

# La importancia de identificar trastorno depresivo mayor con síntomas mixtos en el primer nivel de atención

The importance of identifying major depressive disorder with mixed symptoms in primary care

Verónica Grasso<sup>a</sup> , Casimiro Cabrera-Abreu<sup>b</sup> , Gustavo Vázquez<sup>b,c</sup> 

## Resumen

En la consulta médica cotidiana es frecuente encontrar pacientes con diagnóstico de depresión mayor que también presentan síntomas de activación, como agitación, insomnio, verborrea o irritabilidad. Estos cuadros, conocidos como síntomas mixtos, desafían la visión clásica que separa manía y depresión como polos opuestos. Este artículo revisa el desarrollo histórico del concepto de estados mixtos, sus controversias diagnósticas actuales y su frecuencia clínica, con especial atención a su relevancia en la medicina familiar. Examina la importancia de reconocer estas presentaciones para prevenir errores terapéuticos, como el uso de antidepresivos en monoterapia, y ofrece herramientas prácticas para su evaluación. Además, analiza los riesgos asociados al subdiagnóstico, incluyendo una evolución más tórpida, mayor riesgo de suicidio y respuesta terapéutica inadecuada. Finalmente, plantea que la identificación de síntomas mixtos en el primer nivel de atención mejora la precisión diagnóstica y posibilita una atención más individualizada, empática y eficaz de los trastornos del estado de ánimo.

## Abstract

In daily medical practice, patients diagnosed with major depressive disorder frequently present with concomitant symptoms of activation, including agitation, insomnia, increased talkativeness, or irritability. These clinical presentations, commonly referred to as mixed symptoms, challenge traditional categorical models in which mania and depression are conceptualized as mutually exclusive states. This article reviews the historical evolution of the concept of mixed states, current diagnostic controversies, and available data on their clinical frequency, with particular attention to their relevance in family medicine. The importance of recognizing these presentations in order to prevent therapeutic errors, such as the use of antidepressant monotherapy, is examined, and practical tools for their clinical assessment are outlined. In addition, the potential consequences of underrecognition are discussed, including a more protracted course, increased suicide risk, and suboptimal treatment response. Finally, it is argued that the identification of mixed symptoms in primary care settings enhances diagnostic accuracy and supports more individualized, effective, and empathetic management of mood disorders.

Palabras clave: Síntomas mixtos, Trastornos del ánimo, Trastorno depresivo mayor, Trastornos bipolares, Depresión Unipolar. Key words: Mixed Symptoms, Mood Disorders, Major Depressive Disorder, Unipolar Depression, Bipolar Disorders.

Grasso V, Cabrera-Abreu C, Vázquez G. La importancia de identificar trastorno depresivo mayor con síntomas mixtos en el primer nivel de atención. *Evid Actual Pract Ambul.* 2025;28(3):e007186. Available from:

<https://doi.org/10.51987/evidencia.v28i3.7186>

<sup>a</sup>Fundación CIPCO (Centro Integral de Psicoterapias Contextuales), Córdoba, Argentina. [grasso.veronica@hotmail.com](mailto:grasso.veronica@hotmail.com)

<sup>b</sup>Department of Psychiatry, School of Medicine, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada. [cabrerac@providencecare.ca](mailto:cabrerac@providencecare.ca)

<sup>c</sup>International Consortium for Mood & Psychotic Disorders Research, Mailman Research Center, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts, USA. [vazquezg@providencecare.ca](mailto:vazquezg@providencecare.ca)

## Introducción

En la práctica cotidiana del primer nivel de atención es común encontrar pacientes que presentan síntomas depresivos que no han sido aún diagnosticados de manera formal. El trastorno depresivo mayor (TDM) ha sido definido tradicionalmente por un conjunto de síntomas característicos, como el estado de ánimo deprimido, la pérdida de interés o placer (anhedonia), el entecimiento psicomotor y sentimientos persistentes de desesperanza<sup>1</sup>. Sin embargo, una proporción significativa de

estos pacientes presenta también manifestaciones que, lejos de encajar en el modelo clásico de depresión, reflejan síntomas de activación típicos de la manía o hipomanía, como el aumento de energía, la verborrea, la euforia o la impulsividad<sup>2,3</sup>.

Cuando estos síntomas coexisten dentro de un mismo episodio clínico se los denomina síntomas mixtos, y su presencia desafía la visión dicotómica tradicional entre depresión y manía. En estos cuadros, un paciente puede experimentar de manera simultánea una tristeza profunda junto con agitación



psicomotora, insomnio de conciliación o pensamiento acelerado, elementos que a menudo generan confusión diagnóstica si no son evaluados de forma sistemática<sup>4</sup>.

La identificación temprana de estos estados mixtos es crucial, ya que su omisión puede conducir a diagnósticos erróneos y, en consecuencia, a estrategias terapéuticas inadecuadas. En particular, el uso de antidepresivos en monoterapia en pacientes con síntomas mixtos puede incrementar el riesgo de viraje maniaco, empeoramiento clínico o suicidabilidad<sup>5-7</sup>. Por el contrario, un diagnóstico preciso permite un abordaje más eficaz y seguro, acorde al perfil clínico del paciente.

En este artículo examinaremos la evolución histórica del concepto de estados mixtos, su ausencia y redescubrimiento en la psiquiatría contemporánea, su prevalencia e implicancias clínicas, las controversias diagnósticas actuales y recomendaciones prácticas para su reconocimiento en el primer nivel de atención, con el objetivo de brindar al médico de familia una perspectiva clara, dinámica y rigurosa sobre por qué es importante identificar la depresión mayor con síntomas mixtos en sus pacientes.

### **Estados mixtos en los trastornos del estado de ánimo: una historia olvidada que vuelve a la consulta**

En la práctica diaria, no es raro encontrar pacientes que no se ajustan completamente a los criterios de los manuales diagnósticos. Personas con tristeza profunda, pero también con agitación, insomnio, pensamientos acelerados o irritabilidad. ¿Estamos frente a una depresión? ¿A un episodio de manía? ¿O a algo más?

La psiquiatría ha reconocido desde sus inicios estas formas mixtas, en las que síntomas maníacos y depresivos coexisten. Ya en la antigüedad, Areteo de Capadocia sugería que la manía y la melancolía eran dos manifestaciones de una misma enfermedad<sup>8</sup>. Esta intuición precoz anticipaba lo que siglos más tarde sería conceptualizado como trastorno bipolar.

Durante el siglo XIX, psiquiatras franceses como Jean-Pierre Falret y Jules Baillarger observaron la alternancia de episodios depresivos y maníacos, sentando las bases del concepto de *folie circulaire* o locura circular<sup>9</sup>. Estas descripciones pioneras ya insinuaban la existencia de formas transicionales entre polos afectivos. El gran salto conceptual ocurrió hacia fines del siglo XIX, con Emil Kraepelin y su discípulo Wilhelm Weygandt. Este último fue el primero en publicar una monografía exclusiva sobre estos cuadros<sup>9</sup>, cuyo impacto fue decisivo en la sexta edición del tratado de Kraepelin ese mismo año<sup>10,11</sup>. Kraepelin unificó manías y melancolías en una entidad única: la psicosis maniaco-depresiva, en la que no solo reconoció episodios puros, sino también formas mixtas<sup>10</sup>. En estos cuadros, los síntomas de polaridad opuesta pueden coexistir: por

ejemplo, ánimo depresivo con marcada agitación psicomotora e ideas aceleradas. Ambos autores subrayaron que estas presentaciones no eran excepcionales, sino formas frecuentes del espectro maniaco-depresivo<sup>9,10</sup>.

Tanto Kraepelin como Weygandt coincidían en que no existe jerarquía entre las tres dimensiones centrales del trastorno del estado de ánimo: afecto, pensamiento y motricidad. Al combinar estos tres dominios, se describen seis patrones clínicos básicos que, junto a las formas puras, conforman el espectro completo de la enfermedad. Entre ellos, tres presentaciones —la depresión agitada, la manía improductiva y el estupor maniaco— fueron señaladas como especialmente frecuentes y relevantes<sup>12</sup>.

La concepción de los estados mixtos se transformó de forma notable a partir de mediados del siglo XX. Mientras que la primera edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-1) y el DSM-2 ofrecían una definición vaga de estos cuadros como la coexistencia de síntomas maníacos y depresivos, fue el DSM-3 el que introdujo una separación clara entre los trastornos bipolares y unipolares, estableciendo criterios específicos en cuanto a duración y temporalidad para cada diagnóstico<sup>13</sup>. Esta tendencia hacia una mayor rigidez diagnóstica se profundizó con el DSM-4, que definió el episodio mixto como la presencia simultánea y completa de todos los criterios de un episodio maniaco y de uno depresivo, durante al menos una semana<sup>14</sup>. Esta definición tan estricta marcó un alejamiento sustancial de las formulaciones clásicas de los estados mixtos, y entraba en contradicción con lo que con frecuencia se observa en la práctica clínica: la coexistencia de algunos síntomas de polaridad opuesta durante un mismo episodio, sin alcanzar el umbral sindrómico completo. Estas evidencias generaron críticas hacia el modelo del DSM-4, señalando que no representaba de manera adecuada la realidad clínica ni permitía identificar a un subconjunto de pacientes que requerían atención más intensiva y un enfoque terapéutico diferenciado<sup>15</sup>.

Hacia fines del siglo XX, psiquiatras como Hagop Akiskal comenzaron a cuestionar esta visión limitada y propusieron ampliar el espectro bipolar para incluir las formas atípicas de depresión con síntomas de activación<sup>16</sup>. El cambio llegó finalmente con el DSM-5 en 2013, que introdujo el especificador “con características mixtas”, aplicable a episodios depresivos mayores, maníacos o hipomaníacos. Esto permitió reconocer episodios depresivos con al menos tres síntomas de polaridad maníaca (como euforia, verborrea, fuga de ideas o disminución de la necesidad de dormir), sin requerir un síndrome maniaco completo<sup>1</sup>. En paralelo, la Clasificación Internacional de Enfermedades para Estadísticas de Mortalidad y Morbilidad, 11.<sup>a</sup> revisión (CIE-11) de 2019, no incluye una categoría formal para el episodio depresivo con características mixtas en los

pacientes sin diagnóstico bipolar, lo que genera un desajuste entre ambos sistemas. Mientras el DSM-5 abre la puerta a reconocer estos cuadros dentro del trastorno depresivo mayor, la CIE-11 incluye solamente al episodio actual mixto dentro del trastorno bipolar tipo I, siendo excluido también del trastorno bipolar tipo II<sup>17</sup>.

Sin embargo, este avance no estuvo exento de críticas. El DSM-5 excluyó de su lista de síntomas mixtos válidos a manifestaciones comunes como la agitación, la irritabilidad y la distractibilidad, por considerarlas superpuestas con la depresión. Esta decisión fue muy controvertida ya que estos síntomas son precisamente los más prevalentes en la clínica real<sup>18</sup>.

Estudios como el BRIDGE-II-MIX demostraron que hasta un tercio de los pacientes con un episodio depresivo mayor presentan características mixtas, aunque muchas veces no coinciden con los criterios del DSM-5<sup>19</sup>. Estos pacientes tienden a tener un inicio más precoz, mayor número de episodios, peor funcionalidad y un riesgo más elevado de suicidio.

## **Controversias actuales en torno a la definición y el diagnóstico**

### **Definición insuficiente en el DSM-5**

A pesar de los avances recientes, el concepto de síntomas mixtos continúa siendo motivo de debate en la psiquiatría contemporánea. Una de las controversias centrales se relaciona con su definición. Si bien la introducción del especificador “con características mixtas” en el DSM-5 representó un avance significativo, diversos expertos han señalado que los criterios propuestos resultan aún insuficientes o clínicamente limitados<sup>20</sup>.

### **Las críticas de Koukopoulos y el problema del subregistro**

El psiquiatra Athanasios Koukopoulos, pionero en el estudio de la depresión mixta, criticó que el DSM-5 excluyera de sus criterios síntomas como la agitación psicomotora, la irritabilidad o la distractibilidad, por considerarlos superpuestos con la depresión. Sin embargo, según este autor, son precisamente estos síntomas los más frecuentes en los cuadros mixtos, y su exclusión puede llevar a un subregistro significativo<sup>21</sup>. De este modo, muchos pacientes con depresión agitada podrían no cumplir con el requisito formal de al menos tres síntomas maníacos permitidos, quedando por fuera del diagnóstico de características mixtas a pesar de presentar un cuadro evidente desde el punto de vista clínico.

### **Propuesta diagnóstica alternativa: la depresión agitada**

Koukopoulos ya había propuesto en la década de 1990 que la depresión agitada debía considerarse una entidad clínica diferenciada de la depresión melancólica tradicional, y delineó criterios diagnósticos específicos para su identificación<sup>4,22</sup>. Entre los

síntomas característicos mencionaba el pensamiento acelerado, la verborrea, la irritabilidad marcada, la labilidad afectiva, el insomnio de inicio, la impulsividad y la fuga de ideas. A diferencia de los síntomas típicamente maníacos, estos no suelen acompañarse de euforia ni de grandiosidad, sino que corresponden a un perfil de activación disfórica, con alta carga de sufrimiento subjetivo. Por ello, tienden a pasar desapercibidos si el clínico sólo busca signos clásicos de manía expansiva o eufórica.

### **Riesgo de diagnósticos erróneos por solapamiento clínico**

Otra fuente de controversia es el solapamiento clínico entre los estados mixtos y otros trastornos psiquiátricos. Dado que los síntomas mixtos pueden incluir irritabilidad, impulsividad, labilidad emocional e inquietud psicomotriz, existe el riesgo de que estos cuadros se confundan con trastornos de personalidad —en particular, el trastorno límite—, con trastornos de ansiedad, con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos, o incluso con manifestaciones derivadas del consumo de sustancias<sup>23</sup>. En estos casos, la distinción puede no ser evidente. La elevada comorbilidad psiquiátrica en pacientes con síntomas mixtos complica aún más el panorama, dificultando la delimitación diagnóstica. Por eso se insiste en realizar una evaluación longitudinal y en determinar el contexto de aparición de los síntomas: si estos emergen de manera exclusiva durante episodios afectivos bien delimitados, es más probable que se trate de un estado mixto; si, en cambio, son rasgos persistentes de la personalidad o responden a factores estresantes externos, puede tratarse de otro trastorno subyacente.

### **Debate sobre su clasificación nosológica**

Finalmente, persiste el debate sobre la clasificación nosológica de la depresión con síntomas mixtos. ¿Se trata de un subtipo dentro del trastorno depresivo mayor unipolar, o indica, en realidad, una forma incipiente del trastorno bipolar? El DSM-5 permite aplicar el especificador “con características mixtas” a pacientes sin antecedentes de manía o hipomanía, reconociendo la posibilidad de un espectro intermedio. Sin embargo, otros especialistas, como el propio Koukopoulos, sostienen que todo episodio depresivo con síntomas mixtos representa en el fondo una expresión del espectro bipolar, aunque no se haya manifestado todavía en forma de manía completa<sup>20</sup>.

Esta discusión no es meramente teórica. Tiene implicancias clínicas concretas, ya que influye directamente en la estrategia de tratamiento, el tipo de fármacos a emplear y la psicoeducación que se ofrece al paciente. En suma, aunque existe un consenso creciente respecto a la existencia y relevancia de los estados mixtos, todavía se están afinando los criterios para capturarlos con precisión,

sin incurrir en errores diagnósticos ni solapar otras condiciones clínicas.

La **tabla 1** presenta una comparación detallada de los criterios utilizados por el DSM-5, la propuesta de Koukopoulos y la CIE-11.

**Tabla 1:** Comparación entre los distintos criterios diagnósticos para episodios depresivos con síntomas mixtos.

Criterio / Característica	DSM-5	Criterios de Koukopoulos	CIE-11
Aplicabilidad	TDM, TB tipo I, TB tipo II	Principalmente TDM (unipolar o bipolar)	Solo dentro del TB tipo I
Terminología	Especificador “con características mixtas”	“Depresión agitada” o “depresión mixta”	“Episodio actual mixto”
Cantidad de síntomas maníacos requeridos	≥3 síntomas maníacos/hipomaníacos durante un episodio depresivo	≥3 síntomas centrales de activación psicomotora	Presencia simultánea de criterios completos para depresión mayor y manía
Síntomas maníacos aceptados	Ánimo elevado/expansivo Grandiosidad Verborrea Fuga de ideas Aumento de energía Conductas riesgosas Disminución de necesidad de dormir	Agitación psicomotora Pensamiento acelerado Verborrea Tensión interna Irritabilidad Impulsividad Insomnio de conciliación	Debe cumplir con todos los criterios de episodio maníaco y depresivo en simultáneo
Síntomas excluidos (DSM-5)	Irritabilidad, distractibilidad y agitación (considerados solapados con la depresión)	Se incluyen activamente	N/A (se exige síndrome completo; no contempla especificadores por síntomas)
¿Requiere grandiosidad/euforia?	No es obligatorio	No suele estar presente	Sí, como parte de los criterios completos de manía
Duración requerida	No especificada más allá de la duración del episodio depresivo	No fija; los síntomas deben coexistir dentro del mismo episodio depresivo	Al menos dos semanas de síntomas depresivos más una semana de síntomas maníacos
Utilidad clínica en TDM unipolar	Permite aplicar el especificador en depresión unipolar	Considera que muchos casos unipolares con síntomas mixtos son en realidad formas del espectro bipolar	No reconoce síntomas mixtos en pacientes sin diagnóstico bipolar
Críticas principales	Muy restrictivo; excluye presentaciones mixtas frecuentes	Amplía el espectro clínico y reconoce cuadros de alto riesgo aunque no cumplan criterios del DSM	Muy limitado; no incluye a pacientes con síntomas mixtos clínicamente relevantes
Instrumentos alineados	SCID-5 (Structured Clinical Interview for DSM Disorders), CUDOS-M (Clinically Useful Depression Outcome Scale - Mixed Features)	KMDRS (Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale)	No especificados

Abreviaturas TDM: Trastorno Depresivo Mayor; TB: Trastorno Bipolar; N/A: No aplica

### Prevalencia y relevancia clínica de los síntomas mixtos

Una de las razones fundamentales para identificar los síntomas mixtos en los trastornos del estado de ánimo es su alta frecuencia y su relevancia clínica significativa. Estudios recientes han demostrado que estas presentaciones, lejos de ser excepcionales, son comunes tanto en la depresión mayor como en el trastorno bipolar. Las estimaciones de la prevalencia de estados de ánimo con rasgos de polaridad mixta han variado ampliamente (entre el 20 y el 80%) entre los pacientes con depresión dependiendo de los criterios aplicados<sup>2</sup>.

Una revisión sistemática y metanálisis que incluyó 17 estudios, reportó que entre el 24% y el 35% de los episodios depresivos mayores unipolares y bipolares, respectivamente, presentan al menos tres síntomas de polaridad opuesta, cumpliendo así con los criterios de características mixtas propuestos por el DSM-5<sup>2</sup>. Estos datos sugieren que alrededor de un tercio de los pacientes con diagnóstico de depresión —ya sea bipolar o unipolar— puede manifestar síntomas maníacos concurrentes, lo que refuerza la importancia de explorar de forma activa estos signos incluso en contextos clínicos no especializados<sup>2,19</sup>.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes que presentan síntomas mixtos suelen corresponder a casos más complejos y con mayor riesgo que aquellos con depresión pura. Diversos estudios han asociado estos cuadros con una evolución más tórpida, mayor número de episodios a lo largo de la vida, un inicio más temprano del trastorno, tasas más elevadas de comorbilidad (como ansiedad o abuso de sustancias) y un incremento notable del riesgo de suicidio<sup>23</sup>. La coexistencia de síntomas de activación, como insomnio de conciliación, agitación psicomotriz e impulsividad, sobre un fondo depresivo puede generar un estado de intensa agitación disfórica, particularmente peligroso desde el punto de vista de la impulsividad suicida<sup>2</sup>.

En particular, síntomas como la irritabilidad marcada y la agitación psicomotora han sido identificados como predictores clínicos de intentos de suicidio en pacientes con depresión, lo que resalta la urgencia de reconocer estas señales en la evaluación inicial.

Además, los cuadros mixtos suelen responder de manera menos favorable a los antidepresivos en monoterapia y requieren con mayor frecuencia tratamientos combinados con estabilizadores del ánimo o antipsicóticos, lo que los convierte en un reto terapéutico tanto en el nivel primario como especializado<sup>24</sup>.

Por otro lado, el reconocimiento temprano de síntomas mixtos tiene también implicancias pronósticas. Un número considerable de pacientes que hoy presentan un episodio depresivo con síntomas mixtos, en particular aquellos con rasgos de activación, podrían evolucionar hacia un trastorno bipolar claramente definido en el tiempo<sup>20</sup>. Por este motivo, muchos expertos consideran que estas presentaciones pertenecen más al espectro bipolar que a las formas verdaderamente unipolares de depresión. En suma, identificar los síntomas mixtos no solo mejora la comprensión clínica actual del paciente, sino que permite anticipar su evolución, optimizar la estrategia terapéutica y ajustar su seguimiento a lo largo del tratamiento.

## Herramientas y modos de evaluación en la práctica clínica

### Búsqueda activa de síntomas mixtos durante la consulta

Para el médico de familia y el clínico de primer nivel de atención, ¿qué implican todos estos avances? Fundamentalmente, la necesidad de una evaluación más exhaustiva y proactiva del estado de ánimo. Identificar un trastorno depresivo mayor con síntomas mixtos requiere buscar de forma activa signos de polaridad opuesta durante la consulta por depresión. No basta con diagnosticar depresión basándose en los síntomas típicos; es preciso indagar también si el paciente, aun estando deprimido, ha experimentado en las semanas previas elementos como: episodios de energía inusual, disminución de la necesidad de dormir,

verborrea o aceleración del habla, pensamientos inusualmente rápidos o múltiples al mismo tiempo, aumento de actividades o inquietud motora, irritabilidad fuera de lo común, o periodos de ánimo extrañamente eufórico o irritable. Estas preguntas dirigidas pueden revelar un cuadro mixto que de otra manera quedaría enmascarado detrás de la queja depresiva principal.

### Instrumentos estructurados disponibles

Para apoyar esta evaluación clínica, existen herramientas estructuradas que pueden ser de gran utilidad. Por ejemplo, las entrevistas diagnósticas estandarizadas como la SCID-5 (*Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders*) incluyen ahora la evaluación explícita del especificador mixto, lo que permite documentar la presencia de estos síntomas; sin embargo, no tiene presente aquellos considerados superpuestos como la irritabilidad, la distracción, el insomnio y la agitación psicomotriz, que siguen siendo relevantes desde el punto de vista clínico<sup>20,25</sup>. Por otro lado, la escala CUDOS-M (*Clinically Useful Depression Outcome Scale – Mixed*) es una adaptación de una escala auto-aplicada breve de depresión (CUDOS) a la que se añadieron ítems para detectar características mixtas según el DSM-5. Su limitación principal es que, al basarse en criterios DSM-5 al igual que la SCID-5, no considera la irritabilidad ni la agitación como indicadores, y por lo tanto, podría pasar por alto muchos casos mixtos no clásicos. En esencia, detectará sobre todo depresiones con rasgos de euforia/hiperactividad, pero no necesariamente la común depresión-agitada. Aun así, es útil para que los pacientes reporten síntomas que el clínico podría no preguntar de manera directa. A su vez, la KMDRS (*Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale*), desarrollada por el grupo de Koukopoulos y validada internacionalmente en 2018, es una escala heteroaplicada (administrada por el clínico) específicamente diseñada para cuantificar la depresión mixta conforme a la visión de Koukopoulos. Como limitación, al ser relativamente nueva, la KMDRS no está aún tan difundida ni validada en todos los idiomas, y su aplicación requiere entrenamiento del evaluador para calificar con objetividad síntomas a veces subjetivos (p. ej., cuán intensa es la tensión interna). Por último, la escala SMDS (*Shahin Mixed Depression Scale*) es una de las herramientas más recientes e innovadoras, ya que su objetivo es captar tanto los síntomas mixtos incluidos en el DSM-5 como también aquellos considerados superpuestos. Siendo, a su vez, una herramienta de auto-administración, presenta la ventaja práctica de ahorrar tiempo al clínico y que podría utilizarse como instrumento de tamizaje<sup>26-28</sup>.

### Importancia de la observación longitudinal

Más allá de los instrumentos específicos, la observación clínica sostenida sigue siendo la principal herramienta diagnóstica. Como señalaba

Weygandt hace más de un siglo, el tiempo es crucial para identificar estados mixtos: a lo largo de varias semanas pueden emerger fluctuaciones e interacciones de síntomas que en un solo momento de observación podrían pasarse por alto<sup>9</sup>. Es recomendable realizar un seguimiento estrecho del paciente con depresión que tenga alguna señal de alerta (p. ej., historia familiar de bipolaridad, episodios previos de sobreactivación, respuesta paradójica a antidepresivos, etc.). Incluso un diario de estado de ánimo llevado por el propio paciente puede ayudar a detectar períodos breves de exaltación intercalados con la depresión.

### **Exploración clínica guiada por esferas psicopatológicas**

Al entrevistar, conviene jerarquizar las preguntas de exploración agrupándolas en las tres esferas clave descritas clásicamente por Weygandt<sup>9</sup>: afectiva, psicomotora y cognitiva. En la esfera afectiva, además de la tristeza habitual, preguntar por irritabilidad o breves periodos de ánimo extrañamente elevado o inapropiadamente alegre. En la esfera psicomotora, observar si el paciente está inquieto, moviendo constantemente manos o pies, o si refiere que le cuesta relajarse (agitación). En la esfera cognitiva, indagar si a veces siente sus pensamientos acelerados o si son demasiados al mismo tiempo, a pesar de estar deprimido.

No existe una prueba de laboratorio ni un marcador único para detectar los síntomas mixtos; su identificación depende de la pericia clínica y de mantener un alto índice de sospecha. Muchos pacientes no ofrecen voluntariamente estos datos porque asumen que son parte de su personalidad o los atribuyen a su ansiedad. Por ello, el médico debe profundizar con preguntas concretas y ejemplos claros (p. ej., ¿en estos días se siente tan acelerado o nervioso que le cuesta permanecer sentado?), correlacionando además la información con lo que refieren los familiares, si ello es posible.

### **Criterios formales y monitoreo clínico**

En cuanto a los criterios formales, aunque no es necesario memorizar todas las listas del DSM-5, sí es útil recordar los puntos esenciales: por ejemplo, al menos tres síntomas maníacos para calificar un episodio depresivo como mixto<sup>1</sup>. En la práctica, esto significa que un único síntoma (p. ej., solo irritabilidad) no sería suficiente; pero la combinación de varios (p. ej., poca necesidad de dormir, verborrea y euforia intermitente) claramente debe hacer pensar en un estado mixto. Finalmente, cabe destacar que las herramientas de evaluación no son útiles solo para el diagnóstico: también sirven para monitorear la respuesta al tratamiento. Si decidimos abordar el tratamiento de un paciente con depresión con síntomas mixtos e iniciamos un estabilizador del ánimo, por ejemplo, podemos seguir la evolución de estos síntomas mixtos específicos en cada visita para ver si disminuyen con la intervención.

### **Aplicabilidad de las escalas en atención primaria**

Si bien muchas de las herramientas disponibles fueron desarrolladas en contextos psiquiátricos, algunas pueden emplearse también en atención primaria con fines de tamizaje o de apoyo diagnóstico inicial.

#### **- Escalas autoaplicadas (CUDOS-M y SMDS):**

Son las más adecuadas para el primer nivel de atención. No requieren entrenamiento especializado y pueden administrarse en pocos minutos. La SMDS, en particular, permite detectar tanto los síntomas mixtos definidos por el DSM-5 como aquellos superpuestos (irritabilidad, agitación, tensión interna), ofreciendo una visión más amplia de la depresión mixta. En este contexto, pueden servir como instrumentos de cribado o alerta que orienten al clínico hacia la sospecha de un estado mixto y la eventual derivación al psiquiatra.

#### **- Escalas heteroaplicadas (KMDRS) y entrevistas estructuradas (SCID-5):**

Requieren formación específica y mayor tiempo de administración, por lo que su uso se reserva principalmente al ámbito psiquiátrico o a investigaciones clínicas.

En resumen, en atención primaria se sugiere utilizar herramientas breves y autoaplicadas —como la SMDS o la CUDOS-M— combinadas con una entrevista clínica dirigida y seguimiento longitudinal.

### **Opciones diagnósticas adicionales para detección de síntomas mixtos**

En aquellos contextos donde no se disponga de instrumentos específicos para síntomas mixtos, una alternativa posible es la utilización de la YMRS (*Young Mania Rating Scale*)<sup>29</sup> como complemento de los inventarios de depresión. Su aplicación permite cuantificar elementos de activación psicomotora, irritabilidad, aceleración del pensamiento y otros indicadores de hipomanía sutiles que pueden pasar inadvertidos en una evaluación clínica breve.

Asimismo, el desarrollo de una lista de chequeo breve para atención primaria podría resultar útil para la detección rápida de síntomas de activación disfórica dentro de la depresión mayor —p. ej., insomnio inicial, inquietud motora, pensamiento acelerado, irritabilidad atípica y fluctuación emocional rápida. En este sentido, la SMDS representa un ejemplo concreto de este tipo de herramienta, ya que integra tanto los ítems contemplados por DSM-5 como aquellos considerados superpuestos, permitiendo un tamizaje más fiel a la presentación clínica real. Su implementación rutinaria en APS favorecería una detección más temprana, segura y operacionalizable, facilitando decisiones terapéuticas adecuadas y una eventual derivación oportuna al especialista.

## Implicancias terapéuticas y riesgos del diagnóstico erróneo

Identificar la presencia de síntomas mixtos en un episodio depresivo mayor es un ejercicio teórico con implicancias clínicas, ya que tiene consecuencias directas sobre las decisiones terapéuticas, la seguridad del paciente y el pronóstico del trastorno.

El principal riesgo de no reconocer los síntomas mixtos en una depresión mayor es el uso de antidepresivos en monoterapia como estrategia de primera línea. Esta práctica, ampliamente aceptada en los trastornos depresivos unipolares, puede ser contraproducente en pacientes con activación mixta. Numerosos estudios han demostrado que los antidepresivos —especialmente los tricíclicos y los duales— pueden inducir virajes maníacos, aumentar la labilidad emocional o intensificar la agitación psicomotora cuando se administran sin estabilizadores del ánimo en personas con vulnerabilidad bipolar o síntomas mixtos<sup>5,30</sup>. En la práctica, esto se traduce en pacientes que refieren sentirse más ansiosos, acelerados o con insomnio tras iniciar el tratamiento, lo cual puede ser malinterpretado como una ansiedad comórbida y motivar un aumento de la dosis, perpetuando un ciclo iatrogénico. Por ello, el reconocimiento temprano de un estado mixto permite evitar intervenciones potencialmente perjudiciales y orientar el tratamiento hacia estrategias más seguras y efectivas.

El tercer consenso argentino sobre el manejo del trastorno bipolar (2023)<sup>3</sup> constituye la guía más reciente y actualizada sobre el tratamiento farmacológico de las enfermedades anímicas y sus autores coinciden en señalar que la evidencia científica disponible para el manejo de episodios con características mixtas es aún limitada. Hasta el momento, solo algunos fármacos han demostrado eficacia relativa en este subgrupo clínico, entre ellos la lurasidona, la quetiapina y la combinación de olanzapina y fluoxetina<sup>3</sup>. En casos donde el uso de antidepresivos resulte imprescindible, se aconseja administrarlos en combinación con un estabilizador, evitando agentes con alto potencial activador como venlafaxina o antidepresivos tricíclicos<sup>30</sup>.

Parte fundamental del proceso terapéutico para que la elección del tratamiento farmacológico sea efectiva, es el seguimiento clínico y la psicoeducación. Informar al paciente sobre la naturaleza de su cuadro —incluso en ausencia de un diagnóstico formal— permite construir una alianza terapéutica más sólida y prevenir conductas de riesgo como la discontinuación brusca de la medicación. Involucrar a la familia en el monitoreo de síntomas y en la detección precoz de signos hipomaníacos o maníacos incipientes puede ser decisivo para evitar recaídas o complicaciones mayores. Por el contrario, ignorar la dimensión mixta de un cuadro depresivo puede llevar a intervenciones psicoterapéuticas mal orientadas (como atribuir la irritabilidad de manera exclusiva al estrés) o a no implementar

medidas de contención adecuadas ante riesgos suicidas<sup>5</sup>.

Desde una perspectiva de salud pública, el bajo registro de síntomas mixtos implica que muchos pacientes con depresiones no clásicas permanezcan mal diagnosticados, lo cual se traduce en tratamientos prolongados e ineficaces, mayor carga de enfermedad, aumento en las tasas de consulta y costos indirectos evitables. En cambio, una detección oportuna en atención primaria abre la puerta a estrategias preventivas, reduciendo la frecuencia de recaídas y el riesgo suicida a largo plazo. Asimismo, permite reducir la polifarmacia innecesaria: muchos pacientes con depresión mixta son tratados con combinaciones de ansiolíticos, hipnóticos y antidepresivos sin resultados satisfactorios.

## Conclusiones

La identificación del trastorno depresivo mayor con síntomas mixtos en atención primaria es de alta relevancia clínica y terapéutica. No se trata de una moda diagnóstica, sino de reconocer una realidad clínica frecuente que había estado subestimada.

Para el médico de familia, familiarizarse con este concepto significa disponer de una lente adicional al evaluar a pacientes con depresión, lo que redundará en diagnósticos más precisos y tratamientos mejor ajustados a las necesidades reales. En un paciente deprimido que además está inquieto, irritable y con el pensamiento acelerado, etiquetar simplemente depresión es insuficiente; reconocer la mixtura sintomática, en cambio, le permite tomar medidas proactivas: vigilar la posible aparición de manía, evitar ciertos fármacos, involucrar a especialistas cuando corresponda y brindar al paciente una explicación más completa de lo que le ocurre.

Desde la Grecia clásica hasta Kraepelin, y desde el olvido en los primeros DSM hasta el renacimiento en el DSM-5, el péndulo de la psiquiatría ha oscilado en torno a los estados mixtos. Hoy sabemos que ignorarlos es cerrar los ojos a una pieza importante del rompecabezas, una que puede marcar la diferencia en la evolución del paciente. En el primer nivel de atención, donde se atiende la gran mayoría de las depresiones, está la primera oportunidad de captar esos indicios mixtos. Hacerlo mejora la seguridad del tratamiento, evitando virajes indeseados y aporta al paciente el sentirse comprendido en su experiencia, ya que muchos refieren sentirse deprimidos y acelerados a la vez, experimentando un alivio al saber que eso tiene un nombre y una explicación médica.

Reconocer los síntomas mixtos en el contexto de una depresión mayor no solo permite optimizar el abordaje terapéutico y prevenir errores diagnósticos, además constituye una expresión de sensibilidad clínica y compromiso con la complejidad del sufrimiento psíquico. Para el médico de atención primaria, representa la oportunidad de intervenir con mayor precisión, anticipar trayectorias evolutivas

más complejas y brindar un cuidado verdaderamente personalizado. Escuchar más allá de la tristeza o la falta de energía, identificar aquello que no encaja del todo, es también una forma de ejercer una medicina más atenta, más humana y más eficaz.

Recibido el 15/05/2025, aceptado el 30/11/2025 y publicado el 30/12/2025

## ORCID

Veronica Grasso <https://orcid.org/0009-0009-6992-3552>

Casimiro Cabrera-Abreu <https://orcid.org/0000-0001-5866-4078>

Gustavo Vázquez <https://orcid.org/0000-0002-2918-3336>



Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional  
(CC BY-NC-SA 4.0)

## Declaración de uso de inteligencia artificial

En la preparación del presente manuscrito fue utilizada la herramienta ChatGPT (modelo GPT-5.2, OpenAI, diciembre de 2025) como herramienta de apoyo para tareas de edición lingüística, incluyendo la mejora de la claridad del texto y la estandarización del formato de referencias bibliográficas.

## Fuentes de financiamiento / Conflicto de interés de los autores

El presente trabajo no recibió financiamiento específico por parte de organismos públicos, privados o sin fines de lucro. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos de este artículo.

## Declaración de revisión editorial

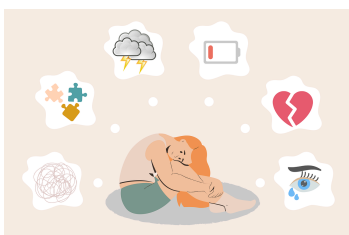
Artículo evaluado por pares externos al comité editorial.

**Nota editorial:** Tras la publicación inicial de este artículo, se detectó un error en la indicación del proceso editorial. En la versión original se consignó que el manuscrito no había sido sometido a revisión por pares. Corresponde aclarar que el trabajo sí fue evaluado mediante revisión externa por pares antes de su aceptación. La información ya fue corregida en la versión actual del artículo.

## Referencias

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2013. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
2. Vázquez GH, Lolich M, Cabrera C, et al. Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: a systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 2018 [citado 2025 dic 22];225:756-760. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.006> PMID: [28922738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28922738/)
3. Cetkovich-Bakmas M, Abadi A, Camino S, et al. Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Segunda Parte B. *Vertex* [Internet]. 2023 [citado 2025 dec 22];34(160):25-53. DOI: <https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.459> PMID: [37562388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37562388/)
4. Koukopoulos A, Koukopoulos A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 1999 [citado 2025 dec 22];22(3):547-564. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70095-2](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70095-2) PMID: [23561484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23561484/)
5. Stahl SM, Morrissette DA, Faedda G, et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS Spectr* [Internet]. 2017 [citado 2025 dec 22];22(2):203-219. DOI: <https://doi.org/10.1017/s1092852917000165> PMID: [28421980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28421980/)
6. Benazzi F, Akiskal HS. Psychometric delineation of the most discriminant symptoms of depressive mixed states. *Psychiatry Res* [Internet]. 2006 [citado 2025 dec 22];141(1):81-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.07.024> PMID: [16313969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16313969/)
7. Tondo L, Vazquez GH, Baldessarini RJ. Suicidal behavior associated with mixed features in major mood disorders. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2020 [citado 2025 dec 22];43(1):83-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.10.008> PMID: [32008690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32008690/)
8. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* [Internet]. 2001 [citado 2025 dec 22];67(1-3):3-19. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(01\)00429-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00429-3) PMID: [11869749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11869749/)
9. Weygandt W. Über die Mischzustände des manisch-depressiven Irreseins. Munich: J.F. Lehmann; 1899.
10. Trede K, Salvatore P, Baethge C, et al. Manic-depressive illness: evolution in Kraepelin's textbook, 1883-1926. *Harv Rev Psychiatry* [Internet]. 2005 [citado 2025 dec 22];13(3):155-178. DOI: <https://doi.org/10.1080/10673220500174833> PMID: [16020028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16020028/)
11. Salvatore P, Baldessarini RJ, Centorrino F, et al. Weygandt's On the Mixed States of Manic-Depressive Insanity: a translation and commentary on its significance in the evolution of the concept of bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry* [Internet]. 2002 [citado 2025 dec 22];10(5):255-275. DOI: <https://doi.org/10.1080/10673220216283> PMID: [12202452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12202452/)

12. Sotelo D, Grasso V, Dines M, et al. Controversias acerca de los estados mixtos en el trastorno bipolar. Vertex [Internet]. 2025 [citado 2025 dic 22];36(167):56-66. DOI: <https://doi.org/10.53680/vertex.v36i167.801> PMID: [40238699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40238699/)
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III. 3rd ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1980.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
15. Chakrabarty T, Keramatian K, Yatham LN. Treatment of mixed features in bipolar disorder: an updated view. Curr Psychiatry Rep [Internet]. 2020 [citado 2025 dic 22];22(3):15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1137-6> PMID: [32025903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32025903/)
16. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. J Clin Psychopharmacol. 1996 [citado 2025 dic 22];16(2 Suppl 1):4S-14S. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004714-199604001-00002> PMID: [8707999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8707999/)
17. World Health Organization. ICD-11: International Classification of Diseases [Internet]. Ginebra: WHO; 2022 Ene 1. [citado 2025 dic 26]. Available from: <https://icd.who.int/en/>
18. Suppes T, Eberhard J, Lemming O, et al. Anxiety, irritability, and agitation as indicators of bipolar mania with depressive symptoms: a post hoc analysis of two clinical trials. Int J Bipolar Disord [Internet]. 2017 [citado 2025 dic 22];5(1):36. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0103-7> PMID: [29105003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29105003/)
19. Perugi G, Angst J, Azorin JM, et al. Mixed features in patients with a major depressive episode: BRIDGE-II-MIX study. J Clin Psychiatry [Internet]. 2015 [citado 2025 dic 22];76(3):e351-e358. DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.14m09092> PMID: [25830457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830457/)
20. Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV) Br J Psychiatry [Internet]. 2013 [citado 2025 dic 22];203(1):3-5. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.124404> PMID: [23818531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23818531/)
21. Koukopoulos A, Sani G. DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. Acta Psychiatr Scand [Internet]. 2014 [citado 2025 dic 22];129(1):4-16. DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.12140> PMID: [23600771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23600771/)
22. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, et al. Melancholia agitata and mixed depression. Acta Psychiatr Scand Suppl [Internet]. 2007 [citado 2025 dic 22];(433):50-57. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.00963.x> PMID: [17280571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17280571/)
23. Mackinnon DF, Pies R. Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. Bipolar Disord [Internet]. 2006 [citado 2025 dic 22];8(1):1-14. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00283.x> PMID: [16411976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16411976/)
24. Yatham LN, Chakrabarty T, Bond DJ, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. Bipolar Disord [Internet]. 2021 [citado 2025 dic 22];23(8):767-788. DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.13135> PMID: [34599629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599629/)
25. First MB, Williams JBW, Karg RS, et al. Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders: Clinical Trials Version (SCID-5-CT). Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2015.
26. Zimmerman M, Chelminski I, Young D, et al. A clinically useful self-report measure of DSM-5 mixed features. J Affect Disord [Internet]. 2014 [citado 2025 dic 22];168:357-362. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.021> PMID: [25103631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25103631/)
27. Sani G, Vöhringer PA, Barroilhet SA, et al. The Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS): An International Mood Network (IMN) validation study of a new mixed mood rating scale. J Affect Disord [Internet]. 2018 [citado 2025 dic 22];232:9-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.01.025> PMID: [29459190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459190/)
28. Shahin I, Bonnin CDM, Saleh E, et al. Validity of the Shahin Mixed Depression Scale: A Self-Rated Instrument Designed to Measure the Non-DSM Mixed Features in Depression. Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. 2020 [citado 2025 dic 22];16:2209-2219. DOI: <https://doi.org/10.2147/ndt.s259996> PMID: [33061391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33061391/)
29. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, et al. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la Escala de Young. Med Clin (Barc) [Internet]. 2002 [citado 2025 dic 22];119(10):366-371. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(02\)73419-2](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(02)73419-2) PMID: [12372167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12372167/)
30. Vieta E, Valentí M. Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research. J Affect Disord [Internet]. 2013 [citado 2025 dic 22];148(1):28-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.03.007> PMID: [23561484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23561484/)



[Imagen de portada](#) de [Rosy / Bad Homburg / Germany](#). De uso gratuito bajo la [Licencia de contenido](#) de Pixabay.