

Consensus Conference
Linee guida per il trattamento farmacologico
dell'episodio depressivo

Firenze, 24-25 settembre 1993

GRUPPO DI LAVORO

Alfredo Carlo Altamura	<i>Ordinario Clinica Psichiatrica dell'Università di Cagliari</i>
Massimo Casacchia	<i>Ordinario Cattedra di Clinica Psichiatrica dell'Università de L'Aquila</i>
Giovanni Battista Cassano	<i>Ordinario II Cattedra di Clinica Psichiatrica dell'Università di Pisa</i>
Carlo Faravelli	<i>Associato Clinica Psichiatrica dell'Università di Firenze</i>
Mario Maj	<i>Ordinario Istituto di Psichiatria, I Facoltà Medica dell'Università di Napoli</i>
Giovanni Muscettola	<i>Ordinario Istituto di Clinica Psichiatrica, Facoltà di Medicina dell'Università di Trieste</i>
Paolo Pancheri	<i>Ordinario III Clinica Psichiatrica dell'Università di Roma</i>
Luigi Ravizza	<i>Ordinario Clinica Psichiatrica dell'Università di Torino</i>
Pierluigi Scapicchio	<i>Presidente, Società Italiana di Psichiatria</i>
Enrico Smeraldi	<i>Ordinario Clinica Psichiatrica dell'Università di Milano</i>

COORDINATORI

Giovanni Battista Cassano e Paolo Pancheri

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Massimo Biondi

Nosografia e diagnosi

La depressione rappresenta una sindrome clinica, ossia una costellazione di segni e sintomi da intendersi come espressione di una disregolazione di sistemi funzionali cerebrali. Essa può manifestarsi con quadri diversificati, sia per sintomatologia sia per decorso, epidemiologia, risposta terapeutica e familiarità.

Gli studi longitudinali offrono una solida evidenza della natura spesso ricorrente di questi disturbi.

La depressione è una condizione psicopatologica molto diffusa nella popolazione generale: interessa almeno 1 individuo su 8 nel corso della vita, con esordio in ogni età ed ha maggior frequenza nel sesso femminile. Il grado di sofferenza personale ed il livello di disabilità sociale conseguenti sono notevoli; quest'ultimo è legato alle manifestazioni proprie dell'episodio, a fenomeni residui o alla risoluzione incompleta dello stesso. Le complicanze sono molto frequenti, in particolare è aumentato il rischio per altri disturbi psichiatrici o somatici, per abuso e dipendenza da sostanze, per suicidio.

I costi personali e sociali, diretti ed indiretti, sono enormi: spese per il trattamento, ricoveri, disadattamento residuo, interruzione della carriera, curriculum di studi.

Lo stesso quadro sindromico può essere l'espressione di un Disturbo primario dell'umore oppure la conseguenza di varie condizioni mediche o di trattamenti farmacologici non psichiatrici, la complicità di un altro Disturbo psichiatrico (ad es. Disturbi d'ansia o della condotta alimentare) o di Dipendenza o Astinenza da sostanze (Tab. I).

Troppo spesso la depressione non è diagnosticata oppure è mal trattata; si calcola che meno del 50% dei pazienti con depressione siano riconosciuti come tali, e che di questi meno del 20% ricevano un trattamento appropriato. È quindi incalcolabile l'aumento dei costi personali e sociali.

Due classificazioni dei Disturbi dell'umore sono proposte nei principali sistemi diagno-

stici nosografici internazionali dei disturbi mentali rappresentati dall'ultima edizione del *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*, il DSM-III-R (Tab. II) e dall'ultima edizione della *Classificazione Internazionale delle Malattie* l'ICD-10 (Tab. III).

Tra i quadri depressivi, il principale è l'*Episodio Depressivo Maggiore*. Questo può manifestarsi come Depressione Unipolare (episodio singolo o ricorrente), oppure come Disturbo Bipolare (preceduto o seguito da episodi di tipo maniacale, ipomaniacale o misto).

I criteri diagnostici per l'Episodio Depressivo Maggiore sono riportati in maniera specifica nel DSM-III-R (Tab. IV).

Il trattamento farmacologico con antidepressivi è elettivo in questa patologia, ma in alcuni casi può essere possibile utilizzare terapia elettroconvulsivante (fallimento o controindicazioni di terapie farmacologiche, episodi molto gravi, forme psicotico-amenziali, condizioni che richiedono un immediato intervento, come presenza di rischio di suicidio, precedente risposta positiva a questa terapia).

Nell'Episodio Depressivo Maggiore le psicoterapie possono essere considerate in associazione con trattamenti farmacologici.

Quando l'Episodio Depressivo è identificato correttamente, la terapia adeguata produce risultati favorevoli nella grande maggioranza dei casi. Non tutti i pazienti rispondono allo stesso trattamento, ma la disponibilità di diversi presidi terapeutici consente di impiegare strategie differenziate.

Obiettivi e strategie del trattamento

Obiettivi del trattamento sono l'eliminazione di qualsiasi segno o sintomo di depressione, il ripristino dei livelli di funzionamento sociale e lavorativo precedenti ed infine la riduzione del rischio di ripresa della sintomatologia dello stesso Episodio (*rica-*

dute) oppure della ricomparsa a distanza di nuovi episodi (*ricorrenza*).

La strategia terapeutica prevede tre momenti fondamentali: la fase iniziale, la fase di continuazione e la fase di mantenimento.

1. Con la *fase iniziale* ci si propone di ottenere la remissione dei sintomi dell'Episodio Depressivo e di ridurne le conseguenze disadattive. Perché la guarigione sia completa, occorre che siano evitate ricadute (ossia la ricomparsa di sintomi o segni di depressione, entro sei mesi dall'avvenuta remissione clinica).
2. La *fase di continuazione* comprende il periodo di trattamento diretto a prevenire tale ricaduta: in essa si prosegue la terapia per almeno 4-9 mesi dopo l'avvenuta remissione delle manifestazioni psicopatologiche.
3. La *fase di mantenimento* ha lo scopo di prevenire successive ricorrenze dell'Episodio Depressivo, superato il limite temporale dei 6 mesi convenzionalmente inteso perché l'Episodio sia considerato definitivamente risolto. La sua attuazione dipende dalla diagnosi.

Fasi del trattamento

1. FASE INIZIALE

La decisione di dare inizio al trattamento dipende in primo luogo dalla valutazione del quadro psicopatologico: se la condizione non supera i limiti di una normale reazione ad un evento di perdita oppure se vi è il dubbio diagnostico tra un Episodio Depressivo Maggiore ed un Disturbo d'Adattamento con Umore Depressivo è consigliabile posticipare l'inizio del trattamento (Fig. 1). Se tuttavia è evidente la presenza di un Episodio Depressivo con significativi livelli di compromissione funzionale, e così pure se il quadro si associa ad un'anamnesi familiare o personale positiva per i disturbi dell'umore, converrà adottare un trattamento antidepressivo diretto ad eliminare qualsiasi segno

o sintomo psicopatologico ed a ripristinare quanto prima i precedenti livelli di funzionamento sociale e lavorativo. La strategia del trattamento in fase iniziale si basa sulla scelta mirata del farmaco, nell'utilizzazione della dose minima efficace e sul monitoraggio continuo del paziente (Fig. 2).

Scelta del farmaco. La decisione di iniziare un trattamento richiede un inquadramento diagnostico preciso e una valutazione dei rischi/benefici della terapia. Per quanto concerne la tollerabilità esistono rilevanti differenze tra i farmaci antidepressivi, verosimilmente riferibili alla diversa farmacocinetica e farmacodinamica. Le differenze nell'efficacia terapeutica e nello spettro d'azione, seppure evidenziabili sul piano clinico, non risultano documentate da studi sistematici. La scelta del trattamento deve essere effettuata in considerazione di:

- anamnesi psicofarmacologica personale (efficacia, tollerabilità, adesione al trattamento previsto) con analisi della storia di precedenti risposte;
- anamnesi psicofarmacologica familiare (risposta allo stesso farmaco di parenti di I grado);
- età, tipo di attività lavorativa, condizione sociale, fasi della vita riproduttiva (interferenza con l'abituale stile di vita del paziente durante il trattamento e costi);
- profilo degli effetti collaterali del farmaco a breve e lungo termine;
- tipo di depressione (unipolare o bipolare, con o senza malinconia, con o senza rischio di suicidio, con o senza sintomi psicotici);
- comorbidità psichiatrica (Disturbi da Attacchi di Panico, Disturbo da Ansia Generalizzata, Disturbo Ossessivo Compulsivo, Disturbi Somatoformi, Disturbi della Condotta Alimentare, Disturbi di Personalità, Demenza, Alcolismo);
- presenza di malattie mediche concomitanti e/o di altre terapie non farmacologiche (controindicazioni all'uso di alcuni antidepressivi, potenziamento degli effet-

ti collaterali, interazioni farmacologiche).

Le principali *classi di farmaci antidepressivi* per le quali siano stati effettuati studi clinici controllati sono gli antidepressivi triciclici (TCA), gli antidepressivi eterociclici (quadriciclici), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO).

Il rischio di abuso e di dipendenza sono clinicamente irrilevanti per la maggior parte degli antidepressivi di più largo impiego.

Dose minima efficace. Per il trattamento dell'Episodio Depressivo si utilizza la dose minima efficace in quel particolare paziente, ossia la dose necessaria e sufficiente per ottenere la remissione della sintomatologia nel tempo più breve (Tab. VI). La dose minima efficace pur nella variabilità individuale deve superare dei valori di soglia al di sotto dei quali l'eventuale effetto potrebbe essere non farmacologico.

A tal fine deve essere considerato il diverso *indice terapeutico* di ciascun farmaco, vale a dire il differente rapporto tra effetto terapeutico ed effetti collaterali. Vi sono alcuni farmaci che mostrano minima incidenza di effetti collaterali e con i quali si può raggiungere rapidamente o addirittura iniziare con la dose terapeutica efficace (IMAO ed alcuni SSRI); per altri (TCA) conviene invece aumentare progressivamente la dose, in circa 1-3 settimane allo scopo di minimizzare l'incidenza e la gravità degli effetti indesiderati. Per ogni paziente occorre valutare la tolleranza dei singoli agli effetti collaterali, operando frequenti aggiustamenti della posologia.

Effetti collaterali. Gli effetti collaterali indotti da ogni farmaco antidepressivo variano qualitativamente e quantitativamente in rapporto alla classe farmacologica e alle singole molecole appartenenti ad una classe. Alcuni fenomeni collaterali ascritti al farmaco sono in realtà espressione o parte della malattia.

In generale gli effetti collaterali sono dose-dipendenti, in modo variabile in rapporto alle diverse classi di farmaci. Particolare attenzione va rivolta alla possibile comparsa di una sindrome serotoninergica, prodotta da sovradosaggio di farmaci attivi sul sistema della serotonina, da associazione tra di essi, da loro introduzione dopo sospensione di IMAO (Tab. VII).

In presenza di adeguata risposta terapeutica, la comparsa di effetti collaterali non giustifica necessariamente la sospensione del trattamento; per alcuni di questi sintomi (ad es. sedazione, disturbi gastrici, stipsi) si instaura infatti una tolleranza progressiva; l'insorgenza di altri effetti collaterali durante il trattamento (ad es. ipotensione ortostatica, attivazione dell'ansia, insonnia) può richiedere interventi correttivi.

Tempo di latenza. L'effetto terapeutico del farmaco si manifesta dopo un *periodo di latenza*, definito come il tempo intercorrente tra il raggiungimento della dose ottimale e l'inizio del miglioramento della sintomatologia depressiva. Il tempo di latenza medio osservato nei singoli individui può variare *tra il 10° e il 15° giorno*; tuttavia, una discreta percentuale di pazienti non presenta un significativo miglioramento clinico *prima della 4ª settimana* di trattamento.

Non è dimostrata una diversa rapidità di azione tra i vari antidepressivi oggi disponibili.

Durata del trattamento. Per stabilire l'efficacia o meno di un farmaco *in fase iniziale*, occorre che il trattamento sia prolungato per *almeno 6 settimane* (range da 4 a 8 settimane) a pieno dosaggio; se a questo punto non vi sono risultati o vi è soltanto una minima risposta sul piano sintomatologico, è necessario riconsiderare la diagnosi oppure rivedere la scelta terapeutica.

Abuso di sostanze, comorbidità psichiatrica e condizioni patologiche sistemiche non diagnosticate o in fase iniziale sono le principali cause di mancata risposta; l'eventua-

lità di dosi troppo basse, in assoluto o relativamente ad altre terapie concomitanti, la scarsa aderenza del paziente ad un trattamento consigliato possono essere controllate in questa fase.

Quando questi parametri siano stati adeguatamente considerati, in caso di mancata o insufficiente risposta, sarà opportuno un cambiamento del farmaco, con sospensione della terapia in atto e passaggio ad una classe differente di antidepressivi.

Di norma è preferibile utilizzare un unico farmaco (*monoterapia*), non essendo disponibili dati indicativi di una maggiore efficacia delle associazioni farmacologiche.

2. FASE DI CONTINUAZIONE

Con la fase di continuazione del trattamento ci si propone di diminuire il rischio di una ricaduta. La terapia attuata durante la fase iniziale deve essere mantenuta a *pieno dosaggio per almeno 4-9 mesi* dopo il ripristino di un completo equilibrio psicoaffettivo. A questo punto, se non si ritiene necessario continuare con una terapia di mantenimento, il trattamento può essere interrotto, con una riduzione molto progressiva dei dosaggi, seguendo periodicamente il paziente nei mesi successivi (Fig. 3).

3. FASE DI MANTENIMENTO

La terapia di mantenimento ha come obiettivo la *prevenzione della ricorrenza*. La decisione di instaurare una terapia di mantenimento dipende da numerosi fattori; tra questi:

- alta frequenza degli episodi (almeno 3 episodi nell'arco di 5 anni) o intervalli molto ravvicinati;
- gravità degli episodi (in particolare: rischio di suicidio, alterazioni dello stato di coscienza, sintomi confusionali e sintomi psicotici);
- esordio precoce, in età giovanile;
- lunga durata degli episodi;
- incidenza delle complicanze (alcolismo e abuso di sostanze, ecc.);
- bipolarità;

- anamnesi familiare per disturbo bipolare o depressione ricorrente.

Le caratteristiche essenziali del piano di mantenimento includono:

- informazioni al paziente prima di prescrivere il trattamento;
- definizione dei criteri di valutazione del risultato terapeutico;
- monitoraggio regolare con visite di controllo periodiche;
- aggiustamenti e cambiamenti nel piano di trattamento se la risposta non è completa.

La terapia di mantenimento è, in genere, a lungo termine (anni). La scelta del farmaco non può prescindere dalla valutazione del rischio di fenomeni tossici e di effetti collaterali ad insorgenza tardiva; alcuni effetti collaterali (ad es. aumento di peso, disturbi sessuali, ecc.) sopportabili durante le fasi iniziali del trattamento, possono assumere successivamente maggiore rilevanza clinica e condizionare l'aderenza del paziente alla prescrizione durante l'intera fase di mantenimento. Pertanto, passando dal periodo iniziale a quello di mantenimento, si può considerare l'opportunità di sostituire un antidepressivo con un altro di classe diversa e che non comporti nel lungo termine gravi effetti indesiderati.

Nelle forme bipolari il trattamento di scelta nella fase di mantenimento è con sali di litio. In caso di mancata risposta o di intolleranza al litio possono essere usati altri stabilizzatori dell'umore quali carbamazepina o valproato. Possono anche trovare impiego in taluni casi dintoina, calcioantagonisti e ti-roxina.

Farmacoresistenza

Viene definita come farmacoresistenza la *risposta assente o incompleta* oppure la *tendenza alla ricorrenza in pazienti adeguatamente curati* con almeno due o più trattamenti con farmaci antidepressivi in tempi

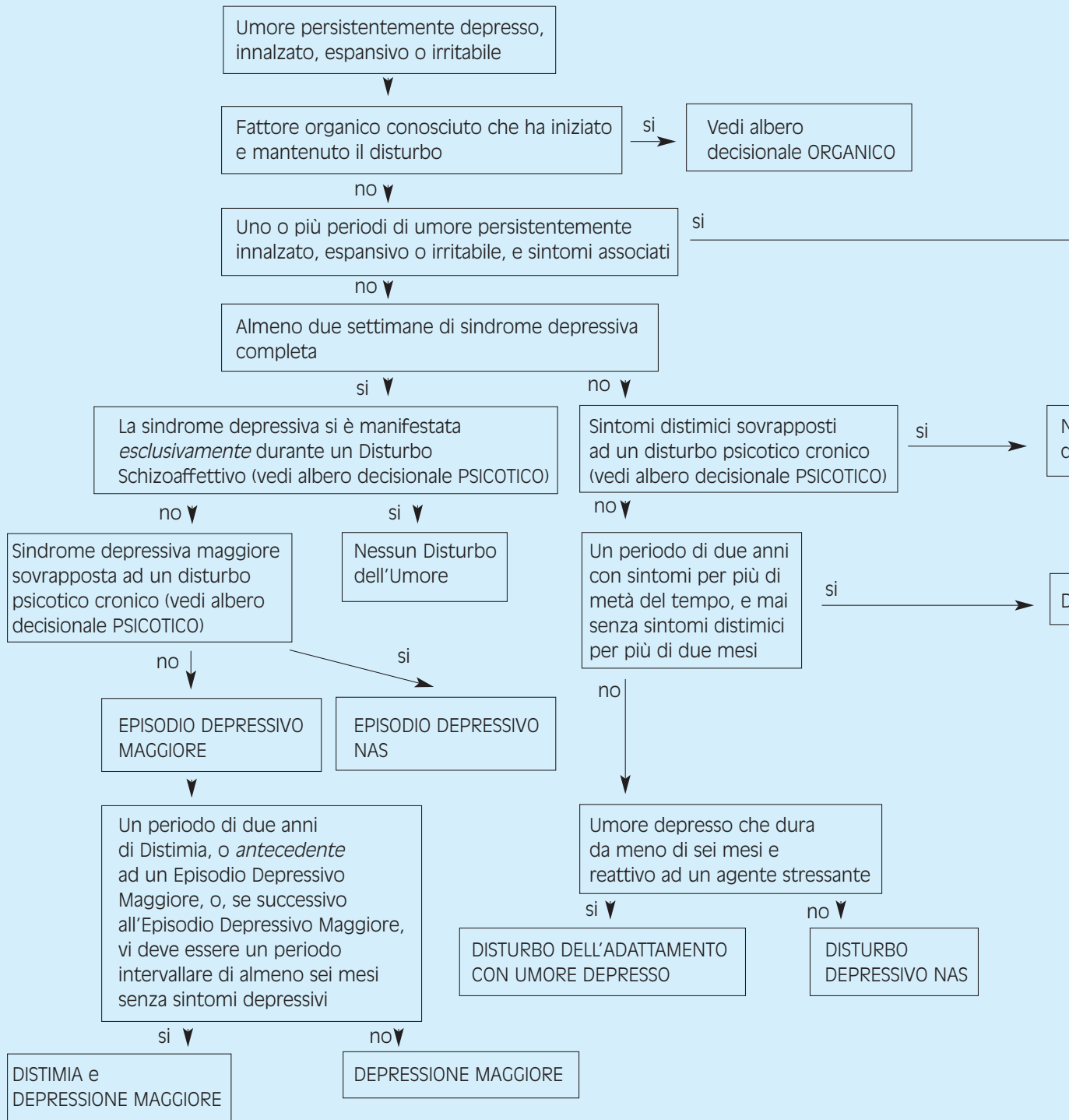
consecutivi, a dosaggi e per tempi ritenuti adeguati dalla comunità clinico-scientifica internazionale. Esistono condizioni in cui non è corretto parlare di farmacoresistenza, in rapporto a fattori farmacodinamici:

- fattori legati al medico (diagnosi errata, dose inadeguata, mancanza di informazioni al paziente);
- fattori legati al paziente (profilo sintomatologico, decorso, presenza di fattori organici cerebrali o extracerebrali, scarsa aderenza alla prescrizione).

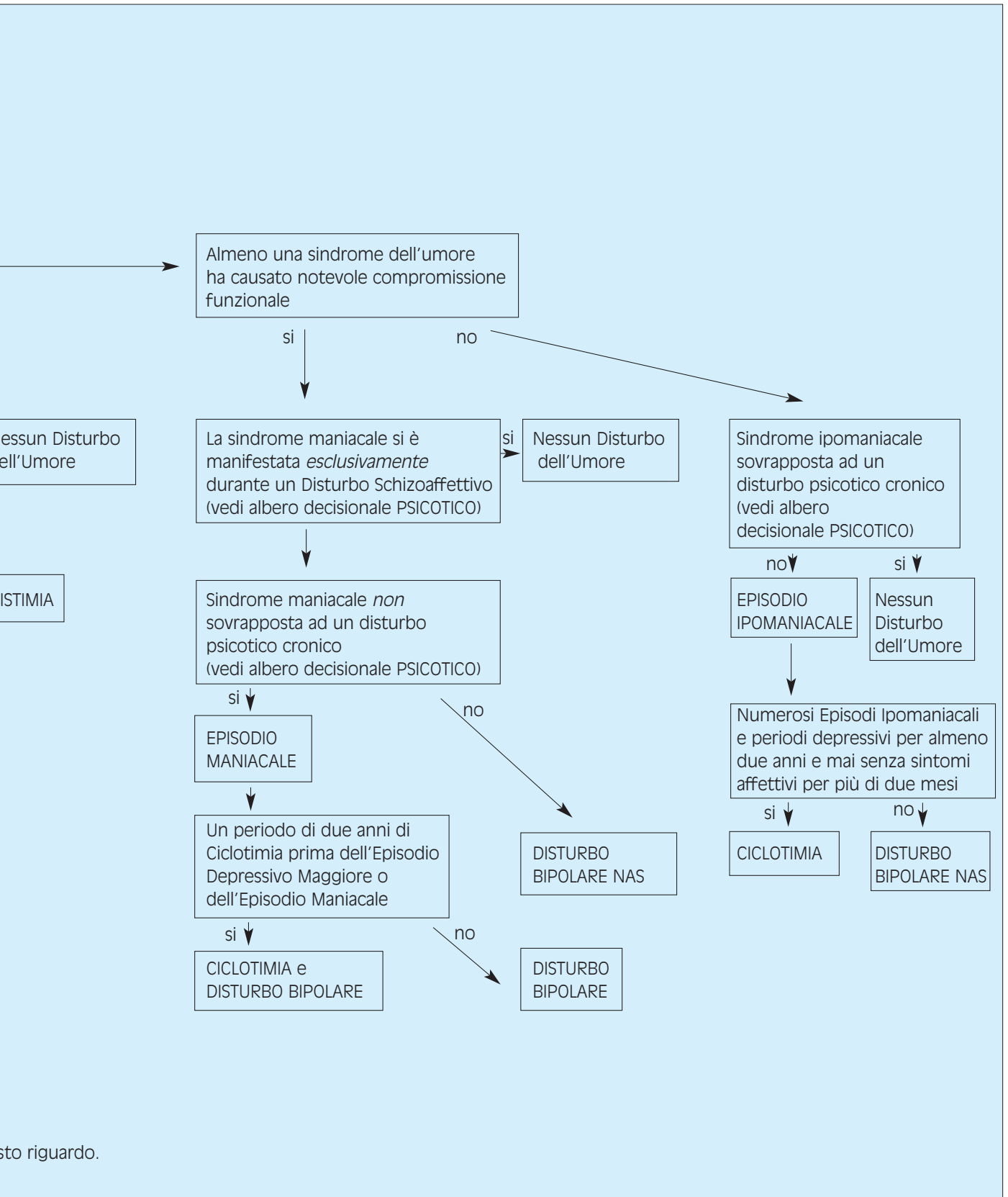
Il trattamento della farmacoresistenza in fase iniziale si avvale dei seguenti interventi:

- altri antidepressivi in sostituzione e/o in associazione
- terapia elettroconvulsivante
- aggiunta di carbonato di litio
- aggiunta di ormoni tiroidei
- associazioni con carbamazepina
- associazioni con valproato
- associazioni con dintoina
- associazioni con calcioantagonisti.

Fig. 1. Albero decisionale per la diagnosi differenziale dei disturbi dell'umore secondo il DSM-III-R.

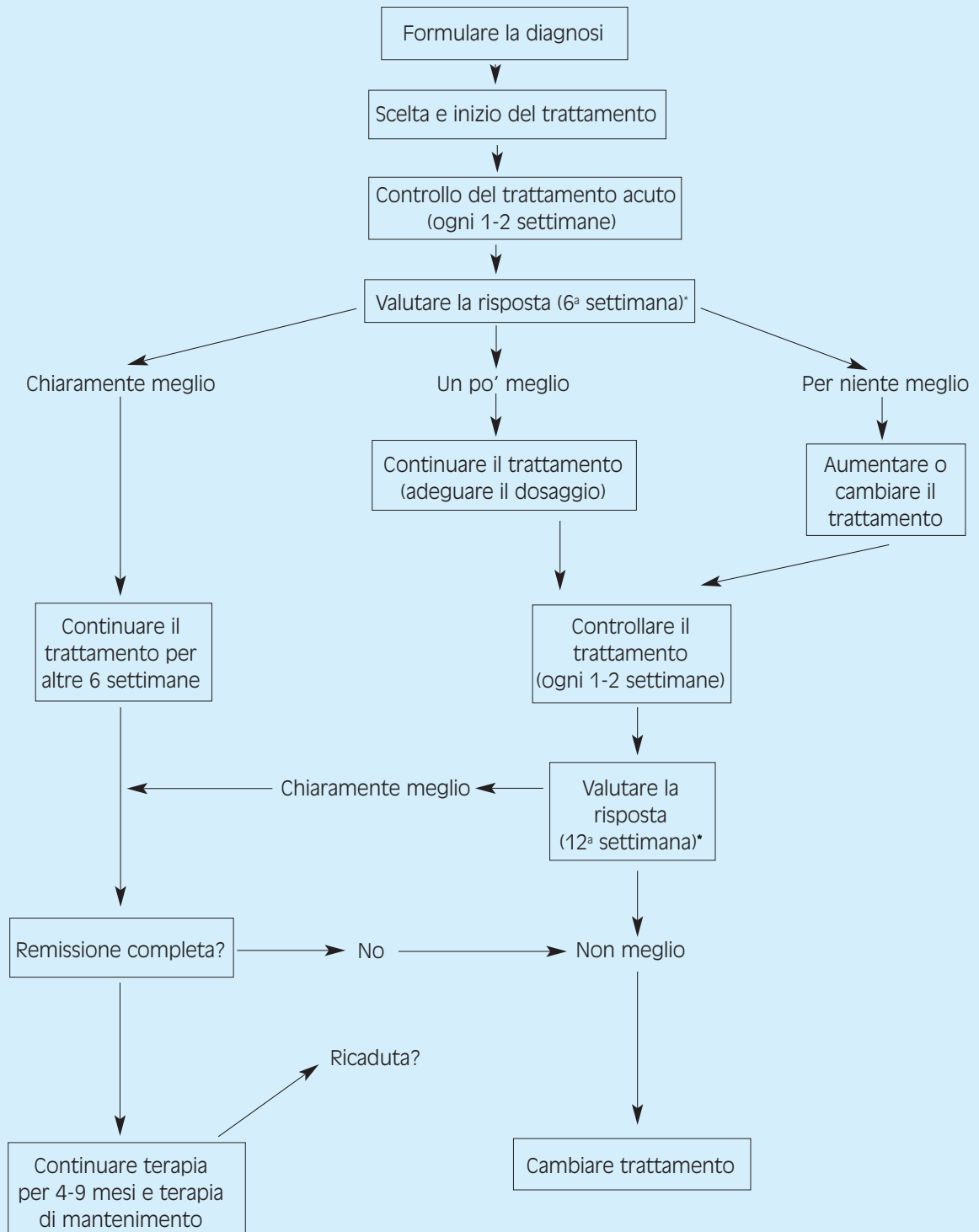


Da: American Psychiatric Association. *Manuale diagnostico-statistico delle malattie mentali*. Milano: Masson 1987. Il DSM-IV, in fase di revisione finale all'atto della stesura di queste Linee guida, non presenta modificazioni sostanziali a queste linee guida. NAS = Non Altrimenti Specificato.



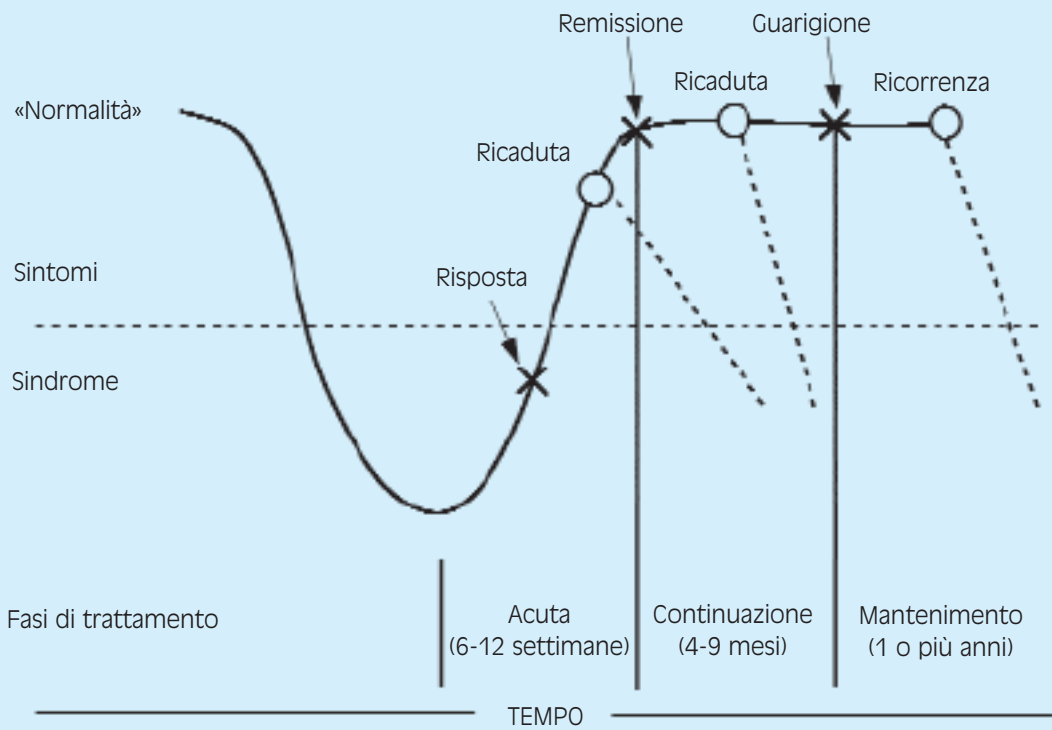
sto riguardo.

Fig. 2. Quadro generale del trattamento dell'Episodio Depressivo Maggiore.



* In caso di mancata risposta, può essere necessario rivedere il piano di trattamento fin da prima.
Tradotta, ridisegnata e modificata da: US Department of Health and Services. *Depression in primary-care: detection, diagnosis and treatment.* Rockville, MD 1993.

Fig. 3. Sequenza e fasi del trattamento dell'Episodio Depressivo Maggiore.



Tradotta e ridisegnata da: US Department of Health and Human Services. *Depression in primary care: detection, diagnosis and treatment*. Rockville, MD 1993.

Tab. I. Cause neurologiche, mediche e farmacologiche di sintomi depressivi.

<i>Neurologiche</i>	Acido Nalidixico
Demenze (inclusa la malattia Alzheimer)	Nitrofurantoina
Epilessia*	Streptomicina
Malattia di Fahr	Sulfametassazolo
Corea di Huntington*	Sulfamidici
Idrocefalo	Tetraciclina
Infezioni (compreso l'HIV e la neurosifilide)*	
Emicranie*	Antipertensivi e farmaci cardiologici:
Sclerosi multipla*	Alfametildopa
Narcolessia	Betanidina
Neoplasie*	β-bloccanti (propranololo)
Malattia di Parkinson	Clonidina
Paralisi sopranucleare progressiva	Digitale
Apnea notturna	Guanetidina
Ictus*	Idralazina
Traumi*	Lidocaina
Malattia di Wilson*	Prazosina
	Procainamide
<i>Endocrine</i>	Quanabenzacetato
Surrenali (malattia di Cushing*, di Addison)	Rescinnamina
Iperaldosteronismo	Reserpina
Mestruali*	Veratro
Disturbi paratiroidei (iper- e ipo-)	
Postpartum*	Antineoplastici:
Disturbi tiroidei (ipertiroidismo e ipertiroidismo apatico)*	C-Apsaraginas
	Azatioprina (AZT)
<i>Infettive e infiammatorie</i>	6-Azauridina
Sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)*	Bleomicina
Sindrome da affaticamento cronico	Trimetoprin
Mononucleosi	Vincristina
Polmonite - virale e batterica	
Artrite reumatoide	Neurologici e psichiatrici:
Artrite di Sjögren	Amantidina
Lupus eritematoso*	Antipsicotici (butirrofenoni, fenotizine, ossindoli)
Artrite temporale	Baclofene
Tubercolosi	Bromocriptina
	Carbamazepina
<i>Varie</i>	Levodopa
Cancro (specie pancreatico e altri gastrointestinali)	Fenitoina
Malattia cardiopolmonare	Sedativi e ipnotici (barbiturici, benzodiazepina, cloralio idrato)
Porfiria	Tetrabenazina
Uremia (ed altre malattie renali)*	
Deficit vitaminici (B ₁₂ , C, folati, niacina, tiamina)*	Steroidi e ormoni:
	Corticosteroidi (compreso l'ACTH)
<i>Farmacologiche (farmaci rappresentativi)</i>	Danazolo
Analgesici e anti-infiammatori:	Contraccettivi orali
Ibuprofen	Prednisone
Indometacina	Triamcinolone
Opiacei	
Fenacetina	Vari:
Antibatterici e Antimicotici:	Acetazolamide
Ampicillina	Colina
Cicloserina	Cimetidina
Etionamide	Cipropeptadina
Griseofulvina	Difenossilato
Metronidazolo	Disulfiram
	Metiserigide
	Stimolanti (Anfetamine, fenfluramina)

* Queste condizioni sono anche associate con sintomi maniacali.

Tradotta e modificata da: Caplan HI, Sadock BJ (eds). *Synopsis of comprehensive textbook of psychiatry*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1989.

Tab. II. Le categorie diagnostiche del DSM-III-R per i disturbi dell'umore.*Disturbi dell'umore*

Codificare alla 5ª cifra lo stato attuale della Depressione Maggiore e del Disturbo Bipolare:

1 = lieve

2 = moderato

3 = grave, senza manifestazioni psicotiche

4 = con manifestazioni psicotiche (*specificare* se congrue od incongrue all'umore)

5 = in remissione parziale

6 = in remissione completa

0 = non specificato.

Per gli episodi depressivi maggiori, *specificare* se cronici e *specificare* se di tipo melanconico.

Per il Disturbo Bipolare, il Disturbo Bipolare Non Altrimenti Specificato (NAS), la Depressione Maggiore Ricorrente ed il Disturbo Depressivo NAS, *specificare* se con il ritmo stagionale.

Disturbi Bipolari

Disturbo bipolare,

296.6x misto, -

296.4x maniacale, -

296.5x depressivo, -

301.13 Ciclotimia

296.70 Disturbo Bipolare NAS

Disturbi Depressivi

Depressione Maggiore,

296.2x episodio, singolo, -

296.3x ricorrente, -

300.40 Distimia (o Nevrosi depressiva)

Specificare: primaria o secondaria

Specificare: ad insorgenza precoce o tardiva

311.00 Disturbo Depressivo NAS

Da: American Psychiatric Association. *Manuale diagnostico-statistico delle malattie mentali*. Milano: Masson 1987.

Tab. III. Le categorie diagnostiche dell'ICD-10 per le sindromi affettive.

F30-F39		Sindromi affettive
F30	<i>Episodio maniaco</i>	
	F30.0	Ipomania
	F30.1	Mania con sintomi psicotici
	F30.2	Mania con sintomi psicotici
	F30.8	Altro
	F30.9	Non specificato
F31	<i>Sindrome affettiva bipolare</i>	
	F31.0	Attuale episodio ipomaniaco
	F31.1	Attuale episodio maniaco senza sintomi psicotici
	F31.2	Attuale episodio maniaco con sintomi psicotici
	F31.3	Attuale episodio depressivo lieve o di media gravità
	F31.4	Attuale episodio depressivo grave senza sintomi psicotici
	F31.5	Attuale episodio depressivo grave con sintomi psicotici
	F31.6	Attuale episodio misto
	F31.7	Attuale in remissione
	F31.8	Altra
	F31.9	Non specificata
F32	<i>Episodio depressivo</i>	
	F32.0	Episodio depressivo lieve
	F32.1	Episodio depressivo di media gravità
	F32.2	Episodio depressivo grave senza sintomi psicotici
	F32.3	Episodio depressivo grave con sintomi psicotici
	F32.8	Altro
	F32.9	Non specificato
F33	<i>Sindrome depressiva ricorrente</i>	
	F33.0	Episodio attuale lieve
	F33.1	Episodio attuale di media gravità
	F33.2	Episodio attuale grave senza sintomi psicotici
	F33.3	Episodio attuale grave con sintomi psicotici
	F33.4	Attuale in remissione
	F33.8	Altra
	F33.9	Non specificata
F34	<i>Sindromi affettive</i>	
	F34.0	Ciclotimia
	F34.1	Distimia
	F34.8	Altra
	F39.9	Non specificata
F38	<i>Altre sindromi affettive</i>	
	F38.0	Episodi affettivi singoli di altro tipo
	F38.1	Sindromi affettive ricorrenti di altro tipo
	F38.8	Altre specificate
F39	<i>Sindrome affettiva non specificata</i>	

Da: Organizzazione Mondiale della Sanità. *Decima revisione della classificazione internazionale delle sindromi e dei disturbi psichici e comportamentali - Descrizioni cliniche e direttive diagnostiche* (ed. it. a cura di Kemali et al.). Milano: Masson 1992.

Tab. IV. Criteri diagnostici per l'episodio di depressione maggiore secondo il DSM-III-R.**Criteri diagnostici per l'Episodio Depressivo Maggiore**

Nota: La «Sindrome Depressiva Maggiore» viene definita dal criterio A seguente:

A. Almeno cinque dei seguenti sintomi sono stati presenti durante lo stesso periodo di due settimane, e rappresentano un cambiamento rispetto al funzionamento precedente; almeno uno dei sintomi è (1) umore depresso, o (2) perdita di interesse o di piacere.

(Non includere sintomi che siano chiaramente dovuti a condizioni fisiche, deliri o allucinazioni incongrue all'umore, incoerenza o marcata perdita di associazioni).

1. Umore depresso (oppure umore irritabile nei bambini e negli adolescenti) per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come riferito dal resoconto del soggetto od osservato dagli altri.
2. Marcata diminuzione di interesse o di piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (come indicato dalla presenza di apatia per la maggior parte del tempo, riferita dal soggetto o osservata da altri).
3. Significativa perdita di peso o aumento di peso non dovuto a diete (ad es. più del 5% del peso corporeo in un mese), oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi ogni giorno (nei bambini considerare l'incapacità a raggiungere i normali livelli ponderali).
4. Insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno.
5. Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno (osservato dagli altri, e non soltanto sentimenti soggettivi di essere irrequieto o rallentato).
6. Affaticabilità o mancanza di energia quasi ogni giorno.
7. Sentimenti di svalutazione o di colpa eccessivi o immotivati (che possono essere deliranti) quasi ogni giorno (non soltanto autoaccusa o sentimenti di colpa per il fatto di essere ammalato).
8. Diminuita capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi ogni giorno (come riferito dal soggetto o osservato da altri).
9. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrenti propositi suicidi senza un piano specifico, o un tentativo di suicidio, o ideazione di un piano specifico al fine di commettere il suicidio.

B.

1. Non può essere stabilito che un fattore organico abbia iniziato o mantenuto il disturbo.
2. Il disturbo non rappresenta una reazione normale alla morte di una persona amata (Lutto Non Complicato).

Nota: La presenza di costanti pensieri morbosi di autosvalutazione ideazione suicidaria, marcata compromissione funzionale, rallentamento psicomotorio, o durata prolungata, suggerisce che il lutto si è complicato con Depressione Maggiore.

C. In nessun momento durante il disturbo vi sono stati deliri o allucinazioni per almeno due settimane in assenza di preminenti disturbi dell'umore (ad es. prima che i sintomi dell'umore si sviluppassero o dopo la remissione).

D. Non sovrapposto a Schizofrenia, Disturbo Schizofreniforme, Disturbo Delirante o Disturbo Psicotico NAS.

Codici per l'Episodio Depressivo Maggiore: numeri di codice per la quinta cifra e criteri per la gravità dello stato attuale del Disturbo Bipolare, Depressivo, o della Depressione Maggiore:

1. *Lieve*: Alcuni o nessun sintomo, oltre a quelli necessari per la diagnosi e i sintomi provocano solo una minima compromissione del funzionamento lavorativo, o delle attività sociali abituali, o dei rapporti con gli altri.
2. *Moderata*: Sintomi o compromissione funzionale fra «lieve» e «grave».
3. *Grave, senza Manifestazioni Psicotiche*: Diversi sintomi oltre a quelli necessari per la diagnosi, e i sintomi interferiscono marcatamente con il funzionamento lavorativo, o con le attività sociali abituali, o nei rapporti con gli altri.
4. *Con Manifestazioni Psicotiche*: Deliri o allucinazioni. Se possibile specificare se le manifestazioni psicotiche sono *congrue all'umore o incongrue all'umore*.
Manifestazioni Psicotiche congrue all'umore: Deliri o allucinazioni, il cui contenuto è interamente in accordo con i tipici temi depressivi di inadeguatezza personale, colpa, malattia, morte, nichilismo o punizione meritata.
Manifestazioni Psicotiche incongrue all'umore: Deliri o allucinazioni il cui contenuto non include i tipici temi depressivi di inadeguatezza personale, colpa, malattia, morte, nichilismo o punizione meritata. Sono qui compresi quei sintomi quali i deliri persecutori (non direttamente correlati ai temi depressivi), l'inserzione del pensiero, la trasmissione del pensiero, e i deliri di influenzamento.
5. *In Remissione Parziale*: Intermedio fra «In Remissione Completa» e «Lieve», e senza precedenti di Distimia (se l'Episodio Depressivo Maggiore era sovrapposto a Distimia, viene posta diagnosi solo di Distimia, una volta che i criteri per l'Episodio Depressivo Maggiore non sono più soddisfatti completamente).
6. *In Remissione Completa*: Nessun segno o sintomo significativo del disturbo durante i sei mesi trascorsi.
0. *Non specificato*.

Specificare cronico se l'attuale episodio è durato due anni consecutivi senza un periodo di due mesi o *più* durante il quale non vi sono significativi sintomi depressivi.

Specificare se l'attuale episodio è del Tipo **Melancolico**.

Criteri diagnostici per il Tipo Melancolico

Presenza di almeno cinque dei seguenti sintomi:

1. Perdita di interesse o di piacere in tutte, o quasi tutte le attività.
2. Mancanza di reattività agli stimoli solitamente piacevoli (il soggetto non si sente molto meglio, neanche temporaneamente, quando accade qualcosa di buono).
3. Depressione regolarmente peggiore al mattino.
4. Risveglio precoce al mattino (almeno due ore prima dell'ora abituale di risveglio).
5. Rallentamento o agitazione psicomotoria (non soltanto lamentele soggettive).
6. Significativa anoressia o perdita di peso (ad es. più del 5% del peso corporeo in un mese).
7. Nessun significativo disturbo di personalità precedente il primo Episodio Depressivo Maggiore.
8. Uno o più precedenti Episodi Depressivi Maggiori seguiti da remissione completa o quasi completa.
9. Precedente risposta positiva a una terapia antidepressiva somatica specifica ed adeguata, ad es. triciclici, ESK, IMAO, litio.

Criteria diagnostici per il tipo ad andamento stagionale

A. Vi è stata una regolare relazione temporale fra l'esordio di un episodio di Disturbo Bipolare (incluso il Disturbo Bipolare NAS), o una Depressione Maggiore Ricorrente (incluso il Disturbo Depressivo NAS), e un particolare periodo dell'anno di 60 giorni (ad es. regolare comparsa della depressione fra l'inizio di Ottobre e la fine di Novembre).

Nota: Non includere i casi in cui c'è una ovvia influenza di fattori stressanti psicosociali correlati alla stagione, ad esempio essere regolarmente disoccupato ogni inverno.

B. Remissioni complete (o un viraggio dalla depressione alla mania o all'ipomania) anch'esse comparse in un particolare periodo dell'anno di 60 giorni (ad es. la depressione scompare da metà Febbraio a metà Aprile).

C. Vi sono stati almeno tre episodi di disturbo dell'umore in tre anni diversi che dimostravano la relazione temporale stagionale definita in A e in B; almeno due di questi anni erano consecutivi.

D. Episodi stagionali di disturbo dell'umore, come descritto sopra, in rapporto numerico di più di tre a uno con gli episodi di tale disturbo non stagionali eventualmente comparsi.

Da: American Psychiatric Association. *Manuale diagnostico-statistico delle malattie mentali*. Milano: Masson 1987.

Tab. V. Criteri diagnostici per l'episodio di depressione maggiore secondo l'ICD-10.

F32 Episodio depressivo

Negli episodi tipici di tutte le tre forme (lieve (F32.0), di media gravità (F32.1) e grave (F32.2 e 3)) descritte più oltre, il soggetto generalmente presenta depressione del tono dell'umore, perdita degli interessi e della capacità di provare piacere, riduzione dell'energia con aumentata affaticabilità o diminuita attività. È comunque una stanchezza marcata dopo ogni sforzo anche minimo.

Altri sintomi comuni sono:

1. riduzione dell'attenzione e della concentrazione;
2. riduzione dell'autostima e della fiducia in sé;
3. idee di colpa e di inutilità (anche nei corso di un episodio lieve);
4. visione pessimistica del futuro;
5. idee o atti di autoaggressività o di suicidio;
6. disturbi del sonno;
7. diminuzione dell'appetito.

L'abbassamento del tono dell'umore si modifica scarsamente da un giorno all'altro ed è spesso insensibile alle circostanze, ma può mostrare una caratteristica variazione diurna. Come accade per gli episodi maniacali, il quadro clinico mostra marcate variazioni da individuo ad individuo, e i quadri atipici sono particolarmente comuni nell'adolescenza. In alcuni casi, l'ansia, l'angoscia motoria possono essere a tratti più evidenti rispetto alla depressione, e l'alterazione del tono dell'umore può essere mascherata da aspetti aggiuntivi, come l'irritabilità, il consumo eccessivo di alcool, il comportamento istrionico, l'accentuazione di sintomi fobici o ossessivi preesistenti, le preoccupazioni ipocondriache. Per gli episodi depressivi di tutti i tre livelli di gravità è in genere richiesta una durata di almeno due settimane, ma periodi più brevi sono accettabili se i sintomi sono insolitamente gravi o ad esordio rapido.

Alcuni dei sintomi sopra elencati possono essere marcati, e presentare aspetti caratteristici ai quali comunemente viene attribuito un particolare significato clinico. Gli esempi più tipici di questi sintomi «biologici» sono:

1. la perdita di interesse o di piacere nelle attività che normalmente sono fonte di piacere;
2. la mancanza di reattività emotiva nei confronti delle circostanze e degli eventi normalmente piacevoli;
3. il risveglio al mattino due o più ore prima del solito;
4. il peggioramento mattutino della depressione,
5. l'evidenza obiettiva di un chiaro rallentamento psicomotorio o di una chiara agitazione (osservati o riferiti da altre persone);
6. la marcata perdita dell'appetito;
7. la perdita di peso (spesso definita come riduzione del 5% o più del peso corporeo nell'ultimo mese);
8. la marcata riduzione della libido.

Questa sindrome «biologica» non è di solito considerata presente se non sono chiaramente manifesti almeno quattro dei sintomi sopra descritti.

Le categorie Episodio depressivo lieve (F32.0), di media gravità (F32.1) e grave (F32.2 e 3), descritte in dettaglio più oltre, devono essere usate solo per un singolo (primo) episodio depressivo. Gli ulteriori episodi depressivi devono essere classificati in una delle sottocategorie della sindrome depressiva ricorrente (F33).

I tre livelli di gravità sono specificati per coprire un'ampia gamma di stati clinici riscontrabili in vari tipi di pratica psichiatrica. I soggetti che presentano episodi depressivi di grado lieve sono comuni nella medicina di base, mentre nei reparti psichiatrici si incontrano principalmente i casi più gravi.

Gli atti di autolesionismo, più frequentemente di autoavvelenamento con farmaci prescritti, che sono associati con le sindromi affettive, devono essere registrati per mezzo di una codifica aggiuntiva presa dal capitolo XX dell'ICD-10 (X60-X84). Queste codifiche non implicano un giudizio circa la differenziazione tra tentato suicidio e «parasuicidio», essendo entrambe incluse nella categoria generale degli atti di autolesionismo.

La differenziazione tra grado lieve, medio e grave qui consigliata si basa su un complesso giudizio clinico che tiene conto del numero, del tipo e della gravità dei sintomi presenti. Il livello abituale delle attività sociali e lavorative e spesso un utile criterio generale per comprendere il probabile livello di gravità dell'episodio; tuttavia, le influenze individuali, sociali e culturali che compromettono la relazione tra la gravità dei sintomi e il funzionamento sociale sono così frequenti e marcate da sconsigliare l'inclusione di tale funzionamento tra i criteri essenziali per il giudizio di gravità.

La presenza di demenza (F00-F03) o di ritardo mentale (F70-F79) non esclude la diagnosi di un episodio depressivo trattabile, ma le difficoltà nella comunicazione sono spesso tali che, per formulare la diagnosi, è necessario più del solito fare riferimento ai sintomi «biologici» obiettivamente osservati, quali il rallentamento psicomotorio, la perdita di appetito e di peso e i disturbi del sonno.

Include: singoli episodi di depressione maggiore senza sintomi psicotici, reazione depressiva, depressione psicogena o depressione reattiva.

F32.0 Episodio depressivo di gravità lieve

Direttive diagnostiche

Il tono dell'umore depresso, la perdita della capacità di provare interesse e piacere e l'affaticabilità sono generalmente considerati i sintomi più tipici della depressione, e almeno due di questi tre, con l'aggiunta di almeno due degli altri sintomi descritti per F32, devono essere presenti per poter porre una diagnosi di certezza. Nessuno dei sintomi deve essere di grado marcato e la durata minima dell'intero episodio è di circa due settimane.

Un soggetto con un episodio depressivo lieve è di solito sofferente per i sintomi e presenta qualche difficoltà nel continuare l'abituale lavoro o le attività sociali, ma il suo funzionamento sociale non è completamente compromesso.

Un'ulteriore cifra può essere aggiunta al codice per specificare la presenza di sintomi «biologici»:

F32.00 *Episodio depressivo di gravità lieve, senza sintomi «biologici».*

Sono soddisfatti i criteri per l'episodio depressivo di gravità lieve e sono presenti pochi o nessuno dei sintomi «biologici».

F32.01 *Episodio depressivo di gravità lieve, con sintomi «biologici».*

Sono soddisfatti i criteri per un episodio depressivo di gravità lieve e sono inoltre presenti quattro o più sintomi «biologici» (se sono presenti solo due o tre sintomi «biologici», ma essi sono di gravità insolitamente accentuata, può essere giustificata l'utilizzazione di questa categoria).

F32.1 Episodio depressivo di media gravità

Direttive diagnostiche

Devono essere presenti almeno due dei tre sintomi più tipici segnalati sopra per l'episodio di gravità lieve (F32.0), con l'aggiunta di almeno tre (e preferibilmente quattro) degli altri sintomi. Diversi sintomi possono essere di grado marcato ma, se è presente una varietà particolarmente ampia di sintomi, questo non è essenziale per la diagnosi. La durata minima dell'intero episodio è di circa due settimane.

Un soggetto con un episodio depressivo di media gravità presenterà generalmente una considerevole difficoltà a continuare le attività sociali, lavorative e familiari.

Un'ulteriore cifra può essere aggiunta al codice per specificare la presenza di sintomi «biologici»:

F32.10 *Episodio di media gravità senza sintomi «biologici».*

Sono soddisfatti i criteri per l'episodio depressivo di media gravità e sono presenti pochi o nessuno dei sintomi «biologici».

F32.11 *Episodio depressivo di media gravità, con sintomi «biologici».*

Sono soddisfatti i criteri per un episodio depressivo di media gravità e sono inoltre presenti quattro o più sintomi «biologici» (se sono presenti solo due o tre sintomi «biologici», ma essi sono di gravità insolitamente accentuata, può essere giustificata l'utilizzazione di questa categoria).

F32.2 Episodio depressivo grave senza sintomi psicotici

Durante un episodio depressivo grave il soggetto presenta di solito una notevole angoscia o agitazione, a meno che il rallentamento non sia una caratteristica marcata. La perdita dell'autostima e i sentimenti di inutilità o di colpa sono in genere pronunciati e, nei casi particolarmente gravi, vi è un chiaro rischio che sia attuato un tentativo di suicidio. Si presume qui che la sindrome «biologica» debba essere quasi sempre presente in un episodio depressivo grave.

Direttive diagnostiche

Devono essere sempre presenti tutti i tre sintomi tipici segnalati per le forme di grado lieve e medio (F32.0, F32.1), con l'aggiunta di quattro o più degli altri sintomi, alcuni dei quali devono essere di intensità notevole. Tuttavia, se sintomi come l'agitazione o il rallentamento sono accentuati, il paziente sarà riluttante o incapace di descrivere molti sintomi in maniera dettagliata. Una valutazione globale di episodio depressivo grave può essere ancora giustificata in tali casi. Generalmente l'episodio depressivo deve durare almeno due settimane, ma se i sintomi sono particolarmente gravi e ad esordio molto rapido, può essere giustificato porre questa diagnosi anche dopo meno di due settimane.

Durante un episodio depressivo grave è molto improbabile che il soggetto sia in grado di continuare le attività sociali, lavorative e domestiche tranne che in misura molto limitata.

Questa categoria va utilizzata solo per gli episodi singoli di grave depressione senza sintomi psicotici; per gli ulteriori episodi va usata una sottocategoria della sindrome depressiva ricorrente (F33).

Include: singolo episodio di depressione agitata, melanconia o depressione vitale senza sintomi psicotici.

F32.3 Episodio depressivo grave con sintomi psicotici

Direttive diagnostiche

Si tratta di un episodio depressivo grave che risponde ai criteri sopra forniti per la categoria F32.2, e in cui sono presenti deliri, allucinazioni o stupore depressivo. I deliri di solito riguardano idee di peccato, rovina o imminenti catastrofi di cui il soggetto si attribuisce la responsabilità. Le allucinazioni sono in genere uditive o olfattive, consistendo in voci diffamatorie o accusatorie oppure nell'odore di immondizia marcita o di carne in decomposizione. Il grave rallentamento psicomotorio può progredire fino allo stupore. Se richiesto, i deliri e le allucinazioni possono essere qualificati come congrui o incongrui all'umore (si veda F30.2).

Da: Organizzazione Mondiale della Sanità. *Decima revisione della classificazione internazionale delle sindromi e dei disturbi psichici e comportamentali - Descrizioni cliniche e direttive diagnostiche* (ed. it. a cura di Kemali et al.). Milano: Masson 1992.

Tab. VI. Farmaci impiegati per il trattamento dell'Episodio Depressivo Maggiore.

Nome	Dose iniziale mg/die	Dose abituale mg/die*	Emivita (ore) [†]	Metaboliti attivi Emivita (ore)
<i>Antidepressivi triciclici</i>				
Amitriptilina (Adepril, Laroxyl, Triptizol)	25-50	100-300	30-46	Nortriptilina (18-90)
Amoxapina (Asendin) [‡]	50	100-400	30	8-OH-amoxapina (30)
Bupropione (Wellbutrin)	200	300-400	12	-
Butriptilina (Evadene)	25-50	50-75	?	Norbutriptilina
Clomipramina (Anafranil)	25	100-250	22-84	Demetilclomipramina (69)
Desipramina (Nortimil, Pertofran)	25-50	100-300	20-60	Non metaboliti attivi
Debenzepina (Noveril)	80	160-360	3,5	Demetil-debenzepina
Dotiepina (Protiaden)	75	75-150	14-24	Vari (20-30)
Doxepina (Sinequan) [‡]	25-50	100-300	17	Desmetidoxapina (51)
Imipramina (Tofranil, Surplix)	25-50	100-300	16	Desipramina
Lofepramina (Timelit)	70	70-210	9-24	Desipramina
Maprotilina (Ludiomil)	50	50-150	48	Demetilmaprotilina
Nortriptilina (Noritren, Vividyl)	25	50-200	18-93	10-idrossi-nortriptilina
Protriptilina (Vivactil) [‡]	10	15-60	126	Non riportati
Trimipramina (Surmontil)	25-50	100-300	24	
<i>Antidepressivi quadriciclici e atipici</i>				
Amineptina (Maneon, Survector)	100	100-200	12	
Mianserina (Lantanon)	30	60-120	12-18	Idrossi-mianserina
Minaprina (Cantor)	100	100-200	2,5	Vari
Trazodone (Trittico)	50	150-500	6-14	1-Cl-fenil-piperazina
Viloxazina (Vicilan)	100	250-600	2-11	Non riportati
<i>Inibitori selettivi della ricaptazione della 5HT</i>				
Fluoxetina (Fluoxeren, Prozac)	20	20-80	24-94	Norfluoxetina (168-336)
Fluvoxamina (Dumirox, Fevarin, Maveral)	50	100-300	16-23	Non metaboliti attivi
Paroxetina (Sereupin, Seroxat)	20	20-50	24	Non metaboliti attivi
Sertralina (Serad, Tatig, Zoloft)	50-100	50-200	26	Desmetilsertralina (66) (ma 10 volte meno potente)
<i>Inibitori delle monoaminossidasi[§]</i>				
Isocarbossazide (Marplan) [‡]	10-30	10-50		
Fenelzina (Nardil) [‡]	15	15-90		
Moclobemide (Aurorix) [¶]	150-300	600-800	2	RO 6449 (2)
Tranilcipromina (Parmodalina) ^{**}	13	10-40		
<i>Regolatori dell'umore</i>				
Valproato di sodio (Depakin)	200-500	500-1500		
Carbamazepina (Tegretol)	200-400	200-1600	16	
Litio (Carbolithium, Manialit, Litio carbonato)600-900		(^{††})	12-24	
Valpromide (Depamide)	300	900-1800		

Da: American Psychiatric Association (APA). *Practice Guidelines For Major Depressive Disorder in Adults*. American Journal of Psychiatry 1993;150(Suppl.); per le molecole non riportate nel citato documento APA, i dati sono ripresi da *Psicofarmaci in commercio. Appendice*. In: Pancheri P, Cassano GB (a cura di). *Trattato Italiano di Psichiatria*. Milano: Masson 1992; i valori di emivita plasmatica sono ripresi da documento APA, e ove mancanti da Gelenberg AJ, Bassuk EL, Schoonover SC (eds.). *The practitioner's guide to psychoactive drugs* (3rd ed.). New York: Plenum Medical 1991; per alcune molecole non commercializzate in USA, l'informazione è riportata dai dati della scheda tecnica italiana.

* Tutti i dosaggi indicati nella tabella possono richiedere modifiche, sia nel senso di un aumento sia di una diminuzione, a seconda della tolleranza e risposta del paziente; in linea di massima, nei soggetti anziani è raccomandata una riduzione dei dosaggi.

[†] L'emivita varia a seconda dei pazienti e tende a aumentare in modo significativo con l'età.

[‡] Attualmente non in commercio in Italia (è indicato il nome commerciale negli Stati Uniti).

[§] La durata dipende dall'azione del farmaco sulle MAO (circa 8-10 giorni).

[¶] Di prossima introduzione in Italia.

^{**} In associazione con trifluoperazina.

^{††} Dosaggio orale da stabilire secondo i valori della litiemia (valori di litiemia considerati terapeutici: 0,8-1,2 mEq/litro).

Tab. VII. Manifestazioni cliniche della sindrome serotoninergica.*Sintomi gastrointestinali*

Crampi
 Confiore
 Diarrea

Sintomi neurologici

Tremori
 Mioclonie
 Disartria
 Incoordinazione

Sintomi cardiovascolari

Tachicardia
 Ipertensione

Sintomi psichiatrici

Sintomi simil-maniacali
 Fuga del pensiero
 Parlata a scoppio
 Umore elevato e disforico
 Confusione

Altri sintomi

Diaforesi
 Ipertensione
 Morte per collasso cardiovascolare

Tradotta e modificata da: Boyer WF, Feighner JP. *Pharmacokinetics and drug interactions*. In: Feighner JP, Boyer WF (eds.). *Selective serotonin re-uptake inhibitors*. New York: Wiley 1991.