Decorso del disturbo bipolare a cicli rapidi

Data 25 novembre 2008
Categoria psichiatria_psicologia

In soggetti con disturbo bipolare a cicli rapidi, precedenti disturbi a cicli rapidi e la gravità della malattia possono essere considerati i fattori predittivi di ricorrenza, che è associata anche all'impiego di farmaci antidepressivi

Secondo la definizione classica di Dunner e Fieve (Arch Gen Psychiatry 1974; 30:229-33), si può parlare di "disturbo bipolare a cicli rapidi" nei casi in cui sia presente una non-responsività alla monoterapia con sali di litio e si siano manifestati quattro o più episodi di mania o depressione maggiore nell'ultimo anno.
Caratteristica principale di questa patologia psichiatrica è l'associazione col sesso femminile e col disturbo bipolare di tipo II.
Nonostante la definizione di questo disturbo sia stata coniata più di 30 anni fa, rimangono ancora delle questioni irrisolte, soprattutto per quanto riguarda l'inquadramento e il trattamento di quei pazienti, molto comuni nella pratica clinica, che in un anno manifestano meno di quattro episodi di alterazione del tono dell'umore. Rimangono, infatti, dei dubbi su quali siano i possibili fattori di rischio per l'insorgenza dei cicli rapidi, se essi siano o meno un fenomeno transitorio nel corso del disturbo bipolare, se i soggetti con meno di quattro episodi all'anno rappresentino un distinto sottogruppo e se la terapia antidepressiva sia efficace in questi casi.
Obiettivo dello studio preso in esame è evidenziare le caratteristiche cliniche che distinguono i pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I o II e che hanno sviluppato un disturbo bipolare a cicli rapidi, rispetto a coloro che non l'hanno presentato, nel corso di un'analisi prospettica della durata di un anno, nella quale si è esaminato il decorso della malattia.
I partecipanti sono stati i primi 2000 entrati a far parte del Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) e le ipotesi formulate dagli autori all'inizio dello studio comprendevano: la possibilità che la gravità maggiore della patologia e l'esordio più precoce potessero essere fattori di rischio per lo sviluppo del disturbo a cicli rapidi; la supposizione che soggetti con 2 o 3 episodi di alterazione dell'umore in un anno potessero essere clinicamente e fenomenologicamente ritenuti simili ai pazienti a cicli rapidi propriamente detti; la possibile influenza dei farmaci antidepressivi nei confronti del decorso della malattia.

I partecipanti dello STEP-BD dovevano presentare i criteri del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quarta versione (DSM-IV) per il disturbo bipolare di tipo I o II ed avere almeno 15 anni di età. Il loro disturbo psichiatrico è stato inizialmente valutato con l'Affective Disorder Evaluation (ADE), nel quale sono stati indagati l'età dei soggetti, l'età al momento dell'esordio del disturbo, il numero dei precedenti episodi, i periodi di guarigione, le terapie mediche in atto e l'attuale stato dell'umore; il Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) è stato impiegato per confermare la diagnosi di disturbo bipolare.
Durante il follow-up si sono impiegati il Clinical Monitoring Form, che comprende la valutazione dei sintomi, della terapia medica in atto, della compliance, degli effetti avversi, dei dati di laboratorio, unitamente a diversi punteggi (stato clinico, Clinical Global Impression severity rating e Global Assessment of Functioning Scale). Inoltre i soggetti sono stati valutati con le scale Young Mania e Montgomery-Asberg Depression per quantificare la gravità della malattia.
Dall'Affective Disorder Evaluation si è ricavato il numero dei pazienti che in passato avevano avuto disturbi bipolari a cicli rapidi, definiti come quattro o più episodi negli ultimi 12 mesi, con una durata degli episodi depressivi di almeno 2 settimane, degli episodi maniacali di almeno 1 settimana o degli episodi ipomaniacali di almeno 4 giorni. Il gruppo con o senza cicli rapidi è stato a sua volta suddiviso in base alla presenza di disturbo bipolare di tipo I o II.

I soggetti sono stati così suddivisi in quattro gruppi in base al numero degli episodi precedenti (nessun episodio, un episodio, due o tre episodi, disturbo a cicli rapidi) e i dati sono stati elaborati in un'analisi statistica complessa con l'obiettivo di stabilire quali variabili potessero essere dei predittori significativi del drop out e della ricorrenza di altri episodi durante l'anno di follow-up.

Dei 2000 partecipanti iniziali, 1742 presentavano i criteri di inclusione allo studio, di cui il 75% presentava un disturbo bipolare di tipo I e il 25% di tipo II. Una percentuale pari al 32% (n=551), non ha portato a termine l'anno di follow-up e sono stati definiti col termine "dropped". Durante il follow-up, dei rimanenti 1191 soggetti, solo il 5% (n=58) ha presentato 4 o più episodi di alterazione dell'umore, rientrando quindi nella definizione di disturbo bipolare a cicli rapidi del DSM-IV; degli iniziali 1742 pazienti, il 32% (n=562) ha avuto episodi a cicli rapidi nei 12 mesi precedenti lo studio, con una prevalenza maggiore fra coloro affetti da disturbo bipolare di tipo II. L'età media dei partecipanti era 40,4 anni, per lo più di etnia caucasica, di sesso femminile , con un titolo di studio universitario.

I risultati a cui gli autori sono giunti sono i seguenti:
ANALISI DEI DROP OUT:
l'età e il GAF score all'inizio dello studio e i precedenti episodi a cicli rapidi sono predittori indipendenti del drop out; al contrario dell'età a cui è iniziata la malattia, degli score delle scale MADRS e Young Mania, del sesso e del sottotipo bipolare. In altre parole, soggetti che in passato avevano avuto episodi a cicli rapidi andranno maggiormente e più precocemente incontro al drop out dallo studio.
ANALISI DEI FATTORI PREDITTIVI DI EPISODI A CICLI RAPIDI:
- L'inizio della malattia ad un'età giovane è un fattore predittivo di episodi ricorrenti; al contrario non emergono

significativi in tal senso il sottotipo bipolare e il sesso femminile.
- Soggetti che in passato avevano già avuto episodi a cicli rapidi (n=356) hanno manifestato almeno un episodio durante il follow-up; di essi solo 67 (19%) hanno mantenuto una stabilità umorale, rispetto ai 342 (41%) di coloro che non avevano riferito precedenti episodi.
- Elevati punteggi delle scale MADRS e Young Mania sono predittivi dell'insorgenza di episodi ricorrenti durante il follow-up, così come un basso punteggio della scala GAF.
- L'associazione tra la severità del quadro clinico al basale, definito dalle scale MADRS, Young Mania e GAF, e il numero degli episodi osservati durante il follow-up è lineare.
- Il numero delle visite dallo psiachiatra varia notevolmente nei diversi gruppi: pazienti con un tono dell'umore stabile necessitavano di meno visite specialistiche (media 7) rispetto ai bipolari a cicli rapidi (media 16.3); nella definizione del numero delle visite ha giocato un ruolo anche un punteggio iniziale elevato della MADRS.
EFFETTO DEI FARMACI ANTIDEPRESSIVI:
l'impiego degli antidepressivi è stato comune nel primo anno di trattamento; durante il follow-up il 60% (n=720) dei partecipanti ha assunto questi farmaci; di essi il 45% in associazione a stabilizzatori dell'umore (sali di litio, divalproato, lamotrigina o carbamazepina), il 6% in associazione ad antipsicotici atipici (risperidone, olanzapina, quetiapina, o clozapina), il 43% in associazione sia a stabilizzatori dell'umore che ad antipsicotici atipici. Una percentuale pari al 6% ha assunto solo l'antidepressivo. L'impiego degli antidepressivi è stato associato ad una frequenza maggiore (pari a 3,8 volte) di episodi a cicli rapidi durante l'anno di follow-up.

Lo studio, osservando per un anno un gruppo numeroso di pazienti bipolari, ha quindi messo in evidenza che nonostante il 61% di essi presentasse da uno a tre episodi di alterazione dell'umore, la prevalenza del disturbo a cicli rapidi propriamente detto, definito come l'insorgenza di 4 o più episodi all'anno, è stata minore (5%) rispetto a quella rilevata nei 12 mesi precedenti (32%). In questo senso giocano un ruolo diverse variabili, ma fondamentale è la conclusione che precedenti disturbi a cicli rapidi e la gravità della malattia all'inizio dello studio possono essere considerati i fattori predittivi dell'insorgenza di ricorrenti disturbi a cicli rapidi.

Per quanto riguarda la delicata questione del beneficio o meno della terapia antidepressiva in quest'ambito, i risultati esaminati hanno rilevato che in un anno il rischio di insorgenza del disturbo a cicli rapidi è aumentato linearmente con l'impiego degli antidepressivi e che i soggetti in terapia antidepressiva hanno sviluppato cicli rapidi con un'incidenza 3 volte superiore rispetto a chi non era in terapia. Gli stessi autori denunciano che questa conclusione deve essere considerata con cautela, tenendo presente che si tratta di uno studio non a lungo a termine e nel quale i partecipanti non sono stati randomizzati al trattamento.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo sottolinea che nello studio viene evidenziato un effetto "destabilizzante" dell'umore dei farmaci antidepressivi, ma essendo questo un fenomeno a lungo termine, e soprattutto da non confondere con uno switch acuto verso la fase maniacale, proprio del disturbo bipolare, sarebbe necessario un trial sull'efficacia dei farmaci stabilizzatori dell'umore nel disturbo a cicli rapidi in assenza di antidepressivi.

I risultati di questo studio dimostrano che in soggetti con disturbo bipolare a cicli rapidi, precedenti disturbi a cicli rapidi e la gravità della malattia possono essere considerati i fattori predittivi di ricorrenza, che è associata anche all'impiego di farmaci antidepressivi. Sono necessari altri trial per meglio definire il ruolo degli antidepressivi in questo disturbo, ma sarebbe buona norma utilizzarli con cautela in questo tipo di pazienti.

Dottoressa Francesca Parini

Riferimenti bibliografici

Schneck CD et al. The Prospective Course of Rapid-Cycling Bipolar Disorder: Findings From the STEP-BD. Am J Psychiatry. 2008; 165: 370-7.
Ghaemi SN. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder: are antidepressants mood destabilizers? Am J Psychiatry 2008;165:300-2.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]