

## La gestione e la cura degli stati misti

### *Management and care of mixed states*

G. Maina

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

### Summary

#### *Objectives*

The change in the DSM-5 classification to accommodate a mixed categorical-dimensional concept of affective mixed states represents a challenge for clinicians who may use it as a basis for a corresponding change in management and treatment choices. The medications that are effective in treating mixed states will be reviewed.

#### *Methods*

Studies on medical treatments of mixed states (mixed mania and mixed depression) will be considered, together with treatment guidelines and with the most relevant critical debates.

#### *Results*

Data on the appropriate pharmacological treatment options for mixed states is limited, and guidelines do not usually recom-

mend specific treatments for these clinical conditions. Among the drugs that showed positive effects in mixed mania, valproate may be considered the best candidate among classic mood stabilizers. The second-generation antipsychotics that showed stronger effects in patients with mixed mania are olanzapine, quetiapine, and asenapine. Patients with mixed mania may be treated with the combination of antipsychotics and mood stabilizers. Concerning mixed depression, considerable uncertainty and controversy remain about the use of antidepressants in management of bipolar depression.

#### *Conclusions*

Treatment implications of the revised diagnostic construct of the DSM-5 on mixed affective states warrants study with additional clinical studies.

#### *Key words*

Mixed states • Antipsychotics • Mood stabilizers

### Introduzione

Gli stati misti costituiscono una serie di manifestazioni cliniche complesse del disturbo bipolare.

La definizione diagnostica del DSM-5 recupera, rispetto alle precedenti edizioni del Manuale, il dato clinico di complessità e polimorfismo degli stati misti<sup>1</sup>. Nel DSM-5 l'episodio misto non è più diagnosticabile, ma è invece possibile specificare per ogni episodio di alterazione patologica dell'umore l'eventuale presenza di elementi contropolari (*with mixed features*). In definitiva, gli elementi misti sono una peculiarità clinica eventualmente diagnosticabile negli episodi euforici, sia ipomaniacali che maniacali, e negli episodi depressivi maggiori, sia unipolari che bipolari<sup>2</sup>.

Sul piano clinico-pratico, la prima conseguenza è una maggiore attenzione a rilevare la complessità del disturbo timico con conseguenze sulla gestione e sulla terapia del paziente.

Sul piano della ricerca sperimentale, verrà data senza dubbio molta più attenzione agli aspetti clinici relativi

alla *mixity*. Gli studi sperimentali sul trattamento degli stati misti sono poco numerosi e spesso gli episodi misti sono stati considerati in campioni unici con gli stati maniacali. Anche le linee guida per il trattamento del disturbo bipolare hanno fino ad oggi dedicato poco spazio al trattamento degli stati misti. Generalmente, nell'ambito delle linee guida sulla mania, viene eventualmente riservata qualche considerazione sul trattamento degli episodi misti.

Ancora più esiguo è il numero degli studi che si sono occupati del trattamento delle depressioni con elementi misti. Le linee guida sia sulle depressioni bipolari che sulle depressioni unipolari riservano solo qualche cenno ai quadri clinici con componente mista. Le questioni aperte sono ancora più numerose che per le manie con elementi misti.

L'apertura del DSM-5 ci pone invece sin d'ora il problema operativo di come intervenire nei casi di episodi di alterazione patologica dell'umore con componente mista, come gestirla e come impostare l'intervento farmacologico.

#### Correspondence

G. Maina, via Cherasco 11, 10126 Torino, Italy • Tel. +39 011 6335425 • Fax +39 011 673473 • E-mail: giuseppe.maina@unito.it

Per lo studio e l'approfondimento dell'argomento, sono stati presi in considerazione tutti gli studi presenti su Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), utilizzando il motore di ricerca PUBMED, selezionati in base alle seguenti *keywords*: *mixed state(s) treatment/therapy* o *mixed episode(s) treatment/therapy*. Considerando i pur pochi dati esistenti, lo scritto che segue cerca di tracciarne le conclusioni in modo critico nel tentativo di dare qualche elemento di utilità clinico-pratica. Verrà considerata prima la gestione e la cura degli episodi maniacali con elementi misti e successivamente la gestione e la cura degli episodi depressivi con elementi misti.

## Gestione e cura degli stati misti maniacali

La gestione degli stati misti maniacali è quella degli stati maniacali in cui si deve considerare la presenza aggravante della componente mista (Tab. I). A tutti i rischi derivanti dallo stato maniacale sul piano comportamentale e di discontrollo degli impulsi, la componente mista aggiunge il rischio suicidario e aumenta il rischio di abuso di alcol o di sostanze psicoattive. La gestione degli stati misti maniacali comporta la messa in sicurezza del paziente e la protezione dello stesso. In questi casi, il ricovero è un provvedimento da prendere sempre in considerazione.

Per quel che concerne l'intervento farmacologico, vengono di seguito analizzati i singoli farmaci antimaniacali per trarne qualche linea di indirizzo che sia utile nel trattare stati misti maniacali.

Sono stati considerati tutti i farmaci antimaniacali di cui esistano studi che abbiano considerato anche pazienti con episodio misto. In secondo luogo, sono stati considerati i farmaci al momento prescrivibili in Italia per il trattamento della mania.

Dati questi criteri di selezione, i farmaci che, al momento attuale, possono essere compresi all'interno di questo gruppo sono i seguenti: sali di litio, acido valproico,

olanzapina, aripiprazolo, quetiapina, risperidone, carbamazepina, ziprasidone e asenapina.

## Sali di litio

Il litio, trattamento *gold-standard* del disturbo bipolare, ha proprio negli stati misti uno dei principali limiti di efficacia.

Per quanto riguarda in particolare la mania con elementi misti, sin dagli anni '80 alcuni studi segnalavano bassi tassi di risposta in pazienti maniacali che presentassero anche sintomi depressivi e ansiosi. I primi studi controllati in doppio cieco di confronto tra litio e acido valproico nel trattamento della mania acuta (anni '90) hanno successivamente confermato che lo stato misto è un fattore predittivo negativo per la risposta al litio.

Benché esistano anche studi che depongono per la sovrapponibile efficacia del litio al valproato nel trattamento degli stati misti, si deve però concludere che la maggior parte dei dati indica che i sali di litio non sono la prima scelta di terapia degli stati misti. Inoltre, i pochi studi da cui non emerge l'inferiorità del litio nella terapia degli stati misti concludono al massimo per la sovrapponibilità tra stabilizzatori e mai invece per una superiorità del litio. A tal proposito, occorre citare uno studio retrospettivo<sup>3</sup> che ha analizzato i tempi necessari all'ottenimento della remissione nel trattamento di stati maniacali con aspetti misti e che non ha rilevato differenze statisticamente significative tra litio, acido valproico e carbamazepina. È da sottolineare che nello studio in questione il litio ha dimostrato di avere un'efficacia simile ad acido valproico e carbamazepina solo se portato a livelli sierici di 1,2 mmol/l.

Dagli studi sull'impiego del litio in combinazione con altri farmaci, emergono numerosi elementi che indicano che i sali di litio sono più efficaci nel trattamento delle manie miste quando in terapia viene aggiunto un secondo farmaco. In particolare, diversi studi randomizzati e controllati hanno dimostrato sia l'efficacia della combinazione litio e olanzapina nel trattare gli stati misti resistenti alla sola terapia con litio, sia la maggior rapidità dei tempi di remissione<sup>4</sup>.

In conclusione, l'impiego del litio nel trattamento della mania con elementi misti non appare consigliabile come trattamento di prima scelta. Nel caso in cui il trattamento con sali di litio fosse già in corso, è bene ricordare che il potenziamento con un secondo farmaco consente una migliore risposta terapeutica.

## Acido valproico

A differenza dei sali di litio, per l'acido valproico esistono maggiori prove di efficacia nelle forme maniacali con componente mista.

Agli studi già menzionati prima sul confronto tra litio e

### TABELLA I.

Definizione dell'episodio (ipo)maniacale con manifestazioni miste secondo il DSM-5. *Definition of the episode (hypo) manic with mixed events according to the DSM-5.*

#### Episodio maniacale o ipomaniacale con almeno 3 dei seguenti sintomi:

•	umore irritabile o depresso
•	anedonia
•	rallentamento psicomotorio
•	faticabilità o mancanza di energia
•	ideazione suicidaria

valproato, si possono aggiungere due studi che confermano la superiorità del secondo nelle manie miste, anche se ne ridimensionano il valore. Il primo è uno studio del 1994 condotto dal *Depakote Mania Study Group*<sup>5</sup>: la maggiore efficacia del valproato rispetto al litio nel trattamento di stati maniacali con aspetti misti è significativamente ridimensionata dal fatto che circa la metà dei soggetti era già risultata in precedenza resistente a un trattamento con litio.

Il secondo studio è un RCT molto citato in cui emerge con chiarezza che il valproato è significativamente più efficace del litio nel trattamento delle manie miste<sup>6</sup>; in questo studio, il limite del risultato è dato dal fatto che nei quadri misti il valproato si differenzia dal placebo più del litio, ma comunque non in modo statisticamente significativo.

Dalle evidenze sperimentali, si possono desumere inoltre alcune considerazioni specifiche sull'impiego del valproato nel trattamento delle manie miste: la gravità dei sintomi depressivi presenti in uno stato misto correla positivamente con la probabilità di risposta al valproato, la titolazione rapida del farmaco (il cosiddetto "carico" di valproato: 20-30 mg/kg per i primi 2-3 giorni di trattamento) che risulta efficace e tempestivo nella cura della mania potrebbe essere estendibile anche agli stati misti.

Come per il litio, anche per il valproato esistono studi che ne sostengono l'impiego in associazione nei casi di manie miste. Gli studi riguardano l'aggiunta di olanzapina in pazienti con diagnosi di mania disforica/episodio misto, già in terapia con valproato da due settimane senza l'ottenimento di una risposta soddisfacente.

In definitiva, l'acido valproico si può ad oggi considerare in prima scelta nella terapia delle manie miste. Nel caso di risposta insoddisfacente in monoterapia, è garanzia di maggior efficacia un impiego del valproato in combinazione con altri stabilizzatori dell'umore.

### Carbamazepina

Benché sia stata testata in un numero ridotto di studi clinici controllati, l'efficacia della carbamazepina nel trattamento delle manie miste è dimostrata.

Uno studio multicentrico randomizzato e controllato del 2004<sup>7</sup> ha confrontato l'efficacia della carbamazepina vs. placebo in pazienti ospedalizzati, di cui più della metà presentava un episodio misto, e ha rilevato una superiorità del farmaco nel migliorare sia la sintomatologia maniacale, sia quella depressiva. Uno studio analogo, effettuato nell'anno seguente dagli stessi autori, ha confermato l'efficacia del farmaco sui sintomi depressivi anche se il miglioramento risulta evidente soltanto a partire dalla terza settimana di trattamento, mentre per quanto riguarda i sintomi maniacali questo accade già dalla seconda<sup>8</sup>. Nelle terapie combinate, la carbamazepina è stata testata

in associazione ai sali di litio (soprattutto per le numerose interferenze farmacocinetiche con gli altri farmaci): come già accennato nel paragrafo riguardante i sali di litio, gli studi riguardanti l'associazione litio + carbamazepina hanno evidenziato che, potenziando con carbamazepina la terapia con litio, c'è una maggior rapidità nel miglioramento della sintomatologia in pazienti che presentano mania mista.

In accordo con la recente review di McIntyre et al.<sup>9</sup> la carbamazepina si può considerare tra i farmaci con evidenza di efficacia nelle manie miste. Gli autori tuttavia considerano il farmaco una seconda scelta, accanto al litio, in quanto altre opzioni, ovvero il valproato e gli antipsicotici atipici, si sono dimostrati maggiormente efficaci. Anche per i trattamenti combinati, la carbamazepina si pone come seconda scelta per il rischio di interferenze farmacocinetiche.

### Olanzapina

L'olanzapina è l'antipsicotico atipico sul quale sono disponibili attualmente i dati più numerosi sul trattamento degli stati misti.

Per quanto riguarda il suo impiego in monoterapia, le evidenze più consistenti provengono da due studi in doppio cieco controllati con placebo che hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità a breve termine (*outcome* a tre settimane) di olanzapina nel trattamento di pazienti con diagnosi di episodio maniacale "puro" o con aspetti misti e da un articolo pubblicato successivamente che ha selezionato i risultati relativi ai pazienti che soddisfacevano i criteri per stato misto inclusi in entrambi gli studi<sup>10</sup>. I risultati complessivi indicano una superiorità significativa di olanzapina in confronto a placebo nel ridurre sia i sintomi maniacali che quelli depressivi.

In merito al confronto di olanzapina con altri farmaci comparatori attivi, uno studio ha paragonato l'efficacia di olanzapina ad acido valproico nel trattamento di mania ed episodi misti indicando la sostanziale sovrapposibilità tra i due trattamenti<sup>11</sup>.

Ulteriori dati provengono dallo studio osservazionale e multicentrico europeo EMBLEM che ha incluso pazienti "real world" affetti da episodi maniacali e misti trattati con varie terapie farmacologiche. Un recente articolo<sup>12</sup> ha infatti estrapolato dati riguardanti l'olanzapina da questo studio. La conclusione a cui gli autori sono giunti è che l'olanzapina è superiore rispetto al risperidone nel trattamento dei sintomi depressivi in pazienti con stato misto. Per quanto riguarda l'impiego di olanzapina nelle terapie combinate, i dati in letteratura indicano che l'aggiunta di olanzapina a litio o valproato potenzia l'efficacia del trattamento nel caso di manie miste poco responsive al solo stabilizzatore. Il miglioramento sintomatologico non riguarda solo i sintomi maniacali, ma

anche quelli depressivi con riduzione anche del rischio suicidario <sup>13</sup>.

Un problema dell'impiego dell'olanzapina è la tollerabilità, soprattutto nei casi di trattamenti combinati. Di particolare significatività sono l'aumento dell'appetito, del peso corporeo e la maggiore frequenza di aumento della glicemia.

Concludendo, l'olanzapina è un farmaco antimaniacale sul quale esistono positive evidenze di efficacia nella terapia per la mania mista sia in monoterapia che in aggiunta a litio o valproato. Nella scelta di olanzapina devono però anche essere considerati i problemi relativi alla tollerabilità: il rapporto rischio/beneficio per alcuni pazienti potrebbe non essere favorevole.

### Aripiprazolo

I dati a favore dell'efficacia di aripiprazolo nel trattamento delle manie miste non sono molti, sia perché il numero totale degli studi in proposito non è elevato, sia perché i risultati sono incerti: mentre è ampiamente dimostrata la potente azione antimaniacale dell'aripiprazolo, la possibilità di una contemporanea specifica azione sui sintomi depressivi concomitanti è controversa.

Mentre alcuni studi hanno indicato che l'aripiprazolo nella terapia delle manie miste è più efficace del placebo anche sui sintomi depressivi, da altri test sperimentali il dato non emerge in modo significativo.

Per quanto concerne il confronto verso comparatori attivi, l'aripiprazolo non è risultato migliore del litio nel modulare la sintomatologia depressiva nei casi di manie miste <sup>14</sup>. Paragonato ad aloperidolo nel trattamento delle manie con elementi misti, l'aripiprazolo è sembrato lievemente più efficace, ma la differenza tra i due composti tende ad annullarsi nel tempo <sup>15</sup>.

Per quanto riguarda la possibilità di aggiungere aripiprazolo ad altri stabilizzatori dell'umore nel trattamento degli stati misti, due recenti studi <sup>16 17</sup> hanno valutato l'impiego di una terapia combinata tra aripiprazolo e litio o aripiprazolo e valproato in pazienti affetti da un episodio maniacale o misto. Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, inizialmente della durata di sei settimane <sup>16</sup> e in seguito prolungato per un periodo di follow-up di 46 settimane <sup>17</sup>. Dai risultati si è evidenziato che solo i pazienti trattati con valproato+aripiprazolo hanno un significativo miglioramento dei sintomi maniacali, mentre l'aggiunta di aripiprazolo ai sali di litio non migliora la risposta in modo significativo. Sui sintomi depressivi, emerge un miglioramento riferibile a entrambi i trattamenti che non raggiunge però la significatività. Da sottolineare che anche per quanto riguarda gli effetti collaterali, il sottogruppo litio + aripiprazolo ha mostrato, rispetto al gruppo valproato + aripiprazolo, un risultato meno vantaggioso: tassi maggiori di acatisia e di tremore.

In conclusione, le evidenze che sostengono l'impiego dell'aripiprazolo come trattamento degli episodi maniacali con elementi misti sono deboli e controverse.

Come terapia aggiuntiva a stabilizzatori dell'umore, l'aripiprazolo appare una possibile opzione terapeutica nella combinazione con valproato, meno vantaggiosa risulta invece la combinazione con sali di litio.

### Quetiapina

La quetiapina, sia nella formulazione originale che nella più moderna formulazione *extended-release*, si pone come farmaco centrale nel trattamento degli stati misti. Unico tra i nuovi antipsicotici, la quetiapina in monoterapia possiede infatti un'azione antimaniacale e una specifica azione antidepressiva testata su campioni di pazienti con depressione bipolare.

I test sperimentali indicano che l'efficacia della quetiapina in monoterapia nel trattamento delle manie miste risulta almeno sovrapponibile all'acido valproico e superiore ad altri antipsicotici di nuova generazione. I test sperimentali indicano che l'efficacia della quetiapina in monoterapia nel trattamento delle manie miste risulta almeno sovrapponibile all'acido valproico e superiore ad altri antipsicotici di nuova generazione. A tal proposito è stato pubblicato un lavoro <sup>18</sup> in cui veniva studiata l'efficacia del paliperidone in formulazione *extended-release* paragonando il farmaco alla quetiapina e al placebo sempre nel trattamento della mania e degli episodi misti. I risultati hanno confermato la superiorità di entrambi i farmaci nei confronti del placebo; dato di rilievo è stato che la quetiapina si è dimostrata maggiormente incisiva nel migliorare i sintomi depressivi. Uno studio recente <sup>19</sup> ha valutato l'efficacia della quetiapina *extended-release* in monoterapia (dosaggio flessibile tra 400 e 800 mg/die) vs. placebo in pazienti con episodi maniacali e misti. I risultati mostrano un miglioramento dei sintomi maniacali significativamente maggiore nel gruppo trattato con quetiapina fin dal quarto giorno di trattamento. Inoltre, anche i sintomi depressivi concomitanti sono a favore di una maggior efficacia del farmaco.

Per quanto riguarda le terapie combinate, un recente studio fondato su una analisi statistica di due RCTs, ha confermato che l'aggiunta di quetiapina a litio o valproato ha due vantaggi in termini di efficacia clinica <sup>20</sup>: a) potenzia la stabilizzazione nei pazienti con episodio misto ritardando qualsiasi tipo di ricorrenza successiva, b) previene in generale le ricorrenze miste in tutte le forme di disturbo bipolare.

La conclusione che si può trarre è che la quetiapina in monoterapia è un farmaco efficace nel trattamento delle manie miste e può essere considerata di prima scelta.

Nel caso di terapie combinate, l'impiego di quetiapina in associazione con stabilizzatori dell'umore, valproato in particolare, è da considerare terapeutamente vantaggiosa.

### Risperidone

Nell'ambito dei nuovi antipsicotici, il risperidone non appare particolarmente indicato nella terapie degli stati maniacali con elementi misti.

Dagli studi si evince che la potente azione antimaniacale non si accompagna a una azione significativa sui concomitanti sintomi depressivi delle forme miste. La riduzione dei sintomi depressivi risulta superiore al placebo <sup>21</sup>, ma significativamente inferiore a quella di olanzapina <sup>22</sup>.

In associazione agli stabilizzatori dell'umore, il risperidone vede incrementare la sua efficacia antimaniacale, ma nei casi di stati misti la sua capacità di ridurre i sintomi depressivi deve essere ulteriormente valutata. Gli studi positivi finora pubblicati sono deboli perché l'aggiunta di risperidone non è stata controllata verso un secondo tipo di trattamento.

### Ziprasidone

I dati relativi all'efficacia di ziprasidone nelle manie con elementi misti sono scarsi e modesti sul piano dei risultati.

L'efficacia in monoterapia dello ziprasidone nel trattamento degli episodi maniacali con aspetti misti è stata analizzata in modo specifico solo da uno studio retrospettivo <sup>23</sup>. Lo studio originale era un confronto del farmaco verso placebo in pazienti maniacali e misti: i risultati mostravano una riduzione della sintomatologia maniacale nel gruppo trattato con il farmaco, significativamente maggiore rispetto al placebo. Non era però riportata dagli autori la variazione dell'intensità della sintomatologia depressiva. Nell'analisi a posteriori, compiuta considerando tutti i pazienti con mania con elementi misti, il farmaco è risultato efficace sia nel miglioramento dei sintomi maniacali che di quelli depressivi.

Per quanto riguarda l'aggiunta di ziprasidone a farmaci stabilizzatori dell'umore, i risultati sono poco incoraggianti. È stato recentemente compiuto uno studio in cui sono stati suddivisi pazienti in corso di episodi maniacali puri e misti in tre gruppi <sup>24</sup>: uno trattato con ziprasidone a dosaggio variabile tra 20 e 40 mg/die, un altro sempre con ziprasidone ma a dosaggio compreso tra 60 e 80 mg/die e un terzo trattato con placebo, tutti in associazione a uno stabilizzatore dell'umore già in corso di assunzione. I risultati non hanno mostrato un'efficacia statisticamente significativa nei confronti del placebo né nel ridurre la sintomatologia maniacale né nel ridurre quella depressiva.

In conclusione, lo ziprasidone sia in monoterapia che in combinazione, non può essere considerato una prima scelta nel trattamento degli episodi maniacali con elementi misti.

### Asenapina

L'asenapina viene proposto come efficace antimaniacale, promettente anche per la cura degli episodi maniacali con elementi misti.

In effetti, sono stati pubblicati dei dati interessanti in proposito, sebbene abbiano il limite di essere tutte analisi retrospettive condotte sugli stessi studi. I due studi originali, randomizzati in doppio cieco e controllati con placebo, sono stati condotti su pazienti con episodi acuti di tipo maniacale, sia puro che misto. I pazienti sono stati assegnati a tre gruppi: al primo veniva somministrata asenapina, al secondo olanzapina, al terzo placebo. I risultati hanno dimostrato l'efficacia antimaniacale di asenapina, superiore al placebo e sovrapponibile a olanzapina. La prima analisi retrospettiva su questi studi <sup>25</sup> ha valutato l'efficacia dei trattamenti sui sintomi depressivi di tutti i pazienti e ha riscontrato un miglioramento statisticamente maggiore rispetto al placebo per quanto riguarda l'asenapina e non per quanto riguarda l'olanzapina utilizzando la scala MADRS, mentre considerando la scala CGI-BP-D entrambi i farmaci sono risultati migliori del placebo. Più recentemente, è stata compiuta un'altra analisi retrospettiva <sup>26</sup> prendendo in considerazione i medesimi studi, ma valutando soltanto i pazienti con "mania mista". I risultati hanno mostrato una superiorità dell'asenapina nei confronti del placebo, sia nel ridurre la sintomatologia maniacale che quella depressiva, mentre l'olanzapina non si è dimostrata significativamente differente rispetto al placebo.

L'efficacia di asenapina sugli episodi misti è stata testata anche nelle terapie combinate. Ad esempio, in uno studio del 2012 <sup>27</sup> pazienti in corso di episodio maniacale o misto, trattati con litio o valproato in range terapeutico per almeno due settimane senza una risposta clinica, sono stati suddivisi in due gruppi: a uno è stata somministrata l'asenapina in associazione allo stabilizzatore già assunto, all'altro è stato mantenuto lo stabilizzatore e aggiunto un placebo. Sia a tre che a dodici settimane c'è stato un miglioramento della sintomatologia maniacale significativamente superiore nel gruppo trattato con asenapina rispetto al gruppo trattato con placebo. Per quanto riguarda la sintomatologia depressiva, lo studio non ha evidenziato invece differenze significative dal punto di vista statistico tra l'aggiunta del farmaco e quella del placebo.

Riassumendo, per l'asenapina vi sono alcune evidenze che depongono per una buona efficacia nel trattamento in monoterapia delle manie miste. L'aggiunta di asenapina a stabilizzatori dell'umore, nel caso di manie miste, necessita invece di ulteriori studi sperimentali che ne sostengano l'utilità.

### Psicoeducazione

La psicoeducazione, sia attraverso un approccio individuale che uno di gruppo, non trova indicazione duran-

te uno stato misto perché l'alterazione acuta dell'umore determina un insight insufficiente per poterne beneficiare. Numerosi studi <sup>42-44</sup> hanno però dimostrato l'efficacia di questa strategia terapeutica nel prevenire le ricorrenze del disturbo bipolare, sia depressive e maniacali, che miste.

### Gestione e cura degli stati misti maniacali: conclusioni

In conclusione, i dati sperimentali su cui fondare il razionale del trattamento delle manie miste non sono molti. Alcuni elementi che emergono dagli studi presi in esame consentono comunque di formulare alcuni razionali di trattamento. Due sono le linee essenziali su cui va operata la strategia di trattamento delle manie con elementi misti:

1. le manie miste rispondono più ai trattamenti combinati che alle monoterapie;
2. le terapie combinate presentano però almeno due problemi rispetto alle monoterapie: eventuali interferenze farmacologiche e aumentato rischio di collateralità.

Il razionale clinico-pratico è dunque differente nel caso in cui il paziente da trattare abbia già o non abbia un trattamento a lungo termine in corso.

Nel primo caso, paziente senza trattamento in corso, è consigliabile avviare la cura con un farmaco in monoterapia. La scelta dovrà tener conto dell'efficacia del farmaco in monoterapia negli stati misti, sia della sua idoneità ed efficacia nelle terapie combinate. Nell'ambito degli stabilizzatori classici, è il valproato da impiegare in prima scelta, perché il litio è meno attivo sulla componente mista della mania, mentre la carbamazepina potrebbe porre problemi di interferenza farmacologica nel caso si rendesse necessaria la terapia aggiuntiva.

Tra gli antipsicotici di nuova generazione efficaci in monoterapia nelle manie miste, è la quetiapina il farmaco maggiormente consigliabile per l'efficacia e per il buon rapporto rischio/beneficio in caso di successiva combinazione con altri farmaci. L'olanzapina, di cui è comprovata la potente azione terapeutica nelle manie miste, presenta il problema delle collateralità metaboliche che verrebbe incrementato in caso di associazione con altri farmaci. Ziprasidone e asenapina, efficaci nelle manie miste in monoterapia, sono opzioni di seconda scelta per due motivi: l'efficacia nelle terapie combinate necessita di ulteriori test sperimentali, non sono prescrivibili nel trattamento a lungo termine.

Nel caso di paziente già in trattamento a lungo termine, il razionale di intervento considera il farmaco di partenza. Nel caso dei sali di litio, oltre a un eventuale aggiustamento posologico fino ai limiti terapeutici superiori, è possibile prevedere l'aggiunta di un secondo farmaco. Tra gli stabilizzatori classici, sia l'aggiunta di valproato che di carbamazepina è consigliabile. Tra i nuovi an-

tipsicotici, i due farmaci con comprovata efficacia sono quetiapina e olanzapina. Per la seconda, valgono le considerazioni relative alla tollerabilità. Si ricorda inoltre che l'aggiunta di aripiprazolo non è considerata consigliabile per un poco vantaggioso rapporto rischio/beneficio.

Nel caso di un trattamento già in corso con acido valproico, è possibile prevedere l'aggiunta di un antipsicotico di nuova generazione. L'aggiunta di un secondo stabilizzatore non è un intervento in questo caso molto razionale: il litio è poco efficace e richiede una titolazione lenta, la carbamazepina presenta problemi di interferenza farmacologica. Tra i nuovi antipsicotici, i farmaci con comprovata efficacia sono quetiapina, aripiprazolo e olanzapina. Per l'olanzapina, le considerazioni relative alla tollerabilità sono particolarmente importanti nel caso di combinazione con l'acido valproico.

### Gestione e cura degli stati misti depressivi

Le evidenze in letteratura riguardo al trattamento degli episodi depressivi con aspetti misti (Tab. II) sono molto limitate.

Dal punto di vista gestionale, anche in questo caso valgono le considerazioni fatte a proposito degli stati maniacali: la gestione del paziente con episodio depressivo maggiore deve tener conto dell'aggravante costituita dalla presenza di elementi misti. La coesistenza di sintomi di polarità opposta incrementa ulteriormente il rischio suicidario e il rischio di abuso di alcool e di sostanze psicoattive. Nella gestione del paziente con depressione mista, occorre ridurre tutti questi rischi che la condizione clinica comporta e considerare l'opportunità del ricovero.

Per quanto concerne l'intervento farmacologico, distinguiamo il caso della depressione bipolare mista da quello della depressione unipolare mista. Tale distinzione appare opportuna anche perché le linee di intervento farmacologico della depressione maggiore si differenziano sulla base della polarità.

### Depressione bipolare con elementi misti

La letteratura in proposito non è ricca né di dati né di spazi di approfondimento. Le linee guida attuali raccomandano genericamente l'impiego di stabilizzatori dell'umore, di antipsicotici atipici e di antidepressivi <sup>28</sup>. Indicazioni più articolate e precise, sul tipo di farmaco, sui dosaggi e sulle eventuali combinazioni, al momento non si trovano.

Una prima considerazione semplice può essere fatta considerando per primi i farmaci indicati in prima scelta dalle quasi totalità delle linee guida sulla depressione bipolare: sali di litio, quetiapina, lamotrigina. Si ricorda che la lamotrigina non è al momento prescrivibile in Italia per il trattamento acuto della depressione bipolare (ma

**TABELLA II.**

Definizione dell'episodio depressivo maggiore con manifestazioni miste secondo il DSM-5. *Definition of major depressive episode with mixed events according to DSM-5.*

Episodio depressivo maggiore con almeno 3 dei seguenti sintomi:	
•	umore espanso
•	autostima ipertrofica o grandiosità
•	maggiore loquacità del solito
•	fuga delle idee
•	aumento dell'energia o iperattività
•	coinvolgimento in attività ludiche a rischio
•	ridotto bisogno di sonno

solo per la prevenzione delle ricorrenze). Il litio presenta invece due limiti: la titolazione lenta e l'assenza di dati sperimentali che depongano per una sua specifica efficacia sulle depressioni bipolari con componente mista. L'estrapolazione teorica dei dati provenienti dagli studi sulle manie miste potrebbe persino deporre per una scarsa efficacia, ma la considerazione è appunto solo teorica. Benché non vi siano dati specifici in proposito, la quetiapina appare al momento il farmaco più adatto al trattamento delle depressioni bipolari con componente mista per la sua comprovata azione su entrambe le polarità del disturbo bipolare. Il dosaggio terapeutico dovrà essere modulato a seconda della risposta individuale.

A seguire vengono illustrate sinteticamente le eventuali altre possibilità che siano state, almeno in parte, testate sperimentalmente.

### **Altri antipsicotici di seconda generazione**

Una serie di case-report e di studi osservazionali segnala da tempo che la presenza di aspetti misti nell'ambito di un episodio depressivo sia unipolare che bipolare predice una maggior efficacia degli antipsicotici e degli anti-convulsivanti.

Una prima analisi, benché retrospettiva, è stata compiuta nel 2009 su un precedente studio controllato. I risultati dello studio indicano che l'olanzapina è più efficace del placebo nel trattamento delle depressioni bipolari miste, ma indicano anche che il trattamento combinato olanzapina-fluoxetina è ancora più efficace senza un aumento del rischio di insorgenza di sintomi maniacali<sup>29</sup>.

Recentemente è stata testata anche l'efficacia di ziprasidone nel trattamento delle depressioni con componente mista<sup>30</sup>. Il trial ha studiato l'efficacia del farmaco in pazienti con diagnosi di disturbo bipolare di tipo II o di disturbo depressivo maggiore. Lo ziprasidone ha mostrato un'efficacia statisticamente significativa nei confronti del

placebo nel ridurre la sintomatologia depressiva, efficacia che è risultata maggiore nei pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo II. Manca però un'analisi dell'efficacia sui sintomi contropolari.

Nello stesso anno e utilizzando sempre ziprasidone, un altro studio<sup>31</sup> ha invece indagato i sintomi contropolari maggiormente presenti nella depressione mista e in particolare la loro correlazione con la risposta al trattamento. Il risultato ha mostrato che i sintomi maggiormente correlati con la risposta allo ziprasidone sono la fuga delle idee, la distraibilità e l'irritabilità.

### **Antidepressivi**

Come è noto, l'impiego di antidepressivi nel trattamento della depressione bipolare è controverso. Unico dato su cui esiste accordo è che l'eventuale impiego è comunque da considerare in associazione a stabilizzatori dell'umore.

Nel caso di depressioni bipolari con componente mista, la controversia è ancora più accesa. Se da un lato la maggior parte degli studi ha sottolineato l'aumentato rischio di comparsa o di aggravamento dei sintomi contropolari maniacali<sup>32</sup>, per contro esiste anche l'evidenza che l'impiego di antidepressivi in associazione a stabilizzatori dell'umore, nelle depressioni con aspetti misti, aumenti il tasso di risposta<sup>33</sup>.

Infine, non manca anche il dato che depone per la scarsa efficacia degli antidepressivi in questi casi<sup>34</sup>.

A conclusione, si possono citare le recentissime linee guida CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) del 2013<sup>35</sup>: l'impiego degli antidepressivi in monoterapia nelle depressioni bipolari è sconsigliato, in particolare in corso di stati misti o nel caso di pazienti con storia di rapida ciclicità. La possibilità di associare gli antidepressivi a stabilizzatori dell'umore è considerata solo per le depressioni bipolari senza elementi misti: in questi casi, sono però da evitare antidepressivi triciclici e venlafaxina perché associati a un maggior rischio di indurre sintomi contropolari.

### **Associazione antipsicotici/antidepressivi**

Le maggiori evidenze riguardo a questa associazione, nell'ambito delle depressioni miste, provengono dall'analisi a posteriori del 2009 citata in precedenza<sup>29</sup>, dalla quale effettivamente si conclude che la terapia di associazione olanzapina-fluoxetina supera in efficacia l'olanzapina in monoterapia.

Inoltre uno studio dello stesso anno<sup>36</sup> randomizzato, in doppio cieco e controllato, pur non reclutando specificamente pazienti in corso di depressione con aspetti misti, ha dimostrato l'efficacia della stessa associazione (olanzapina + fluoxetina) nel curare i sintomi della depressione in pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo

I. In questo studio infatti è stata paragonata l'efficacia di olanzapina + fluoxetina vs. lamotrigina e vs. placebo. L'associazione si è dimostrata migliore, sia nei confronti della lamotrigina che del placebo, in termini di riduzione della sintomatologia depressiva e maniacale.

### Depressione bipolare con elementi misti: conclusioni

In conclusione, il trattamento della depressione mista bipolare dovrebbe prevedere in prima scelta gli stessi farmaci indicati per la depressione bipolare in generale. La quetiapina in monoterapia appare al momento il trattamento più rapido e vantaggioso (rispetto ai sali di litio). Nei casi di inefficacia, la possibilità di impiego di un altro antipsicotico è da considerare: olanzapina o ziprasidone hanno entrambi evidenze in questo senso. L'aggiunta di antidepressivi è una possibilità discussa e non scevra da rischi; la combinazione dell'antidepressivo con un antipsicotico appare più testata rispetto alla combinazione con il solo stabilizzatore.

### Depressione unipolare con elementi misti

Considerazioni generali se ne trovano molte in letteratura, dati disponibili pochissimi.

Ad oggi, l'intervento farmacologico indicato nelle depressioni unipolari è essenzialmente quello antidepressivo. Come modificarlo in caso di coesistenza di sintomi maniacali è argomento ancora da studiare e da discutere. L'impiego di antidepressivi nei casi di depressioni miste unipolari secondo alcuni studi potrebbe essere particolarmente indicato. A tal proposito un recente studio retrospettivo<sup>37</sup> ha analizzato la risposta ai farmaci antidepressivi di pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore che presentavano un episodio depressivo con aspetti misti (considerando come "aspetti misti" la presenza di almeno 2 sintomi contropolari): dai risultati si evidenzia effettivamente un'ottima risposta proprio nei pazienti con forme miste.

Non è possibile trarre una conclusione, ma solo alcune considerazioni. L'impiego di antidepressivi nel caso di depressione mista unipolare è indicato; la cautela (o la controindicazione) all'uso di questi farmaci deve essere considerata nei pazienti con disturbi bipolari.

### La terapia elettroconvulsivante (TEC)

Considerando il trattamento degli stati misti, un cenno deve essere fatto anche per la terapia elettroconvulsivante. Tra i trattamenti biologici alternativi alla farmacologia, è l'unico intervento ad oggi sufficientemente sostenuto da dati sperimentali per la cura degli stati misti.

Si tratta comunque di un trattamento da considerare in casi eccezionali per due motivi: a) i dati specifici sugli stati misti sono poco numerosi, b) si tratta di un tipo di

cura che in Italia ha uno stigma sociale che ne condiziona l'impiego.

La terapia elettroconvulsivante (TEC) può essere presa in considerazione solo nei casi di stati misti resistenti ai trattamenti farmacologici.

Una review del 2008<sup>38</sup> ha preso in esame tutti gli studi pubblicati dal 1992 al 2007 riguardanti l'impiego della TEC anche in pazienti con stato misto. Attraverso specifici criteri (come ad esempio l'utilizzo di criteri diagnostici e di scale di valutazione della sintomatologia standardizzate) sono stati selezionati tre studi, ritenuti maggiormente validi. Nel primo<sup>39</sup> gli autori hanno considerato tre gruppi di soggetti resistenti alle terapie farmacologiche: pazienti con depressione bipolare, pazienti in stato maniacale e pazienti in stato misto. I risultati hanno mostrato un'efficacia sovrapponibile nei tre gruppi in studio, ma una maggior durata dell'ospedalizzazione dei pazienti appartenenti al gruppo misto. Questo suggerirebbe che i pazienti in stato misto richiedano un maggior numero di cicli di terapia. Un altro studio<sup>40</sup> ha selezionato pazienti con episodio misto e resistenti alle terapie farmacologiche: tutti i pazienti hanno risposto in modo soddisfacente alla TEC e la gravità dei sintomi depressivi prima del trattamento è inoltre risultato essere il maggior predittore di risposta alla terapia. Nel terzo studio<sup>41</sup>, sono stati considerati due gruppi di pazienti resistenti alla terapia farmacologica: pazienti con mania mista e pazienti con depressione bipolare. I risultati hanno mostrato una risposta al trattamento in entrambi i gruppi con efficacia maggiore nel gruppo con condizione mista.

In definitiva, nonostante il numero di studi sia esiguo e i criteri diagnostici e quelli di valutazione della risposta siano variabili tra i tre lavori, la conclusione che si può trarre è che la TEC è un'opzione terapeutica nei confronti dello stato misto da prendere in considerazione qualora non si siano ottenuti risultati con la terapia psicofarmacologica. I dati sembrano deporre per una particolare efficacia nelle manie miste con importante sintomatologia depressiva.

#### Conflitti di interesse

Il prof. Giuseppe Maina ha ricevuto grant di ricerca e/o è stato consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati da Astra Zeneca, Eli Lilly, Lundbeck, Bristol Myers Squibb, Otsuka, Chiesi Farmaceutici, Pfizer, Janssen-Cilag.

#### Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed. (DSM-5)*. Washington, DC: APA 2013.
- 2 Vieta E, Valentí M. *Mixed states in DSM-5: Implications for clinical care, education, and research*. *J Affect Disord* 2013;148:28-36.
- 3 Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, et al. *Rapid titration of mo-*

- od stabilizers predicts remission from mixed or pure mania in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 1998;59:151-8.
- 4 Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, et al. *The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study.* *J Clin Psychiatry* 2000;61:9-15.
  - 5 Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. *Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group.* *JAMA* 1994;271:918-24.
  - 6 Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. *Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex.* *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:37-42.
  - 7 Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes.* *J Clin Psychiatry* 2004;65:478-84.
  - 8 Weisler RH, Keck PE Jr, Swann AC, et al. *Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *J Clin Psychiatry* 2005;66:323-30.
  - 9 McIntyre RS, Yoon J. *Efficacy of antimanic treatments in mixed states.* *Bipolar Disord* 2012;14:22-36.
  - 10 Baker RW, Tohen M, Fawcett J, et al. *Acute dysphoric mania: treatment response to olanzapine versus placebo.* *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:132-7.
  - 11 Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, et al. *Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study.* *Am J Psychiatry* 2003;160:1263-71.
  - 12 Novick D, Reed C, Haro JM, et al. *Comparison of olanzapine and risperidone in the EMBLEM Study: translation of randomized controlled trial findings into clinical practice.* *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:257-63.
  - 13 Houston JP, Gatz JL, Degenhardt EK, et al. *Symptoms predicting remission after divalproex augmentation with olanzapine in partially nonresponsive patients experiencing mixed bipolar I episode: a post-hoc analysis of a randomized controlled study.* *BMC Res Notes* 2010;3:276.
  - 14 Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, et al. *Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study.* *J Affect Disord* 2009;112:36-49.
  - 15 Vieta E, Bourin M, Sanchez R, et al. *Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial.* *Br J Psychiatry* 2005;187:235-42.
  - 16 Vieta E, T'joen C, McQuade RD, et al. *Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study.* *Am J Psychiatry* 2008;165:1316-25.
  - 17 Vieta E, Owen R, Baudelet C, et al. *Assessment of safety, tolerability and effectiveness of adjunctive aripiprazole to lithium/valproate in bipolar mania: a 46-week, open-label extension following a 6-week double-blind study.* *Curr Med Res Opin* 2010;26:1485-96.
  - 18 Vieta E, Nuamah IF, Lim P, et al. *A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder.* *Bipolar Disord* 2010;12:230-43.
  - 19 Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A, et al. *Extended-release quetiapine as monotherapy for the treatment of adults with acute mania: a randomized, double-blind, 3-week trial.* *Clin Ther* 2011;33:1643-58.
  - 20 Vieta E, Suppes T, Ekholm B, et al. *Long-term efficacy of quetiapine in combination with lithium or divalproex on mixed symptoms in bipolar I disorder.* *J Affect Disord* 2012;142:36-44.
  - 21 Khanna S, Vieta E, Lyons B, et al. *Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study.* *Br J Psychiatry* 2005;187:229-34.
  - 22 Perlis RH, Baker RW, Zarate CA Jr, et al. *Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial.* *J Clin Psychiatry* 2006;67:1747-53.
  - 23 Stahl S, Lombardo I, Loebel A, et al. *Efficacy of ziprasidone in dysphoric mania: pooled analysis of two double-blind studies.* *J Affect Disord* 2010;122:39-45.
  - 24 Sachs GS, Vanderburg DG, Edman S, et al. *Adjunctive oral ziprasidone in patients with acute mania treated with lithium or divalproex, part 1: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *J Clin Psychiatry* 2012;73:1412-9.
  - 25 Szegedi A, Zhao J, van Willigenburg A, et al. *Effects of asenapine on depressive symptoms in patients with bipolar I disorder experiencing acute manic or mixed episodes: a post hoc analysis of two 3-week clinical trials.* *BMC Psychiatry* 2011;11:101.
  - 26 Azorin JM, Sapin C, Weiller E. *Effect of asenapine on manic and depressive symptoms in bipolar I patients with mixed episodes: results from post hoc analyses.* *J Affect Disord* 2013;145:62-9.
  - 27 Szegedi A, Calabrese J, Stet L, et al. *Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: results of a 12-week core study and 40-week extension.* *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:46-55.
  - 28 Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, et al. *Treatment of mixed bipolar states.* *Int J of Neuropsychopharm* 2012;15:1015-26.
  - 29 Benazzi F, Berk M, Frye MA, et al. *Olanzapine/fluoxetine combination for the treatment of mixed depression in bipolar I disorder: a post hoc analysis.* *J Clin Psychiatry* 2009;70:1424-31.
  - 30 Patkar A, Gilmer W, Pae CU, et al. *A 6 week randomized double-blind placebo-controlled trial of ziprasidone for the acute depressive mixed state.* *PLoS One* 2012;7:e34757.
  - 31 Pae CU, Vöhringer PA, Holtzman NS, et al. *Mixed depression: a study of its phenomenology and relation to treatment response.* *J Affect Disord* 2012;136:1059-61.
  - 32 Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, et al. *Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: a review.* *J Affect Disord* 2012; Epub ahead of print.

- <sup>33</sup> Rosa AR, Reinares M, Franco C, et al. *Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission*. *Bipolar Disord* 2009;11:401-9.
- <sup>34</sup> Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, et al. *Manic symptoms during depressive episodes in 1380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD*. *Am J Psych* 2009;166:173-81.
- <sup>35</sup> Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013*. *Bipolar Disord* 2013;15:1-44.
- <sup>36</sup> Brown E, Dunner DL, McElroy SL, et al. *Olanzapine/fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:773-82.
- <sup>37</sup> Perlis RH, Cusin C, Fava M. *Proposed DSM-5 mixed features are associated with greater likelihood of remission in out-patients with major depressive disorder*. *Psychol Med* 2012; Epub ahead of print.
- <sup>38</sup> Valenti M, Benabarre A, Garcia-Amador M, et al. *Elettroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder*. *Eur Psychiatry* 2008;23:53-6.
- <sup>39</sup> Denavand DP, Polanco P, Cruz R, et al. *The efficacy of ECT in mixed affective states*. *J ECT* 2000;16:32-7.
- <sup>40</sup> Gruber NP, Dilsaver SC, Shoaib AM, et al. *ECT in mixed affective states: a case series*. *J ECT* 2000;16:183-8.
- <sup>41</sup> Ciapparelli A, Dell'Osso L, Tundo A, et al. *Electroconvulsive therapy in medication-non responsive patients with mixed mania and bipolar depression*. *J Clin Psychiatry* 2001;62:552-5.
- <sup>42</sup> Weiss RD, Griffin ML, Kolodziej, et al. *A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence*. *Am J Psychiatry* 2007;164:100-7.
- <sup>43</sup> Stafford N, Colom F. *Purpose and effectiveness of psychoeducation in patients with bipolar disorder in a bipolar clinic setting*. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2013;442:11-8.
- <sup>44</sup> Torrent C, Del Mar Bonnin C, Martínez-Arán A, et al. *Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study*. *Am J Psychiatry* 2013; Epub ahead of print.