

Controversias acerca de los estados mixtos en el trastorno bipolar: desde los aportes de Wilhelm Weygandt a las clasificaciones del DSM 5

Controversies of mixed states in bipolar disorder: From Wilhelm Weygandt's contributions to DSM 5 classifications

Daniel Sotelo¹, Verónica Grasso², Micaela Dines³, Bárbara E. Hofmann⁴, Gustavo Vázquez⁵, Marcelo Cetkovich-Bakmas⁶

<https://doi.org/10.53680/vertex.v36i167.801>

Resumen

La idea de trastornos del humor con características mixtas, donde coexisten síntomas tanto maníacos como depresivos, ha sido fundamental para el desarrollo del concepto de trastorno bipolar. Esta noción, que permite comprender la simultaneidad de estados aparentemente opuestos, fue explorada por Wilhelm Weygandt en su obra *Über die Mischzustände des manisch-depressiven Irreseins* (1899). Weygandt, quien trabajó junto a Emil Kraepelin en la Clínica Psiquiátrica de Heidelberg, publicó esta monografía en el mismo año en que Kraepelin consolidaba su teoría de la locura maníaco-depresiva, lo que marcó un avance significativo en la comprensión de los estados mixtos de la enfermedad. Weygandt introdujo la idea de un cambio de polaridad como fundamento de los estados mixtos, describiendo cómo la afectividad, la actividad psicomotora y el pensamiento interactúan de manera compleja, sin una jerarquía clara entre ellas. Este enfoque, que mantiene una gran vigencia, cuestiona las clasificaciones modernas, como las del DSM 5, al proponer una visión integral de los trastornos del humor que considera las interacciones dinámicas de todas las áreas afectadas. La obra de Weygandt, a pesar de ser menos reconocida que la de Kraepelin, desempeñó un papel crucial en la cristalización de la teoría de los estados mixtos, cuyo impacto perdura en la psiquiatría contemporánea.

Palabras claves: trastornos del humor, estados mixtos, trastorno bipolar, Wilhelm Weygandt, Emil Kraepelin, DSM 5

Abstract

*The concept of mood disorders with mixed features, where both manic and depressive symptoms coexist, has been central to the development of the concept of bipolar disorder. This notion, which makes it possible to understand the simultaneity of apparently opposite states, was explored by Wilhelm Weygandt in his seminal work *Über die Mischzustände des manisch-depressiven Irreseins* (1899). Weygandt, who worked alongside Emil Kraepelin at the Heidelberg Psychiatric Clinic, published this monograph in the same year that Kraepelin consolidated his theory of manic-depressive insanity, marking a significant advance in the understanding of mixed disease states. Weygandt introduced the idea*

RECIBIDO 3/12/2024 - ACEPTADO 7/1/2025

¹Médico Psiquiatra, ITERNOVA, Asistencia e investigación en Salud Mental, Córdoba, Argentina.

²Fundación CIPCO (Centro Integral de psicoterapias contextuales), ITERNOVA, Asistencia e investigación en Salud Mental, Córdoba, Argentina.

³Hospital General de Agudos "Dr. Juan A. Fernández", Ciudad de Buenos Aires, Argentina. INCyT Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - Fundación INECO - Universidad Favaloro).

⁴Médica Psiquiatra, Especialista en Medicina Legal, Consultorio privado, Palma de Mallorca, España.

⁵International Consortium for Mood & Psychotic Disorders Research, Mailman Research Center, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts; USA. Department of Psychiatry, School of Medicine, Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá.

⁶Investigador del Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacionales (INCYT), CONICET-Fundación INECO-Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Autor correspondiente

Marcelo Cetkovich-Bakmas

mcetkovich@ineco.ar



of a polarity shift as the foundation of mixed states, describing how affectivity, psychomotor activity and thought interact in a complex way, with no clear hierarchy between them. This approach, which remains highly relevant, challenges modern classifications, such as the DSM 5, by proposing a comprehensive view of mood disorders that considers the dynamic interactions of all affected areas. Although less recognized than Kraepelin's, Weygandt's work played a crucial role in crystallizing the theory of mixed states, the impact of which endures in contemporary psychiatry.

Key words: bipolar disorders, DSM 5, Emil Kraepelin, mixed states, mood disorders, Wilhelm Weygandt

Introducción

Los trastornos del humor con características mixtas se distinguen por la existencia simultánea de síntomas de rango maníaco y depresivo (Solé et al., 2017; Vázquez et al., 2018; Cetkovich Bakmas et al., 2023). La noción de que una persona puede estar maníaca y deprimida no solo en diferentes momentos, sino también al mismo tiempo, además de representar un avance en el conocimiento de la clínica, fue un estímulo para la construcción del concepto unificado de enfermedad maníaco depresiva, que sobrevive como trastorno bipolar un siglo después (Salvatore et al., 2002).

Wilhelm Weygandt, quien había arribado a Heidelberg en 1896 para continuar su formación como psiquiatra con Emil Kraepelin, publicó en 1899 *Über die Mischzustände des manisch-depressiven Irreseins (Sobre los estados mixtos de la locura maníaco depresiva)*. Este texto es considerado el primer libro sobre estados mixtos en la literatura psiquiátrica (Marneros, 2001). Esta mutua interacción terminó siendo determinante para el progreso del conocimiento de las formas mixtas de la enfermedad maníaco depresiva y para la idea unitaria de la patología que, tradicionalmente, se le atribuye sólo a Kraepelin (Trede et al., 2005).

Fue también en 1899 que Kraepelin publicó la sexta edición de su manual de psiquiatría, una edición particularmente rica e innovadora en conceptos clínicos, que serán consolidados con el paso del tiempo como parte de la base de la psiquiatría contemporánea.

En esa entrega utilizó por primera vez la denominación de locura maníaco depresiva (LMD) para describirla y diferenciarla, a su vez, de la demencia precoz. Además propone una clínica más descriptiva que etiológica y establece las principales dimensiones de los cuadros afectivos: estado de ánimo, actividad psicomotora e ideación o pensamiento (Trede et al., 2005). En dicho texto emerge con claridad el constructo global e integrado de la locura maníaco-depresiva, diferente al sostenido hasta ese momento (Maggini et al., 2000; Marneros, 2001; Cremolacce et

al., 2013). Aunque los casos de estupor maníaco, su paradigma sobre estos estados, ya estaban incluidos en la edición de 1893, una notable modificación del enfoque clínico y nosológico sucede, precisamente, entre las ediciones quinta y sexta, es decir, entre sus ideas de 1896 y las de 1899 (Marneros, 2001; Salvatore et al., 2002; Cremolacce et al., 2013). En ese período particular, Kraepelin y Weygandt trabajaban en la clínica psiquiátrica de Heidelberg, como director y médico asistente, respectivamente. Por eso, el hecho de que ambas publicaciones hayan sido del mismo año no parece ser una mera coincidencia (Trede, 2005). En el lapso 1896/1899 Kraepelin culmina el concepto unitario de la LMD, donde la idea de estados mixtos es central, y Weygandt realiza su estudio sobre el tema, que tiene como corolario su monografía. Este progreso paralelo es el resultado de la incidencia recíproca, de un trabajo conjunto, una suerte de influencia mutua, donde el reconocimiento le vale a Kraepelin, pero el mayor estímulo podría haber correspondido a su alumno (Trede et al., 2005).

Es difícil establecer el orden de aparición de los textos, sin embargo, hay suficiente información para concluir que el intercambio fue en ambos sentidos (Marneros, 2001). Weygandt cita la sexta edición de Kraepelin en su escrito pero, un año antes, en un Congreso realizado en Heidelberg, ya había presentado su tesis sobre los estados mixtos (Marneros, 2001). Si bien las hipótesis kraepelineanas sobre un cuadro único que abarque todas las formas de trastornos del humor estaba en estado de elaboración continua en la década de 1890, la tesis de Weygandt pudo haber sido un potente reactivo, el elemento que cristalizó la doctrina de los estados mixtos, que adquiriría carácter universal a partir de su traducción al inglés en 1921 (Salvatore et al., 2002). Si Weygandt no es quien desarrolló la idea esencial de sincronía fue, al menos, una parte imprescindible en su elaboración. Es probable, además, que la sección sobre estados mixtos de la sexta edición de Kraepelin contenga una destacada labor suya si no es, en realidad, el autor de su totalidad

(Salvatore et al., 2002). La historia ha reconocido en Kraepelin, sin excesos en su atribución, un rol esencial en la descripción, sistematización y expansión del conocimiento de las formas mixtas de los trastornos del humor. Sin embargo, las motivaciones y la influencia de la que Kraepelin fue objeto no han trascendido en la misma medida que su monumental legado. Aunque no se pueda conferir la misma importancia a la figura de Wilhelm Weygandt, tampoco se le ha destacado en justa medida. La contribución de Kraepelin a nuestra disciplina es tan significativa que se lo considera el padre de la psiquiatría moderna (Angst & Marneros, 2001). En lo que respecta a los estados mixtos, sería justo reconocer a Weygandt y establecer una paternidad compartida.

Basado en la atenta observación de los pacientes de la Clínica Psiquiátrica de Heidelberg, el texto de Weygandt, a 125 años de su publicación, mantiene una sorprendente vigencia. Esto nos permite proponerlo como referencia para la revisión y discusión de algunos conceptos actuales sobre los estados mixtos, que se puntualizan a continuación.

Abordaje general y jerarquía sintomática

Desde el inicio de su texto, Weygandt establece las bases evolutivas de la LMD, señalando la ocurrencia de intervalos libres de síntomas y la recurrencia de sus episodios. De hecho, la denomina en varios pasajes como locura circular, término que había sido acuñado varias décadas antes por Jean-Pierre Falret (Pichot, 2004). Un concepto central que propone es el cambio de polaridad, fundamento esencial de los estados mixtos. Weygandt describe detalladamente cómo estas polaridades atraviesan las distintas áreas de la psicopatología del trastorno del humor, centrándose en tres pilares fundamentales: *afecto*, *actividad psicomotora* y *pensamiento*. A través de numerosos casos clínicos, anima al lector a *“buscar en estas tres direcciones las áreas esenciales de cuya perturbación común resulta el cuadro peculiar de la locura maniaco-depresiva”* (Weygandt, 1899). En este sentido, ofrece un vasto abanico de posibilidades que surgen cuando se consideran las interacciones y las variaciones cualitativas entre estas tres áreas.

La observación, como principal instrumento para la evaluación, debe ser atenta pero, sobre todo, sostenida. El tiempo se presenta como una variable crucial para la identificación de los estados mixtos, debido a las numerosas modificaciones e interacciones que pue-

den ir emergiendo. El antagonismo entre los opuestos de cada área (humor, motilidad y pensamiento) es sólo aparente; la contraposición no los convierte en extremos irreconciliables, y sus síntomas cardinales pueden intercambiarse con frecuencia. Esta interacción no solo es posible, sino también frecuente. Weygandt también destaca que no existe jerarquía entre las áreas afectiva, psicomotora y cognitiva; no hay subordinación, aunque se reconozca que la esfera del pensamiento no ha alcanzado en su momento un desarrollo similar al de la afectividad o la psicomotricidad. Sin embargo, esta desigualdad en el conocimiento no implica una menor importancia para el pensamiento.

Como bien señala: *“Tan importante y característico para la manía como el afecto alegre y la excitación psicomotriz, también lo es el cambio patológico en el área del proceso del pensamiento”* (Weygandt, 1899).

Weygandt plantea con claridad que sus propuestas clínicas tienen sustancia en la observación de los “pares opuestos de las tres áreas, afectiva, psicomotora y asociativa. El marco conceptual sobre el cual desarrolla esta taxonomía tiene su origen en la psicología de las facultades, teoría filosófica en boga a fines del siglo XVIII y principios del XIX. Kant sentó las bases de la misma al establecer que las facultades filosóficas de comprender, razonar y juzgar, están vinculadas a los procesos psicológicos de saber, desear y sentir (Leary, 1982). Filósofos escoceses como Reid, desarrollaron la idea que propone que la mente está dividida en poderes o facultades separadas, tales como la memoria, el aprendizaje, la inteligencia, la percepción y la voluntad. Diversos autores consideran que éste pensamiento fue tomado por los alienistas del siglo XIX y fue fundamental para generar un marco conceptual que diera sustento a la incipiente nosografía psiquiátrica (Kendler, 2020; Berrios, 1988; Berrios, 2008). Kendler postula que los trastornos cognitivos por un lado, y los afectivos por el otro son el germen que le permitió Kraepelin ordenar por primera vez la nosografía, dividiendo la demencia precoz de la enfermedad maniaco-depresiva.

Para Kraepelin y Weygandt, los estados mixtos no son simplemente la suma de síntomas de estas áreas, sino la resultante de la interacción dinámica entre ellas, algo que es coherente con la teoría de las facultades (Kendler, 2020).

El planteo de Weygandt estructura los trastornos del humor en torno a las modificaciones del estado de ánimo, la actividad psicomotora y el pensamiento, sin establecer un orden jerárquico entre ellos. Esta con-

cepción de igualdad entre las áreas afectiva, psicomotora y cognitiva se mantuvo durante casi un siglo, hasta la inclusión de los criterios operativos del DSM-III en 1980 (APA, 1980), que comenzaron a sobredimensionar la esfera de la afectividad (Luque & Berrios, 2011; American Psychiatric Association, 2013; Martino et al., 2020). Para el concepto actual de trastorno bipolar, equivalente a la locura maniaco-depresiva (Salvatore et al., 2002), el componente cardinal y definitivo sigue siendo el estado de elevación del ánimo (American Psychiatric Association, 2013).

El DSM 5 intentó enmendar, de algún modo, la sobrevaloración de la afectividad en la manía, elevando a criterio principal (junto al estado de ánimo elevado, expansivo o irritable) al aumento de la actividad (American Psychiatric Association, 2013; Martino et al., 2020); sin embargo, su iniciativa es incompleta, ya que no mantiene la triple paridad propuesta por Weygandt. Los criterios diagnósticos actuales postergan los trastornos del pensamiento y el aumento del habla que, sin embargo, podrían ser más frecuentes y característicos que el estado de ánimo elevado (Taylor y Abrams, 1973; American Psychiatric Association, 2013; Martino et al., 2020). La perspectiva de Weygandt, permitiría realizar el diagnóstico de manía (y de trastorno bipolar), sin subordinación de dominios o incluso, con ausencia de una de sus áreas (Martino et al., 2020), pudiendo observarse, por ejemplo, estados maníacos sin euforia, acorde a los que sucede en la clínica (Young et al., 1983; Martino et al., 2020). Incluso, la falta de predominancia entre las áreas que se modifican en los episodios de manía no la restringe a un trastorno de la afectividad y permite considerarlo un estado de activación general (Scott et al., 2017) con labilidad afectiva y expresión emocional aumentada (Martino et al., 2020). Manía y estados mixtos comparten el incremento de la expresión afectiva (Henry et al., 2003; Henry et al., 2008; M'Bailara et al., 2012; Martino et al., 2020) y sería la intensidad, más que el colorido afectivo, lo que conduce a que se manifieste de uno u otro modo (Henry et al., 2003; Henry et al., 2008). Como expresaba Weygandt, en la LMD el componente central es la labilidad emocional o bien el incremento en la reactividad del estado de ánimo (Akiskal, 2005b; Martino et al., 2020) y puede resultar, además, una clave para la diferenciación de las formas unipolares de depresión más caracterizadas por ansiedad e insomnio (Akiskal, 2005b).

La perspectiva de Weygandt difiere de la definición de los manuales de clasificación que proponen rangos superiores en las esferas que se modifican en los tras-

tornos afectivos. En este caso, su propuesta de equivalencia de las tres áreas principales unifica la dimensión de los trastornos del humor, permite contemplar a sus episodios con mayor riqueza clínica dentro de un curso longitudinal y constituye a los estados mixtos como parte fundamental de la locura maniaco-depresiva. Esta idea es recogida por Leonhard, que denomina a la LMD como "polimorfa", justamente por la inserción de síntomas del otro polo en cada fase (Leonhard, 1999).

Inestabilidad y cambio de polaridad como componente central de la LMD y los estados mixtos

En el trabajo de Weygandt, el intercambio entre polaridades opuestas es el eje de la LMD, donde los cambios en la afectividad serían los más ostensibles. El autor describe que la elevación del humor de la manía puede convertirse en un ánimo depresivo de un momento a otro o viceversa. Esta gran labilidad puede convertir a un paciente eufórico y exultante en un sujeto profundamente desanimado, con ideas o tendencias suicidas. Por otro lado, un paciente que se encuentra inhibido al extremo del estupor puede, bruscamente, mostrar un estado de excitación y también realizar el proceso inverso, exhibiendo, en este caso, la alternancia en la esfera de la psicomotricidad. En cuanto al pensamiento, la oscilación sucede entre el extremo de la fuga de ideas y su parálisis o interrupción, derivando a la inhibición del pensamiento. Entre las tres áreas pueden concurrir diversas formas de alteración en las asociaciones y la fluidez. Los cambios en estos procesos asociativos se extienden más allá de las variables cuantitativas de aceleración o enlentecimiento, para extenderse hacia otras cualitativas. El espectro de posibilidades de combinación es amplio, desde estados de manía pura hasta depresión estúpida y, también, casos puramente mixtos, que se presentan para dominar todo el cuadro. Las primeras descripciones del texto se refieren a estados más bien breves, pero luego se avanza sobre ciclos que duran meses o años.

Todos los casos se incluyen dentro de la locura maniaco-depresiva, porque el fundamento es que su rasgo esencial, más allá de la enorme diversidad clínica, es la inestabilidad del afecto, la psicomotricidad y el pensamiento.

Los estados mixtos se configuran por la asociación simultánea de variables de duración y estabilidad de expresiones sintomáticas de las tres áreas de los trastornos afectivos. La alternancia y los cambios pueden constituir las formas más variadas de evolución.

Si existe un patrón, según expresa Weygandt, es el de un inicio de los episodios con estados clásicos y puros que luego se convierten en estados mixtos porque alguna de las áreas se mueve hacia o hasta su polo opuesto.

Estos estados mixtos intermedios y transitorios en general son breves, pero también pueden durar semanas o meses. Es probable que se construyan luego de episodios puros de manía o depresión, pero también es posible que algunos pacientes sólo experimenten formas mixtas.

Mackinnon et al., presentan un pensamiento contemporáneo similar a Weygandt, en el que expresan que las variaciones entre los polos opuestos dan lugar a diversas formas de expresión clínica. Por ejemplo, la afectividad puede fluctuar hacia un estado eufórico o depresivo, mientras que la psicomotricidad y el pensamiento permanecen relativamente estables, o bien, la psicomotricidad puede verse afectada por movimientos vinculados a la excitación o inhibición psicomotriz, mientras que el afecto y el pensamiento no sufren alteraciones significativas. De manera similar, el pensamiento puede alternar entre la fuga de ideas y la inhibición, sin que las otras áreas cambien. Esta combinación se genera tanto por la mezcla de síntomas en cada dimensión como por la transición, que puede ser breve o extensa, entre un estado y otro. Cuando se modifican varias áreas al mismo tiempo, con cambios que pueden durar desde horas hasta meses, y considerando las manifestaciones intermedias entre los extremos y los cambios cualitativos en cada uno de ellos, el panorama se vuelve mucho más complejo (Mackinnon et al., 2006).

Cada área presenta grados variables de estabilidad, duración e intensidad para sus manifestaciones. Sin embargo, lo que se ha destacado a lo largo del tiempo y que predomina en la actualidad con las propuestas de los manuales de clasificación son los cambios en la afectividad y, últimamente, de la energía y la actividad (American Psychiatric Association, 2013).

La variabilidad inherente al cuadro, claramente detallada por Weygandt, contrasta con la pretensión de categorizar su diagnóstico. Este abordaje impide la evaluación de las formas de inestabilidad temperamentales, subyacentes y predisponentes de los cuadros mayores contenidos en la LMD (Akiskal & Akiskal, 2005; Akiskal & Vázquez, 2006; Vázquez et al., 2010; Rihmer et al., 2010; Kesebir et al.; 2013). En la concepción unitaria de Weygandt, es un cuadro inestable y dinámico que cede ese carácter esencial cuando lo identifican factores categóricos y transversales. Kraepelin ya había descrito la "predisposición" subclínica

que precede a los estados circulares más graves de manía y melancolía y Ernst Kretschmer, posteriormente, sugirió que la ciclotimia constituye la base constitucional para la depresión periódica y la hipomanía, hipótesis que desarrolló extensamente Hagop Akiskal a partir de la década del 70 (Akiskal et al., 2003). Sin embargo, las definiciones contemporáneas, desde el DSM-III, de 1980, presentan un esquema alejado del lenguaje "temperamental" (Akiskal, 1994).

Con los esquemas actuales el diagnóstico de trastorno bipolar reincide, con cada edición, en las mismas dificultades: el encuadre de los episodios breves de síntomas maníacos o depresivos que no cumplen con los criterios para manía o depresión y la mezcla de síntomas maníacos y depresivos (Akiskal et al., 2003). La carencia de definiciones además de consideraciones clínicas, tiene implicaciones etiológicas y terapéuticas.

Para abordar los cuadros bipolares sin una presentación clásica (en referencia a las categorías que se establecen como paradigmas), los sistemas actuales de diagnóstico recurren a definiciones como el concepto de "ciclado rápido", que sirve como "especificador" en el DSM 5. Este diagnóstico se define cuando una persona experimenta cuatro o más episodios breves de manía, hipomanía o depresión en un solo año, con una buena recuperación entre episodios. Sin embargo, la psicopatología rara vez es tan ordenada. El rasgo de inestabilidad colocado en el núcleo de la patología por Weygandt aparece de modo marginal y aparentemente atípico con el recurso de un especificador. En la práctica clínica tiende a identificarse como cicladores rápidos a pacientes que experimentan cambios de humor impredecibles, con alguna mezcla o alternancia de síntomas de cualquiera de los dominios involucrados (afectividad, actividad psicomotora y pensamiento) entre los polos de manía y depresión puros, lo que puede resultar en una rápida sucesión de estados breves, es decir, pacientes con una marcada inestabilidad como la mayoría de los que describe Weygandt en su monografía.

El estado de ciclado rápido de los manuales de clasificación remite a los estados mixtos de Weygandt, por lo que estos estados podrían considerarse una forma especial de ciclado rápido o viceversa, los pacientes definidos como cicladores rápidos deberían plantear el interrogante de si no se trata de estados mixtos breves y transitorios. En cualquier caso, el rasgo esencial es la inestabilidad.

La inestabilidad afectiva genera una marcada reactividad del estado de ánimo, que se expresa normalmente en forma de disforia, irritabilidad o ansiedad episódica intensa, que dura unas pocas horas. Es,

además, un rasgo temperamental, por lo tanto hereditario, que se expresa como una dimensión y que predispone al desarrollo de diversas formas de trastorno bipolar, particularmente, ciclado rápido y estados mixtos. Desafortunadamente, la literatura científica no ha profundizado en gran medida sobre sus características y, a menudo, la carencia de definición genera confusión con otros términos como labilidad anímica, reactividad afectiva o desregulación emocional (Renaud & Zacchia 2012).

La perspectiva de Weygandt sobre el lugar central de la inestabilidad en la configuración de la LMD permite observar las formas temperamentales como expresiones menores pero predisponentes de los trastornos anímicos, describir a los trastornos del estado de ánimo como una dimensión unitaria, plantear la diferenciación ciclado rápido/episodio mixto pero, sobre todo, profundizar sobre las características de los cambios de polaridad como fundamento de la patología, nociones inaccesibles desde los enfoques categoriales.

Estados mixtos: de la riqueza semiológica de Kraepelin y Weygandt al reduccionismo del DSM 5

La existencia de los estados mixtos como la aparición eventual simultánea de síntomas opuestos o como un cuadro preestablecido estable permanece como tema de debate en el ámbito de la clínica psiquiátrica. En su serie de casos, Weygandt describe estados mixtos que, al principio, representan solo interrupciones y etapas transitorias, para luego aparecer como períodos más prolongados, que pueden llegar a predominar sobre el cuadro puro de manía o depresión. Finalmente, también hay crisis en los que la forma mixta domina, del principio al fin, todo el cuadro.

El DSM 5 plantea a los episodios afectivos como una polaridad, tal como la conocemos, ya sea depre-

sión o manía y aparta a los estados mixtos considerándolos como un especificador, y no una parte básica y troncal del espectro de la LMD, tal como lo plantearon Kraepelin y Weygandt. Esto se debe a que el interés por los estados mixtos comenzó a decaer al comienzo del siglo XX. Los clínicos de la época, como, por ejemplo, Karl Jaspers, inclusive criticaron la división de los estados anímicos en las dimensiones del ánimo, volición y pensamiento para su evaluación. Asimismo, Kurt Schneider (1887-1967) fue aún más severo y sentenció “Ya no creemos más en los estados mixtos maniaco depresivos. Lo que esto podría parecer es simplemente un cambio o una transición de una etapa a otra” (M. Cermolacce et al., 2013). Como se mencionó anteriormente, esto se debe a que el foco pasó a estar en los estados anímicos “puros” como entidades opuestas produciendo una noción de que los estados mixtos eran una excepción más que la regla. Desde esta base, el Manual Diagnóstico (DSM) no sólo ha ido cambiando la conceptualización de los estados mixtos llegando al DSM 5, en donde ha quedado suscrita a un especificador, el cual puede ser aplicado tanto a estados de manía, hipomanía como de depresión, sino que también ha dividido la LMD en dos entidades categorialmente distintas: el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor. De esta manera, el foco está puesto en el episodio y su polaridad y no en la importancia de la recurrencia e inestabilidad a largo plazo del trastorno.

Retomando los estados mixtos descritos por Kraepelin y Weygandt, la combinación de los diferentes estados del pensamientos, actividad psicomotriz y afecto, determina seis patrones básicos que, sumados a las manías y las depresiones puras, recorren todo el espectro de la locura maniaca depresiva (ver Tabla 1). Dentro de estas posibilidades, se encuentran tres patrones que demuestran la clínica descriptiva de estos

Tabla 1. Modelo tridimensional de los estados afectivos de Kraepelin y Weygandt

	Humor/ Ánimo	Intelecto/ Cognición	Volición/ Actividad psicomotora
Depresión pura	-	-	-
Manía ansiosa o depresiva	-	+	+
Depresión agitada o excitada	-	-	+
Depresión con fuga de ideas	-	+	-
Manía improductiva con pobreza de pensamiento	+	-	+
Estupor maniaco	+	-	-
Manía inhibida	+	+	-
Manía pura	+	+	+

Adaptado de Dayer et al., 2000.

autores, expresando la riqueza sintomática de los episodios mixtos. Entre ellos está la depresión agitada, en la cual se combina un afecto depresivo con excitación psicomotriz y fuga de ideas. El estupor maníaco, que se caracteriza, por un lado, por la inhibición psicomotora, y por el otro por un estado de ánimo maníaco, normalmente con el agregado de las alteraciones del pensamiento habitualmente asociadas a los estados depresivos, en lugar de la fuga de ideas. Por último, en la manía improductiva, el humor es elevado, al igual que la psicomotricidad, mientras el área asociativa se caracteriza por la pobreza. Producto de esta combinación la conducta es excesiva, inquieta y desinhibida. La excitabilidad es aún mayor que en la manía clásica.

Estas formas de presentación vuelven a poner en cuestionamiento la dicotomía bipolar/unipolar basada en la ausencia o presencia de síntomas maníacos y retoma la visión kraepeliniana del espectro afectivo de la LMD.

El enfoque del DSM 5 reduce la riqueza clínica del espectro de los trastornos afectivos descrito por Kraepelin y Weygandt en la LMD. A su vez, corre el foco del núcleo de la enfermedad basado en la inestabilidad del ánimo a largo plazo hacia la presencia/ausencia de síntomas maníacos, determinando dos entidades como lo son los trastornos bipolares y el trastorno depresivo mayor de manera tal que parecen pertenecer a mundos distintos.

Síntomas discriminantes y prevalentes para el diagnóstico de los estados mixtos

Aún se debate el modo de categorización de los diagnósticos, desde criterios más específicos a definiciones más generales.

Karl Jaspers (1883-1969) señalaba que la transición de diagnósticos específicos a diagnósticos más generales podría resultar en una pérdida de significado clínico (Trede et al., 2005).

En relación con esto, se ha observado que una proporción significativa de personas con episodio depresivo mayor (EDM) experimentan síntomas hipomaníacos de carácter subsindrómico de manera simultánea. Dado que esta presentación puede tener importantes implicaciones para el pronóstico y tratamiento, el DSM 5 incluyó el especificador de "características mixtas" para identificar una nueva entidad nosológica definida por la presencia de síntomas descritos previamente en episodios depresivos del trastorno depresivo mayor (TDM), así como en el trastorno bipolar I y bipolar II.

Este especificador refleja el consenso creciente de que los trastornos del estado de ánimo deben entenderse como un espectro, que va desde la depresión unipolar pura, pasando por diversas formas y grados que combinan síntomas depresivos y maníacos, hasta la manía pura.

Weygandt describe de forma paciente y minuciosa numerosos casos clínicos para sostener esta propuesta. Los estados mixtos que involucran sólo "breves períodos intermedios" o formas transitorias de una a otra fase de la "locura circular", comienzan a sumar, a partir de su trabajo, cuadros de mayor estabilidad, que pueden durar años.

Cada área presenta grados variables de intensidad para sus manifestaciones. Posiblemente las variaciones del ánimo presenten mayor dificultad que la excitación o inhibición de la esfera psicomotora. La expresión no se agota en un comportamiento alegre o eufórico, sino que puede ser también, intrusivo, erótico, irritable o colérico.

No obstante, en la actualidad, los criterios diagnósticos del DSM 5 para un episodio depresivo mayor con características mixtas incluyen síntomas típicos de la manía, como el estado de ánimo elevado y la grandiosidad, que son poco comunes en los pacientes con depresión mixta mientras que excluye síntomas como irritabilidad, distracción, insomnio y agitación psicomotriz, considerándolos "síntomas superpuestos".

En el año 2015, Perugi G. y colaboradores realizaron un estudio transversal multicéntrico multinacional para mejorar el diagnóstico, la orientación y la educación, denominado BRIDGE-II-MIX, en el cual el objetivo fue estimar la frecuencia de los estados mixtos en el EDM. La frecuencia de características mixtas se determinó mediante la aplicación tanto de criterios DSM 5 como también, los criterios diagnósticos de investigación (RDC). Se obtuvo como conclusión que el estado mixto depresivo estuvo presente en alrededor de un tercio de los pacientes que experimentaron un EDM. Los síntomas válidos, el curso del trastorno y la historia familiar según criterios RDC fueron evaluados e identificados cuatro veces más en pacientes con EDM con características mixtas y arrojaron una asociación estadísticamente más sólida con varias características del trastorno bipolar de lo que lo hicieron los criterios DSM 5. A su vez se evidenció que aquellos síntomas considerados superpuestos por el DSM 5, fueron los más frecuentes, no así la euforia, la grandiosidad y la hipersexualidad, las cuales fueron menos representadas (Perugi et al., 2015).

Si bien esta exclusión aumenta la especificidad diagnóstica, lo hace a costa de la sensibilidad y posiblemente de la validez del diagnóstico, dado que la mayoría de los pacientes con EDM y rasgos mixtos suelen presentar estos "síntomas superpuestos" (Stahl et al., 2017; Solé et al., 2017).

De los seis patrones básicos descritos por Weygandt, tres son los más frecuentes y duraderos y, por lo tanto, de mayor importancia que ya habían sido descritos por Kraepelin. Estos patrones (el estupor maníaco, la depresión agitada y la manía improductiva), se describen en gran parte por los síntomas anteriormente considerados superpuestos y por tal razón son excluidos de los criterios diagnósticos.

En un estudio realizado por Benazzi et al. (2006), el objetivo fue identificar los signos y síntomas hipomaníacos más discriminantes en la depresión con síntomas mixtos, los cuales podrían ser útiles para guiar el diagnóstico en la práctica clínica. Los resultados sugirieron que la irritabilidad y la agitación psicomotriz son síntomas clave en la depresión mixta (Benazzi et al., 2006) y coinciden con la descripción de Kraepelin de la depresión leve excitada y con los patrones anteriormente nombrados de Weygandt. Por lo tanto, estos síntomas deberían ser los primeros a evaluar cuando se sospecha de una depresión unipolar mixta, ya que su presencia aumenta la probabilidad de diagnóstico.

Al excluir estos síntomas clave, se incrementa el riesgo de diagnóstico erróneo, ya que la depresión mixta podría ser confundida con una depresión unipolar pura (Stahl et al., 2017). Además, la irritabilidad y la agitación psicomotriz han sido identificadas como posibles factores de riesgo para las conductas suicidas en pacientes tratados con monoterapia antidepressiva, ya que pueden empeorar el estado clínico al generar más agitación, lo que resalta aún más la necesidad de evaluar estos síntomas durante el diagnóstico (Benazzi et al., 2006; Tondo et al., 2020).

Un gran promotor de reevaluar y cuestionar los criterios del DSM fue Athanasios Koukopoulos, quien postuló que la agitación psicomotora, la irritabilidad marcada y la labilidad del estado de ánimo son fundamentales para entender las depresiones mixtas que deben considerarse distintas de otros síndromes depresivos. De acuerdo con su propuesta, la depresión mixta con características de excitación psíquica es una entidad clínica separada, diferente a la depresión tradicional, que debería reconocerse bajo un diagnóstico propio.

Koukopoulos identificó dos formas de depresión mixta: con y sin agitación psicomotora. En la primera,

los pacientes presentan una serie de conductas motrices como caminar sin cesar o gesticular de forma excesiva. La forma sin agitación psicomotora, presenta una agitación psíquica interna reflejada en síntomas como pensamientos acelerados, insomnio precoz y una irritabilidad pronunciada. Para la depresión con agitación introdujo criterios diagnósticos que se basan en la presencia de al menos tres de los siguientes síntomas: aceleración del pensamiento, irritabilidad, labilidad del estado de ánimo, locuacidad, llanto frecuente, entre otros (Koukopoulos et al., 1992; Sani et al., 2014).

El modelo de Koukopoulos es parte de una crítica más amplia a la clasificación del DSM, que en las versiones DSM-III-R, DSM-IV no diferenciaba adecuadamente los subtipos de la depresión agitada, y que en el DSM 5 eliminó la posibilidad de diagnosticar la depresión mixta debido a su insistencia en la falta de "superposición" de síntomas maníacos y depresivos. Esta exclusión representa un error clínico, ya que los síntomas de agitación y angustia interna en la depresión mixta son suficientemente distintivos para justificar una categoría diagnóstica propia, sin necesidad de incluir elementos maníacos (Koukopoulos et al., 2013).

Según numerosos expertos, existen desacuerdos sobre si los criterios del DSM 5 capturan adecuadamente los síntomas de la depresión con características mixtas y sobre la medida en que estos síntomas pueden diferenciarse de otros trastornos comórbidos, como el trastorno límite de la personalidad, el trastorno por estrés postraumático, los trastornos por consumo de sustancias y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Stahl et al., 2017).

Debido a la confusión diagnóstica, los tratamientos actuales ofrecen un apoyo insuficiente para los profesionales que tratan a personas con EDM y rasgos mixtos. Esta falta de especificidad puede comprometer tanto el valor clínico como el de investigación de los síndromes psiquiátricos (Trede et al., 2005).

Se podría considerar la creación de una categoría diagnóstica más precisa, que aumente la sensibilidad diagnóstica, facilite la detección temprana de los síntomas y asegure un tratamiento adecuado, desempeñando también un papel en la prevención del suicidio en esta población.

El pronóstico de la locura maníaco depresiva

Weygandt plantea una serie de casos clínicos donde destaca, independientemente de las formas que describe, el hecho común del buen pronóstico, en el uni-

verso de la locura maníaca depresiva. Lo manifiesta, incluso, en pacientes que luego de haber cursado una manía improductiva, con el componente distintivo de pobreza cognitiva con el matiz de una evolución degenerativa, culminan restituyendo completamente. Es probable que entre los casos que Weygandt asistía como médico interno de la clínica de Heidelberg, aquellos internados por cuadros maníacos depresivos contrastaran en su progresión con otros que padecían demencia precoz, parálisis general progresiva, retrasos mentales o demencias. Los estados mixtos concluían, luego de períodos de hospitalización más o menos prolongados, con la posibilidad que el paciente retorne a su hogar y sus actividades, algo que no ocurría con otras patologías progresivas que se caracterizaban por extenso deterioro y requerían internaciones crónicas. Desde esa referencia, el análisis de Weygandt es acertado. No obstante, el avance del conocimiento del trastorno bipolar indica que la evolución favorable no ocurre en todos los casos (Hirshfield et al., 2005; Smith et al., 2012; Grande et al., 2016; Voelker et al., 2024). En la actualidad el trastorno bipolar se considera una patología crónica y severa (Hirshfield et al., 2005; Smith et al., 2012; Grande et al., 2016; Voelker et al., 2024), siendo una de las principales causas de discapacidad entre los jóvenes. Se vincula a deterioro cognitivo y funcional y a una elevada prevalencia de comorbilidades psiquiátricas y médicas (Grande et al., 2016; Voelker et al., 2024). Además eleva la tasa de mortalidad, principalmente por suicidio (Grande et al., 2016; Rosso et al., 2020; Voelker et al., 2024), teniendo la tasa más elevada de todas las condiciones psiquiátricas (Miller et al., 2020). Las personas que padecen esta patología tienen una disminución de la expectativa de vida de entre 12 y 14 años (Voelker et al., 2024).

Particularmente los estados mixtos parecen tener aún peores indicadores. El inicio de la patología se da de forma más prematura que las formas puras (Perugi & Akiskal, 2005; Benazzi, 2008; Azorín et al., 2012; Vieta & Valenti, 2013), los pacientes tienden a tener episodios más numerosos y prolongados (Martin-Carrasco et al., 2012; Vieta & Valenti, 2013; Vázquez et al., 2018) y presentan mayor deterioro de la funcionalidad (Vieta & Valenti, 2013; Grande et al., 2016). Además, los estados mixtos se vinculan con mayor comorbilidad, abuso de sustancias, tasas de suicidio y una peor respuesta a los tratamientos convencionales (Baldessarini et al., 2010; Gonzalez-Pinto et al., 2010; Vieta & Valenti, 2013; Vázquez et al., 2018).

Cuando Weygandt escribió su texto no se contaba con tratamientos específicos, por lo tanto, la peor

respuesta a los tratamientos (Yildiz et al., 2011) es un hecho que no podría haber constatado. Los estados mixtos de la locura maníaco depresiva, en resumen, no presentan el buen pronóstico que les asigna Weygandt y representan una forma de mayor gravedad y peor curso según los estándares psiquiátricos contemporáneos (Vieta & Valenti, 2013).

Conclusiones

El trabajo de observación y descripción que realizó Weygandt en su monografía permite varias conclusiones que confirman su teoría y muestran una sorprendente actualidad.

La trilogía afecto, psicomotricidad, pensamiento y sus expresiones, contrapuestas e irreconciliables sólo en apariencia, es fundamento para plantear la unidad de la LMD. El intercambio de polaridad, el tránsito entre un estado y otro, las innumerables combinaciones posibles, que se derivan de cambios cuantitativos y cualitativos de las áreas involucradas, generan estados mixtos que preceden, continúan o modifican episodios puros de manía o depresión, cuando no son la manifestación que predomina.

Si bien los estados mixtos se encuentran mayormente asociados a formas clásicas de manía y depresión y son de corta duración, también es posible que se observen como una manifestación en sí misma de la locura maníaco depresiva y que tengan una duración variable que puede llegar a años. El hecho de que normalmente sean estados breves y transitorios no descarta su ocurrencia como única manifestación y su curso prolongado.

En todas las formas de locura maníaco depresiva y, particularmente en los estados mixtos, más que los rasgos característicos que se describen en cada caso, la inestabilidad es la característica esencial en cada uno de ellos.

No hay jerarquía sintomática. El hecho de que el conocimiento de alguna de las áreas supere a otra, no indica niveles de importancia ni subordinación.

En tanto forman parte de la locura maníaco depresiva, los estados mixtos, aún en sus estados más severos, presentan un pronóstico favorable, así como intervalos libres de patología de duración variable. En este punto, es necesario señalar que, en el momento de su desarrollo, las conclusiones sobre su evolución surgían de la comparativa, más o menos explícita, con el curso de patologías como la demencia precoz, la parálisis general progresiva o los retrasos mentales, de indudable naturaleza deteriorante. Frente a tal contra-

posición la conclusión de Weygandt conserva su sentido, aunque el progreso del conocimiento de la patología ya no hace posible atribuir un buen pronóstico en todos los casos.

Finalmente, el curso a lo largo del tiempo es fundamental para la identificación de los estados mixtos. "Para el estado actual de nuestros conocimientos debemos limitarnos, esencialmente, a la versión clínica", decía Weygandt en 1899. Habiendo pasado más de un siglo, el avance de la ciencia en general y de los métodos de evaluación en particular no han podido aún, en el campo de los trastornos del humor, desarrollar una herramienta diagnóstica más efectiva que una atenta y paciente observación.

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

Referencias bibliográficas

- American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd Ed)*. American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. American Psychiatric Publishing.
- Angst, J., & Marneros, A. (2001). Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *Journal of affective disorders*, 67(1-3), 3–19. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(01\)00429-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00429-3)
- Azorin, J. M., Aubrun, E., Bertsch, J., Reed, C., Gerard, S., & Lukasiewicz, M. (2009). Mixed states vs. pure mania in the French sample of the EM-BLEM study: results at baseline and 24 months - European mania in bipolar longitudinal evaluation of medication. *BMC psychiatry*, 9, 33. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-33>
- Akiskal, H. S. (1994). The temperamental borders of affective disorders. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 379, 32–37. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb05815.x>
- Akiskal, H. S., Hantouche, E. G., & Allilaire, J. F. (2003). Bipolar II with and without cyclothymic temperament: "dark" and "sunny" expressions of soft bipolarity. *Journal of affective disorders*, 73(1-2), 49–57. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00320-8](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00320-8)
- Akiskal, K. K., & Akiskal, H. S. (2005). The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *Journal of affective disorders*, 85(1-2), 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.08.002>
- Akiskal, H. S. (2005). The dark side of bipolarity: detecting bipolar depression in its pleomorphic expressions. *Journal of affective disorders*, 84(2-3), 107–115. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.06.003>
- Akiskal, H. S., & Vázquez, G. H. (2006). Una expansión de las fronteras del trastorno bipolar: validación del concepto de espectro [Widening the borders of the bipolar disorder: validation of the concept of bipolar spectrum]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 17(69), 340–346.
- Baldessarini, R. J., Salvatore, P., Khalsa, H. M., & Tohen, M. (2010). Dissimilar morbidity following initial mania versus mixed-states in type-I bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 126(1-2), 299–302. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.03.014>
- Benazzi, F. (2008). Reviewing the diagnostic validity and utility of mixed depression (depressive mixed states). *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 23(1), 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.07.003>
- Benazzi, F., & Akiskal, H. S. (2006). Psychometric delineation of the most discriminant symptoms of depressive mixed states. *Psychiatry research*, 141(1), 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.07.024>
- Berrios, G. E. (1988). Melancholia and depression during the 19th century: a conceptual history. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 153, 298–304. <https://doi.org/10.1192/bjp.153.3.298>
- Berrios, G. E. (2008). Historia de los Síntomas de los Trastornos Mentales. La psicopatología descriptiva desde el siglo XIX. Fondo de Cultura Económica. p 45.
- Cermolacce, M., Belzeaux, R., Corrèard, N., Dassa, D., Dubois, M., Micolaud-Franchi, J. A., Pringuey, D., Fakra, E., Maurel, M., & Azorin, J. M. (2013). Une approche historique des états mixtes [Short history of mixed states]. *L'Encephale*, 39 Suppl 3, S129–S133.
- Cetkovich-Bakmas, M., Abadi, A., Camino, S., García Bonetto, G., Herbst, L., Marengo, E., Torrente, F., Maresca, T., Bustin, J., Morra, C., Corral, R., Sotelo, D., Strejilevich, S., Pessio, J., Vilapriño, J. J., Vilapriño, M., Vázquez, G., & Corrales, A. (2023). Tercer Consenso Argentino sobre el manejo de los Trastornos Bipolares. Segunda Parte B [Third Argentine Consensus statement on management Bipolar Disorders. Section 2 B]. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 34(160, abr.-jun.), 25–53. <https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.459>
- Dayer, A., Aubry, J. M., Roth, L., Ducrey, S., & Bertschy, G. (2000). A theoretical reappraisal of mixed states: dysphoria as a third dimension. *Bipolar disorders*, 2(4), 316–324. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2000.020404.x>
- González-Pinto, A., Alberich, S., Barbeito, S., Alonso, M., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Saenz, M., & López, P. (2010). Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: The Vitoria long-term follow-up study. *Journal of affective disorders*, 124(3), 250–255. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.11.005>
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *Lancet (London, England)*, 387(10027), 1561–1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
- Henry, C., Swendsen, J., Van den Bulke, D., Sorbara, F., Demotes-Mainard, J., & Leboyer, M. (2003). Emotional hyper-reactivity as a fundamental mood characteristic of manic and mixed states. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 18(3), 124–128. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(03\)00041-](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(03)00041-)
- Henry, C., M'Bailara, K., Mathieu, F., Poinot, R., & Falissard, B. (2008). Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders: MATHyS (Multidimensional Assessment of Thymic States). *BMC psychiatry*, 8, 82. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-82>
- Hirschfeld, R. M., & Vornik, L. A. (2005). Bipolar disorder--costs and comorbidity. *The American journal of managed care*, 11(3 Suppl), S85–S90.
- Kendler, K. S. (2020). The impact of faculty psychology and theories of psychological causation on the origins of modern psychiatric nosology. (in: Kendler, K. S., Parnas, J., & Zachar, P. (Eds.). Levels of analysis in psychopathology: cross-disciplinary perspectives. Cambridge University Press.
- Kesebir, S., Gündoğar, D., Küçüksubaşı, Y., & Tatlıdil Yayılcı, E. (2013). The relation between affective temperament and resilience in depression: a controlled study. *Journal of affective disorders*, 148(2-3), 352–356. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.12.023>
- Koukopoulos, A., Sani, G., Koukopoulos, A. E., Manfredi, G., Pacchiarotti, I., & Girardi, P. (2007). Melancholia agitata and mixed depression. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, (433), 50–57. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.00963.x>
- Koukopoulos, A., & Sani, G. (2014). DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 129(1), 4–16. <https://doi.org/10.1111/acps.12140>
- Koukopoulos, A., Sani, G., & Ghaemi, S. N. (2013). Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 203(1), 3–5. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.124404>
- Leary, D. E. (1982). Immanuel Kant and the Development of Modern Psychology. In *The Problematic Science: Psychology in Nineteenth Century*

- Thought, edited by William Ray Woodward and Mitchell G. Ash. Praeger, pp17-42.
- Leonhard, K. (1999). *Clasificación de las Psicosis Endógenas y su Etiología Diferenciada*. Polemos.
- Luque, R., & Berrios, G. E. (2011). Historia de los trastornos afectivos. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 40(5), 130S-146S.
- M'Bailara, K., Atzeni, T., Colom, F., Swendsen, J., Gard, S., Desage, A., & Henry, C. (2012). Emotional hyperreactivity as a core dimension of manic and mixed states. *Psychiatry research*, 197(3), 227–230. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.003>
- Mackinnon, D. F., & Pies, R. (2006). Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. *Bipolar disorders*, 8(1), 1–14. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00283.x>
- Marneros, A. (2001). Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *Journal of affective disorders*, 67(1-3), 229–240. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(01\)00437-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00437-2)
- Martin-Carrasco, M., Gonzalez-Pinto, A., Galan, J. L., Ballesteros, J., Maurino, J., & Vieta, E. (2012). Number of prior episodes and the presence of depressive symptoms are associated with longer length of stay for patients with acute manic episodes. *Annals of general psychiatry*, 11(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-11-7>
- Martino, D. J., Valerio, M. P., & Parker, G. (2020). The structure of mania: An overview of factorial analysis studies. *European psychiatry*, 63(1), e10. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.18>
- Miller, J. N., & Black, D. W. (2020). Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Current psychiatry reports*, 22(2), 6. <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1130-0>
- Müller, J. K., Leweke, F. M. (2016). Bipolar disorder: clinical overview. *Med Monatsschr Pharm*, 39(9), 363-9.
- Perugi, G., Akiskal, H. S. (2005). Emerging concepts of mixed states: a longitudinal perspective. In: Marneros, A., Goodwin, F.K. (Eds.), *Emerging Concepts of Mixed States: A Longitudinal Perspective*. Cambridge University Press, pp. 45–60.
- Perugi, G., Angst, J., Azorin, J. M., Bowden, C. L., Mosolov, S., Reis, J., Vieta, E., Young, A. H., & BRIDGE-II-Mix Study Group (2015). Mixed features in patients with a major depressive episode: the BRIDGE-II-MIX study. *The Journal of clinical psychiatry*, 76(3), e351–e358. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09092>
- Pichot, P.(2004). 150ème anniversaire de la Folie Circulaire [Circular insanity, 150 years on]. *Bull Acad Natl Med*. 188(2):275-84.
- Renaud, S. M., & Zacchia, C. (2012). Toward a definition of affective instability. *Harvard review of psychiatry*, 20(6), 298–308. <https://doi.org/10.3109/10673229.2012.747798>
- Rihmer, Z., Akiskal, K. K., Rihmer, A., & Akiskal, H. S. (2010). Current research on affective temperaments. *Current opinion in psychiatry*, 23(1), 12–18. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32833299d4>
- Rosso, G., Albert, U., Bramante, S., Aragno, E., Quarato, F., Di Salvo, G., & Maina, G. (2020). Correlates of violent suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, 96, 152136. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152136>
- Maggini, C., Salvatore, P., Gerhard, A., & Migone, P. (2000). Psychopathology of stable and unstable mixed states: a historical view. *Comprehensive psychiatry*, 41(2), 77–82. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(00\)90136-6](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(00)90136-6)
- Salvatore, P., Baldessarini, R. J., Centorrino, F., Egli, S., Albert, M., Gerhard, A., & Maggini, C. (2002). Weygandt's On the Mixed States of Manic-Depressive Insanity: a translation and commentary on its significance in the evolution of the concept of bipolar disorder. *Harvard review of psychiatry*, 10(5), 255–275. <https://doi.org/10.1080/10673220216283>
- Sani, G., Vöhringer, P. A., Napoletano, F., Holtzman, N. S., Dalley, S., Girardi, P., Ghaemi, S. N., & Koukopoulos, A. (2014). Koukopoulos' diagnostic criteria for mixed depression: a validation study. *Journal of affective disorders*, 164, 14–18. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.054>
- Scott, J., Murray, G., Henry, C., Morken, G., Scott, E., Angst, J., Merikangas, K. R., & Hickie, I. B. (2017). Activation in Bipolar Disorders: A Systematic Review. *JAMA psychiatry*, 74(2), 189–196. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3459>
- Smith, D. J., Whitham, E. A., & Ghaemi, S. N. (2012). Bipolar disorder. *Handbook of clinical neurology*, 106, 251–263. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52002-9.00015-2>
- Solé, E., Garriga, M., Valentí, M., & Vieta, E. (2017). Mixed features in bipolar disorder. *CNS spectrums*, 22(2), 134–140. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000869>
- Stahl, S. M., Morrisette, D. A., Faedda, G., Fava, M., Goldberg, J. F., Keck, P. E., Lee, Y., Malhi, G., Marangoni, C., McElroy, S. L., Ostacher, M., Rosenblat, J. D., Solé, E., Suppes, T., Takeshima, M., Thase, M. E., Vieta, E., Young, A., Zimmerman, M., & McIntyre, R. S. (2017). Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS spectrums*, 22(2), 203–219. <https://doi.org/10.1017/S1092852917000165>
- Taylor, M., & Abrams, R. (1973). Manic states. A genetic study of early and late onset affective disorders. *Archives of general psychiatry*, 28(5), 656–658. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1973.01750350036007>
- Trede, K., Salvatore, P., Baethge, C., Gerhard, A., Maggini, C., & Baldessarini, R. J. (2005). Manic-depressive illness: evolution in Kraepelin's Textbook, 1883-1926. *Harvard review of psychiatry*, 13(3), 155–178. <https://doi.org/10.1080/10673220500174833>
- Tondo, L., Vazquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2020). Suicidal Behavior Associated with Mixed Features in Major Mood Disorders. *The Psychiatric clinics of North America*, 43(1), 83–93. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.10.008>
- Vázquez, G. H., Gonda, X., Zaratiegui, R., Lorenzo, L. S., Akiskal, K., & Akiskal, H. S. (2010). Hyperthymic temperament may protect against suicidal ideation. *Journal of affective disorders*, 127(1-3), 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.015>
- Vázquez, G. H., Lolic, M., Cabrera, C., Jokic, R., Kolar, D., Tondo, L., & Baldessarini, R. J. (2018). Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 225, 756–760. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.006>
- Voelker, R. (2024). What Is Bipolar Disorder?. *JAMA*, 331(10), 894. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.24844>
- Vieta, E., & Valentí, M. (2013). Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research. *Journal of affective disorders*, 148(1), 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.03.007>
- Yildiz, A., Vieta, E., Tohen, M., & Baldessarini, R. J. (2011). Factors modifying drug and placebo responses in randomized trials for bipolar mania. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 14(7), 863–875. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001641>
- Young, M. A., Abrams, R., Taylor, M. A., Meltzer, H. Y. (1983). Establishing diagnostic criteria for mania. *J Nerv Ment Dis*, 171(11), 676-82.
- Weygandt, W. (1899). *Über die Mischzustände des Manisch- Depressiven Irreseins*. J.F. Lehmann.