

Mania mista e antidepressivi: uno studio clinico su un campione di pazienti ricoverati per disturbo bipolare

N. BERTETTO, G. ROSSO, G. BLENGINO, F. BOGETTO, G. MAINA

MIXED MANIA AND ANTIDEPRESSANTS: A CLINICAL STUDY ON A SAMPLE OF BIPOLAR INPATIENTS

*Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia,
Dipartimento di Neuroscienze
Università di Torino, Torino, Italia*

Aim. The aim of this study was to elucidate the relationship between mixed manic or hypomanic episodes and the use of antidepressants before their onset.

Methods. We enrolled a sample of 117 bipolar inpatients with a DSM-IV manic or hypomanic episode. Patients have been grouped according to the presence or absence of mixed features: mixed (hypo)mania was defined as a (hypo)manic episode with evidence of at least three depressive symptoms, according to criteria proposed by Elroy *et al.* A comparison between the two subgroups has been performed on socio-demographic and clinical characteristics and on psychopharmacologic treatments during the month before the onset of the symptomatology.

Results. Fifty-three percent of patients with mixed (hypo)mania and 25.5% patients with "pure" (hypo)mania assumed at least one antidepressant before the onset of the symptomatology ($P=0.003$). No statistically significant differences were found concerning mood stabilizers, antipsychotics and benzodiazepine. Further, patients with mixed (hypo)mania differ from patients with "pure" (hypo)manic episodes concerning the following domains: higher number of previous mixed episodes (1.15 *vs.* 0.33: $P<0.001$), higher rate of suicide attempt in current episode (6% *vs.* 0%: $P=0.013$) and of psychiatric lifetime comorbidity (66.7% *vs.* 29.4%: $P<0.001$), higher mean score at the CGI-BP (4.76 *vs.* 4.27,

$P=0.003$) and lower mean score at the GAF (41.61 *vs.* 48.78, $P=0.003$).

Conclusion. Our data support the hypothesis that the use of antidepressants is related to the onset of mixed (hypo)manic episodes more than pure (hypo)manic episodes. This is a further evidence that the use of antidepressants should be limited as much as possible in bipolar disorder, especially in euthymic patient with previous mixed episodes or suicide attempts.

KEY WORDS: Bipolar disorder - Antidepressive agents - Mental Disorders.

Per stato misto si intende un episodio di alterazione patologica del tono dell'umore in cui siano simultaneamente presenti sintomi di entrambe le polarità affettive, maniacale e depressiva. Gli stati misti nel contesto dei disturbi bipolari, date le criticità che riguardano la varietà sintomatologica, le difficoltà diagnostiche ad essi legate e la complessità del trattamento, rappresentano attualmente una delle maggiori sfide in campo psichiatrico¹⁻⁵. Il dibattito è particolarmente aperto per quanto riguarda la diagnosi, dal momento che numerosi studi hanno evidenziato che i criteri del DSM-IV-TR⁶ per la diagnosi di episodio misto

Autore di contatto: G. Maina, via Cherasco 11, 10126 Torino, Italy. E-mail: giuseppe.maina@unito.it

sono eccessivamente restrittivi e perciò inadeguati⁷⁻¹¹. Inoltre, secondo la nosografia attuale, gli episodi misti sono diagnosticabili solo nel contesto del disturbo bipolare di tipo I, nonostante numerose evidenze abbiano dimostrato che gli stati misti si possano manifestare anche in pazienti con disturbo bipolare di tipo II⁷. La tendenza degli studi degli ultimi 20 anni è stata quella di abbassare la soglia per la diagnosi degli stati misti, mettendo a punto dei criteri che non richiedano più la compresenza di una piena sintomatologia maniacale e depressiva, bensì la presenza solo di alcuni sintomi di opposta polarità nell'ambito di un episodio (ipo)maniacale o depressivo maggiore. In luogo della diagnosi unitaria di episodio misto, si vengono così a creare almeno due differenti tipi di stato misto, la "mania mista" e la "depressione mista".

Per quanto riguarda la mania mista, definita in inglese con diversi termini tra cui "*Dysphoric Mania*" e "*Mixed Mania*", sono stati pubblicati negli ultimi 20 anni numerosi studi in cui vengono proposti dei criteri diagnostici per la sua individuazione nosografica e in cui vengono valutate le eventuali differenze cliniche e prognostiche di tale variante della mania rispetto alla mania "pura" (mania euforica). Uno dei primi e più rilevanti studi in questione risale al 1992, in cui gli autori (McElroy *et al.*)¹ hanno proposto dei criteri operativi per l'identificazione della mania mista, validi anche per l'ipomania, conosciuti come "Cincinnati Criteria". Tali criteri prevedono la presenza simultanea o la rapida alternanza (nell'arco di alcuni minuti) per almeno 24 ore di un numero variabile di sintomi depressivi nel contesto di un episodio (ipo)maniacale diagnosticato secondo i criteri del DSM-III-R¹². I criteri prevedevano, a seconda del numero di sintomi depressivi presenti, diverse soglie diagnostiche: diagnosi certa di Dysphoric Mania o Hypomania (tre o più sintomi), diagnosi probabile (due sintomi) e diagnosi possibile (solo un sintomo presente). La lista dei possibili sintomi depressivi includeva quelli previsti per la diagnosi di episodio depressivo maggiore secondo il DSM-III-R fatta eccezione per agitazione

psicomotoria, insonnia e riduzione dell'appetito/perdita di peso.

Negli anni successivi, sono stati effettuati diversi altri studi^{11, 13-17} in cui sono stati utilizzati criteri per l'identificazione della mania mista analoghi o molto simili a quelli proposti da McElroy, che hanno contribuito a conferire autonomia a tale quadro clinico: rispetto alla mania pura, infatti, la mania mista è presente con maggiore frequenza nel sesso femminile e si associa in maniera significativamente maggiore con comorbidità con altri disturbi psichiatrici e disturbo da abuso di sostanze; inoltre, la mania mista presenta peggiori caratteristiche prognostiche (elevato rischio suicidiario, peggior risposta ai trattamenti). Tali criteri si sono dimostrati più adeguati rispetto a quelli del DSM-IV-TR, permettendo di riconoscere una percentuale maggiore di stati misti. Per tali motivi, i criteri proposti per il DSM-V, hanno eliminato la categoria diagnostica "episodio misto", introducendo la specificazione "with mixed features", applicabile sia agli episodi (ipo)maniacali che depressivi maggiori, ove siano presenti almeno tre sintomi di opposta polarità¹⁸.

Ad oggi esistono pochi dati sulle possibili differenze eziopatogenetiche della mania mista rispetto alle forme pure. A questo proposito, già a partire dai primi studi sull'argomento¹ è stato ipotizzato un possibile ruolo degli antidepressivi nell'indurre stati misti maniacali e/o esacerbarne i sintomi. Nella pratica clinica è ormai consolidato il fatto che sia sconsigliabile trattare i sintomi depressivi presenti nel corso di episodi misti con farmaci antidepressivi, in quanto essi potrebbero peggiorare i sintomi ed aumentare il rischio di suicidio¹⁹⁻²⁵. Non è però ancora del tutto chiaro il rapporto rischio/beneficio relativo all'utilizzo dei farmaci antidepressivi in associazione a stabilizzatori dell'umore nelle fasi depressive del disturbo bipolare e nelle fasi di eutimia. Infatti, non c'è accordo in letteratura sul fatto che l'impiego di farmaci antidepressivi nel disturbo bipolare aumenti significativamente il rischio di *switch* maniacale, almeno per quanto concerne gli SSRI²⁶⁻²⁸; esiste maggiore accordo, invece, per quanto riguarda il rischio di "switch" associato all'impiego di antidepressivi trici-

clici e venlafaxina²⁹⁻³¹. Inoltre, il rischio di switch sembra essere maggiore per quanto riguarda i pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I rispetto ai pazienti affetti da disturbo bipolare II³¹⁻³³, ma non esistono ad oggi predittori certi che possano indirizzare il clinico a identificare i pazienti a maggiore rischio. Questo scenario di relativa sicurezza di utilizzo degli antidepressivi nel contesto del disturbo bipolare cambia se si considerano gli stati misti; infatti, alcune evidenze suggeriscono che gli antidepressivi potrebbero indurre con frequenza significativamente maggiore stati misti rispetto a episodi di ipomania o mania "puri". Da un recente studio prospettico²⁵ svolto su un campione di 144 pazienti affetti da disturbo bipolare I, è emerso che i pazienti che durante la loro storia di malattia avevano presentato almeno un episodio misto erano stati trattati con un numero maggiore di farmaci antidepressivi nel corso della loro vita rispetto a coloro che non avevano mai manifestato episodi misti. Inoltre, essi avevano presentato in misura significativamente maggiore switch maniacale in corso di terapia antidepressiva. Ciò suggerisce che un'anamnesi positiva per stati misti possa mettere in guardia il clinico dall'utilizzo di farmaci antidepressivi in questi pazienti.

L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di valutare la correlazione tra l'esordio di sintomi maniacali, in pazienti bipolari precedentemente eutimici, e il tipo di terapie farmacologiche assunte nel mese precedente.

I pazienti sono stati suddivisi in due sottogruppi a seconda che presentassero una mania "pura" o "mista", nell'ipotesi che tali categorie si differenzino, oltre che per caratteristiche cliniche e prognostiche, anche per i possibili fattori che concorrono alla loro eziopatogenesi, nella fattispecie i trattamenti farmacologici.

Materiali e metodi

Caratteristiche dello studio

È stato effettuato uno studio osservazionale su un campione di 117 pazienti con

disturbo bipolare I e II ospedalizzati per episodio ipomaniacale o maniacale (secondo i criteri del DSM-IV-TR) esordito dopo almeno un mese di intervallo libero di malattia. Tutti i pazienti hanno dovuto firmare un consenso informato per l'inclusione nello studio.

Sono stati utilizzati i seguenti criteri di esclusione: 1) diagnosi di schizofrenia, disturbo schizoaffettivo o altri disturbi psicotici; 2) condizioni mediche generali e/o neurologiche acute o instabili.

I pazienti inclusi sono stati ricoverati presso la "Struttura Complessa Psichiatria 1, Divisione Universitaria" dell'ospedale San Giovanni Battista di Torino, nel periodo intercorso tra il marzo 2010 e il settembre 2012. Si tratta di una struttura in cui vengono effettuati unicamente ricoveri di tipo volontario, sia tramite lista d'attesa informatizzata che attraverso accesso diretto dal pronto soccorso dell'ospedale.

Per ciascun paziente è stata effettuata una prima valutazione psichiatrica da parte di un dirigente medico psichiatra con almeno cinque anni di esperienza.

Procedure e strumenti diagnostici

La diagnosi psichiatrica formulata attraverso i colloqui clinici è stata confermata attraverso la somministrazione della Structured Clinical Interview Axis I (SCID-I). Attraverso un'intervista strutturata sono state raccolte le variabili relative alle caratteristiche socio-demografiche e cliniche del campione: età, sesso, scolarità, stato civile, età d'esordio del disturbo, polarità dell'episodio d'esordio, tipo di ciclo, numero e polarità degli episodi lifetime, disturbi psichiatrici in comorbidità, tentativi di suicidio lifetime e nel corso dell'episodio attuale, presenza di familiarità psichiatrica in parenti di I grado. Sono inoltre state ricostruite retrospettivamente in modo dettagliato le terapie psicofarmacologiche assunte nel mese precedente l'esordio dell'episodio in corso.

I dati sono stati raccolti tramite colloquio con i pazienti, i parenti ed attraverso consultazione di documentazione medica, laddove disponibile.

La gravità sintomatologica dell'episodio in corso è stata definita attraverso somministrazione delle seguenti scale psicometriche: Young Mania Rating Scale (YMRS)³⁴ per la gravità dei sintomi maniacali, Hamilton Depression Rating Scale-17 (HDRS)³⁵ per la gravità dei sintomi depressivi; sono state inoltre somministrate la Clinical Global Impression, Bipolar Disorder (CGI-BP)³⁶ e la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)³⁷. Il funzionamento globale è stato valutato attraverso la scala Global Assessment of Functioning (GAF) del DSM-IV³⁸.

I pazienti inclusi sono stati divisi in due sottogruppi a seconda della tipologia degli episodi maniacali presentati:

— episodi ipomaniacali o maniacali “puri”, ovvero episodi in cui fossero presenti, in associazione al quadro maniacale, un massimo di due sintomi depressivi;

— episodi di “ipomania o mania mista”, ove fossero presenti tre o più sintomi depressivi (secondo la definizione di “definite dysphoric mania” di McElroy *et al.*¹).

La presenza di sintomi depressivi è stata indagata facendo riferimento alla lista proposta da McElroy e collaboratori, che include tutti quelli presenti nei criteri del DSM-IV-TR per “episodio depressivo maggiore” eccetto “agitazione” e “insonnia” e incremento dell'appetito/perdita di peso.

I due sottogruppi sono stati confrontati, oltre che per le variabili socio-demografiche e cliniche, rispetto alla terapia psicofarmacologica assunta nell'arco del mese precedente l'esordio dei sintomi.

I trattamenti psicofarmacologici assunti sono stati raggruppati nelle seguenti categorie:

— antidepressivi, a loro volta suddivisi nelle seguenti classi:

- SSRI (inibitori selettivi del reuptake della serotonina);
- SNRI (inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina);
- TCA (antidepressivi triciclici);
- altre classi (SARI, NASSA, NDRI);

— stabilizzatori dell'umore; in tale categoria sono stati inseriti unicamente i farmaci approvati in Italia per il trattamento del disturbo bipolare sia nelle fasi acute

che nel lungo termine per la profilassi delle ricorrenze, secondo la definizione di Goodwin e Mahli³⁹. Gli stabilizzatori dell'umore così definiti sono suddivisi in: litio, acido valproico, lamotrigina, antipsicotici atipici (olanzapina, aripiprazolo, quetiapina);

— antipsicotici, in cui sono stati inseriti i farmaci antipsicotici sia tipici che atipici approvati per il trattamento in acuto della mania, ma non per la prevenzione delle ricorrenze del disturbo bipolare;

— benzodiazepine.

Analisi statistica

Per le analisi statistiche, abbiamo utilizzato il programma Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versione 18 per Windows, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Il confronto tra i due sottogruppi per quanto riguarda le caratteristiche socio-demografiche e cliniche e relativamente ai trattamenti assunti è stato effettuato attraverso il test di *t*-test di Student per quanto concerne le variabili continue e il test chi-quadro (χ^2) per le variabili categoriali. La significatività statistica è stata fissata su valori di $P < 0.05$.

Risultati

Dei 117 pazienti inclusi 78 (66,7%) erano affetti da disturbo bipolare di Tipo I e 39 (33,3%) da Disturbo Bipolare di tipo II. Cinquantuno pazienti (43,6%) presentavano un episodio attuale di tipo ipomaniacale o maniacale “puro”, mentre i restanti 66 (56,4%) un episodio (ipo)maniacale “misto”.

Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche del campione sono riportate rispettivamente nelle Tabelle I e II.

Per quanto riguarda le caratteristiche socio-demografiche (sesso, età, scolarità, stato civile e lavorativo, fumo e alcol) è emersa una differenza statisticamente significativa unicamente per quanto riguarda lo stato civile ($P=0,035$), con una percentuale più elevata di soggetti coniugati (66,7% *vs.* 45,1%) e minore di soggetti single (24,2% *vs.* 39,2%) nel sottogruppo (ipo)mania mista.

TABELLA I. — *Dati sociodemografici del campione.*

	Campione totale (N.=117)	(Ipo)mania pura (N.=51)	(Ipo)mania mista (N.=66)	t-test /χ ²	P value
Genere, N. (%)					
Maschio	39 (33,3)	18 (35,3)	21 (31,8)	0,156	NS
Femmina	78 (66,6)	33 (64,7)	45 (68,2)		
Età, media (DS)	47,26 (16,29)	48,33 (16,75)	46,44 (16,02)	-0,622	NS
Scolarità (anni), media (DS)	11,64 (3,69)	11,84 (3,68)	11,48 (3,72)	-0,519	NS
Stato civile, N. (%)					
Celibe/nubile	36 (30,8)	20 (39,2)	16 (24,2)	8,408	<0,05
Coniugato/a	67 (57,3)	23 (45,1)	44 (66,7)		
Separato/a	8 (6,8)	3 (5,9)	5 (7,6)		
Vedovo/a	6 (5,1)	5 (9,8)	1 (1,5)		
Occupazione, N. (%)					
Occupato/a	69 (59)	32 (62,8)	37 (56,1)	6,813	NS
Disoccupato/a	9 (7,7)	2 (3,9)	7 (10,6)		
Studente	11(9,4)	5 (9,8)	6 (9,1)		
Pensionato/a	28 (23,9)	12 (23,5)	16 (24,2)		
Fumo, N. (%)	48 (41)	22 (43,1)	26 (39,4)	0,167	NS
Abuso di alcol, N. (%)	47 (40,2)	22 (43,1)	25 (37,9)	0,259	NS

Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche, è emerso che i pazienti affetti da (ipo)mania mista erano affetti in misura maggiore da disturbo bipolare di tipo I rispetto ai pazienti affetti da episodi puri (72,2% *vs.* 58,8%), sebbene tale differenza non raggiunga la significatività statistica. Non sono inoltre emerse differenze tra i due sottogruppi per quanto riguarda l'età d'esordio del disturbo, il tipo di episodio d'esordio, il numero di episodi di alterazione dell'umore lifetime, la familiarità per disturbi dell'umore in parenti di I grado, la presenza di sintomatologia psicotica, il numero di tentativi di suicidio lifetime, il tipo di ciclo prevalente.

Il sottogruppo di pazienti affetti da episodi di (ipo)maniaco misti, rispetto a quello degli episodi puri, ha presentato una percentuale di comorbidità per disturbi psichiatrici significativamente più alta (63,6% *vs.* 27,5%; $P < 0,001$), un numero più elevato di episodi misti lifetime (1,15 *vs.* 0,33; $P < 0,001$) e una percentuale maggiore di casi in cui si è verificato almeno un tentativo anticonservativo nel corso dell'episodio (6% *vs.* 0%; $P = 0,013$). Per quanto riguarda i diversi sottotipi di disturbi psichiatrici in comorbidità, è emersa una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda i disturbi d'ansia (42,4% *vs.* 15,7%; $P = 0,002$) e di abuso di sostanze (28,8% *vs.* 11,8%; $P = 0,021$),

mentre non sono emerse differenze per quanto riguarda altri disturbi di asse I.

Per quanto concerne i punteggi medi delle scale psicometriche, non è stata riscontrata alcuna differenza per la gravità dei sintomi maniacali misurati alla YMRS (21,24 per il sottogruppo mania mista *vs.* 21,96 per la mania pura), mentre il sottogruppo della (ipo)mania mista ha mostrato punteggi significativamente più elevati sia alla HAM-D-17 (15,76 *vs.* 4,27; $P < 0,001$) che alla CGI-BP (4,76 *vs.* 4,27; $P = 0,003$). Inoltre, il sottogruppo (ipo)mania mista ha mostrato punteggi significativamente più bassi alla GAF rispetto al sottogruppo (ipo)mania pura (41,61 *vs.* 48,78; $P = 0,002$). Nessuna differenza è invece emersa tra i due sottogruppi in relazione ai punteggi della BPRS.

Per quanto riguarda le diverse categorie farmacologiche assunte nel mese precedente l'esordio dei sintomi, come riportato in Figura 1, è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due sottogruppi unicamente per quanto concerne gli antidepressivi. Tale classe di farmaci, infatti, era stata assunta nel 53% dei casi tra i pazienti affetti da mania mista contro il 25,5% dei pazienti affetti da mania pura ($P = 0,003$). Considerando, invece, la distribuzione delle diverse categorie di antidepressivi nei due sottogruppi (riportate in Tabella III), non sono state riscontrate differenze statisticamente significative. Anche

TABELLA II. — *Dati clinici del campione.*

	Campione totale (N.=117)	(Ipo)mania pura (N.=51)	(Ipo)mania mista (N.=66)	t-test /χ ²	P value
Tipo disturbo, N. (%)					
Bipolare I	78 (66,7)	30 (58,8)	48 (72,2)	2,503	NS
Bipolare II	39 (33,3)	21 (41,2)	18 (27,3)		
Età esordio disturbo, media (ds)	29,39 (13,18)	29,94 (13,03)	28,97 (13,38)	-0,394	NS
Anni di malattia, media (ds)	17,77 (12,67)	18,14 (12,74)	17,48 (12,70)	-0,275	NS
N. episodi LT, media (DS)					
Depressivi	4,94 (4,97)	5,55 (6,26)	4,47 (3,68)	-1,094	NS
Maniacali	1,29 (1,84)	1,37 (1,81)	1,23 (1,89)	-0,420	NS
Ipomaniacali	2,88 (4,61)	3,66 (5,18)	2,29 (4,07)	-1,596	NS
Misti	0,79 (1,25)	0,33 (1,2)	1,15 (1,22)	3,700	<0,001
Totali	9,81 (8,55)	10,67 (10,27)	9,15 (6,95)	-0,950	NS
Durata episodio attuale (settimane), media (DS)	7,70 (10,87)	7,91 (12,64)	7,43 (8,14)	-0,235	NS
Punteggi scale, media (DS)					
YMRS	21,56 (6,76)	21,96 (7,47)	21,24 (6,20)	-0,568	NS
Ham-D-17	10,77 (7,55)	4,27 (3,66)	15,79 (5,73)	12,508	<0,001
CGI-BP	4,55 (0,89)	4,27 (0,87)	4,76 (0,86)	2,991	0,003
BPRS	39,65 (8,49)	38,67 (9,32)	40,41 (7,79)	1,101	NS
GAF	44,74 (12,66)	48,78 (13,49)	41,61 (11,1)	-3,115	0,002
Episodio d'esordio, N. (%)					
Depressivo	71 (60,7)	31 (60,8)	40 (60,6)	2,446	NS
(Ipo)maniacale	40 (34,2)	19 (37,2)	21 (31,8)		
Misto	6 (5,1)	1 (2,0)	5 (7,6)		
Tipo di ciclo, N. (%)					
MDI	33 (28,2)	17 (33,3)	16 (24,3)	6,532	NS
DMI	14 (12,0)	6 (11,8)	8 (12,1)		
Irregolare	60 (51,3)	28 (54,9)	32 (48,5)		
Cicli rapidi	7 (6,0)	0 (0)	7 (10,6)		
Non valutabile	3 (2,5)	0 (0)	3 (4,5)		
Comorbidità psichiatrica LT, N. (%)					
D. d'ansia	36 (30,8)	8 (15,7)	28 (42,8)	9,655	0,002
D. abuso sostanze	25 (21,4)	6 (11,8)	19 (28,8)	4,962	0,021
Altro	11 (9,4)	2 (3,9)	8 (12,2)	2,475	NS
Almeno uno	56 (47,9)	14 (27,5)	42 (63,6)	15,096	<0,001
Familiarità per disturbi dell'umore I grado, N. (%)	63 (53,8)	30 (45,5)	36 (54,5)	0,030	NS
Sintomi psicotici, N (%)	36 (30,8)	16 (31,4)	20 (30,3)	0,015	NS
TAC episodio att., N. (%)	7 (6,0)	0 (0)	7 (6,0)	6,109	0,013
TAC LT, N. (%)	21 (17,9)	7 (14,3)	14 (23,7)	1,254	NS

YMRS: Young Mania Rating Scale; HAM-D-17: Hamilton Rating Scale for Depression 17 items; CGI-BP: Clinical Global Impressions for Bipolar Disorder; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; GAF: Global Assessment of Functioning; MDI: mania-depressione-intervallo libero; DMI: depressione-mania-intervallo libero; TAC: tentativo anticonservativo; LT: lifetime.

relativamente alla distribuzione dei diversi stabilizzatori dell'umore (Tabella III) non sono state riscontrate differenze.

Discussione

Lo scopo principale del presente studio è stato quello di valutare l'eventuale relazione tra assunzione di terapie antidepressive ed

esordio di episodi (ipo)maniacali, differenziando questi ultimi in episodi puri e misti. Per fare ciò sono stati utilizzati i criteri per "Definite Dysphoric (Hypo)Mania" proposti da McElroy *et al.*¹, che prevedono la presenza di almeno tre sintomi depressivi nel corso di un episodio (ipo)maniacale. Sono inoltre stati ricostruiti retrospettivamente i trattamenti farmacologici assunti dai pazienti nel corso del mese precedente l'esordio dei sintomi.

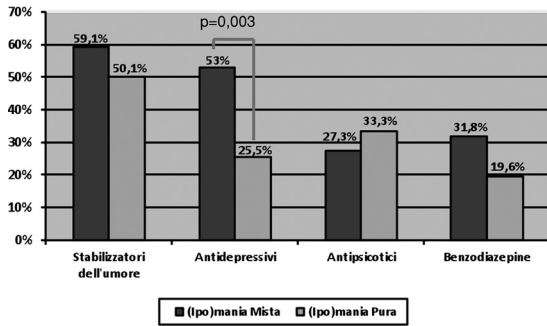


Figura 1. — Terapie farmacologiche assunte nel mese precedente l'esordio dell'episodio corrente: confronto tra i pazienti affetti da (ipo)mania mista (N.=66) e i pazienti affetti da (ipo)mania pura (N.=51).

Da quanto emerso dal nostro studio, l'ipomania e la mania mista sono più frequenti dei quadri maniacali "puri" (56,4% vs. 43,6%). La frequenza degli episodi (ipo) maniacali misti nel nostro campione risulta superiore a quella riscontrata nella maggior parte degli studi presenti in letteratura, in cui si attesta attorno al 30%^{1, 5, 10, 12}. Esiste comunque una certa variabilità che dipende dalla soglia dei criteri diagnostici utilizzati. Inoltre, il dato potrebbe dipendere almeno in parte da un *bias* di selezione del campione (pazienti ricoverati in un centro sovrazonale, regime di ricovero volontario).

Per quanto riguarda la relazione tra utilizzo di antidepressivi ed esordio dei sintomi maniacali, circa un quarto dei pazienti affetti da episodi (ipo)maniacali puri era in trattamento con antidepressivi nel mese precedente l'esordio, mentre ciò si è verificato in oltre la metà dei pazienti con episodi (ipo)maniacali misti. Tale differenza, risultata statisticamente significativa, sembra confermare una correlazione tra terapie antidepressive ed esordio degli stati misti piuttosto che degli episodi (ipo)maniacali puri. Non sono state invece riscontrate differenze per quanto riguarda le altre principali classi di psicofarmaci (stabilizzatori dell'umore, antipsicotici, ansiolitici). Inoltre, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nella distribuzione delle diverse classi di antidepressivi: in entrambi i sottogruppi, infatti, la classe più rappresentata è stata quella degli SSRI (assunti dal 25,8% dei pazienti del sottogruppo "mania mista" e dal 13,7% di quello "mania pura"), seguita da SNRI (rispettivamente 9,1% e 3,9%), antidepressivi triciclici (6,1% e 3,9%) e da altre classi o associazioni (percentuali nel range 0-6% in entrambi i sottogruppi).

In questo studio i sottogruppi di pazienti affetti da episodi (ipo)maniacali puri o mi-

TABELLA III. — Distribuzione delle diverse classi di antidepressivi e di stabilizzatori dell'umore nei due sottogruppi.

	(Ipo)mania pura (N.=51)	(Ipo)mania mista (N.=66)	t-test / χ^2	P value
Classe di antidepressivo, N (%)				
SSRI	7 (13,7)	17 (25,8)		NS
SNRI	2 (3,9)	6 (9,1)		
TCA	2 (3,9)	4 (6,1)		
Altri	1 (2)	3 (4,5)		
SSRI/TCA	0 (0)	1 (1,5)		
SSRI/altri	1 (2)	4 (6,1)	9,578	
Classe di stabilizzatore, N (%)				
Litio	10 (19,6)	12 (18,2)		NS
A.V.	1 (2)	7 (10,6)		
A.A.	4 (7,8)	4 (6,1)		
Litio/A.V.	2 (3,9)	3 (4,5)		
Litio/lamotrigina	2 (3,9)	0 (0)		
Litio/A.A.	4 (7,8)	5 (7,6)		
A.V./lamotrigina	0 (0)	1 (1,5)		
A.V./A.A.	3 (5,9)	4 (6,1)		
Litio/A.V./A.A.	0 (0)	2 (3)		
Litio/lamotrigina/A.A.	1 (2)	1 (1,5)	8,529	

AV: acido valproico; AA: antipsicotici atipici; SSRI: inibitori selettivi del reuptake della serotonina; SNRI: inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina; TCA: antidepressivi triciclici.

sti sono stati paragonati anche per caratteristiche socio-demografiche e cliniche. I risultati emersi in parte si allineano a precedenti riscontri reperibili in letteratura: i pazienti affetti da episodi di (ipo)mania mista presentavano con maggiore frequenza comportamenti suicidari (sebbene la significatività statistica nel nostro campione è stata raggiunta relativamente all'episodio in corso e non per il numero di tentativi anticonservativi lifetime), tassi più elevati di comorbidità per altri disturbi psichiatrici (disturbi d'ansia e abuso di sostanze in particolare), un numero più elevato di episodi misti lifetime. In contrasto con i risultati di alcuni studi precedentemente pubblicati, non sono emerse differenze tra i due sottogruppi per quanto concerne il genere, l'età d'esordio del disturbo, il numero di ricorrenze depressive lifetime, il tipo di ciclo prevalente. Il fatto che non siano state riscontrate differenze di genere tra i due sottogruppi mania pura/mania mista può dipendere dal fatto che in entrambi il sesso femminile era maggiormente rappresentato (64,7% per quanto riguarda gli episodi puri e 68,2% per quanto riguarda i misti). Ciò non contraddice il riscontro, ormai associato, di una maggiore prevalenza della mania mista nel sesso femminile, bensì il fatto che la mania pura dovrebbe essere, al contrario, più frequente in individui di sesso maschile^{3, 10, 40-42}. Bisogna però tenere conto che il campione del presente studio presenta la peculiarità di non includere pazienti maniacali ricoverati in trattamento sanitario obbligatorio, il che può almeno in parte spiegare tale riscontro.

Il fatto che le ricorrenze depressive lifetime siano simili nei due gruppi avvalorava l'ipotesi che l'utilizzo di antidepressivi sia collegato direttamente allo sviluppo di episodi di (ipo)mania mista. Infatti, è possibile escludere che il maggiore utilizzo di antidepressivi in questo sottogruppo fosse motivato da un maggior carico di sintomatologia depressiva lifetime.

Al contrario, per quanto riguarda il numero di episodi misti lifetime è emersa una differenza statisticamente significativa in favore dei pazienti con episodi (ipo)mania-

cali misti. Ciò potrebbe suggerire che, in pazienti bipolari con anamnesi di pregressi episodi misti, l'utilizzo di antidepressivi espone il paziente ad un più elevato rischio di ricadute in stati misti maniacali, mentre in pazienti senza anamnesi di episodi misti l'uso di antidepressivi potrebbe essere più sicuro (naturalmente in associazione a stabilizzatori dell'umore). Questo dato assume particolare rilevanza clinica, in quanto è particolarmente importante evitare di esporre il paziente ad un aumentato rischio di ricadute, peraltro in episodi con significativo rischio suicidiario.

Il maggior tasso di comorbidità lifetime con disturbi d'ansia rilevati nel sottogruppo di pazienti affetti da (ipo)mania mista potrebbe almeno in parte spiegare un maggiore utilizzo di antidepressivi, dal momento che tale categoria di farmaci (in particolare gli SSRI) è considerata di prima scelta per il trattamento di tali disturbi. Sarebbe opportuno effettuare studi che eliminino tale *bias* per confermare l'associazione tra utilizzo di antidepressivi ed esordio di stati misti maniacali.

Per quanto riguarda il tipo di ciclicità, non sono riscontrate differenze significative tra i due gruppi; è interessante però notare che tutti i 7 casi di decorso del disturbo a "cicli rapidi" identificati si collocano tra i pazienti affetti da episodi (ipo)maniacali misti. Questo dato si ricollega al riscontro di diversi studi che hanno evidenziato un'associazione tra utilizzo di antidepressivi ed accorciamento del ciclo di malattia.

Per quanto riguarda i punteggi delle scale psicometriche, i maggiori punteggi alla HAM-D nel sottogruppo (ipo)mania mista rappresentano un risultato atteso, dal momento che la presenza di almeno tre sintomi depressivi è stata considerata il criterio discriminante per identificare tale sottogruppo. Il dato più interessante riguarda invece la CGI-BP e la GAF, i cui valori medi indicano rispettivamente una maggiore gravità ed un peggior funzionamento globale per quanto riguarda gli episodi (ipo)maniacali misti. Questo *gap* potrebbe riguardare in particolar modo gli episodi ipomaniacali, caratterizzati in genere da livelli di gravità

lievi/moderati e da un funzionamento relativamente conservato, e in cui la presenza di sintomi depressivi potrebbe significativamente comprometterlo.

In conclusione, dal presente studio emerge che la mania e l'ipomania mista costituiscono frequenti manifestazioni acute del disturbo bipolare e si differenziano dall'(ipo)mania pura sia per quanto riguarda aspetti clinici sia per quanto riguarda la correlazione tra assunzione di antidepressivi ed esordio. Questo studio conferma i risultati di altre ricerche presenti in letteratura che, paragonando le due differenti forme di mania, hanno identificato delle peculiarità cliniche della mania mista che danno credito all'autonomia di tale categoria diagnostica, sottolineando la necessità di criteri validati per essere riconosciuta. Infatti, l'utilizzo del DSM-IV-TR non consente di discriminare adeguatamente le forme di (ipo)mania pura da quelle miste, essendo i criteri per "episodio misto" eccessivamente restrittivi e quindi dotati di scarsa sensibilità diagnostica. Al contrario, i criteri per la diagnosi di episodi di alterazione patologica dell'umore proposti dal DSM-V Workgroup¹⁸, con l'introduzione dello specificatore "*with mixed features*", appaiono più adeguati nell'identificare gli stati misti, con importanti ricadute riguardanti il trattamento e, in particolare, l'impiego degli antidepressivi.

Riassunto

Obiettivo. Scopo di questo studio è analizzare la relazione tra gli episodi maniacali o ipomaniacali misti e l'utilizzo di farmaci antidepressivi nel periodo precedente l'esordio dei sintomi.

Metodi. Abbiamo incluso 117 pazienti ricoverati per disturbo bipolare ed affetti da episodi maniacali o ipomaniacali secondo i criteri del DSM-IV-TR. I pazienti reclutati sono stati divisi in due sottogruppi: con episodi (ipo)maniacali puri e con episodi misti. L'(ipo)mania mista è stata definita come un episodio (ipo)maniacale in cui fossero presenti almeno tre concomitanti sintomi depressivi, in accordo ai criteri proposti da McElroy e collaboratori. È stato effettuato un confronto tra i due sottogruppi riguardante le caratteristiche socio-demografiche e cliniche e i trattamenti psicofarmacologici assunti durante il mese precedente l'esordio dell'episodio corrente.

Risultati. Il 53% dei pazienti con (ipo)mania mista e il 25,5% dei pazienti con (ipo)mania pura avevano assunto almeno un antidepressivo prima dell'esordio della sintomatologia: tale differenza è risultata statisticamente significativa ($P=0,003$). Al contrario, nessuna differenza è stata riscontrata per quanto riguarda stabilizzatori dell'umore, antipsicotici o benzodiazepine. Inoltre, i pazienti con (ipo)mania mista differiscono dai pazienti con (ipo)mania pura nelle seguenti caratteristiche: maggior numero di pregressi episodi misti (1,15 vs 0,33; $p<0,001$), percentuali più elevate di tentativi di suicidio nell'episodio in corso (6% vs. 0%: $p=0,013$) e di disturbi psichiatrici in comorbidità lifetime (66,7% vs. 29,4%: $p<0,001$), punteggio medio più elevato alla CGI-BP (4,76 vs. 4,27: $p=0,003$) e punteggio medio inferiore alla GAF (41,61 vs. 48,78: $p=0,003$).

Conclusioni. I nostri dati supportano l'ipotesi che l'utilizzo di antidepressivi sia più correlato all'esordio di episodi (ipo)maniacali misti che a quello di episodi (ipo)maniacali puri. Questo riscontro rappresenta un'ulteriore evidenza sul fatto che l'utilizzo di antidepressivi nel disturbo bipolare andrebbe limitato il più possibile, specialmente in pazienti eutimici e con anamnesi positiva per episodi misti o tentativi di suicidio.

PAROLE CHIAVE: Disturbo bipolare - Antidepressivi - Disturbi mentali.

Bibliografia

1. McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992;149:1633-44.
2. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Toni C, Madaro D. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa- San Diego collaboration. *J Affect Disord* 2001;67:105-14.
3. Cassano GB, Pancheri P, Pavan L. Trattato italiano di psichiatria. Elsevier; 2002.
4. Krüger S, Young LT, Bräunig P. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord* 2005;7:205-15.
5. González-Pinto A, Aldama A, Mosquera F, González Gómez C. Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. *CNS Drugs* 2007;21:611-26.
6. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. *Text Revision* (DSM-IV-TR). Washington, DC: APA; 2000.
7. Cassano GB, Tundo A. Lo spettro dell'umore. Psicopatologia e clinica. Milano: Elsevier; 2008.
8. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Mania: differential effects of previous depressive and manic episodes on response to treatment. *Acta Psych Scand* 2000;101:444-51.
9. Perugi G, Micheli C, Succi C, Madaro D, Cassano GB. Aspetti nosografici e diagnostici degli stati misti. *Noos* 1997;3:179-88.
10. Cassidy F, Yatham LN, Berk M, Grof P. Pure and mixed manic subtypes: a review of diagnostic classification and validation. *Bipolar Disord* 2008;10:131-43.
11. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM,

- Sechter D, Allilaire JF *et al.* Gender, temperament, and clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord* 1998;50:175-86.
12. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd Ed. Rev. (DSM-III-R). Washington, DC: APA; 1987.
 13. Cassidy F, Ahearn E, Carrol BJ. A prospective study of inter-episode consistency of manic and mixed subtypes of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001;67:181-5.
 14. McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE Jr, Tugrul KL, West SA, Lonczak HS: Differences and similarities in mixed and pure mania. *Compr Psychiatry* 1995;36:187-94.
 15. Azorin JM, Aubrun E, Bertsch J, Reed C, Gerard S, Lukasiewicz M. Mixed states vs. pure mania in the French sample of the EMBLEM study: results at baseline and 24 months--European mania in bipolar longitudinal evaluation of medication. *BMC Psychiatry* 2009;9:33.
 16. Dodd S, Kulkarni J, Berk L, Ng F, Fitzgerald PB, de Castella AR *et al.* A prospective study of the impact of subthreshold mixed states on the 24-month clinical outcomes of bipolar I disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord* 2010;124: 22-8.
 17. Azorin JM, Baraille L, Gérard S, Bertsch J, Reed C, Lukasiewicz M. Mixed states with predominant manic or depressive symptoms: Baseline characteristics and 24-month outcomes of the EMBLEM cohort. *J Affect Disord* 2012 [In press].
 18. American Psychiatric Association. **DSM-5 Development: Proposed Criteria for Mixed Features Specifier.** [cited 2013 January 20]. Available at: http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposed_revision.aspx?rid=483.
 19. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:68-73.
 20. Koukopoulos A, Albert MJ, Sani G, Koukopoulos AE, Girardi P. Mixed depressive states: nosologic and therapeutic issues. *Int Rev Psychiatr* 2005;17:21-7.
 21. McElroy SL, Kotwal R, Kaneria R, Keck PE Jr. Antidepressants and suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:596-617.
 22. Houston JP, Ahl J, Meyers AL, Kaiser CJ, Tohen M, Baldessarini RJ. Reduced suicidal ideation in bipolar I disorder mixed-episode patients in a placebo-controlled trial of olanzapine combined with lithium or divalproex. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1246-52.
 23. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicidal risk in antidepressant drug trials. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:246-8.
 24. Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S *et al.* Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolardepressed patients with concomitant manic symptoms: finding from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2007;164:1348-55.
 25. Valentí M, Pacchiarotti I, Rosa AR, Bonnín CM, Popovic D, Nivoli AM *et al.* Bipolar mixed episodes and antidepressants: a cohort study of bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2011;13:145-54.
 26. Vieta E, Martínez-Arán A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A *et al.* A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in treatment of bipolardepressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002;63:508-12.
 27. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:1537-47.
 28. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L *et al.* Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007;356:1711-22.
 29. Peet M. Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994;164:549-50.
 30. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW *et al.* Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006;189:569.
 31. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy, Keck PE Jr *et al.* Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006;163:232-9.
 32. Altshuler LL, Suppes T, Black DO, Nolen WA, Leverich G, Keck PE Jr *et al.* Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 2006;163:313-5.
 33. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1589-601.
 34. Young RC, Biggs JT, Zeigler VE. Rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.
 35. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
 36. Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res* 1997;73:159-71.
 37. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
 38. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss RL, Cohen J. The global assessment of functioning scale: a procedure for measuring overall severity and psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:766-71.
 39. Goodwin GM, Malhi GS. What is a mood stabilizer?. *Psychol Med* 2007;37:609-14.
 40. Benazzi F: Reviewing the diagnostic validity and utility of mixed depression. *Eur Psychiatry* 2007; 23: 40-8.
 41. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB *et al.* Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2009;166:173-81.
 42. Perugi G, Akiskal H, Micheli C, Musetti L, Paiano A, Quilici C *et al.* Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord* 1997;43:169-80.