

# Fattori predittivi di mania in un campione di pazienti trattati con farmaci antidepressivi (risultati preliminari)

## *Predictors of mania in a sample of patients treated with antidepressants (preliminary results)*

S. GORINI AMEDEI  
L. LAMPRONTI  
M. LAI  
R. BITORZOLI  
S. ROSI  
E. BANDINI  
M.A. SCARPATO  
C. FARAVELLI

Dipartimento di Scienze  
Neurologiche e Psichiatriche  
Ospedale Careggi,  
Università di Firenze

### Key words

*Bipolar disorder • Antidepressant drugs  
• Predictors*

Correspondence: Prof. Carlo Faravelli, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, viale Morgagni 85, 50134 Firenze, Italy  
Tel. + 39 055 4298447, Fax + 39 055 4298424  
E-mail: carlo.faravelli@unifi.it

### Summary

#### Objective

*From 35% to 60% of cases the initial presentation of illness in bipolar disorder is different from mania or hypomania. So far the studies that have investigated predictors of (hypo)mania have been concentrated on samples suffering from depression. On one hand it is well known that antidepressant drugs are commonly prescribed in a broad spectrum of disorders other than depression. On the other hand there are strong connections within bipolar disorder and anxiety disorders that have been reported to be a possible clinical onset of a subsequent bipolar disorder.*

*In all these cases patients are likely to be treated with antidepressant drugs, the effects of which have been associated with a worsened course of bipolar illness, from switching to mania to a rapid cycling course. This is the reason that led to perform a research on predictors of bipolar evolution on an antidepressant treated sample of outpatients irrespective of the diagnosis.*

*This study examines clinical features at the first presentation of the illness that can be considered predictive of the subsequent bipolar course of illness.*

#### Method

*A sample of outpatients treated for the first time in their life with antidepressant drugs has been prospectively evaluated in order to assess the clinical features associated with the later onset of bipolar disorder. The instrument used is the Florence Psychiatric Interview (FPI). Of a sample of 2000 people exposed to antidepressants (in monotherapy at recommended doses respective of the diagnosis) and followed up for a minimum of three years, the 50 cases who presented a (hypo)manic episode were matched with a sample of 83 subjects who did not have any sign of elation during the follow-up.*

#### Results

*A family history of bipolar disorder and an earlier onset of illness as far as melancholic depressive symptoms (depressed mood, anhedonia, pathological guilt, psychomotor disturbance, suicidal ideation) were significantly associated with later bipolar onset. Logistic analyses confirmed these results (Table I).*

#### Conclusions

*First of all this study confirms that a certain proportion of patients treated for the first time in their life with antidepressant drugs may become later bipolar, even when their first episode is not a depressive episode. Actually we have found cases whose first appearance of disorder needing for antidepressant treatment was panic disorder, general anxiety disorder, obsessive compulsive disorder. Whether such anxiety disorders may be considered a different presentation of an already existing bipolar disorder or they are totally independent disorders cannot be answered by the present study. In any case we need to underline that the evolution into a subsequent bipolar disorder may be considerably at risk even in a presence of apparently unsuspected clinical features. In particular the prescription of an antidepressant treatment should be made with exceeding caution in all those patients with a family member who is or has been affected by bipolar disorder. These findings are in line with a vast bulk of literature and put an emphasis on the need of a careful examination of patients treated with antidepressant drugs.*

## Introduzione

Il disturbo bipolare è caratterizzato da un'alternanza di fasi depressive e maniacali: le fasi depressive precedono quelle maniacali o ipomaniacali in circa la metà dei casi, quindi il primo episodio di mania può verificarsi anche dopo molto tempo<sup>1</sup>.

Uno studio del NIMH negli USA del 1985 ha messo in luce che il 10-15% delle depressioni considerate unipolari può evolvere successivamente in disturbo bipolare conclamato. In seguito si è calcolato che fino al 30% degli unipolari divengono bipolari ad una successiva classificazione durante *follow up*<sup>2,3</sup>. È divenuta sempre più attuale la necessità di individuare il prima possibile quei casi che rischiano di sviluppare un episodio maniacale. Il trattamento antidepressivo infatti appare in letteratura responsabile di un aumento della ciclicità della malattia<sup>4,5</sup>; vanno inoltre considerate le implicazioni legali in caso di scompenso maniacale iatrogeno.

Molti studi sono stati condotti con il fine di identificare il rischio di sviluppare un disturbo di tipo bipolare. Una revisione sistematica della letteratura (Tsuchiya et al., 2003) rivela tuttavia la necessità di ricerche più mirate in tal senso.

L'originalità del presente studio consiste nella valutazione di pazienti trattati per la prima volta con farmaci antidepressivi e nel fatto di essere transnosografico. Difatti oltre ai soggetti trattati per depressione, visto che le indicazioni agli antidepressivi di ultime generazioni comprendono anche disturbi della sfera ansiosa, sono stati inclusi in questo studio anche pazienti con diagnosi di disturbi d'ansia.

## Metodologia

Di un campione di circa 2000 soggetti trattati per la prima volta nella vita con antidepressivi a dosaggi entro

i limiti raccomandati, in monoterapia, seguiti per non meno di 3 anni, 50 hanno presentato successivamente episodi di mania e ipomania. I casi in cui la mania o ipomania siano comparse immediatamente dopo la risoluzione dell'episodio, non sono stati presi in considerazione. Questi casi sono stati confrontati con un gruppo formato da 83 soggetti ugualmente sottoposti a trattamento con farmaci antidepressivi e appaiati con una metodica caso-controllo. Sono stati valutati sesso, età, tipo di trattamento e tipo di diagnosi. Dal momento che non è stato possibile *matching* di 1:1, si è dovuto ampliare la popolazione di controllo fino a stabilire un rapporto di circa 3:2.

Sono state utilizzate varie scale di valutazione di comune utilizzo poi compendiate in un unico strumento rappresentato dalla sezione della valutazione dei sintomi della *Florence Psychiatric Interview* (FPI) una intervista clinica semistrutturata validata<sup>6</sup>.

È utile sottolineare per inciso, come l'utilizzazione di questo tipo di raccolta permetta di valutare i dati ottenuti inquadrandoli attraverso categorie discrete nosografiche, cui si giunge però, per mezzo di un approccio di tipo transnosografico, con criteri di tipo dimensionali. Allo scopo di evidenziare differenze e analogie tra i due sottogruppi di pazienti sono state valutate per variabili descrittive continue (età di esordio, età dell'episodio indice) la media e la deviazione standard. Per quanto riguarda le variabili discontinue, alle quali è stato dato il valore di dati nominali, si è calcolata la frequenza. Le variabili sono state trattate tramite due metodi di elaborazione dei dati:

- metodo di confronto delle proporzioni attraverso la cross-tabulazione ( $\chi^2$  Pearson);
- metodo di calcolo degli intervalli di confidenza basato sulla distribuzione (t di student).

Successivamente sono state elaborate attraverso analisi multivariate tra cui la regressione logistica. Il programma statistico utilizzato per elaborare i dati è SPSSwin.

## Risultati

Tab. I. I risultati dello studio. The results of the study.

	NO (N = 83)	Mania SI (N = 50)	P ( $\chi^2$ )
Familiarità	43 (51,8%)	29 (58,0%)	0,488
Familiarità affettiva	28 (33,7%)	23 (46%)	0,159
Familiarità unipolare	26 (31,3%)	15 (30,0%)	0,873
Familiarità bipolare	2 (2,4%)	8 (16%)	0,04
Familiarità ansia	16 (19,3%)	7 (14,0%)	0,436
	NO (N = 83)	Mania SI (N = 50)	P ( $\chi^2$ )
Temperamento	39 (47,0%)	22 (44,0%)	0,738
Temperamento affettivo	13 (15,7%)	7 (14,0%)	0,745

(continua)

(segue)

Temperamento ansioso	27 (32,5%)	20 (40,0%)	0,383			
Stagionalità	4 (4,8%)	1 (2%)	0,408			
Sostanze	5 (6%)	5 (10%)	0,400			
Eventi precoci	10 (12%)	4 (8%)	0,461			
Comorbilità psichiatrica	2 (2,5%)	1 (2,2%)	0,915			
Comorbilità medica	16 (20,3%)	5 (11,1%)	0,192			
	<b>NO (N = 83)</b>	<b>Mania SI (N = 50)</b>	<b>P (t-test)</b>			
	<b>Media (DS)</b>	<b>Media (DS)</b>				
Età esordio	40,3 (15,8)	33,6 (13,6)	0,014			
	<b>NO (N = 83)</b>	<b>Mania SI (N = 50)</b>	<b>P (χ²)</b>			
<b>Sintomatologia</b>						
Ansia generalizzata	48 (57,8%)	19 (38,0%)	0,027			
Ansia anticipatoria	16 (19,3%)	3 (6,0%)	0,034			
Fobia sociale	6 (7,2%)	1 (2,0%)	0,191			
Panico	30 (36,1%)	6 (12,0%)	0,002			
Agorafobia	12 (14,5%)	5 (10,0%)	0,456			
Ossessioni	13 (15,7%)	12 (24,0%)	0,233			
Compulsioni	3 (3,6%)	2 (4,0%)	0,910			
Derealizzazione	1 (1,2%)	0 (0%)	0,436			
Depersonalizzazione	3 (3,6%)	0 (0%)	0,174			
Ipocondria	15 (18,1%)	4 (8,0%)	0,108			
Fobia semplice	5 (6,0%)	2 (4,0%)	0,613			
Umore deflesso	57 (68,7%)	44 (88,0%)	0,012			
Anedonia	29 (34,9%)	29 (58,0%)	0,009			
Appetito diminuito	34 (41,0%)	18 (36,0%)	0,570			
Iperfagia	4 (4,8%)	4 (8,0%)	0,455			
<i>Binge eating</i>	5 (6,0%)	5 (10,0%)	0,400			
Restrizione	1 (1,2%)	0,436				
Disturbo dell'immagine corporea	2 (2,4%)	0,269				
Indecisione	27 (32,5%)	17 (34,0%)	0,861			
<b>Regressione logistica</b>						
<b>Caratteristiche cliniche</b>	<b>B</b>	<b>S.E.</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>Sign.</b>	<b>Odds ratio</b>
Familiarità bipolare	4,246	1,537	7,626	1	0,006	69,809
Agitazione	1,708	0,647	6,968	1	0,008	5,517
Umore depresso	1,901	0,837	5,162	1	0,023	6,694
Reattività dell'umore	2,273	1,095	4,306	1	0,038	9,708
Insonnia terminale	-1,337	0,652	4,204	1	0,04	0,263
Età esordio	-0,046	0,024	3,817	1	0,051	0,955
Anedonia	1,444	0,772	3,501	1	0,061	4,238
Sentimenti di colpa	1,343	0,735	3,341	1	0,068	3,832
Eventi	0,994	0,607	2,679	1	0,102	2,701
Fobia sociale	-1,905	1,475	1,667	1	0,197	0,149
Eventi precoci	-1,253	0,972	1,661	1	0,198	0,286
Diminuzione dell'appetito	-0,653	0,57	1,311	1	0,252	0,52
Comorbilità medica	-0,812	0,824	0,971	1	0,324	0,444
Familiarità affettiva	-0,559	0,626	0,798	1	0,372	0,571
Esordio brusco	-0,535	0,651	0,674	1	0,412	0,586
Iperfagia	-1,022	1,363	0,562	1	0,453	0,36
Temperamento ansioso	0,389	0,641	0,368	1	0,544	1,475
Remissione completa	-0,34	0,619	0,302	1	0,583	0,712
Ansia anticipatoria	-0,721	1,38	0,273	1	0,601	0,486
Irritabilità	-0,537	1,097	0,24	1	0,624	0,584
Esordio precoce	0,353	0,938	0,142	1	0,707	1,423
Agorafobia	0,308	0,931	0,109	1	0,741	1,36
Aggressività	0,318	1,063	0,089	1	0,765	1,374
Rallentamento psichico	-0,307	1,106	0,077	1	0,782	0,736
Rallentamento motorio	-0,077	1,131	0,005	1	0,946	0,926
Ideazione suicidiaria	0,017	0,746	0,001	1	0,981	1,017
Panico	-20,003	18879,47	0	1	0,999	0

## Discussione

Dall'analisi del nostro campione si può desumere l'esistenza di alcuni fattori predittivi di bipolarità, questi sono:

1. familiarità per disturbo bipolare;
2. età più precoce di esordio del disturbo;
3. agitazione psicomotoria;
4. umore depresso;
5. anedonia;
6. sentimenti di colpa e di inadeguatezza;
7. ideazione suicidiaria.

Per quanto riguarda familiarità per disturbo bipolare ed età più precoce di esordio del disturbo, i nostri dati riflettono senza ombra di dubbio non solo il risultato di studi clinici controllati tra i più recenti, sia clinici<sup>7</sup>, sia quelli improntati alla dimostrazione della forte componente genetica<sup>8</sup>, ma riportano senza niente di nuovo aggiungere ciò che i clinici del passato per primi avevano osservato e trasmesso (Kraepelin) gettando le fondamenta delle impostazioni tutt'oggi utilizzate.

L'associazione con la storia familiare può essere verosimilmente attribuita ad un'eredità genetica<sup>9</sup>. È stato suggerito che la frazione di rischio attribuibile alla genetica sia certamente alto ma approssimabile intorno al 50% o meno e che la cosiddetta "influenza ambientale" possa essere indipendentemente associata con un aumentato rischio di sviluppare un disturbo bipolare<sup>10</sup>.

Per quanto riguarda l'agitazione psicomotoria, essa è l'unico sintomo presente nella depressione atipica che dai nostri dati risulta predittore di bipolarità. In letteratura<sup>11</sup> i sintomi della depressione atipica (agitazione psicomotoria, iperfagia, ipersonnia) sono riportati essere molto presenti, se non addirittura caratteristici della depressione bipolare. In realtà i nostri

dati non possono assolutamente disconfermare quanto riportato da altri Autori in quanto gli altri due sintomi rappresentativi della depressione atipica sono così scarsamente presenti nei pazienti inclusi nello studio, da non poterci dare alcuna indicazione sulla loro eventuale predittività.

Per quanto concerne gli altri quattro fattori evidenziati nel nostro studio come predittori di bipolarità – rispettivamente l'umore depresso, l'anedonia, i sentimenti di colpa e di inadeguatezza, l'ideazione suicidiaria – essi sono alcuni fra i sintomi più importanti che vanno a configurare la "depressione endogena", che nell'attuale sistemazione nosografica<sup>12</sup> viene mantenuta con un valore clinico descrittivo e designata come Episodio Depressivo Maggiore con Melanconia. Possiamo dunque affermare che la ricerca di elementi clinici della depressione bipolare, in grado di distinguere sin dal suo esordio questo disturbo rispetto a tutti gli altri, ha dato come risultato una *subset* di sintomi che richiamano questa varietà clinica di depressione.

Il dato è, come abbiamo visto, in accordo con la letteratura<sup>13</sup>.

In ultima considerazione, per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci antidepressivi, se l'induzione avviene solamente su individui con una preesistente suscettibilità individuale al disturbo bipolare<sup>14</sup>, la terapia viene a rappresentare un vero e proprio fattore di rischio ambientale iatrogeno. Dunque dovranno sempre essere valutati attentamente rischi e benefici insiti nella scelta della somministrazione di una terapia antidepressiva. Sicuramente ulteriori studi saranno necessari per confermare o meno le nostre ipotesi e approfondire alcuni aspetti che ci sono parsi rilevanti e di possibile futuro sviluppo, per un più completo inquadramento diagnostico e prognostico di un paziente affetto da patologia psichiatrica.

## Bibliografia

- 1 Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, et al. *Polarity of the first episode, Clinical characteristics, and course of Manic Depressive Illness: A Systematic Retrospective Investigation of 320 Bipolar I Patients*. Compr Psychiatry 2000;1:13-8.
- 2 Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, et al. *Switching from "unipolar" to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients*. Arch Gen Psychiatry 1995;52:114-23.
- 3 Angst J. *Switch from depression to mania. A record study over decades between 1920 and 1982*. Psychopathology 1985;18:140-54.
- 4 Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin FK. *Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized?* J Affect Disord 1999;52:135-44.
- 5 Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. *Antidepressant in bipolar disorder: the case for caution*. Bipolar Disorder 2003;5:421-33.
- 6 Faravelli C, Bartolozzi D, Cimminiello L, Cecchi C, Cosci F, D'Adamo D, et al. *The Florence Psychiatric Interview*. Int J Methods Psychiatr Res 2001;10:157-71.
- 7 Tohen M, Hennen J, Zarate CA Jr, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, et al. *The Mclean First Episode Project: two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of major affective disorders with psychotic features*. Am J Psychiatry 2000;157:220-8.
- 8 Nemeroff CB. *Mood Disorder. Part IV*. In: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, eds. *Neurobiology of Mental Illness*. New York: Oxford University Press 1999, pp. 291-435.
- 9 Bertels A. *Controversies and consistencies in psychiatric genetics*. Acta Psychiatr Scand 1985;319(Suppl):61-75.

- <sup>10</sup> Berrettini WH. *Genetics of psychiatric disease*. Annu Rev Med 2000;51:465-79.
- <sup>11</sup> Benazzi F. *Bipolar II depression with melancholic features*. Ann Clin Psychiatry 2000;12:29-33.
- <sup>12</sup> American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision (DSM-IV)*. Washington DC: American Psychiatric Press 1994.
- <sup>13</sup> Parker G, Roy K, Wilhelm K, Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D. *The nature of bipolar depression: implication for the definition of melancholia*. J Affect Disord 2000;59:217-24.
- <sup>14</sup> Goldberg JF, Truman CJ. *Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies*. Bipolar Disord 2003;5:407-20.