

HIGHLIGHTS from Simposio

# **LA DEPRESSIONE UNIPOLARE E LA DEPRESSIONE BIPOLARE: CARATTERISTICHE CLINICHE, MODELLI DIAGNOSTICI E OPZIONI TERAPEUTICHE**

## INTRODUZIONE

La depressione è un disturbo mentale grave, che si associa a un elevato livello di carico personale e sociale. Circa 30 milioni di persone che vivono in Europa soffrono di depressione e almeno una persona ogni cinque può presentare sintomi depressivi nel corso della vita. Per molto tempo, la depressione maggiore è stata concettualizzata come una sindrome affettiva unitaria, caratterizzata prevalentemente dalla presenza di umore deflesso, perdita di interesse per le attività della vita quotidiana e ideazione suicidaria. Attualmente, invece, la depressione maggiore viene più correttamente considerata una sindrome clinica complessa ed eterogenea, caratterizzata dalla presenza di sintomi affettivi, cognitivi, somatici e neurovegetativi. In particolare, alcuni pazienti affetti da depressione possono presentare un quadro clinico caratterizzato da elevati livelli di tensione interiore, ansia e angoscia a differenza di altri pazienti in cui il quadro clinico è rappresentato prevalentemente da rallentamento psicomotorio, mutacismo e ipersonnia. Comprendere la complessità di tale sindrome permette un'adeguata caratterizzazione clinica del singolo caso, che rappresenta il primo step per un adeguato inquadramento clinico, diagnostico e terapeutico<sup>1</sup>.

**Il cambiamento che si è verificato negli ultimi anni nella modalità di concettualizzazione delle "depressioni" ha determinato un cambiamento anche nel target terapeutico, che si è evoluto dalla remissione sintomatologica al concetto di *full functional recovery*<sup>2</sup>.** Questo cambiamento nel paradigma della cura e degli obiettivi terapeutici ha permesso di capire come i pazienti abbiano priorità di cura differenti da quelle del clinico. Se per un clinico, infatti, è essenziale avere a disposizione un farmaco con un ottimo profilo di efficacia, per il paziente la priorità è un trattamento ben tollerato che permetta un recupero delle attività funzionali e della vita sociale. A tal proposito, abbiamo oggi a disposizione diversi farmaci antidepressivi con profili recettoriali diversi che possono consentire di coprire la vasta gamma di sintomi depressivi; inoltre, anche le vie di somministrazione e i dosaggi degli antidepressivi possono modificare in maniera sostanziale l'esito delle terapie.

**Lo stesso discorso può essere applicato ai farmaci stabilizzatori dell'umore, come il litio, sempre più spesso utilizzati nel trattamento della depressione ricorrente (per evitare la comparsa di ricadute affettive) e della depressione bipolare. Numerosi studi hanno documentato che la formulazione di litio solfato garantisce un maggiore equilibrio del farmaco a livello plasmatico, evitando i picchi nelle somministrazioni, riducendo la comparsa di effetti collaterali, mantenendo un effetto stabile della terapia nel tempo, e consentendo nella maggior parte dei casi il raggiungimento della *full functional recovery* di cui sopra.**

**Prof. Andrea Fiorillo**

*Dipartimento di Psichiatria, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli*

## DEPRESSIONE UNIPOLARE E BIPOLARE: EPIDEMIOLOGIA, CLINICA E IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

Tratto da "Caratteristiche cliniche ed epidemiologiche della depressione unipolare e bipolare" (B. Dell'Osso)

I sistemi di classificazione diagnostica di riferimento, ovvero il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM) e l'International Classification of Diseases (ICD), non sono in grado di dare informazioni sufficienti per **distinguere la depressione unipolare da quella bipolare**.

Il dato epidemiologico relativo alla depressione unipolare, emerso da uno studio americano condotto tramite interviste a un campione rappresentativo di adulti civili di 18 anni (n=36.309), indica come negli Stati Uniti il **Major Depressive Disorder (MDD) colpisca il 20,6% della popolazione generale** con caratteristica di eterogeneità<sup>3</sup>. Sono, infatti, più di 200 i modi diversi in cui la depressione si può presentare; di questi circa 70 non si presentano quasi mai, ma 8-9 da soli impattano per più del 50%<sup>4</sup>.

Parte della **eterogeneità del MDD** è da ricondursi a una **possibile bipolarità sottosoglia**, ovvero pazienti con depressione bipolare che vengono diagnosticati come unipolari<sup>5-7</sup>.

A sostegno di ciò i risultati di una survey svizzera condotta su 591 giovani adulti, di età compresa tra 19 e 20 anni, con MDD, dove **più del 40%** presenta un disturbo bipolare sottosoglia, con alcune specifiche caratteristiche come la familiarità per mania, una maggiore prevalenza di disturbo da uso di sostanze e di alcol, disturbo di panico, e in alcuni casi anche una maggiore attitudine a commettere atti delinquenti<sup>8</sup>. Non sorprende quindi il dato riportato dal gruppo spagnolo Vieta et al., che utilizzando il mood disorder questionnaire, strumento di screening molto rapido per individuare le forme di disturbo bipolare, ha evidenziato che in un **campione di quasi 1000 pazienti** con episodi di MDD, **un quarto** era costituito da pazienti con **disturbo bipolare**<sup>9</sup>. In tal senso il DSM, recentemente revisionato, vuole sottolineare la possibilità di **attribuire anche all'esordio la presenza di caratteristiche miste**, proprio per aprire una finestra successiva, ovvero un elemento di attenzione sul follow-up circa la presenza di tali caratteristiche che evidentemente **aumentano il rischio** di poter avere un disturbo bipolare.

Da un punto di vista clinico, esistono delle **differenze in termini di presentazione, severità e decorso tra depressione unipolare e bipolare** come l'età d'esordio più precoce, una maggiore familiarità e ipersonnia maggiormente associati alla depressione bipolare.

Alcuni autori sottolineano proprio la **complessità clinica** di quest'ultima, caratterizzata da un onset spesso più brusco e da episodi psicotici più frequenti rispetto al MDD, da instabilità dell'umore e attivazione psicomotoria<sup>10-12</sup>. Per quanto concerne i trattamenti, infine, i pazienti bipolari spesso sono meno aderenti alle terapie farmacologiche rispetto a quelli con MDD<sup>13</sup>.

Pertanto, **riconoscere** queste differenze e **distinguere correttamente** le due forme diventa cruciale, poiché influisce sul **decorso** e sulla **prognosi**, con implicazioni significative per il **trattamento**.

## IL LITIO NELLA TERAPIA A LUNGO TERMINE: STABILITÀ DELL'UMORE E ALTRE PROSPETTIVE

Tratto da "Il ruolo del litio nel trattamento a lungo termine dei disturbi dell'umore" (G. Sani)

Nelle forme di disturbo bipolare, sia di tipo I che di tipo II, i **sintomi depressivi rappresentano un aspetto prevalente** rispetto a sintomi come mania o ipomania<sup>14,15</sup> determinando la **predominanza di sintomi sottosoglia fino a 3 volte rispetto agli episodi evidenti**<sup>15</sup>.

Visto che questo disturbo è **parte stessa della vita delle persone**, l'approccio non può essere sicuramente limitato a contare le ore e i giorni di ipomania per porre diagnosi di bipolarità ma, come suggerisce Akiskal nel 2005, l'**approccio deve essere biografico**, ovvero non può prescindere da una conoscenza approfondita della vita della persona, della sua famiglia, dell'ambiente nel quale vive<sup>16</sup>.

In questa cornice in cui l'**approccio biografico assume un nodo centrale** per la terapia di mantenimento a lungo termine dei pazienti bipolari, il **litio svolge un ruolo importante**.

Malgrado sia estremamente **efficace per numerose attività**, il litio purtroppo è **sotto-utilizzato** oppure **mal utilizzato nella pratica clinica** e, quindi, è necessario cercare di riscoprirne i vantaggi per favorirne un maggiore utilizzo.

Recentemente, si è notato come i pazienti bipolari, per svariate ragioni non solo legate al suicidio, muoiano prima della popolazione generale<sup>17</sup>; il trattamento con litio risulta invece associato a un **più basso rischio di mortalità**<sup>18</sup>.

Esso, tuttavia, **non agisce in maniera rapida** e il paziente che lo assume potrebbe in un primo momento pensare che non faccia effetto; invece **è molto efficace**, riduce anche il rischio di morte e può essere preso virtualmente per tutta la vita.

È necessario pertanto che il paziente abbia **consapevolezza di questo effetto**, in un percorso *patient-centered*, che lo porti a non sospendere il farmaco se non vede risultati immediati, perché ne beneficerà nel lungo periodo.

Il litio viene utilizzato da molti anni e numerosi sono gli studi pubblicati che ne dimostrano l'efficacia come **stabilizzatore dell'umore**.

Già nel 1973 Prien et al., in uno dei primi studi in doppio cieco, avevano valutato l'andamento del **litio carbonato** su 205 pazienti con diagnosi di patologie maniaco-depressive per un periodo di 2 anni concludendo che **non solo era sicuro, ma anche efficace nel prevenire le ricadute della patologia maniaco-depressiva**, dimostrando che le ricadute con il placebo erano il doppio rispetto alle ricadute in pazienti in trattamento con il litio<sup>19</sup>. Decine di altri studi, successivamente, hanno confermato questo dato sia su pazienti con disturbo bipolare di tipo I che di tipo II<sup>20</sup>.

Lo studio di Kukopulos et al. mostra invece i **vari tipi di decorso del ciclo maniaco-depressivo** che comprende la mania, la depressione e l'intervallo libero. Il 28% dei pazienti bipolari analizzati (434; 256



donne e 178 uomini) aveva un decorso Mania-Depressione-Intervallo libero (MDI), il 25% aveva un decorso depressione-mania-intervallo libero (DMI); il 9% non aveva una sequenza regolare di mania-depressione-intervallo libero e la restante percentuale aveva un decorso circolare completo (CC) senza mai intervalli liberi.

I risultati di questo studio dimostrano che **il litio nei pazienti con MDI dà una risposta eccellente**, che gli autori attribuiscono al fatto che dare litio in terapia continua, significa sopprimere l'ipomania e quindi prevenire la depressione che ne sussegue<sup>21</sup>.

Decisamente più complicata è la stabilizzazione dei pazienti che hanno il ciclo DMI: questi pazienti infatti rispondono meno al litio, probabilmente a causa degli antidepressivi dati durante la fase depressiva, che spesso innescano la fase contropolare, rendendo più difficile la risposta del litio nel trattamento nel lungo termine. Anche nei pazienti a ciclo continuo la risposta è scarsa e il punto critico è rappresentato dalla fine della depressione<sup>21</sup>.

Il litio può essere utilizzato come **predittore dei cambiamenti di fase**. Uno studio del 1978, infatti, ha osservato 37 pazienti bipolari rilevando che a parità di assunzione orale di litio, quelli con depressione presentavano un livello di litiemia più alto, mentre i pazienti in fase maniacale, avevano un grado di litiemia più basso. Questo dato rappresenta sicuramente un indice indiretto dello stato del paziente, oltre che un caso unico in cui un trattamento aiuta anche la diagnosi. In aggiunta, quest'oscillazione della litiemia in 4 pazienti si era manifestata qualche giorno prima di un cambiamento clinico, risultando maggiore nei pazienti che stavano per passare dalla fase di depressione ed eutimia a quella di eccitamento. Analizzando la litiemia, quindi, anche in assenza di sintomi, il clinico potrebbe essere attenzionato nel predire l'*oscillation shift*<sup>22</sup>.

Il litio è discusso anche come **agente neuroprotettivo**. Studi preclinici sui ratti confermano il fatto che il litio previene una degenerazione cellulare, soprattutto a livello ippocampale, causata da traumi fisici o chimici<sup>23</sup>. Studi strutturali nell'uomo vedono un'**associazione positiva tra l'uso del litio e il mantenimento dell'integrità della massa cerebrale**, soprattutto grigia<sup>24</sup>. Anche i dati epidemiologici vanno nella stessa direzione: si è visto infatti che soggetti che assumono litio per un lungo periodo di tempo hanno un minore rischio, confermato appunto dai dati epidemiologici, di sviluppare una **degenerazione cognitiva in tarda età**<sup>25</sup>.

Ma il litio, per quanto sia un farmaco "storico", può ancora riservarci **nuove prospettive di utilizzo**? Sembrerebbe proprio di sì. Lo studio di Murru et al. del 2020 lo vede, infatti, come **possibile antivirale** attraverso l'utilizzo della modulazione del GSK3, enzima che ha molte implicazioni nelle infezioni virali<sup>26</sup>. Inoltre, l'uso di litio a dosi più basse sembrerebbe essere **utile anche dal punto di vista profilattico**<sup>27</sup>, come confermato anche da studi più recenti.

Negli ultimi venti anni c'è stata però una diminuzione delle prescrizioni di litio, a causa di svariati motivi, tra cui gli interessi economici, che spingono verso farmaci di semplice utilizzo e con una maggiore risposta per tutti i pazienti<sup>28</sup>. Malgrado ciò, per tutte le ragioni qui descritte, il litio rimane un farmaco importante nel **trattamento a lungo termine dei disturbi dell'umore**.

## TAKE HOME MESSAGES

- Distinguere la depressione unipolare da quella bipolare è importante perché cambia la terapia, il decorso e la prognosi della malattia.
- Il litio è un farmaco efficace sia nel disturbo bipolare di tipo I che di tipo II. Agisce come stabilizzatore dell'umore, riduce il rischio di morte, assumendo un ruolo centrale nelle terapie a lungo termine.
- Il litio non agisce in maniera rapida e ciò potrebbe portare il paziente a interrompere il trattamento. È necessario pertanto mettere il paziente al centro di un percorso terapeutico, che lo renda consapevole dei benefici nel lungo periodo.
- La formulazione a rilascio prolungato può offrire vantaggi clinici quali: concentrazioni plasmatiche più stabili, eventi avversi di minore impatto e una maggiore aderenza al trattamento.

## BIBLIOGRAFIA

- Maj M, Stein DJ, Parker G, et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry*. 2020 Oct; 19 (3): 269-93. doi: 10.1002/wps.20771
- Sampogna G, Toni C, Catapano P, et al. New trends in personalized treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2023 Oct 20. doi: 10.1097/YCO.0000000000000903
- Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018 Apr 1; 75 (4): 336-46. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4602
- Zimmerman M, Ellison W, Young D, et al. How many different ways do patients meet the diagnostic criteria for major depressive disorder? *Compr Psychiatry*. 2015 Jan; 56: 29-34. doi: 10.1016/j.comppsy.2014.09.007
- Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, et al. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Dec; 66 (12): 1341-52. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.158. PMID: 19996039
- Tafalla M, Sanchez-Moreno J, Diez T, et al. Screening for bipolar disorder in a Spanish sample of outpatients with current major depressive episode. *J Affect Disord*. 2009 Apr; 114 (1-3): 299-304. doi: 10.1016/j.jad.2008.06.025
- Smith DJ, Griffiths E, Kelly M, et al. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. *Br J Psychiatry*. 2011 Jul; 199 (1): 49-56. doi: 10.1192/bjp.bp.110.083840
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Diagnostic issues in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003 Aug; 13 Suppl 2: S43-50. doi: 10.1016/s0924-977x(03)00077-4
- Vieta E, Salagre E, Grande I, et al. Early Intervention in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2018 May 1; 175 (5): 411-26. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17090972
- Hantouche EG, Akiskal HS. Bipolar II vs. unipolar depression: psychopathologic differentiation by dimensional measures. *J Affect Disord*. 2005 Feb; 84 (2-3): 127-32. doi: 10.1016/j.jad.2004.01.017
- Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord*. 2005 Feb; 84 (2-3): 117-25. doi: 10.1016/S0165-0327(03)00194-0
- Forty L, Smith D, Jones L, et al. Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *Br J Psychiatry*. 2008 May; 192 (5): 388-9. doi: 10.1192/bjp.bp.107.045294
- Benatti B, Girone N, Conti D, et al. The Role of Lifestyle on Adherence to Treatment in a Sample of Patients with Unipolar and Bipolar Depression. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 21; 20 (3): 1994. doi: 10.3390/ijerph20031994
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jun; 59 (6): 530-7. doi: 10.1001/archpsyc.59.6.530
- Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord*. 2003 Jan; 73 (1-2): 123-31. doi: 10.1016/s0165-0327(02)00332-4
- Akiskal HS. Searching for behavioral indicators of bipolar II in patients presenting with major depressive episodes: the "red sign," the "rule of three" and other biographic signs of temperamental extravagance, activation and hypomania. *J Affect Disord*. 2005 Feb; 84 (2-3): 279-90. doi: 10.1016/j.jad.2004.06.002
- Chen PH, Tsai SY, Chen PY, et al. Mood stabilizers and risk of all-cause, natural, and suicide mortality in bipolar disorder: A nationwide cohort study. *Acta Psychiatr Scand*. 2023 Mar; 147 (3): 234-47. doi: 10.1111/acps.13519
- Manchia M. Extending the specificity of mood stabilizers from clinical response to mortality reduction. *Acta Psychiatr Scand*. 2023 Mar; 147 (3): 231-3. doi: 10.1111/acps.13533
- Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry*. 1973 Mar; 28 (3): 337-41. doi: 10.1001/archpsyc.1973.01750330035006
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, et al. Is lithium still worth using? An update of selected recent research. *Harv Rev Psychiatry*. 2002 Mar-Apr; 10 (2): 59-75.
- Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, et al. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmacol*. 1980 Jul; 13 (4): 156-67. doi: 10.1055/s-2007-1019628.
- Kukopulos A, Reginaldi D. Variations of serum lithium concentrations correlated with the phases of manic-depressive psychosis. *Agressologie*. 1978; 19 (D): 219-22. PMID: 751512
- Cadotte DW, Xu B, Racine RJ, et al. Chronic lithium treatment inhibits pilocarpine-induced mossy fiber sprouting in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Aug; 28 (8): 1448-53. doi: 10.1038/sj.npp.1300189
- Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, et al. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet*. 2000 Oct 7; 356 (9237): 1241-2. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02793-8.
- Gerhard T, Devanand DP, Huang C, et al. Lithium treatment and risk for dementia in adults with bipolar disorder: population-based cohort study. *Br J Psychiatry*. 2015 Jul; 207 (1): 46-51. doi: 10.1192/bjp.bp.114.154047
- Murru A, Manchia M, Hajek T, et al; International Group for The Study of Lithium Treated Patients (IGSLI). Lithium's antiviral effects: a potential drug for CoViD-19 disease? *Int J Bipolar Disord*. 2020 May 20; 8 (1): 21. doi: 10.1186/s40345-020-00191-4
- Maj M, Starace F, Nolfi G, et al. Minimum plasma lithium levels required for effective prophylaxis in DSM III bipolar disorder: a prospective study. *Pharmacopsychiatry*. 1986 Nov; 19 (6): 420-3. doi: 10.1055/s-2007-1017280
- Maj M. Lithium, the forgotten drug. *From Bipolar Disorder 2005 C 1st Edition*. RC Press eBook ISBN 9780429169113.

