Assumint el model de la vulnerabilitat genètica, es sap que els esdeveniments vitals estressants, així com els trets de personalitat i el recolzament social/familiar, podrien actuar com a moduladors, augmentant o disminuint el llindar per la manifestació de la malaltia (Alloy et al., 2005).

Altres autors suggereixen que els primers episodis de la malaltia estarien més vinculats a estressors externs. Aquest fenomen, anomenat “*kindling*” o sensibilització, i que és usat com a model experimental de l’epilèpsia, implicaria que el trastorn bipolar es manifestaria en persones genèticament vulnerables com a conseqüència inicial d’un estímul psicosocial estressant, però, en els episodis posteriors, la malaltia aniria adquirint autonomia neurobiològica i les recaigudes no necessàriament haurien d’estar vinculades a cap estressor extern (Post et al., 1997).

### Diagnòstic i classificació

El diagnòstic del trastorn bipolar es basa en criteris purament clínics. Els dos manuals de diagnòstic existents són la “*International Classification of Disease of the World Health Organization*” (ICD-10; WHO, 1992) i el “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association 4th Edition, text revisions*” (DSM-IV-TR; APA, 2000).

El DSM-IV-TR, contempla quatre subtipus diagnòstics en funció del tipus d’episodi(s) que ha patit una persona al llarg de la seva vida:

·Trastorn bipolar tipus I: Com a mínim l’aparició d’un episodi mixte o maníac. La presència d’un episodi depressiu no és indispensable.

·Trastorn bipolar tipus II: Com a mínim, un episodi hipomaniac i un episodi depressiu.

No es poden presentar ni episodis mixtes ni maníacs.

·Ciclotímia: Presència, durant com a mínim dos anys, de diferents períodes amb símptomes hipomaniacs i símptomes depressius però que no compleixen criteris per un episodi depressiu major.

·Trastorn bipolar no especificat: Presència de símptomes maníacs o mixtes però no es compleixen criteris pel trastorn bipolar tipus I, tipus II o ciclotímia. Els símptomes depressius no són indispensables.

Tant l'ICD-10 com el DSM-IV-TR estan basats en un model categorial el qual és útil per a estandarditzar la informació i la comunicació dels diagnòstics psiquiàtrics per a clínics i investigadors.

Malauradament aquests manuals presenten alguns problemes, sobretot pel que fa a la validesa diagnòstica i als límits entre les diferents entitats nosològiques. Per això, de cara a les noves edicions (DSM-5 i ICD-11), alguns experts han fet diverses propostes que millorarien la validesa dels diagnòstics psiquiàtrics. Vieta i Phillips (2007), per exemple, suggereixen la combinació d'aspectes tant categorials com dimensionals, a més de la inclusió de proves de laboratori i informació mèdica, psicològica i social. Aquesta nova concepció permetria potenciar i millorar tant la pràctica clínica com la qualitat de la investigació. En la mateixa línia, Colom i Vieta (2009) també han revisat alguns dels especificadors del curs de la malaltia que podrien tenir més validesa científica i clínica, i proposen suprimir-ne alguns (com per exemple, l'inici postpart) i incloure'n d'altres de més rellevants com ara una edat d'inici precoç de la malaltia o el concepte de polaritat predominant.

Així mateix, pel diagnòstic dels episodis mixtes, el grup de treball del DSM-V està proposant una ampliació del concepte d'episodi mixte aplicable no només a als episodis maníacs, sinó també pels hipomaníacs i pels depressius majors (First et al., 2011).

### Curs i pronòstic

El trastorn bipolar es caracteritza per recurrències episòdiques. L'edat de debut de la malaltia pot ocórrer en qualsevol moment de la vida, però el pic màxim es situa al voltant dels 18-20 anys d'edat, tant pel trastorn bipolar tipus I com II, però amb una certa tendència a produir-se més tard en el tipus II (Merikangas et al., 2007).

El nombre d'episodis al llarg de la vida és extremadament variable per cada pacient, però la mitjana es situa en 8-10 episodis al llarg de la vida i els intervals relativament lliures entre episodis tendeixen a disminuir amb el temps (Sachs i Thase, 2000).

Anàlogament, altres autors (Goldberg i Harrow, 2004) indiquen que a mesura que augmenta el període de remissió clínica també augmenta la probabilitat de mantenir-se eutímic.

El risc de patir recurrències es manté relativament alt fins, com a mínim, 40 anys després de l'inici de la malaltia (Angst et al., 2003). Fins i tot els pacients amb bona adherència terapèutica presenten una elevada probabilitat de patir alguna recurrència (Gitlin et al., 1995).

El curs del trastorn bipolar tipus II tendeix a ser menys favorable en comparació amb el del trastorn bipolar tipus I. Aquest fet es podria explicar parcialment per un major retard en el diagnòstic del trastorn bipolar tipus II, principalment per certes dificultats en el reconeixement de la simptomatologia hipomaníaca. La ciclació ràpida (quatre o més episodis dins d'un període de 12 mesos) és un fenomen més freqüent en el trastorn bipolar tipus II, i s'associa a cronicitat i a un pitjor pronòstic (Calabrese et al., 2001).



Finalment, la polaritat dels primers episodis podria ser un bon marcador del curs de la malaltia, ja que no només pot determinar la polaritat dels posteriors episodis sinó que també podria tenir implicacions sobre el pronòstic. Així, els pacients que inicien la malaltia amb un episodi depressiu solen tenir una evolució més desfavorable que aquells que debuten amb un episodi maníac (Daban et al., 2006).

Pel que respecta al patró estacional, Goikolea et al. (2007) van observar que al voltant d'un 25% de pacients, especialment els diagnosticats de trastorn bipolar tipus II, presentaven patró estacional (episodis depressius d'inici a la tardor/hivern i remissió a la primavera) i aquest s'associava a la polaritat predominant depressiva. Els autors també proposen redefinir els criteris d'estacionalitat, ja que la definició actual, basada només en els episodis depressius, resulta limitant al no tenir en compte els pacients amb estacionalitat pels episodis maníacs.

## **b. La depressió bipolar i el seu tractament**

Tot i que l'exaltació de l'estat d'ànim és la principal característica que permet distingir el trastorn bipolar del trastorn depressiu major, la depressió, més que la mania, és la principal causa de disfuncionalitat i de mort en aquests pacients (Baldessarini et al., 2010; Rosa et al., 2010). A més, els pacients diagnosticats de trastorn bipolar passen molt més temps amb simptomatologia depressiva que (hipo)maníaca (De Dios et al., 2010). El tractament de la depressió bipolar és complex i el número d'opcions terapèutiques basades en l'evidència és molt limitat (Baldessarini et al., 2010).

El tractament de la depressió bipolar amb antidepressius és àmpliament debatut, principalment per dues raons (Harel i Levkovitz, 2008):

La primera, les dades recolzant el seu ús en la depressió bipolar són metodològicament pobres i insuficients.

Segon, la creença àmpliament estesa de que els antidepressius poden induir nous episodis d'expansió anímica (viratge (hipo)maníac), desenvolupar episodis mixtes, o accelerar la ciclació no ha estat ni confirmada ni refutada per estudis controlats amb placebo.

La Food and Drug Administration (FDA) dels Estats Units d'Amèrica no ha aprovat cap fàrmac antidepressiu pel tractament de la depressió bipolar. El mateix es pot dir de la European Medicament Agency (EMA). No obstant, la combinació d'olanzapina, un antipsicòtic de segona generació, amb fluoxetina, un fàrmac antidepressiu Inhibidor Selectiu de la Recaptació de Serotonina, està aprovada per la FDA pel tractament agut de la depressió bipolar, havent-se basat en dades positives d'estudis controlats amb placebo (Tohen et al., 2003).

En la pràctica clínica, en el tractament de la depressió bipolar, els antidepressius són utilitzats de manera molt freqüent, tant en monoteràpia com en combinació amb fàrmacs estabilitzadors de l'estat d'ànim, tot i l'evidència limitada dels seus beneficis i els riscos a curt i a llarg termini ((hipo)mania relacionada amb el tractament farmacològic, desenvolupament d'un episodi mixte, acceleració dels cicles). De fet, el tractament més comú de la depressió bipolar en la pràctica clínica és la monoteràpia amb antidepressius (Baldessarini et al., 2008), i molts metges psiquiatres mantenen els antidepressius

durant un període llarg de temps, i fins i tot també durant les fases maníacques (Rosa et al., 2010).

Tot i que la majoria de guies clíniques terapèutiques i experts estan d'acord en no recomanar l'ús d'antidepressius en el tractament de la depressió bipolar, hi ha un debat entre els que promulguen que són més perjudicials que beneficiosos, fins i tot també quan s'usen en combinació amb tractaments "antimaníacs", i aquells que no hi estan d'acord (American Psychiatric Association, 2002; Ghaemi et al., 2004; Goodwin et al., 2008; Goodwin, 2009; Henry i Demotes-Mainard, 2003; Licht et al., 2008; Möller i Grunze, 2000; Vieta, 2008; Visser i Van Der Mast, 2005).

### **c. Desenvolupament d'una fase mixta**

Més del 40% dels pacients amb trastorn bipolar (TBP) desenvolupen, com a mínim, una fase mixta durant el curs de la seva malaltia (Marneros, 2007; Secunda et al., 1987). Els estats mixtes, que estan essent reconeguts, de manera creixent, com una entitat nosològica pròpia, es caracteritzen per la presència concomitant de símptomes d'ambdós pols afectius (Dodd et al., 2010). Degut a les seves característiques clíniques, la seva dificultat diagnòstica, i la seva complexitat terapèutica representen una de les majors fites del maneig dels pacients amb trastorn bipolar.

En la darrera versió del DSM, la DSM-IV-TR (APA, 2000), el diagnòstic d'"episodi mixte" requereix criteris diagnòstics tant per un episodi depressiu com per un episodi maníac, cada dia i durant al menys una setmana.

Focalitzant-nos en la prevalença dels episodis mixtes, Vieta i Morralla (2010) identificaren símptomes de depressió en una cohort de 368 pacients amb trastorn bipolar ingressats per un episodi maníac o mixte agut en 76 centres, i determinaren la prevalença d'episodis mixtes aplicant diferents criteris diagnòstics.

Les estimacions foren que el 12.9% seguint criteris DSM-IV-TR, el 9% segons ICD-10, el 16.7% seguint els criteris de McElroy, i el 23.2% segons el judici clínic, presentaven un episodi de característiques mixtes durant l'ingrés. Aquests resultats portaren els autors a recomanar la revisió dels criteris definitoris per tal de millorar el consens i el maneig terapèutic.

En la mateixa línia, Goldberg et al. (2009) estimaren la freqüència i les característiques de símptomes maníacs durant els episodis depressius en 1380 individus diagnosticats de trastorn bipolar tipus I i II que complien criteris DSM-IV per un episodi depressiu major, al ser reclutats a l'estudi STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder). Els resultats indicaren que els símptomes maníacs, en diferents graus, eren presents en un nombre substancial de pacients amb un episodi depressiu: 30% en els pacients diagnosticats de trastorn bipolar tipus I i 71% en els tipus II. Els símptomes més prevalents foren distractibilitat, taquipsíquia / fuga d'idees, i agitació.

Segons la literatura existent fins a l'actualitat, els episodis mixtes semblen estar associats a un pitjor pronòstic (Dilsaver et al., 1994), a un risc suïcida augmentat (Dilsaver et al., 1994; Khalsa et al., 2008), a una resposta menys favorable al tractament amb liti (Krüger et al., 2005; Yatham et al., 2005), a una aparició tardana en el curs del

trastorn bipolar (Kraepelin, 1921), a trastorn per abús de substàncies (Minnai et al., 2006), a un curs de la malaltia caracteritzat per una major durada dels episodis i una remissió simptomàtica interepisòdica menys freqüent (Perugi et al., 2001), a una psicopatologia maníaca i general més severa (Boland i Keller, 1999; Cohen et al., 1988), i a més símptomes catatònics (Braünig et al., 1998; Krüger et al., 2003).

Una altra dada a comentar és que la majoria d'estudis (Arnold et al., 2000; Arnold, 2003; Kessing, 2004; Suppes et al., 2005), tot i que amb algunes excepcions (Angst i Sellaro, 2000), han trobat una major prevalença d'episodis mixtes en les dones. Kessing (2008), en base a un estudi realitzat amb 1620 pacients bipolars identificats en el seu primer contacte psiquiàtric durant el període de temps comprès entre el 1994 i el 2003 a Dinamarca, analitzà la prevalença de símptomes depressius, (hipo)maníacs i mixtes a cada episodi. L'estudi trobà una prevalença augmentada d'episodis mixtes al llarg de l'evolució de la malaltia en les dones, però no en els homes. Així mateix, i en base a les mateixes dades, es determinà que els pacients que desenvolupen episodis mixtes tenen un risc augmentat de desenvolupar nous episodis mixtes en un futur. Les associacions no s'explicaven per diferències en edat, en prevalença de comorbiditat amb trastorn per abús de substàncies, ni en progressió temporal.

El rol dels antidepressius en el tractament dels episodis mixtes és altament controvertit (Krüger et al., 2005). El dilema clínic es centra en que mentre els símptomes depressius dels episodis mixtes haurien de ser tractats, els antidepressius empitjorarien la labilitat intraepisòdica i augmentarien el risc de viratge (Altshuler et al., 1995; Benazzi, 2006; Ghaemi et al., 2000; Ghaemi et al., 2002; Leverich et al., 2006; Post et al., 2003).

Rosa et al (2010), basats en les dades de EMBLEM (European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication), un estudi observacional, prospectiu i de dos anys de durada centrat en el tractament de les fases maníacques, trobaren que el 24% de tots els pacients maníacs presentaven trets clínics mixtes, però en el cas dels 345 pacients que estaven prenent un antidepressiu, aquest percentatge s'enfilava fins a un 58%. Aquestes troballes indiquen que els trets clínics mixtes estan associats a tractament antidepressiu.

En la mateixa línia, Goldberg et al. (2007) compararen l'evolució de 335 pacients amb trastorn bipolar que prenen un estabilitzador de l'estat d'ànim amb *versus* sense un antidepressiu associat pel tractament d'un episodi depressiu amb 2 o més símptomes maníacs. Els autors examinaren la relació entre l'ús d'antidepressius, la càrrega simptomàtica maníaca a l'inici de l'estudi, i la severitat simptomàtica de mania i depressió als 3 mesos de seguiment. Trobaren que l'ús d'antidepressius estava associat a una gravetat simptomàtica maníaca significativament major als 3 mesos de seguiment, i van concloure que el seu ús ni avançava ni prolongava el temps de recuperació en comparació amb els pacients que només prenen estabilitzadors de l'estat d'ànim.

Continuant amb el tractament dels estats mixtes, diferents estudis suggereixen que els pacients responen bé a antipsicòtics (McElroy et al., 2010; Young et al., 2010).

El que sembla clar és que una síndrome depressiva amb un o dos símptomes de la polaritat oposada és diferent d'una síndrome depressiva sense aquesta simptomatologia,

és a dir, d'un estat depressiu unipolar vertader, i que mentre el primer podria respondre millor a un fàrmac antimaníac, el segon es podria beneficiar de tractament antidepressiu.

La Task Force for the DSM-5 (First, 2011) està considerant abolir el terme “episodi mixte” i canviar-lo pel terme “especificador de característiques mixtes”, tinguent, aleshores, els estats mixtes, un criteri menys restrictiu.

La TAULA 2 mostra els criteris diagnòstics segons DSM-IV per a episodi depressiu major, episodi maníac i episodi mixte; La TAULA 3 mostra els criteris proposats per DSM-5 pels especificadors de característiques mixtes.

Pel que fa al ICD-10, la definició dels episodis afectius mixtes és també massa àmplia i no contempla subcategories.

Aquests episodis es defineixen com a caracteritzats o per una barreja o bé per una ràpida alternança (per exemple, dins l'interval d'unes poques hores) de símptomes hipomaníacs, maníacs i depressius. Tant els símptomes (hipo)maníacs com depressius han de ser prominents la majoria del temps durant un període de com a mínim dues setmanes.

Ostergaard et al (2012), en un article publicat recentment, suggereixen que els criteris haurien de ser redefinits en el ICD-11, potser seguint les següents orientacions:

-Tots els criteris pel trastorn de l'estat d'ànim primari s'haurien de complir (hipomania, mania o depressió).

- Com a mínim 3 símptomes del pol anímic oposat haurien de ser prominents aproximadament cada dia durant l'episodi actual (per exemple, una setmana maníac amb símptomes depressius).
  - Els símptomes dels dos pols haurien de ser presents o de manera simultània o bé en ràpida alternança (per exemple, dins l'interval d'unes poques hores).
  - Els episodis que compleixen criteris tant per mania com per depressió haurien de ser classificats com a “mania amb símptomes depressius”, d'acord amb les regles jeràrquiques dels ICD-10/11.
  - Els símptomes psicòtics haurien de ser deliris, al·lucinacions o ambdós.
  - Un episodi afectiu mixte precedit per un episodi d'hipomania, mania, depressió o un episodi afectiu mixte previ s'hauria de classificar com a Trastorn bipolar, episodi mixte actual (F31.6). Si l'episodi mixte afectiu no és precedit per cap d'aquestes fases s'hauria de classificar com a Primer episodi afectiu mixte (F34).
  - Els episodis afectius mixtes causats per una disfunció cerebral “orgànica” o per substàncies psicoactives s'haurien de classificar com a F06.33 i F1x.56 respectivament.
- De totes maneres, els criteris simptomàtics són els mateixos especificats més amunt pels episodis afectius mixtes no orgànics i no tòxics.



## TAULA 2

### CRITERIS DIAGNÒSTICS DSM-IV PER A EPISODI DEPRESSIU MAJOR

Presència de cinc (o més) dels següents símptomes durant un període de 2 setmanes, i que representen un canvi respecte a l'activitat prèvia; un dels símptomes ha de ser 1 o 2.

Nota: No s'inclouen els símptomes que són clarament deguts a una malaltia mèdica o les idees delirants o al·lucinacions no congruents amb l'estat d'ànim.

1. Estat d'ànim depressiu la major part del dia, gairebé cada dia segons ho indica el propi subjecte (per exemple, es sent trist o buit) o l'observació realitzada per altres (per exemple, plor). En els nens i adolescents l'estat d'ànim pot ser irritable.
2. Disminució acusada de l'interès o de la capacitat pel plaer en totes o gairebé totes les activitats, la major part del dia, gairebé cada dia (segons refereix el propi subjecte o observen els altres).
3. Pèrdua important de pes sense fer règim o augment de pes (per exemple, un canvi de més del 5% del pes corporal en un mes), o pèrdua o augment de la gana gairebé cada dia. En nens s'ha de valorar el fracàs en arribar als augments de pes esperables.
4. Insomni o hipersòmnia gairebé cada dia.
5. Agitació o enlentiment psicomotor gairebé cada dia (observable pels altres, no meres sensacions d'inquietud o d'estar enlentit).
6. Fatiga o pèrdua d'energia gairebé cada dia.
7. Sentiments d'inutilitat o de culpa excessius o inapropiats (que poden ser delirants) gairebé cada dia (no els simples autoretrets o culpabilitat pel fet d'estar malalt).
8. Disminució de la capacitat per a pensar o concentrar-se, o indecisió, gairebé cada dia (ja sigui una atribució subjectiva o una observació aliena).
9. Pensaments recurrents de mort (no només temor a la mort), ideació suïcida recurrent sense un pla específic o una temptativa de suïcidi o un pla específic per a suïcidar-se.

Els símptomes no compleixen els criteris per a un episodi mixte.

Els símptomes provoquen malestar clínicament significatiu o deteriorament social, laboral o d'altres àrees importants de l'activitat de l'individu.

Els símptomes no són deguts als efectes fisiològics directes d'una substància (per exemple, una droga, un medicament) o una malaltia mèdica (per exemple, hipotiroïdisme).

Els símptomes no s'expliquen millor per la presència d'un dol (per exemple, després de la pèrdua d'un ser estimat), els símptomes persisteixen durant més de 2 mesos o es caracteritzen per una acusada incapacitat funcional, preocupacions mòrbides d'inutilitat, ideació suïcida, símptomes psicòtics o enlentiment psicomotor.

### CRITERIS DIAGNÒSTICS DSM-IV PER A EPISODI MANÍAC

A. Un període diferenciat d'un estat d'ànim anormal i persistentment elevat, expansiu o irritable, que dura al menys 1 setmana (o qualsevol durada si és necessària l'hospitalització).

B. Durant el període d'alteració de l'estat d'ànim han persistit tres (o més) dels següents símptomes (quatre si l'estat d'ànim és només irritable) i en un grau significatiu:

1. Autoestima exagerada o grandiositat.
2. Disminució de la necessitat de dormir (per exemple, es sent descansat després de només 3 hores de son).
3. Més parlador de l'habitual o verborreic.
4. Fuga d'idees o experiència subjectiva de que el pensament està accelerat.
5. Distractibilitat (per exemple, l'atenció es desvia massa fàcilment cap a estímuls externs banals o irrellevants).
6. Augment de l'activitat intencionada (ja sigui socialment, en el treball o els estudis, o sexualment) o agitació psicomotora.
7. Implicació excessiva en activitats plaents que tenen un alt potencial per a produir conseqüències greus (per exemple, compres irrefrenables, indiscrecions sexuals o inversions econòmiques arriscades).

C. Els símptomes no compleixen els criteris per a un episodi mixte.

D. L'alteració de l'estat d'ànim és suficientment greu com per a provocar deteriorament laboral o de les activitats socials habituals o de les relacions amb els altres, o per a necessitar hospitalització amb el fi de prevenir els danys a un mateix o als altres, o hi ha símptomes psicòtics.

E. Els símptomes no són deguts als efectes fisiològics directes d'una substància (per exemple, una droga, un medicament o un altre tractament) ni a una malaltia mèdica (per exemple, hipertiroïdisme).

Nota: Els episodis semblants a la mania que estan clarament causats per un tractament somàtic antidepressiu (per exemple, un medicament, teràpia electroconvulsiva, teràpia lumínica) no han de ser diagnosticats com a trastorn bipolar tipus I.

#### CRITERIS DIAGNÒSTICS DSM-IV PER A EPISODI MIXTE

A. Es compleixen els criteris tant per a un episodi maníac com per a un episodi depressiu major (excepte en la durada) gairebé cada dia durant al menys un període d'una setmana.

B. L'alteració de l'estat d'ànim és suficientment greu per a provocar un important deteriorament laboral, social o de les relacions amb els altres, o per a necessitar hospitalització amb la fi de prevenir els danys a un mateix o als altres, o hi ha símptomes psicòtics.

C. Els símptomes no són deguts als efectes fisiològics directes d'una substància (per exemple, una droga, un medicament o un altre tractament) ni a una malaltia mèdica (per exemple, hipertiroïdisme).

Nota: Els episodis semblants als mixtes que estan clarament causats per un tractament somàtic antidepressiu (per exemple, un medicament, teràpia electroconvulsiva, teràpia lumínica) no han de ser diagnosticats com a trastorn bipolar tipus I.

### TAULA 3

#### CRITERIS DSM-5 PROPOSATS PER A ESPECIFICADOR DE CARACTERÍSTICA

##### MIXTA

(First, 2011)

(1) Si predominantment maníac o hipomaníac, criteris complets per un episodi maníac o per un episodi hipomaníac, i com a mínim tres dels següents símptomes presents gairebé cada dia durant l'episodi:

- (a) disfòria prominent o humor depressiu indicat o pel subjecte (sentiments de tristesa o de buit,..) o per l'observació de l'entorn (el/la veuen trist/a,..)
- (b) disminució de tots o de gairebé tots els interessos o de les activitats plaents (indicat pel subjecte o per l'observació de l'entorn)
- (c) retard psicomotor gairebé cada dia (observable pels altres, no només sentiments subjectius o sentir-se apagat)
- (d) fatiga o pèrdua d'energia
- (e) sentiments d'incapacitat o excessiva o inapropiada culpa (no només autoretrets o sentiments de culpa per estar malalt)
- (f) pensaments de mort recurrents (no només por de morir), ideació suïcida recurrent sense un pla específic o un pla específic per consumir suïcidi o temptativa suïcida

(2) Si predominantment depressiu, criteris complets per un episodi depressiu major, i com a mínim tres dels següents símptomes presents gairebé cada dia durant l'episodi:

- (a) expansió, elevació anímica
- (b) autoestima elevada o grandiositat

(c) més parlador de l'habitual o augment de la pressió de la parla

(d) fuga d'idees o experiència subjectiva de pensament accelerat

(e) increment de l'energia o hiperactivitat dirigida a una finalitat (social, laboral, acadèmica, sexual)

(f) increment o excessiva participació en activitats amb potencial per a conseqüències perilloses (major atracció per festes, indiscreció sexual, inversions en negocis esbojarrats)

(g) disminució de les necessitats de son (sentir-se descansat tot i dormir menys del normal (en contrast amb insomni))

(3) Els símptomes mixtes són observables pels altres i representen un canvi en la conducta habitual de la persona.

(4) Pels subjectes que compleixen criteris complets tant per mania com per depressió simultàniament s'han de classificar com a maníacs amb característiques mixtes, degut a la marcada problemàtica i a la severitat clínica de la mania.

(5) El símptoma mixte especificador pot aplicar-se als episodis depressius de trastorn depressiu major, trastorn bipolar tipus I i trastorn bipolar tipus II.

(6) Els símptomes mixtes no són deguts als efectes fisiològics directes d'una substància (droga, fàrmac,..).

#### **d. Viratge de depressió a (hipo)mania secundari al tractament amb antidepressius**

És un fet obvi que alguns pacients bipolars deprimits, al prendre un antidepressiu, pateixen un viratge a (hipo)mania o fase mixta. Però, de la mateixa manera, en el trastorn bipolar, el viratge pot ocórrer sense prendre cap tractament psicofarmacològic o bé mentre s'està prenent un fàrmac no antidepressiu.

Fins a l'actualitat, els assajos clínics aleatoritzats i dissenyats per a avaluar l'eficàcia i el risc potencial de viratge amb l'ús d'antidepressius són escassos, sobretot per qüestions metodològiques. De fet, els assajos clínics amb monoteràpia amb antidepressius, i controlats amb placebo, són l'única via per examinar el risc potencial associat *per se* a un antidepressiu, però, especialment en els pacients bipolars tipus I, estan qüestionats per raons ètiques. Com a conseqüència, la majoria d'estudis amb antidepressius es realitzen en combinació amb estabilitzadors de l'estat d'ànim o amb altres agents antimaniacs, podent-se confondre els efectes (Goodwin et al., 2008; Grunze, 2008; Vieta, 2008).

Un altre problema principal és la poca clara definició de què és un viratge i l'absència d'uniformitat entre els investigadors (Berk et al., 2010; Visser i Van Der Mast, 2005).

Pot ser difícil diferenciar entre un viratge causat per antidepressius d'una simple recuperació de la depressió o del resultat de la història natural de la malaltia, i en molts estudis és poc clar si aquests pacients han respost als antidepressius, han patit un viratge o s'han produït ambdós fenòmens.

Recentment, la International Society of Bipolar Disorder ha proposat diferents definicions de pronòstic i especificadors del curs del trastorn bipolar, incloent el concepte de viratge (Tohen et al., 2009). Els autors prefereixen utilitzar el terme

“viratge afectiu emergent del tractament” (“treatment emergent affective switch” (TEAS)) perquè no atribueix causalitat (TAULA 4).

Una altra incertesa seria la possibilitat de viratge a fase mixta, sense resposta de la simptomatologia depressiva, amb un increment de l’agitació i un aparent empitjorament de la depressió.

Les dades que es disposen en l’actualitat no recolzen que el viratge de depressió a (hipo)mania induït per antidepressius sigui freqüent en el trastorn bipolar (Gijsman et al., 2004; McElroy et al., 2010; Sachs et al., 2007), al menys amb els fàrmacs Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina i el bupropion. L’ús del antidepressius Tricíclics (McElroy et al., 2010; Peet, 1994) i la venlafaxina (Post et al., 2006; Vieta et al., 2002) no està recomanat, i tots els autors proposen associar-los a un fàrmac “antimaniac” per reduir el risc de viratge.

En base a una anàlisi comuna de dades proporcionades per companyies farmacèutiques provinents d’assajos clínics aleatoritzats en pacients amb trastorn bipolar deprimits, Peet (1994) trobà que el viratge a (hipo)mania es produïa més freqüentment, i de manera estadísticament significativa, amb antidepressius Tricíclics (11.2% dels casos) que no pas amb antidepressius Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina (3.7% dels casos). Tot i això, la diferència entre el risc de viratge a (hipo)mania amb antidepressius Tricíclics i amb placebo (en el 4.2% dels casos) no era estadísticament significativa.

Gijsman et al. (2004) realitzaren una metanàlisi de cinc assajos clínics aleatoritzats i controlats per placebo en què s’usaven antidepressius en pacients amb depressió bipolar, i van concloure que les dades no suggerien que la (hipo)mania fos una complicació precoç i comuna del tractament. De totes maneres, detectaren un risc de viratge del 10%

amb antidepressius Tricíclics, i recomanaren usar Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina o Inhibidors de la Monoaminoxidasa com a primera opció terapèutica. Cal remarcar que el 75% dels pacients inclosos en aquesta metanàlisi foren tractats amb estabilitzadors de l'estat d'ànim en combinació amb els antidepressius. Aquestes troballes eren similars a les realitzades per Visser i Van Der Mast (2005) a partir d'una revisió sistemàtica.

Així mateix, cal remarcar l'estudi EMBOLDEN II (McElroy et al., 2010), en el qual la paroxetina, en dosis de 20 mg/dia i en monoteràpia, fou inclosa com a comparadora interna. Els autors van concloure que el tractament de la depressió bipolar amb paroxetina era inefectiu i que no s'associava a un risc augmentat de viratge, en comparació amb placebo.

En la mateixa línia, Sachs et al. (2007) compararen l'efectivitat d'un estabilitzador de l'estat d'ànim (liti o valproat) en monoteràpia *versus* en combinació amb bupropion o paroxetina, conclouent que el tractament antidepressiu no aportava benefici en comparació amb la monoteràpia d'un estabilitzador de l'estat d'ànim, i que no s'associava a un risc augmentat de viratge durant un període de fins a 26 setmanes.

Tant si el viratge a (hipo)mania és realment un fenomen relacionat amb l'ús d'antidepressius com si és el resultat del curs natural de la malaltia, i independentment de la discutible efectivitat dels antidepressius en la depressió bipolar, és extremadament rellevant, des d'un punt de vista clínic, la identificació dels factors de risc associats.

Finalment caldria remarcar dues recents metanàlisis:

Tondo et al. (2010) detectaren que el risc global de viratge de depressió a (hipo)mania estava situat en el 12.5% en el cas de tractament amb antidepressius, i en el 7.5% quan

aquests no s'usaven. És a dir, la metanàlisi determinava que el tractament antidepressiu aproximadament doblava el risc espontani de viratge de depressió a (hipo)mania, i que els antidepressius Tricíclics mostraven un major risc en comparació amb els Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina.

La segona metanàlisi ha estat realitzada per Sidor i Macqueen (2011) a partir de sis assajos clínics aleatoritzats i controlats per placebo, combinats amb altres nou estudis, amb l'objectiu d'avaluar l'ús d'antidepressius en el tractament de la depressió bipolar. Els autors van concloure que els antidepressius no estaven associats amb un augment del risc de viratge, fins i tot si els estudis utilitzaven criteris més sensibles per a la definició de viratge.

Pel que fa als factors relacionats amb la malaltia, el trastorn bipolar tipus I sembla estar associat a un major risc de viratge secundari a l'ús d'antidepressius, comparat amb el trastorn bipolar tipus II, en pacients que prenen antidepressius associats a un estabilitzador de l'estat d'ànim, segons un anàlisi de la Stanley Foundation Bipolar Network (Altshuler et al., 2006) i una revisió i metanàlisi realitzades per Bond et al. (2008). També hi ha altres estudis que suggereixen un risc baix de viratge en pacients bipolars tipus II quan són tractats amb monoteràpia antidepressiva (Amsterdam i Shults, 2010).

Un altre factor possiblement relacionat amb el viratge associat a tractament antidepressiu en la depressió bipolar, segons un estudi de Frye et al. (2009), seria l'existència de mínima simptomatologia maníaca, coexistent amb una plena síndrome depressiva, a l'inici del tractament.

Cal comentar també l'estudi portat a terme per Li et al (2011), publicat recentment, en que s'avaluava el canvi de diagnòstic a trastorn bipolar en pacients inicialment diagnosticats de trastorn depressiu major, durant un període de seguiment de 8 anys. En el 7.6-12.1% dels pacients depressius unipolars, el diagnòstic fou canviat a trastorn bipolar al llarg del seguiment. Els pacients més difícils de tractar presentaren taxes més elevades de canvi de diagnòstic. Les troballes recolzen la hipòtesi que una història de pobre resposta a antidepressius en pacients diagnosticats de trastorn depressiu major unipolar podria ser un predictor de trastorn bipolar mal diagnosticat.

Tot i l'escassa evidència d'augment de risc de viratge amb l'ús d'antidepressius, no es pot negar que aquests fàrmacs poden desestabilitzar la simptomatologia depressiva (disfòria, irritabilitat, inquietud, agitació). El-Mallakh et al. (2008) van descriure que aquesta desestabilització anímica podria englobar-se sota el concepte "disfòria irritable crònica associada a antidepressiu" ("antidepressant-associated chronic irritable dysphoria" (ACID)), característica de pacients bipolars amb història de viratge associat a antidepressius. És possible que aquests canvis precedeixin la recuperació, però, tot i això, poden portar conseqüències, com ara un augment del risc de suïcidi.



## **TAULA 4**

### **VIRATGE AFECTIU EMERGENT DEL TRACTAMENT (Treatment-emergent affective switch (TEAS))**

Recomanacions ISBD Task Force (Tohen et al., 2009)

Racional	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La causalitat no hauria de ser un categòric “si” o “no”, sinó que la probabilitat s'hauria de basar en criteris específics</li> <li>• El terme ‘TEAS’ no atribueix causalitat, i és preferit als termes “viratge induït per antidepressiu” o “viratge induït per antipsicòtic”</li> </ul>
Recomanació Task Force	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar l'ús del terme TEAS i les definicions operacionals basades en la causalitat, amplitud, durada i finestra des de la intervenció</li> </ul>
Metodologia validant	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacitat per a predir recaiguda/recurrència en un període de 12 mesos</li> </ul>

#### **(B) Definicions**

<b>Causalitat</b>	<b>Amplitud</b>	<b>Durada</b>	<b>Finestra des de la intervenció (últim canvi)</b>
-------------------	-----------------	---------------	---

YMRS = Young Mania Rating Scale; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

#### **Viratge maníac emergent del tractament (Treatment-emergent manic switch)**

Definit	Plena síndrome hipomaníaca, maníaca o episodi mixte	Com a mínim 2 dies consecutius amb períodes simptomàtics durant més del 50% del temps del dia	≤ 8 setmanes, si ≤ 2 setmanes considerar l'especificació del tipus de tractament (antidepressiu,..)
Probable	2 o més símptomes (irritabilitat, eufòria, taquipsíquia, disminució necessitats de son,..) i YMRS > 12	Com a mínim 2 dies consecutius amb períodes simptomàtics durant més del 50% del temps del dia	≤ 12 setmanes
Possible	Canvi clar en l'estat d'ànim i/o en l'energia i YMRS > 8	Períodes simptomàtics cada dia durant, com a mínim, 4 hores, en un període de 2 dies	≤ 12 setmanes
Improbable	Símptomes breus, identificable contribució exògena o de l'entorn		> 16 setmanes

#### **Viratge depressiu emergent del tractament (Treatment-emergent depressive switch)**

Definit	Plena síndrome depressiva	Com a mínim una setmana amb períodes simptomàtics durant més del 50% del temps del dia, cada dia	≤ 8 setmanes, si ≤ 2 setmanes considerar l'especificació del tipus de tractament (antipsicòtic,..)
Probable	2 símptomes depressius i MADRS > 12	Com a mínim una setmana amb períodes simptomàtics durant més del 50% del temps del dia, cada dia	≤ 12 setmanes
Possible	Canvi clar en l'estat d'ànim i/o en l'energia i MADRS > 8	Períodes simptomàtics cada dia durant, com a mínim, 4 hores, en un període d'una setmana	≤ 12 setmanes
Improbable	Símptomes breus, identificable contribució exògena o de l'entorn		> 16 setmanes

### **e. Acceleració de cicles**

L'ús d'antidepressius ha estat associat també a risc, a llarg termini, de desestabilització de l'estat d'ànim, que consistiria, segons Harel i Levkovitz (2008), en dues premisses:

-Acceleració de cicles es definiria com un augment de dos o més episodis afectius, diagnosticats segons DSM-IV, quan el pacient està prenent antidepressius, en comparació amb un període de temps similar immediatament anterior a l'inici d'aquest tractament.

-Inducció d'una ciclació ràpida de novo o una exacerbació d'una ciclació ràpida preexistent, aplicant la definició DSM-IV de ciclació ràpida (4 o més episodis en un any).

Així mateix, Harel i Levkovitz, alerten que l'absència d'una definició sistemàtica o objectiva d'"acceleració de cicles", com hi ha també una manca de definició oficial de què és un viratge, pot portar a l'infradiagnòstic.

Els resultats de tres estudis aleatoritzats i controlats suggereixen un augment del risc d'acceleració de cicles secundari a l'ús d'antidepressius:

-Els episodis maníacs foren gairebé 2.5 vegades més freqüents en els pacients que estaven en tractament amb liti més imipramina (24%), en comparació amb aquells pacients que només prenien liti (10%), en un estudi a doble-cec portat a terme amb 75 pacients amb trastorn bipolar tipus I durant un seguiment, de mitjana, de 1.6 anys, i dirigit per Quitkin et al. (1981). Els resultats foren estadísticament significatius en el subgrup femení. D'altra banda, les taxes de recaiguda depressiva eren similars entre el grup de liti en monoteràpia (10%) comparat amb el grup de liti en combinació amb imipramina (8%).

-Un petit estudi controlat per placebo, portat a terme per Wehr i Goodwin (1979), demostrà que es produïa un augment de ciclació associat a l'ús d'antidepressius Tricíclics. L'estudi conclouïa que el temps interepisòdic era gairebé quatre vegades més curt en el grup que prenia liti més desipramina en comparació amb el grup que estava en monoteràpia amb liti.

-Wehr et al. (1988) seguiren 51 pacients amb ciclació ràpida vinculats al NIMH (National Institute of Mental Health) durant una dècada. Els autors varen concloure, amb dades retrospectives, que l'ús d'antidepressius estava associat al desenvolupament de ciclació ràpida en el 51% dels pacients. Posteriorment, i després d'una aleatorització a doble-cec prospectiva de substitució dels antidepressius Tricíclics per placebo, l'estudi va concloure que en el 33% (17 de 51) dels pacients la ciclació ràpida estava directament relacionada amb l'ús d'antidepressius Tricíclics.

Finalment, els autors estudiaren el subgrup de 17 pacients de més alta gravetat i determinaren que els antidepressius Tricíclics estaven associats amb el desenvolupament de ciclació ràpida en 10 d'aquests (19.6%).

Aquest estudi, que probablement representa la investigació més exhaustiva en la matèria, demostra una molt alta probabilitat d'associació entre l'ús d'antidepressius Tricíclics i ciclació ràpida, que, essent cautelosos, podríem situar al voltant del 20%, com a mínim, en població altament refractària com l'estudiada al NIMH.

Les conclusions que es poden extreure en la literatura observacional no aleatoritzada referent a la matèria suggereixen una associació entre l'ús d'antidepressius i el desenvolupament de ciclació ràpida.

## **f. Manteniment del tractament antidepressiu després de la remissió simptomàtica**

Si els antidepressius estan associats a un risc de desenvolupament de ciclació ràpida i/o d'empitjorament de la malaltia a llarg termini, aleshores semblaria lògic recomanar la discontinuació del tractament antidepressiu tan aviat com sigui possible després de la remissió de l'episodi agut.

D'altra banda, diversos estudis suggereixen una associació entre discontinuació del tractament antidepressiu i recaiguda en depressió. Altshuler et al. (2001) seguiren, prospectivament i durant un any, a 84 subjectes diagnosticats de trastorn bipolar en remissió d'un episodi depressiu tractat amb un fàrmac antidepressiu afegit a un estabilitzador de l'estat d'ànim. El risc d'una recaiguda depressiva dins dels sis mesos posteriors a la remissió fou comparat entre els 43 pacients que interromperen el tractament antidepressiu dins d'aquest període de temps (grup discontinuació) i els 41 pacients que continuaren prenent antidepressius després dels sis mesos (grup continuació). Els autors trobaren que, de manera estadísticament significativa, hi havia una associació entre un menor temps d'exposició a antidepressiu després d'un tractament efectiu i un menor temps lliure de simptomatologia depressiva fins a una recaiguda. És més, un any després de la remissió de la simptomatologia depressiva amb antidepressius, el 70% dels pacients del grup de discontinuació havien patit una recaiguda depressiva, en comparació amb el 36% del grup continuació. Així mateix, 15 dels 84 pacients (18%) tingueren una recaiguda maníaca, i només sis d'aquests prenen antidepressiu en el moment de la recaiguda. Els autors van concloure que el risc d'una recaiguda depressiva en pacients diagnosticats de trastorn bipolar estava significativament associat amb la discontinuació del tractament antidepressiu de manera precoç, i que el risc d'una recaiguda maníaca no estava significativament associat amb

l'ús continuat de la medicació antidepressiva, i que, sobretot, era substancialment menor que el risc de recaiguda depressiva.

Per recolzar l'estudi, el mateix grup d'Altshuler et al. (2003) portaren a terme un altre estudi retrospectiu amb 44 pacients bipolars (39 amb TBP-I i 5 amb TBP-II) tractats amb un antidepressiu afegit a un estabilitzador de l'estat d'ànim per un episodi depressiu agut. Els resultats d'aquest indicaren que la suspensió (comparat amb la continuació) del tractament antidepressiu dins del primer any posterior a la remissió augmenta de manera significativa el risc de recaiguda depressiva.

### **3. OBJECTIUS I HIPÒTESIS**



a. Els **objectius** d'aquest treball són els següents:

- 1.- Determinar els factors clínics associats al desenvolupament d'un episodi de característiques mixtes en pacients diagnosticats de trastorn bipolar tipus I que hagin rebut tractament amb antidepressius.
- 2.- Determinar el paper dels antidepressius en el curs i pronòstic del trastorn bipolar i la seva relació amb el desenvolupament d'episodis de característiques mixtes.
- 3.- Determinar els factors clínics relacionats amb l'aparició d'un viratge de depressió a hipomania, mania o episodi mixte, durant les vuit setmanes després de la introducció d'un antidepressiu o després d'haver-ne augmentat la dosi.





b. Les **hipòtesis** d'aquest estudi són:

1.- L'aparició de fases mixtes i de viratges s'associarà amb un major ús d'antidepressius al llarg de la malaltia.

2.- L'aparició de fases mixtes i de viratges estarà relacionat amb una major gravetat longitudinal de la malaltia.

3.- Els pacients diagnosticats de trastorn bipolar que desenvolupin fases mixtes presentaran una major suïcidabilitat, tant pel que fa a la ideació com per a les temptatives.

4.- Els pacients bipolars tindran una major probabilitat d'aparició de fases mixtes i de desenvolupament de viratges amb l'ús d'antidepressius Tricíclics que no pas amb l'ús d'antidepressius Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina o d'Inhibidors de la Recaptació de Serotonina i Noradrenalina.



## **4. MÈTODES**



Aquesta tesi està formada per dos articles que s'han desenvolupat al llarg de la meua formació en investigació de la beca "Río Hortega". Ambdós treballs, dels quals aparec com a primer autor, han estat publicats en revistes indexades i amb factor d'impacte en el primer decil de l'especialitat.

La descripció detallada de les característiques de la mostra, els procediments i els mètodes estadístics utilitzats es troben en cada un dels articles corresponents.

Els treballs realitzats es corresponen amb les hipòtesis de l'estudi segons es detalla a continuació:

#### **Hipòtesi 1:**

*"L'aparició de fases mixtes i de viratges s'associarà amb un major ús d'antidepressius al llarg de la malaltia"*

**Estudi:** Valentí M, Pacchiarotti I, Rosa AR, Bonnín CM, Popovic D, Nivoli AM, Murru A, Grande I, Colom F, Vieta E. Bipolar Mixed Episodes and Antidepressants: A Cohort Study of Bipolar I Disorder Patients. *Bipolar Disord* 2011;13(2):145-154.

**Estudi:** Valentí M, Pacchiarotti I, Bonnín CM, Rosa AR, Popovic D, Nivoli AM, Goikolea JM, Murru A, Undurraga J, Colom F, Vieta E. Risk Factors for Antidepressant-Related Switch to Mania. *J Clin Psychiatry*.

**Hipòtesi 2:**

*“L’aparició de fases mixtes i de viratges estarà relacionat amb una major gravetat longitudinal de la malaltia”*

**Estudi:** Valentí M, Pacchiarotti I, Rosa AR, Bonnín CM, Popovic D, Nivoli AM, Murru A, Grande I, Colom F, Vieta E. Bipolar Mixed Episodes and Antidepressants: A Cohort Study of Bipolar I Disorder Patients. *Bipolar Disord* 2011;13(2):145-154.

**Estudi:** Valentí M, Pacchiarotti I, Bonnín CM, Rosa AR, Popovic D, Nivoli AM, Goikolea JM, Murru A, Undurraga J, Colom F, Vieta E. Risk Factors for Antidepressant-Related Switch to Mania. *J Clin Psychiatry*.

**Hipòtesi 3:**

*“Els pacients diagnosticats de trastorn bipolar que desenvolupin fases mixtes presentaran una major suïcidabilitat, tant pel que fa a la ideació com per a les temptatives”*

**Estudi:** Valentí M, Pacchiarotti I, Rosa AR, Bonnín CM, Popovic D, Nivoli AM, Murru A, Grande I, Colom F, Vieta E. Bipolar Mixed Episodes and Antidepressants: A Cohort Study of Bipolar I Disorder Patients. *Bipolar Disord* 2011;13(2):145-154.

**Hipòtesi 4:**

*“Els pacients bipolars tindran una major probabilitat d’aparició de fases mixtes i de desenvolupament de viratges amb l’ús d’antidepressius Tricíclics que no pas amb l’ús d’antidepressius Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina o d’Inhibidors de la Recaptació de Serotonina i Noradrenalina”*

**Estudi:** Valentí M, Pacchiarotti I, Rosa AR, Bonnín CM, Popovic D, Nivoli AM, Murru A, Grande I, Colom F, Vieta E. Bipolar Mixed Episodes and Antidepressants: A Cohort Study of Bipolar I Disorder Patients. *Bipolar Disord* 2011;13(2):145-154.

**Estudi:** Valentí M, Pacchiarotti I, Bonnín CM, Rosa AR, Popovic D, Nivoli AM, Goikolea JM, Murru A, Undurraga J, Colom F, Vieta E. Risk Factors for Antidepressant-Related Switch to Mania. *J Clin Psychiatry*.





## **5. RESULTATS**



1.- **Valentí M**, Pacchiarotti I, Rosa AR, Bonnín CM, Popovic D, Nivoli AM, Murru A, Grande I, Colom F, Vieta E. Bipolar Mixed Episodes and Antidepressants: A Cohort Study of Bipolar I Disorder Patients. *Bipolar Disord* 2011;13(2):145-154.

2.- **Valentí M**, Pacchiarotti I, Bonnín CM, Rosa AR, Popovic D, Nivoli AM, Goikolea JM, Murru A, Undurraga J, Colom F, Vieta E. Risk Factors for Antidepressant-Related Switch to Mania. *J Clin Psychiatry*.

Els dos articles publicats que es presenten en aquest treball d'investigació sumen un factor d'impacte (IF) de  $5.221 + 5.023 = 10.244$ .



## Resum dels resultats

*Valentí M, Pacchiarotti I, Rosa AR, Bonnín CM, Popovic D, Nivoli AM, Murru A, Grande I, Colom F, Vieta E. Bipolar Mixed Episodes and Antidepressants: A Cohort Study of Bipolar I Disorder Patients. Bipolar Disord 2011;13(2):145-154.*

L'objectiu d'aquest estudi fou determinar els factors associats amb el desenvolupament d'episodis mixtes, caracteritzats per la presència concomitant de símptomes d'ambdós pols afectius, durant l'evolució de la malaltia en pacients diagnosticats de trastorn bipolar tipus I i tractats amb antidepressius, així com esbrinar el rol dels antidepressius en el curs i el pronòstic del trastorn.

Vam incloure una mostra de 144 pacients seguits durant un període de fins a 20 anys en el Programa de Trastorns Bipolars de l'Hospital Clínic de Barcelona i vam comparar aquells que desenvoluparen com a mínim un episodi mixte durant el seguiment (n=60) amb aquells que mai tingueren un episodi mixte (n=84), respecte a les variables clíniques.

Els resultats determinaren que al voltant del 40% dels pacients amb trastorn bipolar tipus I tractats amb antidepressius desenvoluparen com a mínim un episodi mixte durant el curs de la seva malaltia.

No es detectaren diferències de gènere entre els dos grups.

Es trobaren varies diferències clíniques entre els dos grups, però després d'aplicar una anàlisi de regressió logística, només el nombre de temptatives suïcides ( $p < 0.001$ ), l'ús d'antidepressius Inhibidors de la Recaptació de Serotonina i Noradrenalina ( $p = 0.041$ ), la taxa de viratges ( $p = 0.010$ ) i el nombre d'anys d'evolució de la malaltia ( $p = 0.022$ )

estaven significativament associats amb el desenvolupament de, com a mínim, un episodi mixte durant el seguiment.

Com a conclusió, aquest estudi determinà que el desenvolupament d'episodis mixtes està associat amb una tendència a la cronicitat, amb un pitjor pronòstic, amb un nombre més elevat d'episodis depressius i amb un major ús d'antidepressius, especialment Inhibidors de la Recaptació de Serotonina i Noradrenalina.

*Valentí M, Pacchiarotti I, Bonnín CM, Rosa AR, Popovic D, Nivoli AM, Goikolea JM, Murru A, Undurraga J, Colom F, Vieta E. Risk Factors for Antidepressant-Related Switch to Mania. J Clin Psychiatry.*

El tractament de la depressió bipolar amb antidepressius és un tema que ha suscitat un ampli debat arran de les dades metodològicament pobres i insuficients recolzant el seu ús i la creença àmpliament estesa que els antidepressius poden induir nous episodis d'anormal elevació anímica o que poden accelerar la taxa de ciclació.

El present estudi pretén identificar els factors de risc clínics associats a viratge de depressió a (hipo)mania o estat mixte, dins de les 8 setmanes posteriors a la introducció d'un antidepressiu o després d'augmentar-ne la dosi, en un disseny prospectiu i longitudinal.

Vam incloure 221 pacients amb trastorn bipolar tipus I i II consecutivament deprimits, i foren tractats amb antidepressius, els quals s'afegiren a la pauta farmacològica prescrita prèviament (estabilitzadors de l'estat d'ànim i/o antipsicòtics atípics). Cap pacient prengué monoteràpia antidepressiva. En 54 pacients (24.4%) es detectà un viratge relacionat amb el tractament, mentre que en 167 pacients (75.6%) no es detectà.

Ambdós grups foren comparats amb procediments ANOVA i Chi quadrat.

Les principals diferències clíniques significativament associades amb el desenvolupament d'un viratge de l'estat d'ànim relacionat amb el tractament, després de realitzar una anàlisi de regressió logística, foren una major taxa de viratges previs, una menor taxa de resposta a antidepressius i una edat de debut de la malaltia més precoç.

Com a conclusió, aquest estudi determinà que els pacients bipolars que presentaven un major risc de viratge eren aquells amb un debut de la malaltia més precoç i un curs del trastorn caracteritzat per una menor taxa de resposta a antidepressius i una major taxa de



viratges. Cal remarcar que el nostre estudi trobà que un major nombre d'exposicions prèvies a antidepressius no està associat amb el desenvolupament de viratges relacionats amb antidepressius.

## **6. PUBLICACIONES**



## Original Article

## Bipolar mixed episodes and antidepressants: a cohort study of bipolar I disorder patients

Valentí M, Pacchiarotti I, Rosa AR, Bonnín CM, Popovic D, Nivoli AMA, Murru A, Grande Í, Colom F, Vieta E. Bipolar mixed episodes and antidepressants: a cohort study of bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2011; 13: 145–154. © 2011 The Authors. Journal compilation © 2011 John Wiley & Sons A/S.

**Objectives:** The aim of this study was to elucidate the factors associated with the occurrence of mixed episodes, characterized by the presence of concomitant symptoms of both affective poles, during the course of illness in bipolar I disorder patients treated with an antidepressant, as well as the role of antidepressants in the course and outcome of the disorder.

**Method:** We enrolled a sample of 144 patients followed for up to 20 years in the referral Barcelona Bipolar Disorder Program and compared subjects who had experienced at least one mixed episode during the follow-up ( $n = 60$ ) with subjects who had never experienced a mixed episode ( $n = 84$ ) regarding clinical variables.

**Results:** Nearly 40% of bipolar I disorder patients treated with antidepressants experienced at least one mixed episode during the course of their illness; no gender differences were found between two groups. Several differences regarding clinical variables were found between the two groups, but after performing logistic regression analysis, only *suicide attempts* ( $p < 0.001$ ), *the use of serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* ( $p = 0.041$ ), *switch rates* ( $p = 0.010$ ), and *years spent ill* ( $p = 0.022$ ) were significantly associated with the occurrence of at least one mixed episode during follow-up.

**Conclusions:** The occurrence of mixed episodes is associated with a tendency to chronicity, with a poorer outcome, a higher number of depressive episodes, and greater use of antidepressants, especially serotonin norepinephrine reuptake inhibitors.

**Marc Valentí, Isabella Pacchiarotti, Adriane R Rosa, C Mar Bonnín, Dina Popovic, Alessandra M A Nivoli, Andrea Murru, Íria Grande, Francesc Colom and Eduard Vieta**

Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00908.x

Key words: antidepressants – bipolar disorder – depression – mania – mixed episode

Received 2 August 2010, revised and accepted for publication 18 January 2011

Corresponding author:  
Eduard Vieta, M.D., Ph.D.  
Bipolar Disorders Program  
Clinical Institute of Neuroscience  
Hospital Clínic Barcelona  
Villarroel 170  
08036, Barcelona, Spain  
Fax: +34-93-2275795  
E-mail: evieta@clinic.ub.es

More than 40% of patients with bipolar disorder present with at least one mixed affective episode during the course of their illness (1, 2). Mixed state, an episode that is increasingly recognized as a nosological entity, is characterised by the presence of concomitant symptoms of both affective poles

(3), and due to its clinical features, diagnostic difficulty, and treatment complexity represents one of the main challenges in the management of patients with bipolar disorder.

Regarding the prevalence of mixed episodes, Vieta and Morralla (4) identified in 76 centers, the

EV has received research grants and has served as a consultant, advisor, or speaker for Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., Forest, Geodon Richter, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Solvay, Schering-Plough, Takeda, United Biosource Corp., and Wyeth; and has received research funding from the Spanish Ministry of Innovation, the Spanish Ministry of Science and Education, the Stanley Medical Research Institute, and the 7th Framework Program of the European Union. FC has served as an advisory or speaker for AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Tecnofar, and Shire. MV, IP, ARR, CMB, DP, AMAN, AM, and ÍG have no conflicts of interest to report.

proportion of patients presenting with symptoms of depression among a cohort of 368 bipolar I disorder patients admitted for an acute manic or mixed episode, and determined the prevalence of mixed episodes by applying different diagnostic criteria. Prevalence estimations for mixed episodes were: 12.9% according to DSM-IV-TR, 9.0% according to ICD-10, 16.7% according to McElroy criteria, and 23.2% according to clinical judgment. Based on these results, the authors proposed that the definition of mixed episodes for bipolar disorder must be revised to improve consensus and therapeutic management.

In another report, Goldberg et al. (5) estimated the frequency and clinical correlates of manic symptoms during depressive episodes among 1,380 individuals with bipolar I and II disorders who met the DSM-IV criteria for a major depressive episode at the time of entry into the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). The results indicated that manic symptoms, to varying degrees, are present in a substantial number of bipolar I disorder (30%) and bipolar II disorder (71%) patients experiencing a depressive episode. Distractibility, racing thoughts/flight of ideas, and agitation were the most prevalent symptoms.

Mixed episodes seem to be associated with poor outcome (6), increased suicidal risk (6, 7), less favorable response to lithium (8, 9), more frequent later occurrence in the course of bipolar illness (10), substance abuse (11), an illness course marked by longer episodic duration with less frequent interepisodic remission (12), more severe manic and general psychopathology (13, 14), and more catatonic symptoms (15, 16).

Additionally, a majority of studies (17–20), with few exceptions (21), have found an increased prevalence of mixed episodes among women.

In a Danish study of 1,620 bipolar disorder patients identified at their first psychiatric contact during a period between 1994 and 2003, Kessing (22) analysed the prevalence of mixed, depressive, and hypomanic/manic symptoms at each episode. The study found an increased prevalence of mixed episodes during the course of illness for women but not for men, and the patients who had experienced mixed episodes had a substantially increased risk of occurrence of future mixed episodes. These associations could not be explained by difference in age, the prevalence of comorbid substance abuse, or time progression.

The role of antidepressants (ADs) in the treatment of bipolar mixed episodes is highly controversial (9). The clinical dilemma is that while depressive symptoms in mixed episodes need to be

treated, ADs are reported to worsen intra-episodic lability and switching (23–28). Regarding the risk of (hypo)manic/mixed switches with ADs, the data apparently does not support that the AD-induced switch is common in bipolar disorder (29–31), at least with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and bupropion. However, the use of tricyclic antidepressants (TCAs) (29, 32) and venlafaxine (33, 34) is discouraged, and most investigators recommend the addition of an *antimanic* agent to reduce the risk of switch.

In a two-year prospective, observational study of health outcomes associated with the treatment of mania in bipolar disorder [European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM)], Rosa et al. (35) found that only 24% of all manic patients had a mixed episode, but that 58% of the 345 patients who were on ADs presented with a mixed episode. This suggests that mixed features were associated with AD treatment during an acute episode.

Among disease-related factors, bipolar I disorder seems to be associated with a higher risk of AD switch, when compared to bipolar II disorder (36, 37). Goldberg et al. (38) compared outcomes in 335 patients with bipolar disorder who received a mood stabilizing agent with versus without an AD for a bipolar depressive episode accompanied by  $\geq 2$  concurrent manic symptoms. They examined the relationship between AD use or mania symptom load at the study entry and mania or depression symptom severity at the three-month follow-up. The authors found that adjunctive AD use was associated with significantly higher mania symptom severity at the three-month follow-up, and they concluded that AD use neither hastened nor prolonged time to recovery relative to treatment with mood stabilizers alone.

In this study we tried to elucidate the factors associated with the occurrence of mixed episodes during the course of bipolar I disorder in patients who had been treated with an AD, at least once in their life, and the role of ADs in the course and outcome of the disorder. We hypothesized that the presence of mixed episodes would correlate with more chronicity, poor outcome, and AD prescription.

## Methods

### Study design and participants

This was a prospective, naturalistic cohort study conducted on a sample of 144 patients diagnosed with bipolar I disorder by DSM-IV criteria, and treated at least once during their lifetime with an

## Mixed episodes and antidepressants

AD during a major depressive episode. The study design was approved by the Ethical and Research Committee of the Hospital Clinic. All patients provided signed informed consent. The patients were recruited from Spanish primary care and other psychiatric centers, and were subsequently referred to the Bipolar Disorders Program of the Hospital Clinic and University of Barcelona, Barcelona, Spain. Our program is a specialized unit which provides treatment to all bipolar disorder patients from a specific area of Barcelona and also to difficult-to-treat patients from other parts of Catalonia (39). These patients were initially recruited during a noneuthymic state [i.e., current major depressive episode: Hamilton Depression Rating Scale-17 (HDRS<sub>17</sub>) (40) score > 20; or hypomanic/manic episode: Young Mania Rating Scale (YMRS) (41) score > 20; or mixed episode: YMRS and HDRS<sub>17</sub> scores > 14 for a mixed episode] and followed and treated for up to 20 years. A patient was considered as an AD-medication user if the AD was used for a period of time and at a dose that was considered within the potential efficacy range.

A total of 428 patients were initially included in our sample. However, 127 were excluded due to lack of relevant data (i.e., lack of prior information when referred to our tertiary center), death of the participant, or voluntary drop out from the study; 80 were excluded due to the absence of use of ADs during the follow-up; and 77 were excluded due to not fulfilling the defined criteria for bipolar I disorder.

The remaining 144 bipolar I disorder patients who were treated with at least one AD during follow-up were divided into two groups on the basis of the

presence ( $n = 60$ ) or absence ( $n = 84$ ) of previous mixed episodes during the follow-up period [mean duration for all patients =  $9.53 \pm 5.24$  years, and specifically  $10.45 \pm 5.12$  years for the mixed group, and  $9.19 \pm 5.26$  years for the nonmixed group ( $F = 0.138$ ,  $p = 0.111$ )]. Figure 1 illustrates the patients' flow throughout the study.

Information on several clinical variables were obtained from structured interviews with patients and their relatives, including number and polarity of lifetime episodes, number of hospitalizations, age at onset, lifetime history of psychotic symptoms, psychiatric comorbid disorders, and suicidal behavior. Pharmacological and electroconvulsive treatment was recorded as well as the relapses, responses, and switches following AD administration. Several other variables were specifically assessed, these included: demographic data, seasonality according to the DSM-IV criteria, polarity of first episode, DSM-IV rapid cycling, psychiatric history of first-degree relatives, and treatment adherence. Information pertaining to social and occupational functioning was also recorded.

### Procedures and outcomes

We used both Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) Axis I (SCID-I) (42) and Axis II (SCID-II) (43) to confirm diagnoses. Sociodemographic, clinical, and pharmacological data were collected via a structured interview with patients and/or relatives, as appropriate. The HDRS<sub>17</sub> (see 44) and the YMRS (see 45) were administered by trained raters to assess depressive and manic symptoms, respectively, at intervals of at least every three months when patients were euthymic,

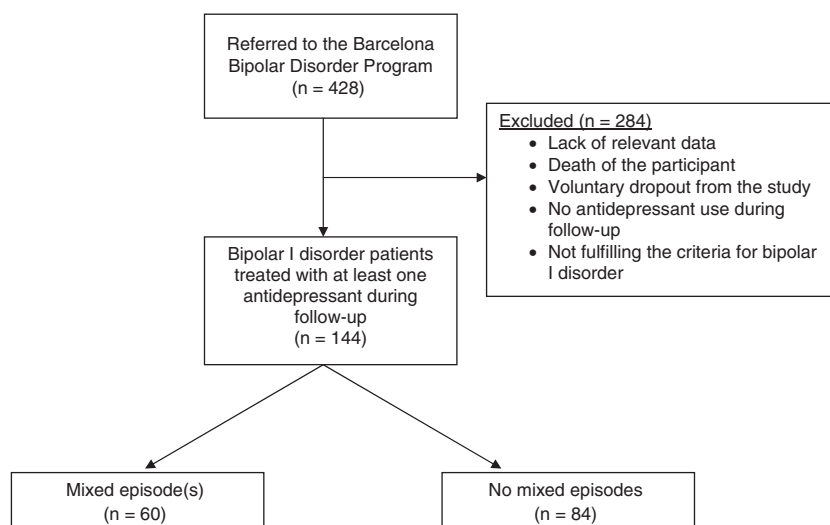


Fig. 1. Diagram of subject flow.

and more often when patients were in depressive, (hypo)manic, and mixed episodes.

To define specific course and outcome indicators we chose operational definitions of symptomatic response, symptomatic remission, recovery, sub-syndromal depression, relapse, recurrence, and treatment-emergent mood switch similar to the definitions developed by the Task Force of the International Society for Bipolar Disorders (ISBD) (46). Hence, mixed episodes were defined as a period of mood differing from usual, where YMRS and HDRS<sub>17</sub> scores were  $> 14$  during, at least, one week. We used this definition in order to detect all mixed phases among the sample during the follow-up. Most researchers are of the same opinion that the DSM-IV definition is too narrow and may lead to substantial underdiagnosis, and the DSM-5 draft has suggested a change to the definition of mixed episode introducing a dimensional assessment which is much closer to our definition than to the DSM-IV. This definition, as well as our definition, has the advantage of including sub-threshold or mild-to-moderate mixed episodes, and not only those fulfilling full criteria for mania and major depression.

Suicidality was measured by the (i) number of attempts since the beginning of drug treatment, (ii) violence and degree of lethality of the method employed, and (iii) amount of suicidal ideation (using the suicide item of the HDRS<sub>17</sub> and/or specific questions during the interview).

#### Statistical analysis

We used the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 16 for Windows, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) for statistical analysis. Both groups were compared for clinical and sociodemographic characteristics by Student's *t*-test for continuous variables, and by chi-square test ( $\chi^2$ ) for qualitative variables, as appropriate. The same analysis was performed between the group presenting with only one mixed episode and with the group presenting with two or more mixed episodes.

Parametric tests were used according to sample distribution. Using the Holm Methods, we also performed a correction with multiple comparisons in order to confirm differences between groups. All *p*-values were two-tailed and statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

A logistic regression model was used to identify factors associated with the occurrence of mixed episodes during the course of illness. The baseline variables introduced in the multivariable model were based on statistical significance ( $p \leq 0.01$ ).

The presence of mixed episodes during the follow-up was considered as the dependent variable and 14 of the most significant variables (considered as independent factors) were: *years of illness, total number of episodes, number of depressive episodes, number of hospitalizations, number of suicide attempts, number of ADs, number of relapses with ADs, number of responses with ADs, number of AD-associated switches, work status, suicidal ideation, suicidal attempts, the use of electroconvulsive therapy, and Axis II comorbidity*. We constructed a generalized linear model including all variables that had been significantly correlated with mixed episodes as independent factor.

## Results

### Sample characteristics

Among the 144 bipolar I disorder patients treated at least once with an AD, 60 (41.7%) had experienced at least one mixed episode during the follow-up, while 84 (58.3%) had not experienced any mixed episode. Both groups were comparable in terms of education, job qualification, work status, and autonomy. Demographic and clinical qualitative and quantitative characteristics of the two groups are shown in Tables 1 and 2. The specific classes and percentages of ADs used in each group are shown in Table 3.

### Outcomes: qualitative features

Among qualitative features, no *gender* differences were found between the two groups. Regarding occupational functioning, we found significant differences in *work status*, with a more frequent nonactive status in the mixed group ( $p = 0.004$ ). We also found that in the nonmixed group the existence of a given pattern of *predominant polarity* was significantly more frequent in comparison with the mixed group (28.3% versus 47.6%,  $p = 0.025$ ), but this difference was not significant regarding the *type of predominant polarity*. Interestingly, we found a significant relationship between the presence of at least one mixed episode during the follow-up and the existence of a *rapid-cycling course* during the illness (30.0% versus 13.1%,  $p = 0.019$ ). Regarding suicidality, we found significantly greater *suicidal ideation* and *suicidal attempts* in the mixed group in comparison with the nonmixed group (66.7% versus 29.8%,  $p < 0.001$ ; 46.7% versus 10.7%,  $p < 0.001$ , respectively).

Comorbidity with *substance* and *alcohol abuse* has been associated with patients with a history of

## Mixed episodes and antidepressants

Table 1. Demographic, global social functioning, and clinical qualitative features differentiating patients with bipolar I disorder treated with antidepressants (ADs) without or with a history of mixed episode

	Total sample (N = 144)	Nonmixed (n = 84)	Mixed (n = 60)	$\chi^2$	p-value
Gender, female	76 (52.8)	40 (47.6)	36 (60.0)	2.153	NS
Education (qualified)	83 (57.6)	50 (59.5)	33 (55.0)	0.293	NS
Actively employed <sup>a</sup>	59 (41.0)	43 (51.2)	16 (26.7)	8.704	0.004
Autonomy (good)	116 (80.6)	70 (83.3)	46 (76.7)	0.993	NS
First episode (depression)	89 (61.8)	51 (60.7)	38 (63.3)	0.102	NS
Psychotic symptoms during illness	109 (75.7)	62 (73.8)	47 (78.3)	0.389	NS
Predominant polarity	57 (39.6)	40 (47.6)	17 (28.3)	5.443	0.025
Type of predominant polarity (DPP)	33 (57.9)	22 (55.0)	11 (64.7)	0.461	NS
Family history of bipolar disorder	48 (33.3)	30 (35.7)	10 (29.4)	0.433	NS
Seasonal pattern	36 (25.0)	18 (21.4)	18 (30.0)	1.371	NS
Rapid cycling	29 (20.1)	11 (13.1)	18 (30.0)	6.219	0.019
Suicidal ideation <sup>a</sup>	65 (45.1)	25 (29.8)	40 (66.7)	19.249	< 0.001
Suicide attempts <sup>a</sup>	37 (25.7)	9 (10.7)	28 (46.7)	21.850	< 0.001
Treatment adherence (good)	105 (72.9)	67 (79.8)	38 (63.3)	4.783	0.037
Electroconvulsive therapy	26 (18.1)	9 (10.7)	17 (28.3)	7.343	0.008
Anxiety comorbidity	46 (31.9)	26 (31.0)	20 (33.3)	0.091	NS
Axis II comorbidity	42 (29.2)	17 (20.2)	25 (41.7)	7.779	0.009
Substance abuse	37 (25.7)	23 (27.4)	14 (23.3)	0.300	NS
Alcohol abuse	32 (22.2)	17 (20.2)	15 (25.0)	0.459	NS
AD in first depression	91 (63.2)	57 (67.9)	34 (56.7)	1.884	NS
Mood stabilizer as first AD	47 (32.6)	30 (35.7)	17 (28.3)	0.867	NS
TCA during illness	78 (54.2)	40 (47.6)	38 (63.3)	3.481	NS
SSRI during illness	129 (89.6)	73 (86.9)	56 (93.3)	1.550	NS
SNRI during illness	71 (49.3)	33 (39.3)	38 (63.3)	8.098	0.007
Relapses with AD <sup>a</sup>	88 (61.1)	43 (51.2)	45 (75.0)	8.349	0.005
Any response to AD	134 (93.1)	77 (91.7)	57 (95.0)	0.602	NS
Switches with AD <sup>a</sup>	97 (67.4)	47 (56.0)	50 (83.3)	11.935	< 0.001

Values are indicated as n (%).

DPP = depressive predominant polarity; TCA = tricyclic antidepressant; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI = serotonin norepinephrine reuptake inhibitor.

<sup>a</sup>Variables with significant differences between the two groups after performing a correction for multiple comparisons using the Holm Methods.

mixed episodes, however, we could not find any significant association between these comorbidities and the presence of mixed episodes. Additionally, no significant differences were found between the two groups regarding *anxiety comorbidity*. However, we did find a significantly greater *comorbidity with Axis II disorders* in the group with mixed episodes (41.7% versus 20.2%,  $p = 0.009$ ).

Focusing on the first AD treatment, no differences were found between the two groups as to whether the *first AD was prescribed during the first depression* or if the *first AD was taken in combination with a mood stabilizer*. We also found that the use of *electroconvulsive therapy* was significantly greater in the mixed group when compared to the nonmixed group (28.3% versus 10.7%,  $p = 0.008$ ). The nonmixed group showed a significantly better *treatment adherence* in comparison with the mixed group (79.8% versus 63.3%,  $p = 0.037$ ).

Interestingly, we found that the mixed group had a significantly more frequent use, during the illness,

of *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) ADs* in comparison with the nonmixed group (63.3% versus 39.3%,  $p = 0.007$ ). This statistical significance was not found in either group regarding the use of *SSRIs* and *TCAs*.

When comparing the two groups according to the course of the illness, the mixed group showed a poorer outcome, i.e., higher *rates of depressive relapses* as well as higher *switch rates*, in comparison with the nonmixed group (75.0% versus 51.2%,  $p = 0.005$ ; 83.3% versus 56.0%,  $p = 0.001$ , respectively).

Outcomes: quantitative features

Among quantitative features, *age of onset* was significantly earlier in the mixed group when compared to the group who did not have mixed episodes (25.90 years versus 30.01 years,  $p = 0.032$ ). The *average duration of illness* was also significantly higher in the mixed group (22.03 years versus 16.64 years,  $p = 0.002$ ). The *age at the introduction*



Table 2. Clinical and sociodemographic measures differentiating bipolar I disorder patients treated with antidepressants (ADs) without or with history of mixed episode

	Total sample (N = 144)	Nonmixed (n = 84)	Mixed (n = 60)	t-test	p-value
Age at onset	28.0 (11.30)	30.0 (11.60)	25.9 (10.50)	4.715	0.032
Age at bipolar disorder diagnosis	33.85 (12.54)	34.80 (13.39)	32.53 (11.23)	1.142	NS
Diagnostic delay (years)	6.10 (7.53)	7.10 (7.30)	4.30 (7.60)	-1.751	NS
Years of illness	18.89 (10.50)	16.64 (9.45)	22.03 (11.14)	9.795	0.002
Total number of episodes <sup>a</sup>	14.35 (11.80)	11.00 (9.13)	19.03 (13.48)	18.176	< 0.001
Depressive episodes <sup>a</sup>	7.38 (6.21)	5.65 (4.99)	9.78 (6.96)	17.19	< 0.001
Manic episodes	3.26 (3.28)	3.01 (3.21)	3.60 (3.38)	1.124	NS
Hypomanic episodes	2.78 (4.17)	2.33 (3.92)	3.42 (4.33)	2.449	NS
Mixed episodes	–	–	2.23 (1.84)	–	–
No. of hospitalizations	2.67 (2.52)	2.21 (2.45)	3.30 (2.49)	6.775	0.01
No. of suicide attempts <sup>a</sup>	0.49 (1.04)	0.21 (0.71)	0.88 (1.28)	16.083	< 0.001
No. of depressive episodes for which an AD was prescribed for the first time	1.86 (1.57)	1.77 (1.58)	1.98 (1.57)	0.620	NS
No. of ADs <sup>a</sup>	3.45 (2.21)	2.89 (1.96)	4.23 (2.32)	13.981	< 0.001
Mean duration of AD treatment (months)	9.71 (12.43)	8.31 (10.13)	11.67 (14.95)	2.581	NS
No. of relapses with AD <sup>a</sup>	2.53 (3.79)	1.64 (2.48)	3.77 (4.85)	11.811	0.001
No. of responses to AD	2.69 (2.28)	2.26 (2.19)	3.30 (2.27)	7.620	0.007
No. of AD-associated switches <sup>a</sup>	1.84 (2.47)	1.35 (2.14)	2.53 (2.74)	8.515	0.004

Values are indicated as mean (SD).

<sup>a</sup>Variables with significant differences between the two groups after performing a correction with multiple comparisons using the Holm Methods.

Table 3. Distribution of antidepressant (AD) class by each patient group

AD class used in total sample (N = 144)	Percent
SSRI	22.2
SSRI/TCA	16.7
SSRI/SNRI/TCA	16.7
SSRI/SNRI	12.5
AD class used in mixed group (n = 60)	
SSRI	13.3
SSRI/TCA	13.3
SSRI/SNRI/TCA	23.3
SSRI/SNRI	13.3
AD class used in nonmixed group (n = 84)	
SSRI	28.6
SSRI/TCA	19.0
SSRI/SNRI/TCA	11.9
SSRI/SNRI	11.9

SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor. This group included: fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine, citalopram, escitalopram, and sertraline.

TCA = tricyclic antidepressant. This group included: imipramine, clomipramine, and amitriptyline.

SNRI = serotonin norepinephrine reuptake inhibitors. This group included: duloxetine and venlafaxine.

of the first AD was significantly lower in the mixed group when compared to the group without mixed episodes (30.10 years versus 34.67 years,  $p = 0.025$ ). The mixed group presented with a greater number of total episodes (19.03 versus 11.00,  $p < 0.001$ ) as well as a higher number of depressions (9.78 versus 5.65,  $p < 0.001$ ), but not a greater number of hypomanias. The mean number of mixed

episodes in the mixed group was 2.23 (SD = 1.84). Likewise, the mixed group had a greater number of hospitalizations and number of suicide attempts (3.30 versus 2.21,  $p = 0.01$ ; 0.88 versus 0.21,  $p < 0.001$ , respectively).

Focusing on the pharmacological treatment, the mixed group was treated with a significantly greater number of ADs during the illness when compared to the nonmixed group (4.23 versus 2.89,  $p < 0.001$ ). Regarding the course of the illness, the mixed group showed a higher number of depressive relapses (3.77 versus 1.64,  $p = 0.001$ ), as well as a greater number of responses to depressive episodes with ADs (3.30 versus 2.26,  $p = 0.007$ ), and a higher number of AD-associated switches (2.53 versus 1.35,  $p = 0.004$ ) in comparison with the nonmixed group.

The sociodemographic and clinical characteristics that displayed the most significant differences ( $p \leq 0.01$ ) between mixed and nonmixed groups were treated as independent variables (see Tables 1 and 2). After performing a correction with multiple comparisons using the Holm Methods, the following variables continued to present statistically significant differences between the two groups: total number of episodes ( $p = 0.00002$ ), number of depressive episodes ( $p = 0.00001$ ), number of suicide attempts ( $p = 0.0001$ ), number of ADs used during the illness ( $p = 0.00002$ ), number of relapses with ADs ( $p = 0.01$ ), number of AD-associated switches ( $p = 0.04$ ), work status ( $p = 0.04$ ), suicidal ideation ( $p = 0.0001$ ), suicidal attempts ( $p = 0.0001$ ),

relapses with ADs ( $p = 0.05$ ), and switches with ADs ( $p = 0.00002$ ).

We also compared the group presenting with only one mixed episode ( $n = 14$ ) with the group presenting with two or more mixed episodes ( $n = 26$ ). Statistical differences between the two groups were only found regarding *suicidal ideation* (51.9% versus 78.8%,  $\chi^2 = 4.848$ ,  $p = 0.027$ ).

Results from logistic regression analysis showed that only *suicide attempts*, *the use of SNRIs*, *switch rates*, and *average of years spent ill* were significantly associated with the occurrence of at least one mixed episode during the follow-up ( $\beta = 3.017$ ; Wald = 25.061;  $p < 0.001$ ) (Table 4). After running a generalized linear model analysis, the results showed that the *total number of episodes*, the *number of previous depressive episodes*, and the *number of ADs* were strongly associated with the emergence of mixed episode(s) during the illness course ( $p = 0.001$ ,  $R = 0.280$ ,  $df = 53$ ).

## Discussion

Mixed episodes are one of the main challenges in the management of bipolar disorder, a severe and chronic illness. Several studies have linked mixed episodes and the (over)use of ADs. This study was carried out in order to investigate the clinical factors associated with the occurrence of mixed episodes during the course of the illness of bipolar disorder patients treated with ADs at least once in their lifetime, as well as to elucidate the role of ADs in the course and outcome of the disease. According to our findings, the occurrence of mixed episodes is associated with a tendency to chronicity, with a poorer outcome in mixed than in nonmixed patients, a higher number of depressive episodes, and particularly greater use of ADs, especially SNRIs. In regards to the directionality of the relationship between AD use and mixed episodes, with the exception of those mixed episodes that occurred before study entry for which reliable information on treatment was not

always available, all the mixed episodes experienced during follow-up took place in the context of AD treatment, which does not necessarily mean that were actually *induced* by ADs.

In this study, and according to the previous literature (1, 2), nearly 40% of bipolar I disorder patients treated with ADs experienced at least one mixed episode during the course of their illness. No gender differences were found between the two groups, in contrast with previously published reports (17–20). Comorbidity with substance and alcohol abuse and with other psychiatric disorders such as anxiety disorders have been associated with the occurrence of mixed episodes (11), but we did not find any significant association between these comorbidities and the presence of mixed episodes. Conversely, we found a significantly greater comorbidity with Axis II disorders in the group with mixed episodes.

According to our results, and in agreement with previous literature (10), the factors that indicate that the presence of mixed episodes during the course of illness is associated with a tendency to chronicity and with a poorer outcome are a younger age at onset and especially the average number of years spent ill, and are significantly higher in the mixed group. Furthermore, the existence of a rapid-cycling course during the illness is significantly associated with the occurrence of mixed episodes. Regarding suicidality, and also in accordance with previous literature (6, 7), we found a significantly greater suicide attempt rate in the mixed group in comparison to the nonmixed group. Statistical differences were also found regarding suicidal ideation comparing the group presenting with only one mixed episode with the group with multiple mixed episodes. We conclude that more mixed episodes carry higher suicidality and this highlights the importance for effective prevention of mixed episodes, an issue that has not been properly studied in clinical trials.

Interestingly, we found that the mixed group had been treated with a greater number of ADs during the course of their illness. As mentioned above, mixed episodes did occur in the presence of ADs, which does not necessarily imply causality. As shown in this and other studies, patients with mixed episodes are more burdened by depressive symptoms and this may be the main reason for AD prescriptions. Therefore, more than severity, it is the number of depressive episodes that correlates with mixed states and presumably with AD prescriptions.

We also found that the mixed group had a significantly more frequent use, during the course of illness, of SNRI ADs in comparison with the

Table 4. Results from logistic regression analysis showing that only suicide attempts, the use of serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), switch rates, and time spent ill (years) were significantly associated with the occurrence of at least one mixed episode during follow-up<sup>a</sup>

	$\beta$	Wald	p-value
Suicide attempts	-1.992	17.628	< 0.001
SNRI during illness	-0.823	4.193	0.041
Switches with antidepressants	-1.199	6.679	0.010
Years of illness	-0.046	5.252	0.022

<sup>a</sup> $\beta = 3.017$ ; Wald = 25.061;  $p < 0.001$ .

nonmixed group, however, no statistically significant difference was found regarding the use of SSRIs and, in contrast with the previous literature, with the use of TCAs.

Our data differ from the results of the study by Amsterdam (47), in which no episodes of venlafaxine-induced manic switch were observed in a six-week period using venlafaxine monotherapy in a sample of 17 bipolar II disorder depressed patients and 31 unipolar depressed patients. Additionally, our results also differ from the results of a study by Dunner et al. (48) in which it was concluded that duloxetine was associated with a low incidence of treatment-emergent (hypo)mania in patients with major depressive disorder.

Our findings add evidence to the norepinephrine theory of the switch process, further supporting the hypotheses by Vieta et al. (49), who caution that drugs with action on norepinephrine receptors, such as reboxetine, might be associated with higher risk of induction of mania or hypomania. This was previously suggested in view of the findings from a comparative study of venlafaxine versus paroxetine in bipolar depression (33), and later confirmed in another randomized clinical trial in which (hypo)manic switches by patients taking venlafaxine were significantly more frequent than with sertraline or bupropion (34). This latter study remains, in our opinion, as the best evidence base for the role of SNRIs in potential switch into mania, hypomania, and mixed episodes.

Age at first AD prescription is also associated with the future occurrence of mixed episodes. When comparing the two groups regarding the course of illness, the mixed group showed a greater rate of switches associated with AD treatment, i.e., a poorer outcome in comparison with the nonmixed group, and this is in accordance with the published literature.

Limitations of this study include the *last-resort* nature of the Barcelona Bipolar Program at Hospital Clínic which might result in an overrepresentation of difficult-to-treat patients with a poorer course and illness outcome, and the relatively small sample size. The fact that all patients included in our study were treated with ADs might present another limitation. A comparison between a sample of bipolar I disorder patients *never* treated with ADs and a sample of patients treated with ADs could provide interesting findings as well, but it would be difficult given the overuse of ADs in real-world clinical practice.

Aside from the mentioned limitations, the strengths of this study include the long-term, prospective design combined with thorough retrospective assessment of some specific variables and

the systematization of outcomes resulting in sufficient statistical power in order to detect differences between the two groups. To the best of our knowledge, there are very few studies assessing the impact of ADs on the course and outcome of bipolar I disorder, especially focusing on the occurrence of mixed episodes and the associated factors. Our study presents the case for caution, especially concerning the use of SNRIs. We conclude that the occurrence of mixed episodes during the course of bipolar disorder is associated with the use of ADs, and especially with the use of SNRI ADs. This is, in our opinion, one of the most relevant findings of the study. The mixed group showed a greater number of previous depressive episodes during the illness, which could be related to the use of a higher number of ADs during the course of illness. The occurrence of mixed episodes could be associated to a higher number of depressive episodes and, consequently, to a higher number of ADs used, and not with the incidence of manic episodes. Our results support the study of Rosa et al. (35) who found that mixed features were associated with AD treatment. The results of this study provide important suggestions for daily clinical practice by warning against the overuse of ADs, which influence negatively the course of illness by increasing the rate of AD-induced switches. Our study discourages the use of SNRIs in bipolar disorder patients, and recommends the addition of an *antimanic* agent to reduce the risk of switch and induction of mixed episodes.

#### Acknowledgement

We acknowledge the support of the Río Hortega Contract (CM08/00028), Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation, Barcelona, Spain to MV.

#### References

1. Secunda SK, Swann A, Katz MM, Koslow SH, Croughan J, Chang S. Diagnosis and treatment of mixed mania. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 96–98.
2. Marneros A. Mixed affective disorders. *Nervenarzt* 2007; 78: 15–20.
3. Dodd S, Kulkarni J, Berk L et al. A prospective study of the impact of subthreshold mixed states on the 24-month clinical outcomes of bipolar I disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord* 2010; 124: 22–28.
4. Vieta E, Morralla C. Prevalence of mixed mania using 3 definitions. *J Affect Disord* 2010; 125: 61–73.
5. 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: 173–181.
6. Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Krajewski KJ. Suicidality in patients with pure and depressive mania. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1312–1315.

7. Khalsa HM, Salvatore P, Hennen J, Baethge C, Tohen M, Baldessarini RJ. Suicidal events and accidents in 216 first-episode bipolar I disorder patients: predictive factors. *J Affect Disord* 2008; 106: 179–184.
8. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005; 7 (Suppl. 3): 5–69.
9. Krüger S, Young LT, Bräunig P. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord* 2005; 7: 205–215.
10. Kraepelin E. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh: Livingstone, 1921.
11. Minnai GP, Tondo L, Salis P et al. Secular trends in first hospitalizations for major mood disorders with comorbid substance use. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9: 319–326.
12. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Toni C, Madaro D. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration. *J Affect Disord* 2001; 67: 105–114.
13. Cohen S, Khan A, Robison J. Significance of mixed features in acute mania. *Compr Psychiatry* 1988; 29: 421–426.
14. Boland RJ, Keller MB. Mixed-state bipolar disorders: outcome data from the NIMH Collaborative Program on the Psychobiology of Depression. In: Goldberg JF, Harrow JM eds. *Bipolar Disorders: Clinical Course and Outcome*. 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1999: 115–128.
15. Krüger S, Cooke RG, Spegg C, Bräunig P. Relevance of the catatonic syndrome to the mixed manic episode. *J Affect Disord* 2003; 74: 279–285.
16. Bräunig P, Krüger S, Shugar G. Prevalence and clinical significance of catatonic symptoms in mania. *Compr Psychiatry* 1998; 39: 35–46.
17. Arnold LM, McElroy SL, Keck PE Jr. The role of gender in mixed mania. *Compr Psychiatry* 2000; 41: 83–87.
18. Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26: 595–620.
19. Kessing LV. Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 421–425.
20. Suppes T, Mintz J, McElroy SL et al. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1089–1096.
21. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 445–457.
22. Kessing LV. The prevalence of mixed episodes during the course of illness in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 216–224.
23. Post RM, Leverich GS, Nolen WA et al. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar Disord* 2003; 5: 396–406.
24. Altshuler LL, Post RM, Leverich BS et al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1130–1138.
25. Benazzi F. Mixed depression, suicidality, and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1650–1651, author reply 1651.
26. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 232–239.
27. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. “Cade’s disease” and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 125–134.
28. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 804–808.
29. McElroy S, Young AH, Carlsson A et al. A double-blind, placebo-controlled study with acute and continuation phase of quetiapine and paroxetine in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *Bipolar Disord* 2008; 10 (Suppl. 1): 59.
30. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1537–1547.
31. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 26: 1711–1722.
32. Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 549–550.
33. Vieta E, Martinez-Arán A, Goikolea JM. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 508–512.
34. Post RM, Altshuler LL, Leverich G. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 124–131.
35. Rosa AR, Cruz N, Franco C et al. Why do clinicians maintain antidepressants in some patients with acute mania? Hints from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM), a large naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1000–1006.
36. Altshuler LL, Suppes T, Black DO et al. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 313–315.
37. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant’Anna M, Lam RW, Yatham LN. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1589–1601.
38. 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: 1348–1355.
39. Vieta E. Bipolar units and programmes: are they really needed? *World Psychiatry*, in press.
40. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
41. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429–435.
42. First MB, Spitzer R, Gibbon M. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press Inc, 1997.
43. First MB, Spitzer R, Gibbon M. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press Inc, 1997.
44. Bobes J, Bulbena A, Luque A, Dal Re R, Ballesteros J, Ibarra N. A comparative psychometric study of the

**Valentí et al.**

- Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the Hamilton Depression Rating Scale. *Med Clin* 2003; 120: 693–700.
45. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A et al. Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale. *Med Clin* 2002; 119: 366–371.
  46. Tohen M, Frank E, Bowden CL et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2009; 11: 453–473.
  47. Amsterdam J. Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 414–417.
  48. Dunner DL, D'Souza DN, Kajdasz DK, Detke MJ, Russell JM. Is treatment-associated hyomania rare with duloxetine: secondary analysis of controlled trials in non-bipolar depression. *J Affect Disord* 2005; 87: 115–119.
  49. Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A et al. Reboxetine-induced hypomania. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 655–656.

## Risk Factors for Antidepressant-Related Switch to Mania

Marc Valentí, MD; Isabella Pacchiarotti, MD; C. Mar Bonnín, PsyD; Adriane R. Rosa, PhD; Dina Popovic, MD; Alessandra M. A. Nivoli, MD; José Manuel Goikolea, MD; Andrea Murru, MD; Juan Undurraga, MD; Francesc Colom, PsyD, PhD; and Eduard Vieta, MD, PhD

### ABSTRACT

**Objective:** Treatment of bipolar depression with antidepressants is strongly debated on the basis of the methodologically poor and insufficient data supporting their use and the widely held belief that antidepressants can induce new episodes of abnormal mood elevation or accelerate the rate of cycling. The present study aimed at identifying clinical risk factors for switch into hypomania, mania, or mixed states, within 8 weeks after introduction of an antidepressant or after increasing its dosage, in a prospective, longitudinal design.

**Method:** 221 consecutive *DSM-IV-TR* depressed bipolar I and II disorder patients were treated with antidepressants, which were added to previously prescribed mood stabilizers and/or atypical antipsychotics. No patient was on antidepressant monotherapy. The patients were enrolled from October 2005 through January 2010. The primary outcome was the assessment of switch to mania or hypomania within 8 weeks after the introduction or dose increase of an antidepressant. Both groups were compared with analysis of variance and  $\chi^2$  procedures.

**Results:** Treatment-emergent affective switch was detected in 54 patients (24.4%) (switch group) while 167 patients (75.6%) (nonswitch group) did not. The main clinical differences significantly associated with the occurrence of an antidepressant-related switch, after performing logistic regression analysis, were higher rate of previous switches ( $P < .001$ ) in the nonswitch versus the switch group, lower rate of responses to antidepressants ( $P < .001$ ) in the switch versus the nonswitch group, and earlier age at onset ( $P = .026$ ) in the switch versus the nonswitch group.

**Discussion:** Bipolar patients with an earlier age at onset and an illness course characterized by lower rate of response to antidepressants and higher rate of switches into mania or hypomania were found to be the ones with higher switch risk. Nevertheless, a greater number of previous antidepressant exposures was not associated with the occurrence of an antidepressant-associated switch.

**Trial Registration:** clinicaltrials.gov Identifier: NCT01503489

*J Clin Psychiatry* 2012;73(00):e000–e000

© Copyright 2012 Physicians Postgraduate Press, Inc.

Submitted: May 23, 2011; accepted July 11, 2011  
(doi:10.4088/JCP.11m07166).

**Corresponding author:** Edward Vieta, MD, PhD, Director of Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, Hospital Clínic Barcelona, Villarroel 170, 08036, Barcelona, Catalonia, Spain (vieta@clinic.ub.es).

Although mood elation is the main clinical feature that distinguishes bipolar disorder from recurrent major depressive disorder, depression, rather than mania, is the leading cause of impairment and death among patients with bipolar disorder.<sup>1,2</sup> Moreover, bipolar disorder patients spend much more time experiencing depressive symptoms than manic ones.<sup>3</sup> The treatment of bipolar depression is difficult and the number of evidence-based options is very limited.<sup>4</sup>

Treatment of bipolar depression with antidepressants is strongly debated for 2 main reasons.<sup>5</sup> First, the data supporting their use in bipolar depression are methodologically poor and insufficient. Second, the widely held belief that antidepressants can induce new episodes of abnormal mood elevation (hypomanic or manic switch) or accelerate the rate of cycling has been neither confirmed nor refuted by placebo-controlled studies.

The US Food and Drug Administration (FDA) has not approved any standard antidepressant drug for the treatment of bipolar depression. The same applies to the European Medicines Agency. However, the combination of olanzapine, a second-generation antipsychotic, with the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant fluoxetine is actually FDA-approved—on the basis of positive placebo-controlled data<sup>6</sup>—in the United States for the acute treatment of bipolar depression.

In clinical practice, antidepressants are frequently used either as monotherapy or as adjuncts to mood-stabilizing medication for the treatment of bipolar depression, despite the limited evidence of the short- and long-term benefits and potential risks (treatment-emergent hypomania, mania, or mixed episode, cycle acceleration). In fact, the most common treatment of bipolar depression in clinical practice appears to be antidepressant monotherapy,<sup>7</sup> and many clinicians maintain antidepressants for long-term treatment and even during mania.<sup>8</sup>

Tondo et al,<sup>9</sup> in a very large (N = 114,521) meta-analysis, found an average overall risk of mania with antidepressants of 12.5% and without antidepressants of 7.5% among patients diagnosed with bipolar disorder and major depressive disorder. They concluded that the use of antidepressants in patients with these disorders approximately doubled moderate spontaneous risk of hypomania or mania. The antidepressant-associated mania was more frequent in bipolar disorder than major depressive disorder patients, but it presented a higher increase in the latter group. Tricyclic antidepressants bore higher risk than SSRIs, while data for other types of antidepressants were inconclusive. They also concluded that mood stabilizers had little preventive effect against mood elevation during antidepressant treatment.

While most treatment guidelines and experts agree that antidepressant monotherapy should not be recommended in bipolar depression, there is a debate between clinicians who believe that they do more harm than good, even when used as adjuncts to antimanic treatments, and those who do not.<sup>10–18</sup>

Regardless of whether switch into mania and hypomania is a truly antidepressant-related phenomenon or rather a result of the natural course of illness, and irrespective of the arguable effectiveness of antidepressants in bipolar depression, the identification of risk factors for

- In clinical practice, up to one-quarter of patients with bipolar depression may have a switch into mania, hypomania, or mixed episodes during treatment with any type of antidepressant, even in the context of concomitant antimanic treatment.
- Antidepressant-associated switch risk into mania, hypomania, or mixed episodes is more likely to occur in patients with an earlier age at onset and an illness course characterized by lower rate of response to antidepressants and higher rate of switches. Greater number of previous antidepressant exposures was not associated with the occurrence of an antidepressant-associated switch.
- A history of psychosis may actually protect against switch.

antidepressant-associated switch is extremely relevant from the clinical point of view. No risk factors have been replicated so far, partly due to the lack of agreement on what is a “switch.”<sup>15</sup> The present study aimed at identifying clinical risk factors for switch into mania, hypomania, and mixed states, using a standardized definition of switch in a prospective, longitudinal design.

## METHOD

### Study Design and Participants

This was a prospective, naturalistic cohort study conducted on a sample of 221 consecutive bipolar I and II disorder outpatients, recruited among patients participating in the systematic follow-up of the Bipolar Disorder Program of the Hospital Clinic and University of Barcelona.<sup>19</sup> Approximately 60% of the patients attending the program belong to a specific catchment area from the city of Barcelona, Catalonia, Spain, whereas 40% are sent from other areas as a reference center for difficult-to-treat patients.<sup>20</sup> Hence, the sample may have an overrepresentation of treatment-resistant patients.

Inclusion criteria comprised *DSM-IV-TR* criteria for bipolar I or II disorder, current major depressive episode, a 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17)<sup>21</sup> score over 20, and agreement to initiate treatment with any antidepressant combined with treatment-as-usual (ie, lithium, anticonvulsants, and/or antipsychotics), as decided by the treating psychiatrist. As this was a naturalistic study, the antidepressant compound was chosen by the treating psychiatrist on the basis of each patient’s clinical profile, preferences, and, eventually, previous response. Patients with major medical comorbidities were excluded from the study. All patients received full information on the study procedures and provided signed informed consent. The enrollment for this study started in October 2005 and finished in January 2010. The design of the study was approved by the Ethics and Research Committee of the Hospital Clinic

of Barcelona. The study is registered at [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (identifier: NCT01503489).

The follow-up comprised 6 months, with visits on days 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, and 56 and afterward every 2 weeks. After 6 months, the sample was divided into 2 groups according to antidepressant-emergent affective switch (switch group) or the absence of antidepressant-emergent affective switch (nonswitch group).

*Treatment-emergent affective switch*, according to the International Society for Bipolar Disorders (ISBD) nomenclature task force,<sup>22</sup> was defined as fully syndromic hypomanic, manic, or mixed episode, following *DSM-IV-TR* criteria, Young Mania Rating Scale (YMRS)<sup>23</sup> score > 12 and an increase of 5 points or more compared to the last assessment for hypomanic/manic features, and YMRS and HDRS-17 scores > 14 for a mixed episode. The above-mentioned alterations needed to occur within 8 weeks after introduction of the antidepressant or after increasing the dosage.

### Procedures and Outcomes

To confirm diagnosis, we used the Structured Clinical Interview for *DSM-IV* Axis I Disorders (SCID-I)<sup>24</sup> and for *DSM-IV* Axis II Disorders (SCID-II).<sup>25</sup> Several variables were obtained from structured interviews with both patients and their relatives, medical records, and data register of the Barcelona Bipolar Disorders Program prospective follow-up survey. These included sociodemographic data collection and an exhaustive register including number and polarity of lifetime episodes, hospitalizations, age at onset, age at first hospitalization, age at bipolar disorder diagnosis, diagnostic delay, years of follow-up, lifetime history of psychotic symptoms, suicidal behavior, number of antidepressants during illness, mean duration of treatment with antidepressants, presence and number of previous responses to antidepressants, presence and number of previous relapses with antidepressants, and presence and number of previous switches with antidepressants. All patients were assessed at each visit with the HDRS-17<sup>21</sup> and YMRS,<sup>23</sup> Spanish validated versions,<sup>26,27</sup> administered by trained raters to assess depressive and manic symptoms, respectively.

Operational definitions of symptomatic response, symptomatic remission, recovery, subsyndromal depression, relapse, recurrence, and treatment-emergent mood switch according to the task force of the ISBD nomenclature<sup>22</sup> were used in order to define specific course and outcome indicators, both during the illness and at the index episode.

Predominant polarity was attributed to a patient if at least two-thirds of all his/her past mood episodes were of the same sign—depressive versus hypomanic or manic—according to its validated operational definition.<sup>28</sup>

Suicidality was measured by the number of attempts and by the presence or absence of suicidal ideation (by the suicide item of the HDRS-17 and specific assessment during the interview).

The primary outcome of the study was the assessment of switch to mania or hypomania within 8 weeks after the introduction or dose increase of an antidepressant and the

**Table 1. Demographic, Global Social Functioning, and Clinical Qualitative Features Differentiating Patients With Antidepressant-Associated Switch at the Index Episode and Patients With No Antidepressant-Associated Switch at the Index Episode**

Variable	Total Sample (N=221), n (%)	Switch Group (n=54), n (%)	Nonswitch Group (n=167), n (%)	$\chi^2$	P
Male gender	101 (45.7)	28 (51.9)	73 (43.7)	1.089	NS
Education, qualified	130 (58.8)	31 (57.4)	99 (59.3)	0.059	NS
Active work	90 (40.7)	24 (44.4)	66 (39.5)	0.410	NS
Autonomy, good	186 (84.2)	47 (87.0)	139 (83.2)	0.443	NS
Bipolar I disorder	144 (65.2)	32 (59.3)	112 (67.1)	1.095	NS
First episode depression	153 (69.2)	39 (72.2)	114 (68.3)	0.300	NS
Psychotic symptoms at first episode	53 (24.0)	10 (18.5)	43 (25.7)	1.170	NS
Psychotic symptoms during illness	124 (56.1)	24 (44.4)	100 (59.9)	3.948	.058
Mixed episodes during illness	60 (27.1)	18 (33.3)	42 (25.1)	1.382	NS
Predominant polarity	98 (44.3)	19 (35.2)	79 (47.3)	2.429	NS
Type of predominant polarity, depressive	73 (74.5)	14 (73.7)	59 (74.7)	0.008	NS
Family history of bipolar disorder	82 (37.3)	20 (37.0)	62 (37.3)	0.002	NS
Seasonal pattern	64 (29.0)	20 (37.0)	44 (26.3)	2.267	NS
Rapid cycling	41 (18.6)	13 (24.1)	28 (16.8)	0.230	NS
Melancholic depression	92 (41.6)	20 (37.0)	72 (43.1)	0.431	NS
Psychotic depression	40 (18.1)	8 (14.8)	32 (19.2)	0.520	NS
Atypical depression	108 (48.9)	31 (57.4)	77 (46.1)	2.085	NS
Suicidal ideation	102 (46.2)	23 (42.6)	79 (47.3)	0.365	NS
Suicidal attempts	52 (23.5)	13 (24.1)	39 (23.4)	0.012	NS
Treatment adherence, good	166 (75.1)	43 (79.6)	123 (73.7)	0.780	NS
Axis II comorbidity	59 (26.7)	13 (24.1)	46 (27.5)	0.251	NS
Anxiety comorbidity	79 (35.7)	22 (40.7)	57 (34.1)	0.776	NS
Substance abuse comorbidity	51 (23.1)	14 (25.9)	37 (22.2)	0.327	NS
ECT	36 (16.3)	12 (22.2)	24 (14.4)	1.844	NS
Antidepressant in first depression	135 (61.1)	28 (51.9)	107 (64.1)	2.563	NS
Mood stabilizer in combination at first depression	56 (25.3)	10 (18.5)	46 (27.5)	1.757	NS
First antidepressant					
TCA	89 (43.2)	25 (46.3)	64 (38.3)	1.078	NS
SSRI	117 (52.9)	28 (51.9)	89 (53.3)	0.034	NS
SNRI	15 (6.8)	2 (3.7)	13 (7.8)	1.074	NS
TCA antidepressant during illness	125 (56.6)	34 (63.0)	91 (54.5)	1.192	NS
SSRI during illness	197 (89.1)	52 (96.3)	145 (86.8)	3.780	NS
SNRI during illness	117 (52.9)	29 (53.7)	88 (52.7)	0.017	NS
Previous relapse with antidepressant	138 (62.4)	30 (55.6)	108 (64.7)	1.146	NS
Previous response to antidepressant <sup>a</sup>	202 (91.4)	42 (77.8)	160 (95.8)	16.882	<.001
Previous switch with antidepressant <sup>a</sup>	151 (68.3)	53 (98.1)	98 (58.7)	29.367	<.001
Depression with atypical features index	90 (40.7)	25 (46.3)	65 (38.9)	0.919	NS
TCA prescribed in index episode	36 (16.3)	9 (16.7)	27 (16.2)	0.007	NS
SSRI prescribed in index episode	135 (61.1)	33 (61.1)	102 (61.1)	0.000	NS
SNRI prescribed in index episode	62 (28.1)	17 (31.5)	45 (26.9)	0.416	NS

<sup>a</sup>Variables with significant differences between the 2 groups after performing a logistic regression analysis. Abbreviations: ECT = electroconvulsive therapy, NS = not significant, SNRI = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor, TCA = tricyclic antidepressant.

comparison of the group who switched with the group who did not, for which we examined demographic, clinical, and treatment history features.

### Statistical Analysis

We used the Statistical Package for Social Sciences v.16 for Windows (SPSS, Inc; Chicago, Illinois) for statistical analysis. Patients in the switch group and those in the nonswitch group were compared for clinical and sociodemographic characteristics by analysis of variance for continuous variables and the  $\chi^2$  test for qualitative variables, as appropriate.

A logistic regression was performed using entry method by assuming antidepressant-emergent affective switch at index episode as the dependent variable. The variables that were considered to be potentially relevant to the model and those with *P* values  $\leq .05$  were entered as independent factors in the multivariate analysis.

## RESULTS

### Switch Rates and Sample Characteristics

The study cohort presented with moderate to severe bipolar depressive episodes, according to HDRS-17 baseline scores. Mean  $\pm$  SD initial HDRS-17 score was  $23.9 \pm 3.6$ .

Among the 221 bipolar patients included in the final sample, 54 (switch group, 24.4%) showed an antidepressant-associated switch to mania, hypomania, or mixed episode, according to the definition described above, while 167 (nonswitch group, 75.6%) did not experience any antidepressant-associated switch within the 8-week period. Switch rates were similar across bipolar subgroups (bipolar I disorder, 32/144 [22.2%]; bipolar II disorder, 22/77 [28.6%]; *P* value was non-significant). The mean age of the sample was 49 years (SD = 13.8). Mean age at onset of bipolar disorder was 29.2 years (SD = 11.4). The mean duration of illness was 19.7 years (SD = 10.8), with a mean diagnostic delay of bipolar disorder of 7.2 years (SD = 8.3). Mean duration of follow-up was 9.53 years (SD = 5.2). Mean duration of antidepressant add-on for the specific index episode was 4.9 months (SD = 1.7).

Among specific antidepressant classes, alone or in combination,

the antidepressant class that was most often prescribed was SSRIs (61%, *n* = 135), followed by serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) (28.2%, *n* = 62), and tricyclic antidepressants (16.3%, *n* = 36).

Concerning baseline maintenance treatment at the time that the antidepressant was added, 63.3% (*n* = 140) of patients were taking lithium; 31.6% (*n* = 70), an atypical antipsychotic; 27.1% (*n* = 60), valproate; 13.0% (*n* = 29), carbamazepine; 10.8% (*n* = 24), lamotrigine; and 2.8% (*n* = 6), oxcarbazepine.

### Study Outcomes and Differences Between Antidepressant Switchers and Non-Antidepressant Switchers at Index Episode

The 2 groups were comparable in terms of education and job qualification. Demographic and clinical qualitative and quantitative characteristics of the 2 groups are shown in Tables 1 and 2.



**Table 2. Demographic and Clinical Quantitative Features Differentiating Patients With Antidepressant-Associated Switch at the Index Episode and Patients With No Antidepressant-Associated Switch at the Index Episode**

Variable	Total Sample (N = 221), Mean (SD)	Switch Group (n = 54), Mean (SD)	Nonswitch Group (n = 167), Mean (SD)	F	P
Age at onset, y <sup>a</sup>	29.22 (11.4)	26.2 (9.9)	30.2 (11.7)	5.016	.026
Age at first antidepressant prescription, y	33.5 (11.8)	30.3 (10.7)	34.5 (11.9)	5.493	.02
Diagnostic delay, y	7.2 (8.3)	8.07 (9.9)	6.9 (7.7)	0.774	NS
Years of illness	19.7 (10.8)	20.5 (12.1)	19.4 (10.4)	0.411	NS
Years of follow-up	9.53 (5.2)	8.7 (5.2)	9.8 (5.2)	1.545	NS
Total no. of episodes	15.14 (14.4)	20.8 (21.6)	13.3 (10.6)	11.629	.001
No. of depressive episodes	8.5 (8.8)	11.7 (13.7)	7.4 (6.3)	10.232	.002
No. of manic episodes	2.2 (3.1)	2.5 (3.7)	2.1 (2.9)	0.509	NS
No. of hypomanic episodes	3.85 (5.3)	5.9 (7.7)	3.2 (4.1)	11.518	.001
No. of mixed episodes	0.6 (1.37)	0.6 (1.4)	0.6 (1.2)	0.020	NS
No. of hospitalizations	2.1 (2.5)	2.2 (2.4)	1.8 (2.7)	0.586	NS
No. of suicide attempts	0.43 (0.9)	0.4 (0.9)	0.5 (1.0)	0.441	NS
No. of depressive episodes for which an antidepressant was prescribed for the first time	1.9 (1.8)	2.3 (2.6)	1.7 (1.5)	3.647	NS
No. of antidepressants	3.7 (2.4)	3.8 (2.3)	3.6 (2.6)	0.280	NS
Duration of antidepressant treatment, mo	10.6 (9.4)	9.5 (12.4)	10.9 (12.3)	0.481	NS
No. of relapses with antidepressants	3.05 (9.4)	5.6 (18.0)	2.2 (3.2)	5.450	.02
No. of responses to antidepressants	3.1 (3.5)	3.7 (5.7)	2.9 (2.3)	1.940	NS
No. of antidepressant-associated switches	1.9 (2.6)	3.09 (3.05)	1.5 (2.3)	16.931	<.001
Age, y	42.0 (13.6)	39.7 (13.8)	42.7 (13.4)	1.982	NS
No. of antidepressants during the index episode	1.1 (0.31)	1.1 (0.34)	1.1 (0.30)	0.324	NS

<sup>a</sup>Variables with significant differences between the 2 groups after performing a logistic regression analysis. Abbreviation: NS = not significant.

**Table 3. Results From Logistic Regression Analysis Showed That Only Rate of Previous Antidepressant-Associated Switches, Rate of Previous Responses to Antidepressants, and Age at Onset Were Significantly Associated With the Occurrence of an Antidepressant-Related Switch**

Variable	$\beta$	Wald	P	OR
Rate of previous antidepressant-associated switches	3.423	10.679	.001	30.652
Rate of previous responses to antidepressants	-2.406	13.300	<.001	0.090
Age at onset	-0.038	3.903	.048	0.963
Psychotic symptoms during the illness <sup>a</sup>	-0.676	3.076	.079	0.509

<sup>a</sup>The presence of psychotic symptoms during the illness did not reach statistical significance, but it showed a trend:  $R^2 = 0.391$  (Nagelkerke  $R^2$ ); model  $\chi^2_6 = 67.228$ ,  $P < .001$ .

The group that did not experience a switch during the index episode showed a trend toward higher lifetime history of psychotic symptoms than the switch group (59.9% vs 44.4%,  $P = .058$ ). Regarding the course of the illness, the switch group showed a lower percentage of lifetime response or responses to antidepressants (77.8% vs 95.8%,  $P < .001$ ) and a greater percentage of lifetime switch or switches with antidepressants (98.1% vs 58.7%,  $P < .001$ ).

Among quantitative features, the switch group compared to the nonswitch group had a significantly lower mean age at onset (26.2 vs 30.2,  $P = .026$ ) and a lower age at first antidepressant prescription (30.3 vs 34.5,  $P = .02$ ).

The switch group compared to the nonswitch group presented a greater mean number of total episodes (20.8 vs 13.3,  $P = .001$ ), as well as a higher mean number of depressive episodes (11.7 vs 7.4,  $P = .002$ ) and a greater overall mean number of hypomanic episodes (5.9 vs 3.2,  $P = .001$ ), but not

a greater number of manic and mixed episodes.

Regarding the course of the illness, the switch group compared to the nonswitch group showed a higher mean number of depressive relapses with antidepressants (5.6 vs 2.2,  $P = .02$ ), as well as a greater number of antidepressant-associated switches (3.09 vs 1.5,  $P < .001$ ), but we did not find differences regarding number of episodes responding to antidepressants.

The sociodemographic and clinical characteristics that had displayed the most significant differences ( $P \leq .058$ ) between the switch and nonswitch groups, during the index follow-up period, were treated as independent variables (age at onset, age at first antidepressant prescription, number of previous episodes, number of previous depressions, number of previous hypomanias, number of previous depressive relapses, number of previous antidepressant-associated switches, psychotic symptoms during the illness [yes/no], previous antidepressant-associated switches [yes/no], and previous responses to antidepressants [yes/no]).

Results from logistic regression analysis showed that only rate of previous antidepressant-associated switches, rate of previous responses to antidepressants, and age at onset were significantly associated with the occurrence of an antidepressant-related switch. The presence of psychotic symptoms during the illness did not reach statistical significance, but it showed a trend ( $P = .079$ ). The model explained 39.1% of the variance ( $\chi^2_6 = 67.228$ ;  $P < .001$ ). The results are displayed in Table 3.

## DISCUSSION

The purpose of this study was to examine the risk factors for antidepressant-associated switch from depression to hypomania, mania, or mixed episode during the 8 weeks after the introduction of an antidepressant or after increasing the dosage of baseline antidepressant treatment during a breakthrough depressive episode.

One of the most surprising findings of this study, and apparently in contradiction with previous literature,<sup>29</sup> was the unexpectedly high rate of antidepressant-related switch (24.4%) observed during the 8 weeks after the prescription of the drug. However, it is likely that switch rates are higher in naturalistic settings as compared to clinical trial samples, which are generally milder and free of substantial comorbidity and suicide risk. A second explanation may have to do

with the definition of switch used in this study, which was much more sensitive than that used in most clinical trials, which are generally not specifically designed to assess switch. A third explanation could be that our program includes mainly difficult-to-treat bipolar patients, with presumably worse outcome and perhaps at higher risk to experience a switch after adding an antidepressant. It is important to remark that 100% of the patients were on an antimanic drug besides the antidepressant; had this not been the case, the switch rate might have been even higher.

In our study, several indicators of longitudinal severity of the disease were associated with switch risk, such as higher number of total affective episodes, higher number of depressive episodes, higher number of hypomanic episodes, higher number of relapses with antidepressants, and higher number of antidepressant-associated switches during the illness. The following indicators were especially associated with switch risk after we performed a logistic regression: higher rate of antidepressant-associated switches during the illness, lower rate of responses to antidepressants, and earlier age at onset.

Our study does not replicate early findings on higher switch rates with SNRIs compared to SSRIs,<sup>30</sup> which were confirmed in another randomized clinical trial.<sup>31,32</sup> The possibility that the group with switch during the index episode might have more frequently used SSRIs, but not other antidepressants, was not due to comorbidity with anxiety disorders, because the prevalence of anxiety disorders did not differ between the 2 groups. However, because the investigators were likely aware of the reported switch risk associated with SNRIs, it is possible that they were slightly less inclined to prescribe SNRIs to subjects perceived as "at risk."

After performing a logistic regression, lifetime history of psychotic symptoms showed a trend toward the absence of antidepressant-related switches. Likewise, Mazarini et al,<sup>33</sup> in an Italian cohort of 164 bipolar II disorder patients, found that the presence of psychotic symptoms was associated with lower episode frequency, thus better longitudinal outcome. It seems that acute severity may be inversely correlated with longitudinal severity. Adjunctive antidepressants may be safely prescribed in patients with psychotic depression or history of psychosis.

Furthermore, the switch group had a greater number of total episodes, depressions, and hypomanic episodes, but not a higher number of manic and mixed episodes. We did not find a relationship between the number of antidepressants used during the illness and the occurrence of an antidepressant-related switch, at least during the index episode. This may be surprising since a greater number of previous depressive episodes are expected to be associated with higher antidepressant exposure and thus, eventually, higher switch risk. This finding may indicate that the switching depended on the illness course rather than being antidepressant-induced. This is in agreement with findings by Licht et al,<sup>17</sup> who hypothesized that, in bipolar disorder, switch commonly occurs as a natural course of the illness.

The only study that has specifically examined switch rates and risk factors in a large cohort of bipolar depressed patients

is the one by Perlis et al<sup>34</sup> in the context of the STEP-BD study. They used survival analysis to examine time to transition to mania, hypomania, or mixed state among 2,166 bipolar I and II disorder individuals in a major depressive episode. They found that 21.3% transitioned to a mania, hypomania, or mixed state before remission. Among the group treated with antidepressants (1,475 of 2,166) the percentage was 19.6%. As we found, greater number of past depressive episodes and history of switch while treated with antidepressants were 2 clinical features associated with greatest transition hazard. Consistent with their findings, our results also indicate that certain clinical features may be associated with greater risk of transition from depression to manic, hypomanic, or mixed states, but the majority of them are not specific to antidepressant-treated patients, with the only exception being the timing of antidepressant prescription.

In accordance with our conclusion that greater number of prior episodes represents a risk factor for poor outcome, Ghaemi et al,<sup>35</sup> in a recent study, found higher relapse rates into depression during treatment with antidepressant in rapid-cycling patients when compared to nonrapid cyclers.

The results from multivariate analysis showed that rate of previous antidepressant-associated switches, rate of previous responses to antidepressants, and age at onset were the variables that best predicted the occurrence of an antidepressant-related switch in our sample. The multivariate model explained up to 40%.

Limitations of this study include its unicentric nature, which might limit the generalizability of the findings, and the fact that this was not a clinical trial (absence of randomization and placebo arm) due to its naturalistic design. However, the naturalistic design of the study, which implies the participation of several potentially confounding variables, is justified by the fact that the study was precisely designed to ascertain the variables associated with emergence of antidepressant-related switch in routine clinical practice. In fact, clinical trial samples exclude most of the relevant variables to ensure internal validity, and switch has never been the primary outcome of any trial in bipolar disorder. In one of the few placebo-controlled trials<sup>36</sup> of an antidepressant in bipolar depression, the switch rate on paroxetine monotherapy was relatively low (10%) and similar to placebo.

The main strengths of this study include the long-term, prospective design combined with retrospective, standardized assessment of some specific variables, the use of a sensitive definition of switch as the one proposed by the ISBD, and the systematization of outcomes, all of which result in sufficient statistical power that enables detection of differences between switch and nonswitch groups. The results of our study may provide important suggestions for daily clinical practice.

Bipolar patients with a worse outcome and an illness course characterized by multiple episodes were found to have higher switch risk. However, we did not find that patients with higher switch risk were those with a greater number of previous antidepressant exposures. Our results suggest that, although the overall switch risk might be higher than generally reported in controlled trials, no specific antidepressant subtype seemed

to be associated with higher switch risk. Early prescription of antidepressants may be associated with higher switch risk, suggesting that other options should take precedence in the youth. One of the main predictors of switch was actually previous switch, its prominence emphasizing how important it is to capture that feature when interviewing patients with bipolar disorder. The controversy around the use of antidepressants in bipolar depression is likely to continue.

**Drug names:** carbamazepine (Carbatrol, Equetro, and others), fluoxetine (Prozac and others), lamotrigine (Lamictal and others), lithium (Lithobid and others), olanzapine (Zyprexa), oxcarbazepine (Trileptal and others), paroxetine (Paxil, Pexeva, and others).

**Author affiliations:** Bipolar Disorders Program, Institute of Neuroscience, Hospital Clinic Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain.

**Potential conflicts of interest:** Dr Valentí has served as a speaker for Abbott. Dr Goikolea has served as an advisor to or speaker for AstraZeneca, Bristol Myers-Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck-Sharp and Dohme, Otsuka, Pfizer, and Sanofi-Aventis.

Dr Colom has served as an advisor or speaker for AstraZeneca, Eli Lilly, Merck, Sanofi-Aventis, Shire, and Tecnifar. Dr Vieta has received research grants and served as consultant, advisor, or speaker for Almirall, AstraZeneca, Bial, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Gedeon Richter, GlaxoSmithKline, Janssen, Jazz, Johnson & Johnson, Lundbeck, Merck-Sharp and Dohme, Novartis, Organon, Otsuka, Pierre Fabre, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Servier, Solvay, Takeda, United Biosource Corporation, and Wyeth; has received research funding from the Spanish Ministry of Innovation, Spanish Ministry of Science and Education, Stanley Medical Research Institute, and 7th Framework Program of the European Union. Drs Pacchiarotti, Bonnín, Rosa, Popovic, Nivoli, Murru, and Undurraga declare no conflict of interest.

**Funding/support:** Support for this study was provided by a Río Hortega contract (CM08/00028), Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation, Madrid, Spain (Dr Valentí).

## REFERENCES

- Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, et al. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value Health*. 2010;13(8):984–988.
- Baldessarini RJ, Salvatore P, Khalsa HM, et al. Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord*. 2010;12(3):264–270.
- De Dios C, Ezquiaga E, García A, et al. Time spent with symptoms in a cohort of bipolar disorder outpatients in Spain: a prospective, 18-month follow-up study. *J Affect Disord*. 2010;125(1–3):74–81.
- Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, et al. Bipolar depression: overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry*. 2010;18(3):143–157.
- Harel EV, Levkovitz Y. Effectiveness and safety of adjunctive antidepressants in the treatment of bipolar depression: a review. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2008;45(2):121–128.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(11):1079–1088.
- Baldessarini R, Henk H, Sklar A, et al. Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatr Serv*. 2008;59(10):1175–1183.
- Rosa AR, Cruz N, Franco C, et al. Why do clinicians maintain antidepressants in some patients with acute mania? hints from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM), a large naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(8):1000–1006.
- Tondo L, Vázquez G, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(6):404–414.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002;159(suppl):1–50.
- Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, et al. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2004;161(1):163–165.
- Vieta E. Antidepressants in bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118(5):335–336.
- Henry C, Demotes-Mainard J. Avoiding drug-induced switching in patients with bipolar depression. *Drug Saf*. 2003;26(5):337–351.
- Möller HJ, Grunze H. Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250(2):57–68.
- Visser HM, Van Der Mast RC. Bipolar disorder, antidepressants and induction of hypomania or mania: a systematic review. *World J Biol Psychiatry*. 2005;6(4):231–241.
- Goodwin GM, Anderson I, Arango C, et al. ECNP consensus meeting: Bipolar depression; March 2007; Nice, France. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(7):535–549.
- Licht RW, Gijsman H, Nolen WA, et al. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118(5):337–346.
- Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2009;23(4):346–388.
- Vieta E. Terciarismo en Psiquiatría: El Programa de Trastornos Bipolares del “Clínic” de Barcelona. *Rev Psiquiatr Salud Mental (Barc)*. 2011;4(1):1–4.
- Vieta E. Bipolar units and programmes: are they really needed? *World Psychiatry*. 2011;10:2.
- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6(4):278–296.
- Tohen M, Frank E, Bowden CL, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2009;11(5):453–473.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133(5):429–435.
- First MB, Spitzer R, Gibbon M. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc.; 1997a.
- First MB, Spitzer R, Gibbon M. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc.; 1997b.
- Bobes J, Bulbena A, Luque A, et al; Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas. [A comparative psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the Hamilton Depression Rating Scale]. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(18):693–700.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, et al. [Spanish version of a scale for the assessment of mania: validity and reliability of the Young Mania Rating Scale]. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(10):366–371.
- Colom F, Vieta E, Daban C, et al. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93(1–3):13–17.
- Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry*. 1994;164(4):549–550.
- Vieta E, Martínez-Arán A, Goikolea JM, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(6):508–512.
- Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry*. 2006;189(2):124–131.
- Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):232–239.
- Mazzarini L, Colom F, Pacchiarotti I, et al. Psychotic versus non-psychotic bipolar II disorder. *J Affect Disord*. 2010;126(1–2):55–60.
- Perlis RH, Ostacher MJ, Goldberg JF, et al. Transition to mania during treatment of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(13):2545–2552.
- Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, et al. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(4):372–380.
- McElroy SL, Weisler RH, Chang W, et al; EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):163–174.

## **7. DISCUSSIÓ**



L'ús d'antidepressius en el trastorn bipolar, tot i que només es recomana en la guia clínica de la British Association of Psychopharmacology, és molt estès en la pràctica mèdica habitual. Tant la contraindicació absoluta com l'ús indiscriminat comporten perjudicis pels pacients i pel propi sistema sanitari.

Els viratges i el desenvolupament de fases mixtes són dos fenòmens clínics freqüents en el trastorn bipolar que podrien estar relacionats amb l'ús d'antidepressius. És per això que la intenció de la present tesi doctoral és realitzar un estudi més ampli dels dos fenòmens, així com esbrinar la relació entre el desenvolupament de viratges i de fases mixtes i l'ús d'antidepressius.

Els episodis mixtes són un dels principals reptes del maneig del trastorn bipolar.

Diversos estudis han relacionat els episodis mixtes i el (sobre)ús d'antidepressius.

El nostre primer estudi es portà a terme per tal de determinar els factors clínics associats amb l'ocurrència d'episodis mixtes durant el curs de la malaltia de pacients bipolars tractats amb antidepressius, així com per aclarir el rol dels antidepressius en el curs i el pronòstic del trastorn.

D'acord amb les troballes, l'ocurrència d'episodis mixtes està associada amb una tendència a la cronicitat, amb un pitjor pronòstic, amb un nombre major d'episodis depressius i amb un major ús d'antidepressius, especialment d'Inhibidors de la Recaptació de Serotonina i Noradrenalina.

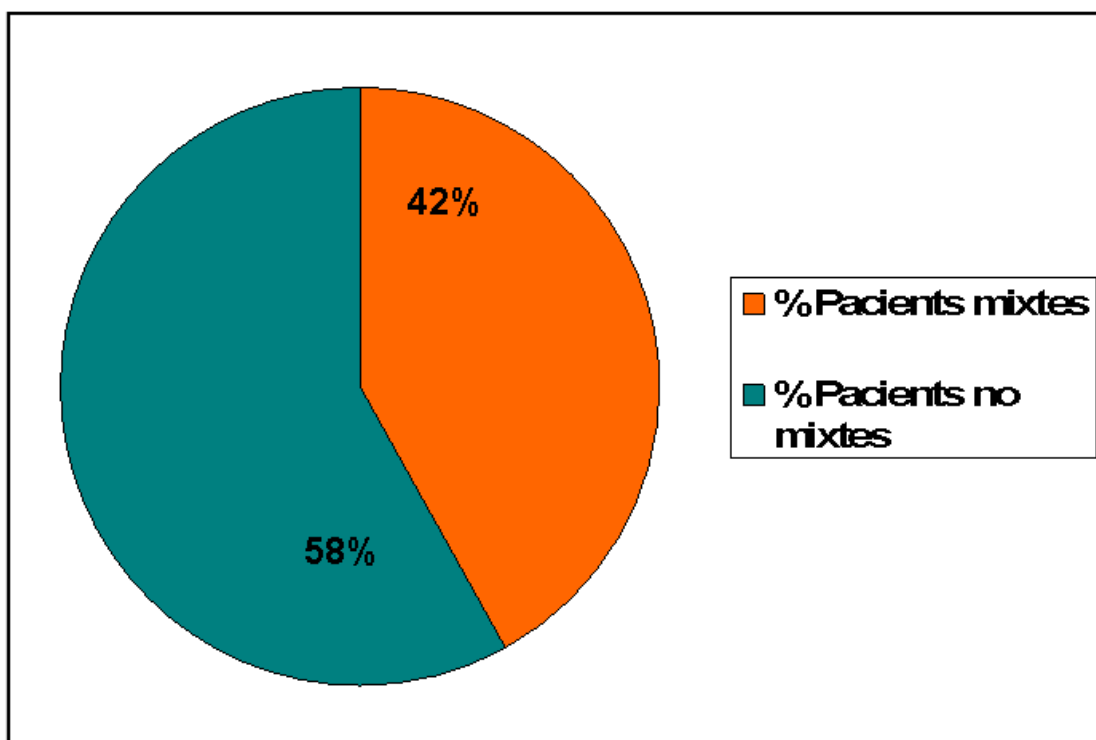
Pel que fa a la direccionalitat de la relació entre l'ús d'antidepressius i l'ocurrència d'episodis mixtes, amb l'excepció d'aquells ocorreguts abans de l'entrada a l'estudi, pels

quals la informació fidedigna sobre el tractament no estava sempre disponible, tots els episodis mixtes detectats durant el seguiment tingueren lloc en el context de tractament antidepressiu, el que, per suposat, no significa que estigueren induïts per aquests.

En aquest estudi, i d'acord amb la literatura prèvia (Marneros, 2007; Secunda et al., 1987), prop del 40% dels pacients bipolars tipus I tractats amb antidepressius desenvoluparen com a mínim un episodi mixte durant el curs de la malaltia (FIGURA 1).

### **FIGURA 1**

#### **DESENVOLUPAMENT DE FASES MIXTES AL LLARG DE LA MALALTIA EN PACIENTS BIPOLARS TIPUS I TRACTATS AMB ANTIDEPRESSIUS**



Nosaltres no hem trobat diferències de gènere entre els dos grups, en contrast amb els estudis previs al respecte (Arnold et al., 2000; Arnold, 2003; Kessing, 2004; Suppes et al., 2005).

La comorbilitat amb abús/dependència a alcohol i/o altres substàncies i amb altres trastorns psiquiàtrics, com ara trastorns d'ansietat, s'ha associat amb el desenvolupament d'episodis mixtes (Minnai et al., 2006), però no hem trobat cap associació significativa entre aquestes comorbilitats i la presència d'episodis mixtes. D'altra banda, si que hem trobat una significativa major comorbilitat amb trastorns de l'eix II en el grup amb episodis mixtes.

D'acord amb els nostres resultats, diversos factors mostren que la presència d'episodis mixtes durant el curs de la malaltia s'associa a una tendència a la cronicitat i a un pitjor pronòstic, en aquest cas d'acord amb la literatura prèvia (Kraepelin, 1921): una edat d'inici més precoç i, sobretot, una mitjana d'anys d'evolució de la malaltia significativament major en el grup que havia desenvolupat episodis mixtes. A més, l'existència de ciclació ràpida durant la malaltia s'associa de manera significativa amb el desenvolupament d'episodis mixtes.

Pel que fa a la suïcidabilitat, i d'acord amb la literatura prèvia (Dilsaver et al., 1994; Khalsa et al., 2008), hem trobat un nombre de temptatives suïcides significativament superior en el grup que havia patit episodis mixtes comparat amb el grup que no n'havia desenvolupat. Així mateix, hem trobat diferències estadísticament significatives pel que fa a la ideació suïcida, entre el grup que només havia desenvolupat un episodi mixte i el grup amb múltiples episodis mixtes. La conclusió que en podem extreure és que més



episodis mixtes impliquen major suïcidabilitat, subratllant la importància d'una prevenció efectiva dels episodis mixtes.

Una altra troballa interessant de l'estudi ha estat que el grup amb episodis mixtes havia estat tractat amb un major nombre d'antidepressius durant el curs de la malaltia. De fet, i tal i com s'ha mencionat anteriorment, tots els episodis mixtes han ocorregut en presència d'antidepressius, el que no implica necessàriament causalitat. Els pacients amb episodis mixtes presenten una càrrega simptomàtica depressiva, i aquesta podria ser la principal raó per a la prescripció d'antidepressius.

Una altra troballa destacable ha estat que el grup que havia desenvolupat episodis mixtes presentava un major ús d'antidepressius Inhibidors de la Recaptació de Serotonina i Noradrenalina, en comparació amb el grup que no presentava episodis mixtes. De totes maneres no trobarem diferències estadísticament significatives pel que fa a l'ús d'Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina i, en contrast amb la literatura prèvia, tampoc amb l'ús d'antidepressius Tricíclics.

Les nostres dades difereixen dels resultats de l'estudi conduït per Amsterdam (1998), en el que no s'observaren episodis de viratge a mania induïts per venlafaxina en un estudi de 6 setmanes de durada en que s'usava venlafaxina en monoteràpia en una mostra composta per 17 pacients bipolars tipus II deprimits i 31 pacients unipolars deprimits. Així mateix, les nostres troballes difereixen també dels resultats de l'estudi conduït per Dunner et al. (2005), que va concloure que la duloxetina estava associada amb una baixa incidència d'(hipo)mania associada al tractament antidepressiu en pacients amb trastorn depressiu major.

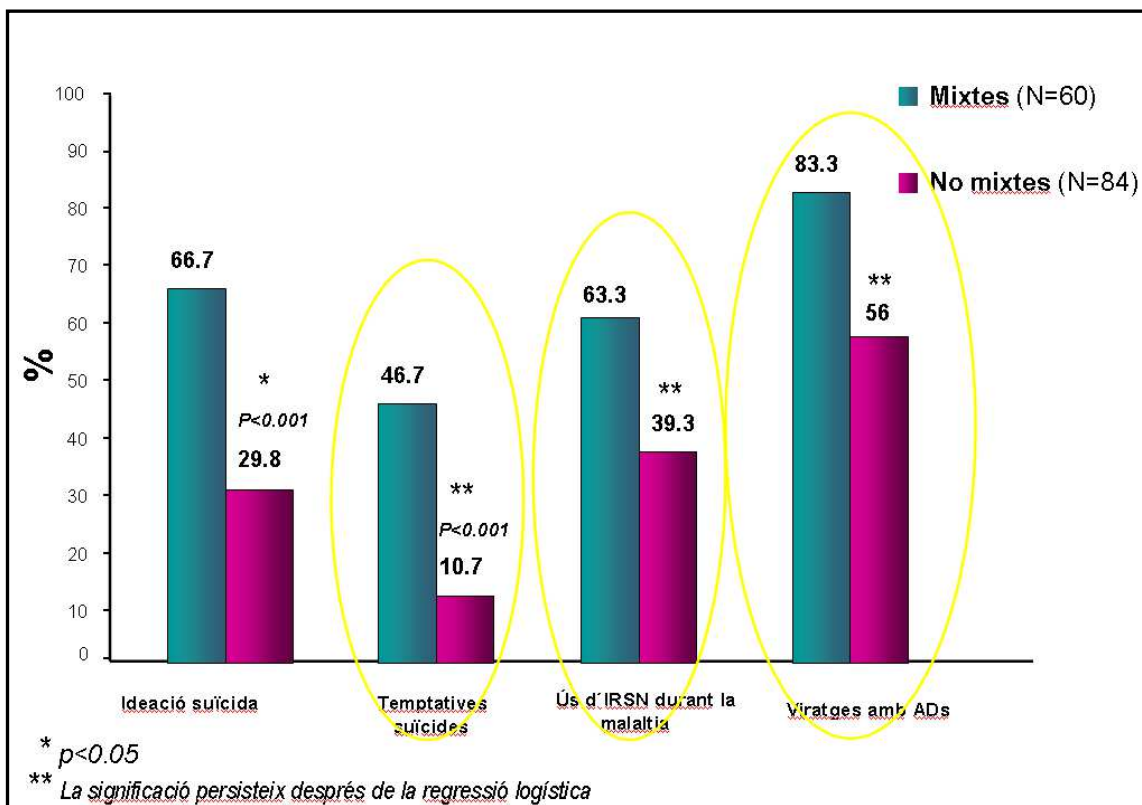
Els nostres resultats donen pes a la hipòtesi de la noradrenalina en el procés de viratge, recolzant els postulats de Vieta et al. (2001), que alerten que els fàrmacs amb acció en els receptors de noradrenalina podrien estar associats a un major risc d'inducció d'hipomania, mania o fase mixta. Això va ser suggerit arran de les troballes d'un estudi comparatiu de venlafaxina *versus* paroxetina en depressió bipolar (Vieta et al., 2002) i confirmat en un altre assaig clínic aleatoritzat en el que els viratges a hipomania, mania o fase mixta durant el tractament amb venlafaxina eren significativament més freqüents que no pas amb sertralina o bupropion (Post et al., 2006). Aquest darrer estudi continua essent, en la nostra opinió, la millor evidència per a la base del rol dels Inhibidors de la Recaptació de Serotonina i Noradrenalina en el potencial viratge a mania, hipomania o episodis mixtes.

L'edat de prescripció del primer antidepressiu està també associat amb la futura ocurrència d'episodis mixtes; com més precoç és l'edat de prescripció del primer antidepressiu, major probabilitat de desenvolupar, en un futur, un episodi mixte. El grup amb episodis mixtes havia tingut un nombre més elevat d'episodis depressius previs durant la malaltia, podent estar, a la vegada, relacionat amb un ús major d'antidepressius durant el curs de la malaltia. És a dir, l'ocurrència d'episodis mixtes podria estar associada amb un nombre major d'episodis depressius i, conseqüentment, amb un major nombre d'antidepressius usats, i no amb l'incidència d'episodis maníacs. Els nostres resultats recolzen l'estudi de Rosa et al. (2010) que trobà que les característiques clíniques mixtes estaven associades a tractament antidepressiu.

## FIGURA 2

DIFERÈNCIES VARIABLES QUALITATIVES ENTRE GRUP MIXTE I GRUP NO

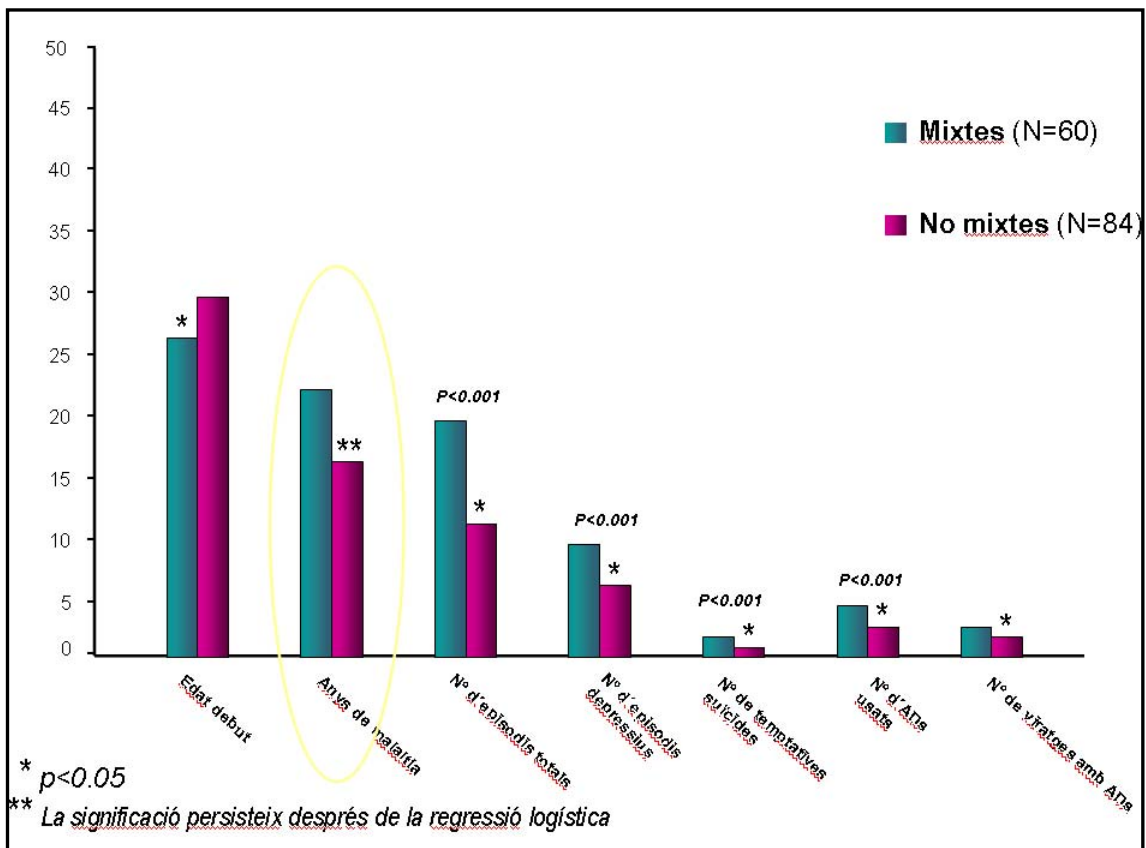
MIXTE



**FIGURA 3**

DIFERÈNCIES VARIABLES QUANTITATIVES ENTRE GRUP MIXTE I GRUP

NO MIXTE



Els resultats de l'estudi aporten suggerències importants per a la pràctica clínica diària alertant del sobreús d'antidepressius, que influenciarà negativament sobre el curs de la malaltia.

El nostre estudi desencoratja l'ús d'antidepressius Inhibidors de la Recaptació de Serotonina i Noradrenalina en pacients bipolars, i recomana afegir un agent “antimaníac” per tal de reduir el risc de viratge i la inducció d'episodis mixtes.

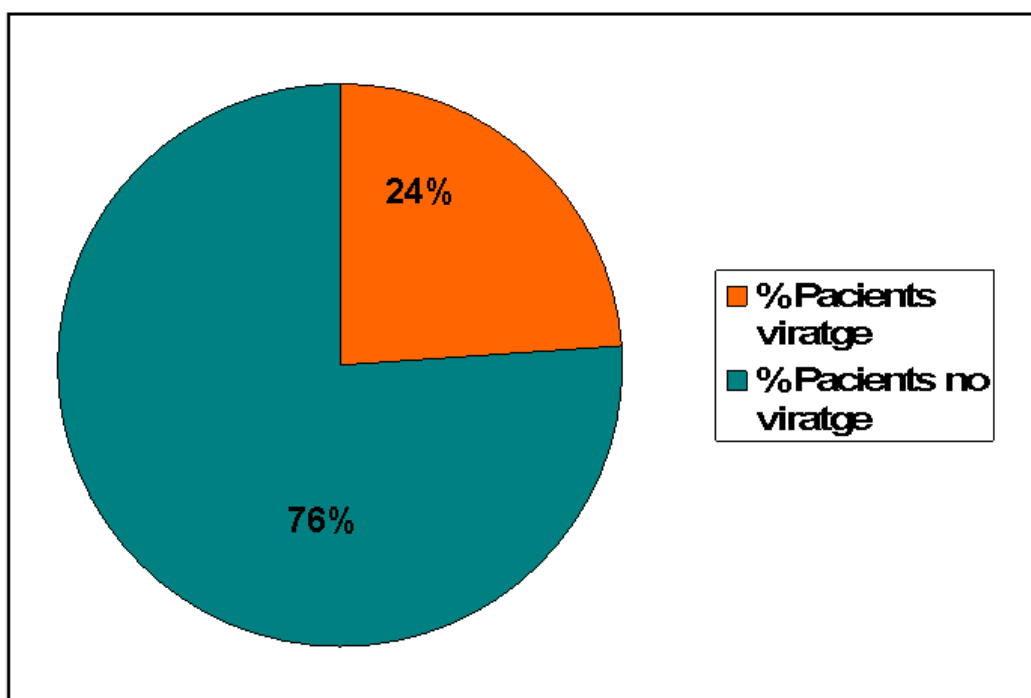
Fins el que sabem, hi ha molt pocs estudis que avaluïn l'impacte dels antidepressius en el curs i el pronòstic del trastorn bipolar tipus I, especialment pel que fa a l'ocurrència d'episodis mixtes i els factors associats. El nostre estudi posa en alerta l'ús d'aquests fàrmacs, especialment els Inhibidors de la Recaptació de Serotonina i Noradrenalina, que podria estar relacionat amb el desenvolupament d'episodis mixtes. Aquesta és, en la nostra opinió, una de les troballes més rellevants de l'estudi.

Pel que fa al segon estudi, el principal objectiu era examinar els factors de risc relacionats amb el desenvolupament d'un viratge de depressió a hipomania, mania o episodi mixte, associat a tractament antidepressiu. Aquest viratge es desenvolupava durant les vuit setmanes després de la introducció d'un antidepressiu, o bé després d'augmentar-ne la dosi, i durant un episodi depressiu.

Una de les principals troballes de l'estudi, i aparentment en contradicció amb la literatura prèvia (Peet, 1994), fou la inesperada elevada taxa de viratges associats a antidepressius (24.4%) observada durant les vuit setmanes posteriors a la prescripció del fàrmac (FIGURA 4). De totes maneres, és probable que les taxes de viratge siguin més elevades en entorns naturalístics si es comparen amb aquelles derivades de mostres d'assajos clínics, les quals normalment estan compostes per pacients amb formes més lleus de la malaltia i lliures de comorbiditat substancial i risc suïcida. Una segona explicació podria tenir relació amb la definició de viratge usada en el nostre estudi, molt més sensible que les usades en la majoria d'assajos clínics, que generalment no han estat específicament dissenyats per detectar o avaluar viratges. Una tercera explicació podria ser que el nostre Programa inclou principalment pacients bipolars d'alta complexitat terapèutica, amb probablement un pitjor pronòstic i un risc més elevat de desenvolupament d'un viratge després d'iniciar o augmentar les dosis d'un antidepressiu. És important remarcar que el 100% dels pacients prenen un fàrmac "antimaníac" a l'hora de la introducció o de l'augment de la dosi de l'antidepressiu; si no hagués estat així, la taxa de viratges podria haver estat fins i tot més elevada.

#### **FIGURA 4**

##### **VIRATGE ASSOCIAT A TRACTAMENT ANTIDEPRESSIU OBSERVAT DURANT LES VUIT SETMANES POSTERIORS A LA PRESCRIPCIÓ**



En el nostre estudi, diversos indicadors de gravetat longitudinal de la malaltia s'associen a un major risc de desenvolupament de viratges, com ara un nombre més elevat d'episodis afectius, un nombre superior d'episodis depressius, un nombre major d'episodis hipomaniacs, un nombre més elevat de recaigudes durant el tractament amb antidepressius, un nombre superior de viratges associats amb tractament antidepressiu, i especialment després de realitzar una regressió logística: una taxa més elevada de

viratges associats a antidepressius al llarg de la malaltia, una taxa més baixa de respostes a antidepressius, i una edat de debut de la malaltia més precoç.

El nostre estudi no replica les troballes prèvies de taxes de viratge més elevades amb Inhibidors de la Recaptació de Serotonina i Noradrenalina comparades amb aquelles amb Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina (Vieta, 2002), les quals foren confirmades en un altre assaig clínic aleatoritzat (Leverich, 2006; Post, 2006).

La possibilitat que el grup amb viratges durant l'episodi índex hagués usat més freqüentment Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina, però no altres antidepressius, no era degut a la comorbiditat amb trastorns d'ansietat, ja que la prevalença de trastorns d'ansietat no diferia entre ambdós grups.

De totes maneres, com que els investigadors probablement estàvem més a l'aguait per tal de detectar viratges associats a Inhibidors de la Recaptació de Serotonina i Noradrenalina, és possible que estigueren lleugerament menys predisposats a prescriure aquest tipus d'antidepressius als subjectes percebuts com a "en risc". També és possible que els IRSN s'associïn més específicament a l'inducció d'episodis mixtes que no pas a viratges de tota mena.

Després de portar a terme una regressió logística, la història d'existència prèvia de símptomes psicòtics mostrà una tendència a l'associació amb l'absència de viratges associats a tractament amb antidepressius. Així mateix, Mazarini et al (2010) en una cohort italiana de 164 pacients amb trastorn bipolar tipus II, trobà que la presència de símptomes psicòtics estava associada amb una freqüència d'episodis menor, és a dir, amb un millor pronòstic longitudinal. Sembla ser que la severitat aguda podria estar inversament correlacionada amb la severitat longitudinal. Prescriure antidepressius en



associació amb fàrmacs “antimaníacs” podria realitzar-se de manera segura en pacients amb depressions psicòtiques o amb història de psicosi.

El grup que desenvolupà viratges mostrava un major nombre d'episodis totals, de depressions i d'episodis hipomaníacs, però no un nombre major d'episodis maníacs ni mixtes. D'altra banda, no vam trobar una relació entre el número total d'antidepressius usats durant la malaltia i l'ocurrència de viratges, com a mínim durant l'episodi índex. Aquesta troballa podria ser sorprenent donat que un major nombre d'episodis depressius s'esperaria que estigués associat a un nombre major d'exposicions a antidepressius, i, per tant, a un eventual major risc de viratge. Aquesta troballa podria indicar que els viratges depenen més del curs i de l'evolució de la pròpia malaltia més que no pas ser induïts per l'ús d'antidepressius. Això va en la línia de les troballes de Licht et al. (2008) que hipotetitzaren que, en el trastorn bipolar, els viratges succeeixen de manera comuna com a curs natural de la malaltia.

L'únic estudi que ha examinat de manera específica les taxes de viratge i els factors de risc en una àmplia cohort de pacients bipolars deprimits és el que portaren a terme Perlis et al. (2010) en el context de l'estudi STEP-BD. Els autors usaren una anàlisi de supervivència per examinar el temps de transició a hipomania, mania o estat mixte en una mostra de 2166 individus amb trastorn bipolar I i II en episodi depressiu major. El 21'3% evolucionaren a hipomania, mania o estat mixte abans de la remissió depressiva. En el grup tractat amb antidepressiu (1475 de 2166) el percentatge era de 19.6%. Com nosaltres trobarem, un nombre major d'episodis depressius i una història de viratges mentre eren tractats amb antidepressius, eren dues característiques clíniques associades a un major risc de transició. De manera consistent amb les seves troballes, els nostres

resultats també indiquen que certes característiques clíniques podrien estar associades a un major risc de transició de depressió a hipomania, mania o estats mixtes, però la majoria d'elles no són específiques de pacients tractats amb antidepressius, amb l'única excepció de la relació temporal amb la prescripció d'antidepressius.

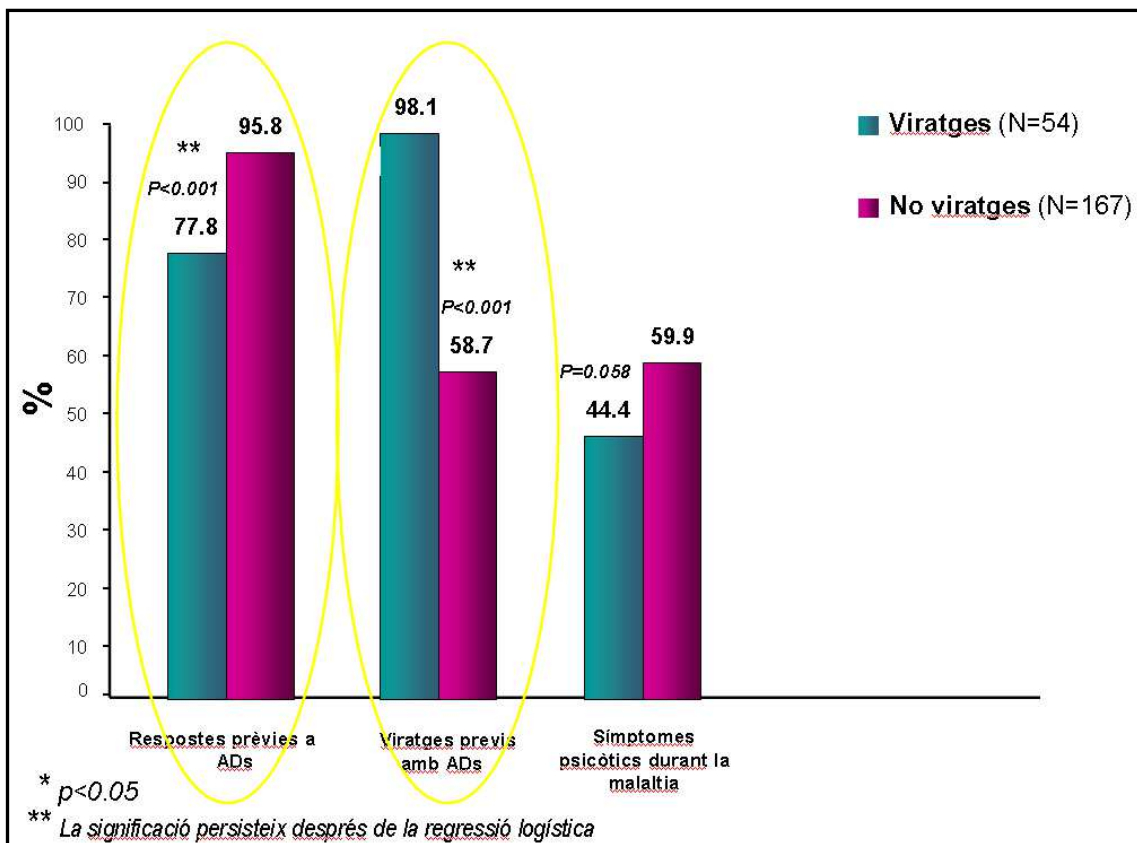
D'acord amb la nostra conclusió que un major nombre d'episodis afectius previs representa un factor de risc per a una pitjor evolució, Ghaemi et al. (2010), en un estudi recent, trobà una major taxa de recaigudes depressives durant el tractament amb antidepressius en pacients cicladors ràpids quan es comparava amb pacients no cicladors ràpids.

Els resultats de l'anàlisi multivariant mostraren que la taxa de viratges previs associats a antidepressius, la taxa de respostes prèvies a antidepressius i l'edat de debut de la malaltia eren les variables que millor preveien l'ocurrència de viratges associats a antidepressius en la nostra mostra. El model multivariant ho explicava fins al 40%.

## FIGURA 5

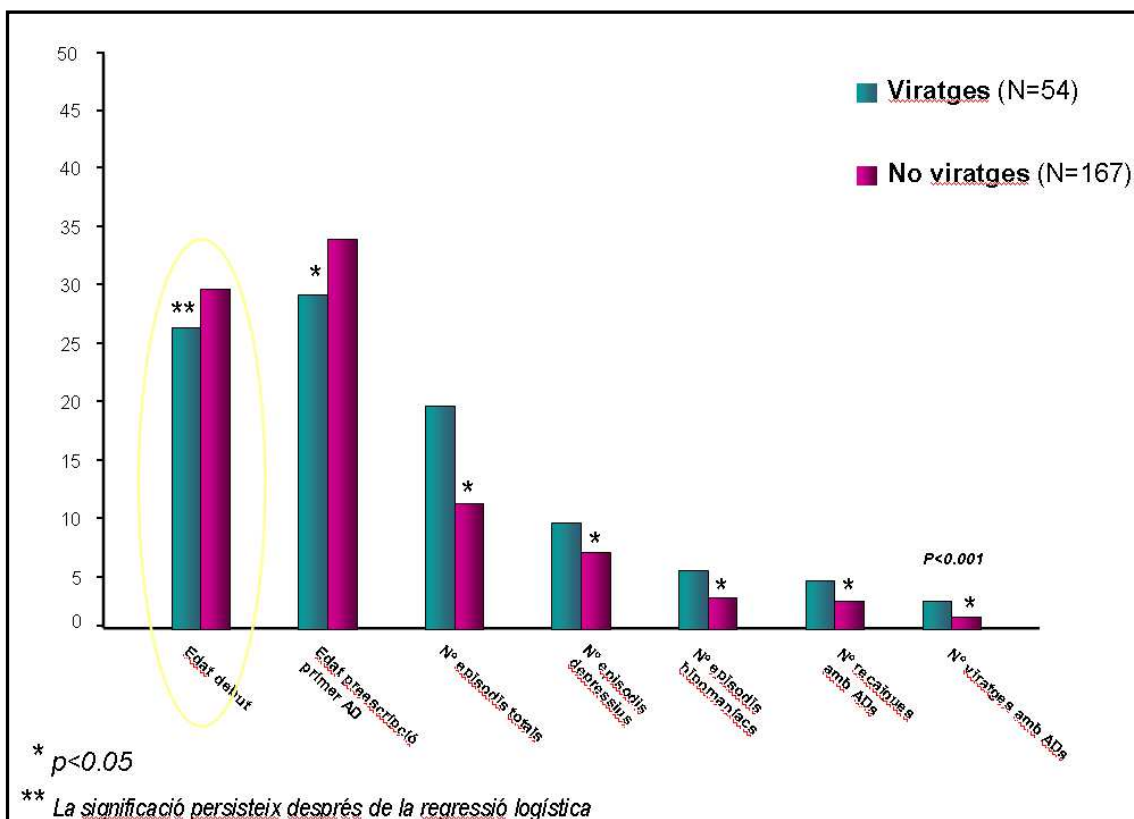
### DIFERÈNCIES VARIABLES QUALITATIVES ENTRE GRUP VIRATGE I GRUP

#### NO VIRATGE



**FIGURA 6**

DIFERÈNCIES VARIABLES QUALITATIVES ENTRE GRUP VIRATGE I GRUP NO VIRATGE



Els resultats del nostre estudi podrien aportar importants suggerències per la pràctica clínica diària. Els pacients bipolars amb un pitjor pronòstic i un curs de la malaltia caracteritzat per múltiples episodis són els que tenen un major risc de viratge. De totes maneres, no trobàrem que els pacients amb un major risc de viratge foren aquells amb un major nombre d'exposicions prèvies a antidepressius. Els nostres resultats suggereixen que, tot i que el risc global de viratge podria ser major que el que s'extreu d'assajos clínics controlats, cap subtipus d'antidepressiu específic sembla estar associat a un major risc de viratge. Una prescripció precoç d'antidepressius podria estar associada a un major risc de viratge, suggerint que, en joves, s'haurien de tenir en compte altres opcions.

Un dels principals predictors de viratge és precisament el fet d'haver patit viratges previs, emfatitzant com és d'important detectar aquesta característica clínica quan s'entrevisti a un pacient amb trastorn bipolar.

La controvèrsia al voltant de l'ús d'antidepressius en el trastorn bipolar és probable que continuï.

## **8. ESTUDIS FUTURS**



A dia d'avui, s'han publicat relativament pocs assajos clínics d'alta qualitat, aleatoritzats i controlats per placebo, centrats en el rol dels antidepressius en el trastorn bipolar, ja sigui pel que fa a la seva eficàcia com pels efectes negatius que se'n podrien derivar, com ara viratges o el desenvolupament de fases mixtes. Aquesta escassa literatura científica d'alta qualitat al respecte és degut a diferents factors, ja sigui per aspectes ètics, pel fet que es tractessin de talles mostrals petites, o bé per l'heterogeneïtat de les escales usades, de les definicions (d'estat mixte o de viratge, per exemple, i tal i com es denuncia en la present tesi doctoral) i de les característiques clíniques dels pacients inclosos en els estudis.

Per totes aquestes raons hi ha una clara necessitat d'assajos clínics metodològicament rigorosos avaluant l'eficàcia i la seguretat dels antidepressius en la depressió bipolar, tenint en compte determinades variables clíniques dels pacients que podrien influir en la resposta.

D'altra banda, i tal i com suggereix Vieta (2008), hi ha una tendència a considerar tots els antidepressius com a una única classe de fàrmacs, homogènia i uniforme, i a ignorar que cada fàrmac actua per un mecanisme d'acció diferent, podent tenir un perfil d'eficàcia i de seguretat singular. D'aquesta manera, són necessaris estudis de qualitat centrats en l'avaluació del rol específic de cada antidepressiu, d'acord amb el seu mecanisme d'acció i el perfil d'efectes secundaris.

Un altre àmbit a centrar-se en futurs estudis és l'associació entre el perfil clínic de cada pacient i la resposta al fàrmac, és a dir, si determinades característiques de cada subjecte



poden influir en el desenvolupament d'efectes positius i negatius del tractament antidepressiu, i, posteriorment poder identificar subgrups de pacients i preveure la seva resposta. De fet, els pacients amb trastorn bipolar són una població heterogènia, pel que hauríem d'evitar la generalització de l'eficàcia i de la seguretat. Futurs estudis centrats en l'impacte dels antidepressius en el trastorn bipolar haurien de diferenciar entre pacients bipolars tipus I i tipus II, així com pacients en primeres fases de la malaltia i pacients amb una llarga evolució del trastorn.

Tal i com s'ha exposat anteriorment és molt necessari, a dia d'avui, uniformitzar els criteris diagnòstics de fenòmens tan freqüents en el trastorn bipolar com són els estats mixtes o els viratges. Sense aquest consens a l'entorn d'aquestes definicions cap assaig clínic aleatoritzat i controlat per placebo podrà generalitzar-se.

## **9. LIMITACIONES**



Una de les limitacions dels dos estudis que componen aquesta tesi doctoral és la naturalesa terciària del Programa de Trastorns Bipolar de l'Hospital Clínic de Barcelona, que podria resultar en una sobrerrepresentació de pacients d'alta dificultat terapèutica i amb pitjor pronòstic, que podria fer-los més vulnerables al desenvolupament de fases mixtes o de viratges. Per aquest motiu, aquests resultats podrien no ser extrapolables a altres centres que tracten a formes més lleus del trastorn bipolar.

Una altra limitació seria el tamany mostral, relativament petit.

Així mateix, un altre factor limitant podria ser que tots els pacients inclosos en el nostre estudi havien estat tractats amb antidepressius. Una comparació entre una mostra de pacients bipolars tipus I mai tractats amb antidepressius i una mostra de pacients tractats amb antidepressius també podria aportar troballes interessants, però és difícil donat el sobreús d'antidepressius en la pràctica clínica real.

Una altra limitació seria la naturalesa unicèntrica de l'estudi, el que podria dificultar la generalització de les troballes.

Així mateix, un altre factor limitant podria ser que no es tracta d'un assaig clínic (és a dir, hi ha una absència d'aleatorització i d'un braç placebo) degut al seu disseny naturalístic. De totes maneres, el disseny naturalístic de l'estudi, que implica la participació de diverses variables potencialment confusores, està justificat pel fet que aquest fou precisament dissenyat per a esbrinar les variables associades amb l'emergència de viratges associats a antidepressius en la pràctica clínica rutinària. De

fet, les mostres dels assajos clínics exclouen la majoria de les variables més rellevants per tal d'assegurar la validesa interna i el viratge mai ha estat l'objectiu primari de cap assaig clínic en el trastorn bipolar.

Una altra limitació seria la realització d'avaluacions retrospectives en el context d'un estudi prospectiu longitudinal, fet que podria disminuir la fiabilitat de la informació recollida.

## **10. CONCLUSIONS**



1.- El percentatge de pacients bipolars que han rebut tractament amb antidepressius i que presenten com a mínim un episodi afectiu mixte al llarg de l'evolució de la seva malaltia es situa al voltant del 40%.

2.- D'acord amb els nostres resultats, diversos factors mostren que la presència d'episodis mixtes durant el curs de la malaltia s'associa a un pitjor pronòstic i a una tendència a la cronicitat, és a dir, a una edat d'inici més precoç i, especialment, una mitjana d'anys d'evolució de la malaltia significativament major.

3.- Hem trobat una taxa de temptatives suïcides significativament superior en el grup mixte comparat amb el grup no mixte. Així mateix, més episodis mixtes impliquen major suïcidabilitat.

4.- L'aparició de fases mixtes es relaciona amb un major ús d'antidepressius al llarg de la malaltia. Els pacients amb episodis mixtes presenten una major càrrega simptomàtica depressiva, i aquesta podria ser la principal raó per la que es produeix una major prescripció d'antidepressius. Per tant, més que la gravetat, és el major nombre d'episodis depressius el que es correlaciona amb el desenvolupament d'estats mixtes i presumiblement, amb una major prescripció d'antidepressius.

5.- Hem trobat que el grup mixte té un ús significativament més freqüent, durant el curs de la malaltia, d'antidepressius Inhibidors de la Recaptació de Serotonina i Noradrenalina en comparació amb el grup no mixte, i no hem trobat diferències estadísticament significatives pel que fa a l'ús d'Inhibidor Selectiu de la Recaptació de Serotonina ni d'antidepressius Tricíclics.



6.- Les taxes de viratge associat a tractament antidepressiu en la nostra mostra són més elevades del que la literatura existent fins a l'actualitat descriu (24.4% durant les vuit setmanes posteriors a la prescripció del fàrmac), tot i prendre concomitantment un fàrmac “antimaníac”.

7.- L'aparició de viratges associats a l'ús d'antidepressius està relacionada amb una major gravetat longitudinal de la malaltia.

8.- L'aparició de viratges no està relacionada amb un major ús d'antidepressius al llarg de la malaltia, tot i que sí que s'associa a un major nombre d'episodis depressius, indicant que els viratges depenen més del curs i de l'evolució de la pròpia malaltia més que no pas ser induïts per l'ús d'antidepressius.

9.- A diferència dels episodis mixtes, que estaven relacionats amb un ús significativament més freqüent, durant el curs de la malaltia, d'antidepressius Inhibidors de la Recaptació de Serotonina i Noradrenalina, la probabilitat d'aparició de viratges no estaria associada amb l'ús d'un determinat tipus d'antidepressiu.

Cap tipus d'antidepressiu comporta una major probabilitat d'aparició de viratges en els pacients bipolars.

## **12. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES**



Alloy LB, Abramson LY, Urosevic S, Walshaw PD, Nusslock R, Neeren AM: The psychosocial context of bipolar disorder: Environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clin Psychol Rev* 2005.

Altshuler L, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995;152(8):1130-1138.

Altshuler L, Kiriakos L, Calcagno J, Goodman R, Gitlin M, Frye M, Mintz J. The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry* 2001;62:612-616.

Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE Jr, Frye MA, McElroy S, Kupka R, Grunze H, Walden J, Leverich G, Denicoff K, Luckenbaugh D, Post R. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003;160:1252-1262.

Altshuler LL, Suppes T, Black DO, Nolen WA, Leverich G, Keck PE Jr, Frye MA, Kupka R, McElroy SL, Grunze H, Kitchen CM, Post R. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):313-315.

American Psychiatric Association (APA): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR). Arlington, VA, American Psychiatric Press, 2000.

American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002;159(suppl. 4):1–50.

Amsterdam J. Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 414–417.

Amsterdam JD, Shults J: Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *Am J Psychiatry* 2010; 167(7):792-800.

Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48:445–457.

Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H: Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253(5):236-240.

Arnold LM, McElroy SL, Keck PE Jr. The role of gender in mixed mania. *Compr Psychiatry* 2000;41:83–87.

Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26:595–620.

Baldessarini R, Henk H, Sklar A, Chang J, Leahy L. Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatr Serv* 2008;59(10):1175-1183.

Baldessarini RJ, Salvatore P, Khalsa HM, Gebre-Medhin P, Imaz H, González-Pinto A, Pérez J, Cruz N, Maggini C, Tohen M. Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2010;12(3):264-270.

Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, Tohen M, Bowden CL. Bipolar depression: overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry* 2010;18(3):143-157.

Benazzi F. Mixed depression, suicidality, and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2006;67(10):1650-1651.

Berk M, Ng F, Dodd S, Goldberg JF, Malhi GS: Do we need to flick the switch? The need for a broader conceptualization of iatrogenic course aggravation in clinical trials of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010 ;64(4):367-371.

Boland RJ, Keller MB. Mixed-state bipolar disorders: outcome data from the NIMH Collaborative Program on the Psychobiology of Depression. In: Goldberg JF, Harrow JM eds. *Bipolar Disorders: Clinical Course and Outcome*. 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1999:115–128.

Braüning P, Krüger S, Shugar G. Prevalence and clinical significance of catatonic symptoms in mania. *Compr Psychiatry* 1998;39:35–46.

Calabrese JR, Shelton MD, Rappaport DJ, Kujawa M, Kimmel SE, Caban S: Current research on rapid cycling disorder and its treatment. *J Affect Disord* 2001; 67: 241-255.

Cohen S, Khan A, Robison J. Significance of mixed features in acute mania. *Compr Psychiatry* 1988;29:421–426.

Colom F, Vieta E: The road to DSM-V. Bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology* 2009; 42(4):209-218.

Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, Garcia-Amador M, Vieta E: Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2006; 47(6):433-437.

De Dios C, Ezquiaga E, García A, Soler B, Vieta E. Time spent with symptoms in a cohort of bipolar disorder outpatients in Spain: a prospective, 18-month follow-up study. *J Affect Disord* 2010;125(1-3):74-81.

Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Krajewski KJ. Suicidality in patients with pure and depressive mania. *Am J Psychiatry* 1994;151:1312–1315.

Dodd S, Kulkarni J, Berk L, Ng F, Fitzgerald PB, de Castella AR, Folia S, Folia K, Montgomery W, Kelin K, Smith M, Brnabic A, Berk M. A prospective study of the impact of subthreshold mixed states on the 24-month clinical outcomes of bipolar I disorder or schizoaffective disorder. *J Aff Disord* 2010;124(1-2):22-28.

Dunner DL, De Souza DN, Kajdasz DK, Detke MJ, Russell JM. Is treatment-associated hyomania rare with duloxetine: secondary analysis of controlled trials in non bipolar depression. *J Affect Disord* 2005; 87: 115–119.

El-Mallakh RS, Ghaemi SN, Sagduyu K, Thase ME, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Zhang HW, Pardo TA, Sachs G; STEP-BD Investigators: Antidepressant-associated chronic irritable dysphoria (ACID) in STEP-BD patients. *J Affect Disord* 2008; 111: 372–377.

First MB. DSM-5 proposals for mood disorders: a cost-benefit analysis. *Curr Opin Psychiatry* 2011; 24: 1–9.

Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Kupka R, Leverich GS, Grunze H, Mintz J, Post RM, Suppes T: Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 164–172.



Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000;61(10):804-808.

Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002;47(2):125-134.

Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Baldessarini RJ. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004;161(1):163-165.

Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, Borrelli D, Baldassano CF, Kelley ME, Filkowski MM, Hennen J, Sachs GS, Goodwin FK, Baldessarini RJ. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. *J Clin Psychiatry* 2010;71(4):372-380.

Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:1537-1547.

Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C: Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152(11):1635-1640.

Goikolea JM, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Giordano A, Bulbena A, Vieta E: Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychol Med* 2007; 37(11):1595-1599.

Goldberg JF, Harrow M: Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a 10-year prospective follow-up. *J Affect Disord* 2004; 81(2):123-131.

Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S, Miklowitz DJ, Sachs GS, Thase ME. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2007;164(9):1348-1355.

Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, Calabrese JR, Nierenberg AA, Sachs GS. Manic symptoms during depressive episodes in 1380 patients with bipolar disorder: Findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2009;166(2):173-181.

Goodwin GM, Anderson I, Arango C, Bowden CL, Henry C, Mitchell PB, Nolen WA, Vieta E, Wittchen HU. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(7):535-549.

Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-

Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009;23(4):346-388.

Grunze H: Switching, induction of rapid cycling and increased suicidality with antidepressants in bipolar patients: fact or overinterpretation? *CNS Spectr* 2008; 13(9):790-795.

Harel EV, Levkovitz Y. Effectiveness and Safety of Adjunctive Antidepressants in the Treatment of Bipolar Depression: A Review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008;45:121-128.

Henry C, Demotes-Mainard J. Avoiding drug-induced switching in patients with bipolar depression. *Drug Saf* 2003;26:337-351.

Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, Jr., Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD: Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(1):53-59.

Kessing LV. Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:421-425.

Kessing LV. The prevalence of mixed episodes during the course of illness in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:216-224.

Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE: Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(6):617-627.

Khalsa HM, Salvatore P, Hennen J, Baethge C, Tohen M, Baldessarini RJ. Suicidal events and accidents in 216 first-episode bipolar I disorder patients: predictive factors. *J Affect Disord* 2008;106:179–184.

Kleinman L, Lowin A, Flood E, Gandhi G, Edgell E, Revicki D: Costs of bipolar disorder. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(9):601-622.

Kraepelin E. *Manic-depressive insanity and paranoia*. Edinburgh: Livingstone, 1921.

Krüger S, Cooke RG, Spegg C, Braünig P. Relevance of the catatonic syndrome to the mixed manic episode. *J Affect Disord* 2003;74:279–285.

Krüger S, Trevor YL, Braunig P. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord* 2005;7:205–215.

Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Kupka RW, Denicoff KD, Nolen WA, Grunze H, Martínez MI, Post Rm. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and

continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):232-239.

Li CT, Bai YM, Huang YL, Chen YS, Chen TJ, Cheng JY, Su TP. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: Cohort study. *Br J Psychiatry* 2011.

Licht RW, Gijssman H, Nolen WA, Angst J. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118: 337–346.

Marnaros A. Mixed affective disorders. *Nervenarzt* 2007;78:15–20.

Mazzarini L, Colom F, Pacchiarotti I, Nivoli AM, Murru A, Bonnin CM, Cruz N, Sánchez-Moreno J, Kotzalidis GD, Girardi P, Tatarelli R, Vieta E. Psychotic versus non-psychotic bipolar II disorder. *J Affect Disord* 2010;126:55-60.

McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, Agambaram V, Merideth C, Nordenhem A, Young AH. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71(2):163-174.

Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC: Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(5):543-552.

Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z: Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(3):241–251.

Minnai GP, Tondo L, Salis P, Ghiani C, Manfredi A, Paluello MM, Baethge C, Baldessarini RJ. Secular trends in first hospitalizations for major mood disorders with comorbid substance use. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:319–326.

Möller HJ, Grunze H. Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250:57-68.

Ostergaard SD, Rothschild AJ, Bertelsen A, Mors Ole. Rethinking the Classification of Mixed Affective Episodes in ICD-11. *J Affect Disord*. IN PRESS.

Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994;164(4):549-50.

Perlis RH, Ostacher MJ, Goldberg JF, Miklowitz DJ, Friedman E, Calabrese J, Thase ME, Sachs GS. Transition to mania during treatment of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(13):2545-2552.

Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Toni C, Madaro D. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration. *J Affect Disord* 2001;67:105–114.

Post R, Weiss AP: Kindling and stress sensitization, in *Bipolar Disorder: Biological Models and their clinical application*. Edited by Young LT, Joffe RT. New York, Marcel Dekker, 1997, pp 93-126.

Post RM, Leverich GS, Nolen WA, Kupka RW, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy S, Keck P, Grunze H, Walden J; Stanley Foundation Bipolar Network. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar Disord* 2003;5:396–406.

Post RM, Altshuler LL, Leverich G. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006;189:124-31.

Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients. A double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:902-907.

Rosa AR, Cruz N, Franco C, Haro JM, Bertsch J, Reed C, Aarre TF, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Why do clinicians maintain antidepressants in some patients with acute mania? Hints from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM), a large naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2010;71(8):1000-1006.

Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnín CM, Solé B, Franco C, Comes M, Torrent C, Kapczinski F, Vieta E. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value Health* 2010;13(8):984-988.

Sachs GS, Thase ME: Bipolar disorder therapeutics: maintenance treatment. *Biol Psychiatry* 2000; 48(6):573-581.

Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rapport D, Martínez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB, Thase ME. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007 26;356(17):1711-1722.

Secunda SK, Swann A, Katz MM, Koslow SH, Croughan J, Chang S. Diagnosis and treatment of mixed mania. *Am J Psychiatry* 1987;144:96–98.

Sidor MM, Macqueen GM: Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(2):156-167.



Suppes T, Mintz J, McElroy SL, Altshuler LL, Kupka RW, Frye MA, Keck PE Jr, Nolen WA, Leverich GS, Grunze H, Rush AJ, Post RM. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1089–1096.

Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Jr., Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, Faedda GL, Suppes T, Gebre-Medhin P, Cohen BM: Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000; 157(2):220-228.

Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(11):1079-1088.

Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, Malhi GS, Calabrese JR, Nolen WA, Vieta E, Kapczinski F, Goodwin GM, Suppes T, Sachs GS, Chengappa KR, Grunze H, Mitchell PB, Kanba S, Berk M. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2009; 11:453-473.

Tondo L, Vázquez G, Baldessarini RJ: Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121(6):404-414.

Vieta E, Colom F, Gasto C, Nieto E, Benabarre A, Otero A. Bipolar II disorder: course and suicidal behavior. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1997;25(3):147-151.

Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Reinares M, Benabarre A, Corbella B, Gastó C. Reboxetine induced hypomania. *J Clin Psychiatry* 2001;62:655–656.

Vieta E, Martínez-Arán A, Goikolea JM. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002;63(6):508-512.

Vieta E, Phillips ML: Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull* 2007;33(4):886-892.

Vieta E. Antidepressants in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:335-336.

Vieta E, Morralla C. Prevalence of mixed mania using 3 definitions. *J Affect Disord* 2010;125(1-3):61-73.

Visser HM, Van Der Mast R. Bipolar disorder, antidepressants and induction of hypomania or mania. A systematic review. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:231–241.

Wehr TA, Goodwin FK. Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:555-559.

Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder: Contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988;145:179-184.

World Health Organization: *International Classification of Disease and Related Disorders (ICD-10)*. 1992.

World Health Organization: *The Global Burden of Disease: 2004 Update*. 2008.

Wyatt RJ, Henter I. An economic evaluation of manic-depressive illness--1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995;30(5):213-219.

Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, Sharma V, Silverstone P, Alda M, Baruch P, Beaulieu S, Daigneault A, Milev R, Young LT, Ravindran A, Schaffer A, Connolly M, Gorman CP; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005;7(Suppl. 3):5-69.

Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M; EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 150-162.

