

## La depressione in Medicina Interna

### *Depression and Internal Medicine*

Domenico Panuccio \*

Direttore UOC Medicina Interna B, Ospedale "Maggiore", AUSL di Bologna

#### KEY WORDS

Depression  
Medical illness  
Bidirectional link  
Antidepressant  
Prognosis

**Summary** **BACKGROUND** Depression is 2-4 times more frequent in medically ill patients than in the general population, it significantly undermines the quality of life and makes prognosis worse in terms of morbidity and mortality. Nevertheless the majority of cases are not recognized or appropriately treated. A growing body of evidence suggests that mood disorders and many medical illnesses are linked in a bidirectional way by several biological mechanisms. Autonomic function changes, hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, increases in plasma cortisol, elevated levels of proinflammatory cytokines, increased platelet activation and hypercoagulability, all of them occur in patients with depression and all of them are causal factors in development and progression of atherothrombotic lesions or they are implicated in the pathogenesis of neoplasm and other illness such as chronic pain, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis and so on. **CONCLUSIONS** Although antidepressant use has not been shown to reduce mortality rates in patients with medical illness, it alleviates depression, improves the quality of life and reduces morbidity. Clinicians should be aware of this association and should make an effort in detecting and treating not only biological illness but also mood disorders.

*Il più grande errore nel trattamento delle malattie è che ci sia il medico per il corpo e il medico per l'anima, sebbene le due cose non possano essere separate.*

Platone (427-347 a.C.)

#### Introduzione

Ogni internista può essere in grado di individuare nei propri pazienti una sindrome depressiva, ma se gli viene richiesto di fornirne una definizione precisa, probabilmente incontra qualche difficoltà. Difficoltà che non sono esclusive dell'internista, bensì riflettono una pluralità sia di approcci diagnostici sia di definizioni semantiche e di criteri di codifica diagnostica che alimentano tuttora un acceso dibattito nel mondo psichiatrico.

Esistono almeno due differenti modalità di porre diagnosi di depressione: l'intervista clinica strutturata secondo schemi predefiniti, schemi che nel corso degli anni sono stati oggetto di continue modificazioni, di entità più o meno rilevante [1-4]; le scale di valutazione basate sull'elenco dei sintomi presenti, rilevati direttamente dal medico o

tramite questionari compilati dallo stesso paziente [5-13]. Esula dagli scopi della presente rassegna l'analisi dettagliata dei vari metodi diagnostici; ci limiteremo a sottolineare alcune peculiarità della depressione, che sono poi gli elementi utilizzati dall'internista nella maggior parte dei casi, sulla base del buon senso clinico, per individuare la patologia nel proprio paziente.

La depressione consiste in un disturbo dell'umore caratterizzato da tendenza alla tristezza accompagnata ad alterazioni di alcune funzioni neurovegetative (turbe del sonno, del respiro, della digestione), agitazione o rallentamento motorio, stanchezza, difficoltà di concentrazione, alterazioni della libido, sentimenti di vergogna o di colpa, pensieri di assenza di prospettive o addirittura di morte.

Un criterio pratico è quello proposto dall'American Psychiatric Association [14], secondo cui una sindrome depressiva maggiore è presente quando vi sia depressione dell'umore o perdita di interesse per quasi tutte le attività (o entrambe) che duri da almeno due settimane e si accompagni ad almeno quattro dei seguenti sintomi: insonnia o ipersonnia, indifferenza o apatia, irritabilità, senso di colpa, astenia, alterazioni dell'appetito, incapacità di concentrazione, pensieri ricorrenti di morte o suicidio. Tuttavia la depressione, come altre malattie, non va vista in maniera rigida e statica, bensì come un *continuum* fluido e variabile nella tipologia delle manifestazioni e nell'intensità e durata delle stesse [15].

\* Corrispondenza:

Domenico Panuccio, UOC Medicina Interna B,  
Ospedale Maggiore, largo B. Nigrisoli 2, 40133 Bologna,  
e-mail: d.panuccio@ausl.bologna.it

La depressione è una patologia molto diffusa che colpisce fino al 10% della popolazione generale [16-17]. Tre ampi studi policentrici, che hanno coinvolto oltre 50.000 pazienti di età > 18 anni afferenti ad ambulatori di Medicina Generale, hanno documentato una prevalenza della depressione maggiore pari al 13-14% [18-20], seconda soltanto all'ipertensione e, come questa, spesso sottodiagnosticata e sottotrattata. In genere vengono individuati come generici "casi psichiatrici" poco più della metà dei pazienti affetti da depressione maggiore e una corretta diagnosi viene posta solo nel 15-26% di essi [21]. Frequente, inoltre, è il sottotrattamento di tali pazienti [22-23]: anche quando la diagnosi viene posta in maniera corretta, la percentuale di pazienti che riceve un trattamento antidepressivo varia dal 4,6% al 43% [21].

Diversi fattori relativi al paziente e alla sua famiglia, al medico e alla malattia contribuiscono alla sottodiagnosi e al sottotrattamento della depressione. Da una parte, il paziente e la famiglia tendono a rimuovere la consapevolezza della depressione per il retaggio di un'antica cultura che considerava le "malattie psichiatriche" socialmente sconvenienti, fonte di discredito e di vergogna; dall'altra, per i medici è facile confondere alcuni sintomi con altre malattie; inoltre, può esservi una tendenza a banalizzare le turbe dell'umore da parte di tutti, dal paziente al medico, nella convinzione che queste siano una conseguenza inevitabile di altre gravi patologie nel corso delle quali si può erroneamente ritenere che gli interventi atti a migliorare la qualità di vita siano meno importanti di quelli volti alla cura degli aspetti biologici [24]. Le competenze, gli interessi culturali del medico, il tempo che dedica ai pazienti a ogni visita [25], la conoscenza e l'aderenza alle linee guida sono altri fattori che spiegano il fenomeno della sottodiagnosi e del sottotrattamento.

Un recente studio [26] ha analizzato l'approccio di un gruppo di medici di base americani al problema della depressione. Si trattava di medici motivati e formati specificamente in quanto coinvolti nello studio osservazionale; essi, tuttavia, hanno seguito solo un terzo delle raccomandazioni delle linee guida; pur dimostrando all'inizio una buona capacità nell'individuare correttamente la depressione e nell'avviare un'adeguata terapia, hanno manifestato scarsa propensione a seguire correttamente i pazienti nel tempo, cosicché solamente il 46% di essi ha mantenuto la terapia per almeno due mesi; nei pazienti che dopo sei mesi avevano avuto regressione dei sintomi, non hanno provveduto alla sospensione del trattamento; inoltre, hanno incrementato la posologia dei farmaci solamente nel 38% dei pazienti che ne avevano bisogno.

Anche particolari profili clinici, familiari e sociali dei pazienti possono contribuire a riconoscere, o a non riconoscere, la presenza di depressione [27]. Questa è foriera di una prognosi infausta in termini sia di morbilità [28] sia di mortalità [29]. Una metanalisi di 25 studi su 106.628 soggetti, di cui 6.416 erano depressi, ha dimostrato un aumento di mortalità con un rischio relativo (RR) di 1,81 (intervallo di confidenza, IC, al 95%: 1,58-2,07) rispetto ai

non depressi, senza significative differenze fra i due sessi, benché il fenomeno fosse leggermente più accentuato tra i maschi [30]. Tale grave impatto prognostico può essere sensibilmente mitigato da un adeguato trattamento antidepressivo (farmacologico e psicoterapico) [31].

Numerosi studi documentano chiaramente la coesistenza di depressione in molte patologie croniche di pertinenza internistica, con peggioramento della prognosi tanto in termini di più alta incidenza di riacutizzazioni della malattia di base con necessità di ricorso alle strutture sanitarie, quanto in termini di maggiore disabilità e perdita di produttività [32]. Ciò si può verificare sia per una maggiore vulnerabilità del paziente allo stress, sia per la scarsa compliance alla terapia [33-35]. Questa può estrinsecarsi in differenti modalità: alcuni pazienti si comportano come se il medico non avesse mai prescritto i farmaci, altri dimenticano di assumerli, altri decidono volontariamente di non assumerli [36].

Uno studio spagnolo ha documentato come l'associazione della depressione con varie malattie rappresenti un fattore di moltiplicazione della mortalità: ipertensione  $\times 2,27$ ; stroke  $\times 3$ ; diabete  $\times 3,84$ ; malattie cardiovascolari  $\times 4,04$ ; tumori  $\times 4,46$  [37]. Se questo dato è nel complesso abbastanza atteso e scontato, più intrigante appare l'ipotesi, anch'essa ampiamente documentata, che la depressione possa essere uno dei fattori causali di alcune malattie come la cardiopatia ischemica, lo stroke, i tumori, l'epilessia, come vedremo analizzando più in dettaglio le singole patologie.

La **Tab. 1** riporta la prevalenza della depressione in corso di malattie internistiche. L'ampia variabilità di prevalenza nei vari studi può dipendere anche dai differenti metodi di diagnosi utilizzati, di cui abbiamo fatto cenno in precedenza.

## Depressione e cardiopatia ischemica

Fra depressione e cardiopatia ischemica esistono relazioni bidirezionali. Da una parte la malattia organica genera disturbi depressivi, dall'altra questi ultimi possono avere un ruolo eziopatogenetico nella coronaropatia.

**Tabella 1** Prevalenza della depressione in corso di malattie internistiche

| Malattie                  | Prevalenza della depressione (%) |
|---------------------------|----------------------------------|
| Cardiopatie               | 17-27                            |
| Malattie cerebrovascolari | 14-19                            |
| Malattia di Alzheimer     | 30-50                            |
| Morbo di Parkinson        | 4-75                             |
| Epilessia ricorrente      | 20-55                            |
| Epilessia controllata     | 3-9                              |
| Diabete                   | 9-26                             |
| Tumori                    | 22-29                            |
| AIDS                      | 5-20                             |
| Dolore cronico            | 30-54                            |
| Obesità                   | 20-30                            |

Fonte: modificata da Evans DL, et al. Biol Psychiatry 2005;58: 175-89.

Come evidenziato nella **Tab. 1**, la prevalenza della depressione maggiore in pazienti con cardiopatie oscilla fra il 17% e il 27% [38] senza differenze sostanziali fra i due sessi [39], ma è convinzione diffusa che un numero ancora superiore di pazienti sia affetto da una depressione minore [24,38]. La prevalenza può salire fino al 50% in pazienti ricoverati per una sindrome coronarica acuta o per un intervento di rivascolarizzazione coronarica [40] e può variare in maniera sostanziale in relazione sia alla tipologia dello strumento diagnostico utilizzato sia all'intervallo di tempo trascorso dall'evento acuto. Quest'ultimo fattore fa passare il riscontro della depressione postinfartuale dal 17,2% quando la valutazione viene effettuata entro 3-5 giorni dall'esordio dell'infarto miocardico acuto (IMA) [41] al 46,7% quando la ricerca della depressione viene svolta dopo 21-42 giorni [42].

In una coorte di 1.052 pazienti con cardiopatia ischemica stabile avviati a un programma di riabilitazione fisica strutturata, la ricerca sistematica della depressione mediante la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) ha documentato una prevalenza doppia della forma borderline rispetto a quella maggiore (11,8% e 5,9% rispettivamente) [43].

Vi sono evidenze che indicano come la depressione, tanto nella sua forma maggiore quanto in quella borderline, sia un fattore di rischio per lo sviluppo della cardiopatia ischemica [44,45] in soggetti sani [46] e di recidiva di eventi ischemici in pazienti con pregressa patologia coronarica [24,47-49] o portatori di by-pass aorto-coronarico [50]. Il rischio di eventi coronarici associato alla depressione sembra essere indipendente dagli altri tradizionali fattori di rischio quali età, abitudine al fumo, ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità, attività fisica e gravità della cardiopatia quando già presente [51]. Nell'ambito dei 9.014 pazienti con pregresso IMA partecipanti al *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study* (LIPID) è stato condotto un sottostudio (*The LIPID Psychological Well-Being Substudy*) che ha coinvolto 1.130 partecipanti e documentato, negli 8,1 anni di follow-up, una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari fra i soggetti depressi con un *hazard ratio* (HR) di 1,42 [52]. Lo studio INTERHEART, su un campione di 25.000 pazienti con primo infarto miocardico, ha confermato il ruolo di fattore di rischio dei problemi psicosociali: nell'analisi multivariata, questi hanno dimostrato avere un peso addirittura maggiore per l'insorgenza dell'infarto rispetto a fattori di rischio tradizionali come il diabete, l'abitudine al fumo, l'obesità e l'ipertensione arteriosa [53]. Un recente studio svedese (*The SHEEP Study*) [54] ha evidenziato come, dopo un ricovero per depressione, i pazienti avessero un rischio 3 volte più alto di andare incontro a IMA, in maniera indipendente dalla coesistenza di altri fattori di rischio coronarico. Tuttavia il problema è ancora dibattuto e in una recente metanalisi di 54 studi con 146.538 pazienti, sebbene sia stato ribadito un incremento dell'80% del rischio di sviluppare patologia cardiovascolare nei soggetti depressi, la presenza di bias metodologici in alcuni degli studi analizzati

non ha consentito di catalogare la depressione come fattore di rischio indipendente [55].

Vari possibili meccanismi biologici e ambientali sono stati proposti al fine di individuare un nesso fisiopatologico per l'associazione della depressione con lo sviluppo di cardiopatia ischemica.

Uno stato di iperattività del sistema simpato-adrenergico è stato documentato nei soggetti depressi attraverso il rilievo di aumentati livelli plasmatici di cortisolo [56-59] e di catecolamine [60,61], nonché attraverso un aumento della concentrazione di *Corticotropin Releasing Factor* (CRF) nel liquor cerebrospinale [62,63] e, in riscontri autoptici, del numero dei neuroni ipotalamici che producono CRF [64].

Ansia e sintomi depressivi sono stati correlati con il successivo sviluppo di ipertensione arteriosa [65,66], uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare.

Nei pazienti con depressione è frequente il riscontro di uno stato proinfiammatorio e protrombotico, denunciato dall'aumento di citochine infiammatorie e molecole di adesione [67-70], di proteina C-reattiva (PCR) [71-73], di attivazione piastrinica [74-77] e di ipercoagulabilità [69,78]. Non è stata invece riscontrata disfunzione endoteliale coronarica (che è considerata un marker di aterosclerosi precoce e di solito è associata ad aumentato rischio di eventi ischemici) in soggetti depressi senza pregressa cardiopatia ischemica [79].

Alcune di tali alterazioni hanno un riconosciuto ruolo centrale nello sviluppo del processo di degenerazione aterosclerotica dei vasi, altre possono innescare una lunga serie di circoli viziosi e/o di modificazioni di altri parametri che possono contribuire, anch'essi, alla patogenesi dell'arterotrombosi, ma possono altresì indurre direttamente lo scatenamento di eventi acuti soprattutto in pazienti con miocardio più vulnerabile in quanto già colpito da processi ischemici. In relazione a quest'ultima possibilità ricordiamo l'ischemia coronarica indotta dallo stress mentale [80, 81], la riduzione della *heart rate variability* soprattutto nei pazienti coronaropatici [82-85], la variabilità dell'intervallo QT [86] e la comparsa di aritmie ventricolari anche gravi [87,88]. Tra i fattori aterotrombotici derivanti dall'ipercortisolemia rammentiamo le alterazioni metaboliche quali induttori di insulino-resistenza e l'accumulo di grasso addominale, che notoriamente è particolarmente aterogeno [89,90]. È stata documentata, inoltre, una riduzione del tasso plasmatico degli acidi grassi omega-3 [70].

Accanto ai suddetti fattori biologici, altri fattori ambientali e comportamentali possono contribuire all'aumento del rischio di eventi ischemici cardiaci nei soggetti depressi: maggiore difficoltà nello smettere di fumare [91], squilibri alimentari [41], scarsa attività fisica [92], scarsa compliance alla terapia [36,93] e alla riabilitazione [94,95], o comunque sottotrattamento anche quando le condizioni cliniche rendono il paziente a elevato rischio [96].

La depressione che insorge in corso di sindrome coronarica acuta o nel postinfarto è piuttosto comune, benché spesso non sia ricercata e quindi risulti sottostimata [97]. In tre quarti dei pazienti con forma maggiore riscontrata du-

rante la fase acuta dell'infarto del miocardio, essa si mantiene almeno per i 3 mesi successivi; solo un terzo dei pazienti con depressione minore, invece, presenta ancora il disturbo a 3 mesi dall'infarto [98]. Ovviamente la depressione peggiora la qualità di vita di questi pazienti [99-101] e ha un impatto prognostico negativo sulla mortalità, come dimostrato da due metanalisi [48,49], sebbene su tale punto esistano in letteratura dati non univoci. Alcuni autori hanno riscontrato una correlazione con l'aumento della mortalità a 4 mesi [102], 6 mesi [103], 12 mesi [104] e 18 mesi [88], così come nel lungo periodo dopo 3 [105], 5 [106] e 10 anni [107], anche quando il dato veniva aggiustato, nell'analisi multivariata, per l'effetto di altri predittori prognostici consolidati [88,103,107] compresi la disfunzione ventricolare sinistra e il pregresso IMA [88] e senza differenza fra depressione maggiore e minore [55]. Altri autori, invece, non hanno documentato una forte correlazione [47,55,108-110] tanto da poter proporre la depressione come un marker prognostico indipendente di mortalità.

Un argomento ancora aperto è l'impatto del trattamento della depressione sulla prognosi dei pazienti con cardiopatia ischemica. La psicoterapia ha un benefico effetto sui sintomi della depressione, ma, come dimostrato da una Cochrane review [111], non vi sono sufficienti evidenze circa il beneficio sulla prognosi. Anche con il trattamento farmacologico si ottengono benefici nella depressione [112-114], mentre riguardo alla prognosi, dopo qualche precedente segnalazione di riduzione della recidiva di eventi cardiovascolari [115-118], tutti i più recenti studi di intervento non hanno documentato significativi vantaggi sulla mortalità o il reinfarto. Nello studio *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients* (ENRICH) [113], tra i 2.481 pazienti reduci da un IMA non è stata riscontrata alcuna differenza nella prognosi a 6 mesi tra chi era in trattamento con antidepressivi e chi non lo era; tuttavia, un'analisi *post hoc* [119] ha dimostrato un significativo beneficio sulla mortalità totale (HR aggiustato 0,59; IC 95%: 0,37-0,96) e sulla recidiva infartuale (HR aggiustato 0,53; IC 95%: 0,32-0,90) nei pazienti che assumevano inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) rispetto a quanti erano trattati con altri antidepressivi, che conferivano una prognosi analoga a quella dei pazienti non trattati.

Già in precedenza lo studio *Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial* (SADHEART) [112] aveva documentato una non significativa (RR 0,77; IC 95%: 0,51-1,16) minore incidenza di recidiva di eventi cardiaci maggiori nei soggetti con sindrome coronarica acuta trattati con un SSRI, la sertralina. Più di recente, un altro studio retrospettivo sull'uso degli SSRI nella fase acuta delle sindromi coronariche ha riscontrato una minore incidenza di recidiva di eventi ischemici, a costo però di un significativo incremento delle complicanze emorragiche [120], stante il fatto che in queste patologie la terapia standard prevede una forte anticoagulazione e antiaggregazione piastrinica, che già di per sé espone a rischi emorragici. Il recente studio MIND-IT [121] su 331 pazienti con IMA e depressione non ha evidenziato alcuna differenza nella prognosi a

18 mesi tra chi assumeva un antidepressivo (la mirtazapina) o il placebo. In una successiva analisi *post hoc* [122] è stato osservato che nei pazienti che rispondevano alla terapia antidepressiva vi era un'incidenza di eventi cardiovascolari inferiore rispetto ai pazienti del gruppo placebo (7,4% vs 11,2%) e soprattutto rispetto ai non responder (7,4% vs 25,6%), i quali avevano un'incidenza tre volte maggiore di eventi anche dopo aggiustamento per i vari fattori confondenti. Non è dato sapere se tali effetti benefici siano imputabili almeno in parte a un miglioramento della compliance verso tutti i farmaci; d'altronde, nessuno studio ha ancora valutato questo aspetto [51].

Certamente esiste la necessità di individuare subset di pazienti con cardiopatia ischemica e depressione le cui caratteristiche permettano di prevedere una buona risposta per entrambe le patologie, soprattutto in termini di miglioramento della prognosi. In proposito, un sostanziale contributo probabilmente potrà derivare in futuro dallo studio dei polimorfismi. Secondo dati recenti, i pazienti con coronaropatia che hanno l'allele S (*short*) del polimorfismo del trasportatore della serotonina (5-HTTLPR) tendono a essere più frequentemente depressi, a riferire elevati livelli di stress e ad avere una più alta escrezione urinaria di epinefrina rispetto agli omozigoti LL (*long*) [123]. La presenza dell'allele S predice sia lo sviluppo di depressione dopo un infarto miocardico, sia gli eventi cardiaci successivi [124]; i portatori di tale polimorfismo, secondo alcuni studi [125, 126], sarebbero meno sensibili agli antidepressivi e avrebbero una maggiore incidenza di effetti collaterali, ma una metanalisi ha invece individuato una significativa tendenza alla risposta positiva agli antidepressivi SSRI [127]; sembra, pertanto, che questa sia una buona strada da percorrere con ricerche future per individuare quei pazienti con depressione e cardiopatie che sono a più elevato rischio di eventi e per selezionare il trattamento antidepressivo più efficace per ciascuno di loro [128].

## Depressione e scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco è una malattia in continua diffusione nelle nazioni industrializzate; diffusione dovuta a molteplici fattori, che vanno dall'invecchiamento della popolazione alla riduzione della mortalità per infarto miocardico. Tali pazienti presentano di frequente comorbilità, tra le quali di particolare rilievo è la depressione, la cui prevalenza oscilla dall'11% al 67% nelle donne [129,130] e dal 7% al 63% nei maschi [131,132]. Questa forte differenza dipende notevolmente dalla varietà dei metodi di diagnosi e di classificazione della depressione utilizzati – una recente metanalisi di 27 studi evidenzia come siano stati applicati ben 18 metodi diagnostici distinti [133] – e anche dalla diversa tipologia dei pazienti analizzati. Per esempio, nella razza caucasica la prevalenza media è più alta (25,3%) che tra le minoranze etniche (18,7%), mentre non vi è differenza tra i pazienti ambulatoriali e quelli ricoverati, né tra le varie regioni geografiche [133]. Esiste, invece, una forte

correlazione con l'età (maggiore prevalenza tra i soggetti di età < 60 anni) [134] e con la classe funzionale NYHA (*New York Heart Association*). Infatti, nella metanalisi di Rutledge *et al.* [133], tra i 27 studi analizzati 5 riportavano dati di correlazione fra la gravità dello scompenso e la depressione, che passava da una prevalenza dell'11% tra i pazienti in classe I al 42% tra quelli in classe IV (Tab. 2).

I pazienti con scompenso cardiaco hanno una forte tendenza all'instabilità clinica, ragion per cui richiedono un assiduo controllo medico e, ciò nonostante, vanno frequentemente incontro a ripetuti ricoveri. Tra i soggetti con scompenso cardiaco, quelli con associata depressione fanno ricorso alle risorse del sistema sanitario in maniera ancor più accentuata, con aumento delle visite mediche, degli accessi al Pronto Soccorso [135] e delle riospedalizzazioni [136], con un tasso, per queste ultime, a 6 mesi del 54,8% vs il 27,8%, e a un anno del 25% vs il 16,1% rispetto ai pazienti con scompenso ma non depressi [137]. Tutto ciò comporta un incremento dei costi dell'assistenza sanitaria di circa un terzo [138] per gli scompensati e depressi, rispetto agli scompensati non depressi, che già di per sé inducono una spesa sanitaria elevata.

Rilevante è anche l'influenza della depressione sulla prognosi dello scompenso cardiaco: il rischio relativo di mortalità aumenta di oltre il doppio [133]. Tale aumento si mantiene invariato nel tempo, da 6 mesi a 3 anni [136, 139-141] ed è indipendente rispetto ad altri predittori di mortalità sia emodinamici (frazione di eiezione) sia clinici (pregresso infarto, fibrillazione atriale, ansia, terapia per lo scompenso) [136], mentre ha una correlazione positiva con il grado della depressione stessa [141,142].

Vari fattori e meccanismi patogenetici possono contribuire alla prognosi infausta dei pazienti con scompenso cardiaco e depressione associata, a cominciare dalla maggiore prevalenza della depressione fra i pazienti con classe funzionale NYHA più avanzata, che di per sé è un forte predittore prognostico. Altri fattori sono: condizioni di isolamento [143] e di minor supporto sociale [144-146], scarsa compliance alla terapia [41] e tutta una lunga serie di modificazioni fisiopatologiche prima descritte, alcune delle quali possono predisporre a eventi aritmici anche fatali o causarli.

Molto interessanti sono le evidenze secondo le quali i pazienti depressi sviluppano con maggior frequenza scompenso cardiaco. Fra i 4.538 soggetti anziani arruolati nello studio *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP), nei 4,5 anni di follow-up l'incidenza di scompenso cardiaco è stata significativamente più elevata ( $p < 0,001$ ) fra i depressi che tra i non depressi (8,1% vs 3,2% rispettivamente), con un rischio più che doppio (HR 2,59), valutato dopo aggiustamento dei dati per tutte le altre principali variabili [147]. Tutti i 2.444 pazienti con IMA partecipanti allo studio ENRICH sono stati valutati per la ricerca di depressione entro un mese dall'infarto. Nell'analisi multivariata, la presenza di depressione maggiore correlava in maniera indipendente e statisticamente significativa con il successivo sviluppo di scompenso cardiaco (OR

**Tabella 2** Prevalenza della depressione per classe NYHA

| Classe NYHA | N. pazienti | Prevalenza della depressione (%) |
|-------------|-------------|----------------------------------|
| I           | 222         | 11                               |
| II          | 774         | 20                               |
| III         | 638         | 38                               |
| IV          | 155         | 42                               |

1,43;  $p = 0,01$ ), anche dopo aggiustamento dei dati per la frazione di eiezione, che nel postinfarto è un forte predittore di scompenso cardiaco; analoga tendenza, ma non significativa, esisteva anche per la depressione minore (*odds ratio*, OR 1,15;  $p = 0,28$ ) [148].

Per quanto riguarda l'efficacia del trattamento della depressione in questi pazienti, non vi sono validi studi randomizzati che abbiano valutato gli interventi psicoterapici [149]. L'intervento farmacologico e l'attività fisica migliorano i sintomi della depressione e possono interferire favorevolmente con tutti i meccanismi fisiopatologici che legano le due condizioni morbose [150-152], per cui potrebbero migliorare anche la prognosi, se non altro per una maggiore compliance alla terapia dello scompenso [148,153]. Di fatto, però, non esiste ancora alcuno studio che abbia analizzato gli effetti della terapia antidepressiva sulla prognosi dei pazienti con le due patologie associate [133].

## Depressione e stroke

Una recente metanalisi ha dimostrato che un paziente su tre sopravvissuto a uno stroke presenta depressione [154], anche se nei 51 studi presi in considerazione vi era un'ampia differenziazione della prevalenza dovuta, come per altre condizioni morbose, sia alla metodologia diagnostica sia alla tipologia dei pazienti arruolati e, ancora, al timing della rilevazione rispetto all'evento acuto.

In confronto alla popolazione normale, i pazienti con pregresso stroke hanno un rischio doppio di sviluppare depressione, come dimostrato da due ampi studi di popolazione quali quelli dell'Oxfordshire [155] e di Framingham [156, 157]. Tra i soggetti anziani questo rischio è superiore a 3 volte [158], ma spesso la diagnosi non viene formulata [159]. La depressione post-stroke è un importante fattore prognostico negativo che peggiora la qualità di vita [160], rende meno efficaci gli interventi riabilitativi [161,162], favorisce il deterioramento cognitivo [163,164] e può aumentare la mortalità [165] soprattutto per suicidio [166].

In genere, dopo un anno o poco più dall'evento ictale, la depressione tende a migliorare o a regredire anche spontaneamente [154,167].

I meccanismi fisiopatologici della depressione post-stroke sono oggetto di acceso dibattito. Non è ancora chiarito se essa rappresenti una comprensibile reazione psicologica a una malattia invalidante o se, invece, abbia origine esclusivamente organica. Quasi trent'anni fa ha avuto

ampio seguito la teoria di Robinson [168], che considerava la depressione “minore” come una reazione esclusivamente psicologica alle conseguenze drammatiche dell'ictus, mentre la forma “maggiore” era ritenuta una malattia organica correlata non alla gravità delle menomazioni fisiche, bensì a particolari localizzazioni cerebrali delle lesioni ischemiche, prevalentemente anteriori e/o a carico dell'emisfero sinistro. Alcuni dati continuano a supportare tale ipotesi [165,169-171], mentre altri non la confermano [158,163,172-175] facendo dipendere l'origine della depressione post-stroke da una reazione soggettiva mediata dal vissuto personale, e correlando la gravità della depressione non tanto all'entità della limitazione funzionale in quanto tale, ma al significato che ciascun paziente le attribuisce [176]. Per esempio, per un pianista la paresi di arto superiore avrà un significato nettamente differente rispetto a quello che può avere per un insegnante di storia.

L'ipotesi della “depressione vascolare”, supportata sul piano anatomopatologico dal frequente riscontro di lesioni ischemiche cerebrali decorse in maniera asintomatica in soggetti depressi, prevede come primo punto un danno microvascolare secondario a ipertensione, diabete e/o altri fattori di rischio aterosclerotico che comportano un'alterazione dei circuiti neuronali sottocorticali a livello frontale, da cui avrebbe origine il disturbo psicologico [177].

Altre ipotesi, in buona parte vicine alla precedente, tendono a correlare l'insorgenza della depressione post-stroke con le modificazioni istologiche e fisiopatologiche del tessuto cerebrale ischemico successive alla liberazione locale di citochine proinfiammatorie (IL-1 $\beta$ , IL-18, TNF- $\alpha$ ) le quali, interferendo con altri sistemi enzimatici (indolamina-2,3-diossigenasi), comporterebbero la deplezione di serotonina che è alla base della depressione [178].

Un ruolo emergente, ma ancora in attesa di una sistematizzazione fisiopatologica definitiva, nella genesi della depressione hanno anche alti livelli plasmatici di omocisteina [179], che in pazienti con patologia cerebrovascolare spesso sono aumentati.

Dati assai contrastanti esistono in letteratura circa l'efficacia del trattamento della depressione post-stroke. Non vi è alcuna evidenza di riduzione della mortalità. Riguardo ai sintomi della depressione, sia i farmaci sia gli interventi psicoterapici inducono un miglioramento, ma non la completa remissione, come evidenziato da una Cochrane review del 2004 [180], che ha anche documentato un aumento dell'ansia nei trattati. Tra i farmaci, gli SSRI sembrano avere un migliore profilo di efficacia e tollerabilità [181-184].

Un ambito di miglioramento con il trattamento è il recupero funzionale; alcuni studi lo hanno documentato [181, 185-187], altri no [182]. Per favorire al massimo tale recupero, è molto importante il coinvolgimento attivo del paziente nel programma complessivo di trattamento [188].

Taluni studi hanno valutato se nei pazienti sopravvissuti a uno stroke un trattamento antidepressivo fosse in grado di prevenire l'insorgenza di depressione. Una Cochrane review [189] ha dimostrato che né la farmacoterapia né la

psicoterapia sono in grado di prevenire la depressione post-stroke e neppure la disabilità o il deterioramento cognitivo.

Analogamente a quanto avviene per le cardiopatie, anche fra depressione e stroke esiste un'interferenza bidirezionale; infatti, numerose evidenze di importanti studi epidemiologici quali il *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) [190], il *Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study* [191], il *National Health and Nutrition Examination Survey I* (NHANES I) [192] e il *Framingham Heart Study* [193], nonché dati di altri studi [194-196], hanno documentato un incremento del rischio di stroke, valutato da 1,5 a 3,4 volte, nei soggetti depressi rispetto ai non depressi, indipendentemente da altri tradizionali fattori di rischio aterosclerotico.

I meccanismi fisiopatogenetici di tale associazione non sono ben noti, ma molto verosimilmente sono gli stessi descritti nel paragrafo sulla cardiopatia ischemica.

## Depressione, diabete e sindrome metabolica

L'associazione di diabete mellito e depressione è un riscontro abbastanza frequente [24,197]. La **Tab. 1** mostra la prevalenza della depressione fra i diabetici in base alle modalità di ricerca della stessa: 9% se la diagnosi è posta attraverso scale di valutazione strutturate, 26% se attraverso questionari autocompilati dai pazienti [198], con punte fino al 31% [199]. In media il 15% dei diabetici è anche depresso [200]. La compresenza delle due patologie ha importanti ricadute clinico-assistenziali, in quanto i pazienti hanno una minore compliance alla terapia [201], il diabete è meno controllato [202], le complicanze microvascolari e macrovascolari sono più precoci e rapide [202,203], i sintomi delle complicanze sono amplificati [204], le disabilità sono più frequenti [202,203], la mortalità più elevata [202,203]; di conseguenza, i costi dell'assistenza sanitaria aumentano [201].

Tra le due patologie esistono relazioni bidirezionali. I diabetici hanno un rischio più elevato rispetto ai non diabetici di sviluppare depressione e ansia [205] e ciò è più frequente fra le donne [203] in caso di problemi socioeconomici [206,207], in mancanza di un buon controllo metabolico [208] o in presenza di complicanze diabetiche in atto [202,206,209,210]. Quanto più numerosi o intensi sono i sintomi delle complicanze, tanto più frequente è l'insorgenza di depressione, con una correlazione più forte di quella esistente con i parametri del controllo metabolico [211]. Per contro, è noto che i soggetti con disturbi psichiatrici hanno spesso multipli fattori di rischio per lo sviluppo di diabete [212] e un'ampia letteratura dimostra come i depressi abbiano un rischio 2-3 volte maggiore rispetto ai non depressi di andare incontro al diabete mellito nel corso di 8-10 anni indipendentemente dalla coesistenza di altre condizioni predisponenti quali obesità, abuso di alcol, sedentarietà, sindrome metabolica, familiarità diabetica o patologia cardiovascolare [213-223]. Non tutti gli studi, tuttavia, riscontrano questa relazione [224,225].

La depressione è anche un significativo fattore di rischio per lo sviluppo di sindrome metabolica, mentre quest'ultima non predice lo sviluppo futuro della prima [226]. Essa è stata correlata con fattori chiave della sindrome metabolica, come la sedentarietà, l'obesità [227], l'accumulo di grasso addominale [228] e la riduzione dei livelli plasmatici di adiponectina [229], sebbene meno chiara risulti la correlazione con l'insulino-resistenza [230,231].

Nonostante la fisiopatologia delle interferenze fra depressione e diabete non sia ancora ben nota, sembra molto probabile che tre fattori svolgano un ruolo fondamentale [205]: l'aumento della produzione di ormoni controinsulari, le alterazioni del metabolismo cerebrale del glucosio e l'attivazione di processi proinfiammatori.

In risposta allo stress psichico, si verifica un aumento della produzione di ormoni controinsulari (cortisolo, catecolamine, ormone della crescita e glucagone) che accrescono la produzione di glucosio attraverso l'attivazione di processi di proteolisi, lipolisi, glicogenolisi e neogluconesi [205].

Mediante sofisticate tecniche di imaging (tomografia a emissione di positroni, risonanza magnetica nucleare) è stata documentata nei pazienti depressi una riduzione dell'utilizzo del glucosio nella corteccia cerebrale prefrontale, riduzione che a sua volta è direttamente correlata alla gravità dei sintomi della depressione, mentre la risposta agli antidepressivi si associa a un aumento del metabolismo del glucosio nelle stesse aree cerebrali [232]. Quali meccanismi sottendano tali alterazioni non è ancora chiaro.

Come detto nel paragrafo sulla cardiopatia ischemica, anche nei diabetici [233,234] con depressione si rilevano elevati tassi di varie citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , interferone- $\beta$ , le quali sono altresì responsabili di sintomi aspecifici (astenia, adinamia, anedonia, anoressia, rallentamento psicomotorio, scarsa cura di sé) ugualmente riscontrabili nelle sindromi depressive [68,235].

Nei soggetti diabetici, il trattamento antidepressivo con triciclici, SSRI, inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina (SSNRI) migliora i sintomi della depressione, senza interferire con il controllo metabolico espresso dal dosaggio dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) [205] o con un favorevole, seppur modesto, miglioramento dei parametri glucidici [236].

Tra gli effetti collaterali di tipo metabolico degli antidepressivi ne ricordiamo due, entrambi molto rari e di segno opposto: da una parte la possibilità di potenziamento degli antidiabetici orali con eventuali crisi ipoglicemiche; dall'altra l'aumento di peso, più frequentemente osservato con la mirtazapina [237], potenziale causa di peggioramento del controllo del diabete.

## Depressione e tumori

Negli ultimi vent'anni la prevalenza della depressione nei pazienti neoplastici sembra essere in diminuzione, per almeno tre buoni motivi: la maggior efficacia della terapia oncologica, il minor ricorso a interventi chirurgici mutilan-

ti, il migliorato supporto sociale. La diagnosi di depressione può non essere agevole sia per l'ampia sovrapposizione di sintomi tra le due patologie (anoressia, dimagrimento, turbe del sonno ecc.), sia per la credenza diffusa che una modificazione dello stato dell'umore costituisca, in fondo, una "normale" reazione alle malattie gravi. Nonostante ciò in questi pazienti la depressione è almeno 4 volte superiore rispetto ai soggetti sani [238,239], con percentuali che oscillano dal 20 al 60% [240], a seconda dei criteri diagnostici utilizzati e della tipologia di tumore. A proposito di quest'ultimo aspetto le localizzazioni orofaringee, mammarie e pancreatiche sono quelle che più frequentemente si accompagnano a depressione [239,241]: in pratica, le neoplasie che maggiormente stravolgono la propria immagine corporea e/o provocano più spesso dolore.

Alcuni fattori di rischio espongono maggiormente il paziente allo sviluppo di depressione: storia familiare di tumori, precedenti episodi depressivi, isolamento sociale, abuso di alcol o droghe, difficoltà socioeconomiche [240], trattamenti chemioterapici scarsamente efficaci o causa di effetti collaterali [242,243], terapia chirurgica [244]. La depressione che complica la malattia neoplastica ne peggiora la prognosi sia per un aggravamento della neoplasia stessa [238] sia per un aumento della mortalità [238,245]. Nello studio NHANES I, il rischio di morte era quasi raddoppiato (HR 1,87) nei pazienti neoplastici e depressi rispetto ai non depressi [245].

Numerosi dati epidemiologici supportano l'ipotesi che la depressione possa favorire lo sviluppo dei tumori. Alcuni autori [246] hanno riscontrato un rischio relativo dell'88% di andare incontro a neoplasie nel corso di 6 anni nei soggetti anziani con depressione cronica. Le donne con gravi eventi stressanti hanno un rischio aumentato del 35% di sviluppare tumore del seno nel corso dei 20 anni successivi [247]. I soggetti con depressione hanno un rischio di morte per neoplasia 2,6 volte più alto rispetto ai non depressi [248].

Dal punto di vista fisiopatologico non è semplice individuare quali meccanismi siano alla base dell'origine della depressione nei pazienti neoplastici o come la depressione possa favorire la comparsa di tumori o peggiorarne la prognosi. L'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene provoca aumento del cortisolo plasmatico, che ha la finalità teleologica di aumentare il glucosio plasmatico per supportare il dispendio energetico della reazione *fight or flight* (combatti o scappa), reazione acuta a un pericolo imminente; quando però la produzione di cortisolo si mantiene elevata in maniera cronica (come avviene nella depressione), essa può avere effetti negativi sul sistema immunitario, attraverso una riduzione dell'attività dei linfociti T [249] e del numero di cellule *natural killer* [250,251], e può alterare la sensibilità di alcuni recettori favorendo la crescita tumorale [252], come confermato da studi sperimentali su modelli animali [253].

Il trattamento sia farmacologico sia psicoterapico nei pazienti neoplastici comporta benefici sui sintomi della depressione, senza che l'uno o l'altro tipo di intervento abbia

dimostrato maggiore efficacia; probabilmente sarebbe da preferirsi un intervento combinato [254]. I farmaci che hanno dimostrato efficacia sono i triciclici, gli SSRI, la mirtazapina e la mianserina [24]. I dati relativi all'effetto degli antidepressivi sulla sopravvivenza sono contrastanti e non conclusivi [24]. In pazienti con melanoma, il pretrattamento con paroxetina ha ridotto l'incidenza di depressione e di ansia che spesso si verificano in corso di terapia con interferone- $\alpha$  [255].

## Depressione e dolore

Il dolore è probabilmente il sintomo più comune nella popolazione generale e fra gli anziani può colpire dal 45% all'80% dei soggetti [256,257]. È presente in molte malattie acute e croniche; tra queste ultime sicuramente le patologie osteoarticolari, quelle neoplastiche e le neuropatie sono le cause più frequenti di dolore cronico, che ha rapporti stretti e bidirezionali con la depressione; esso, infatti, è un predittore indipendente di depressione, e viceversa [258].

La diade dolore-depressione, che è stata osservata in numerosi studi di popolazione [259,260], comporta un aumento della disabilità [261-264] e dei costi assistenziali [261,262,265]; inoltre riduce la possibilità di ripresa dell'attività lavorativa [266] e peggiora nettamente la qualità di vita [267].

Spesso non è facile individuare quale delle due condizioni abbia preceduto l'altra; è comunque dimostrato che tra i pazienti depressi vi è una prevalenza media di dolore del 65% e che il 52% dei pazienti con dolore cronico è affetto anche da depressione [268]. Questa, peraltro, sovente è poco indagata in presenza di dolore cronico e di conseguenza poco trattata [268] anche in considerazione del fatto che l'attenzione del medico e dello stesso paziente è più focalizzata sul dolore, la cui cancellazione finisce per diventare preminente [269,270]. A parità di condizioni cliniche e di intensità del dolore, le donne sembrano più interessate anche dalla depressione [264].

Benché sia stata evidenziata una correlazione fra intensità del dolore e gravità della depressione [271], il primo non peggiora i sintomi della seconda, quando preesistente, né la sua durata [267,268], ma può rendere più problematico il suo trattamento riducendone l'efficacia [272-274]; il mancato controllo della depressione ha un impatto negativo sulla sintomatologia e sul recupero funzionale, più di tante altre variabili cliniche, mentre un buon trattamento antidepressivo migliora la prognosi del dolore [275], così come, per converso, un'efficace terapia antalgica migliora anche i sintomi della depressione [276].

Gli elevati tassi plasmatici di PCR e di citochine proinfiammatorie sono elementi fisiopatologici comuni riscontrabili sia nella depressione sia nelle patologie che causano dolore cronico. Nei precedenti paragrafi abbiamo discusso delle correlazioni esistenti con le neoplasie e con il diabete (causa frequente di dolore neuropatico). Anche per

le malattie reumatiche croniche esiste una forte correlazione epidemiologica e fisiopatologica con la depressione. Dal 13% al 20% dei pazienti affetti da artrite reumatoide presenta altresì sintomi di depressione, con una prevalenza 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale [277-279] e tra i pazienti con fibromialgia tale prevalenza è ancora più elevata [277]. Come per altre condizioni morbose, anche per le patologie reumatiche l'associazione con la depressione ne peggiora notevolmente la prognosi; si verificano un aumento della percezione del dolore [277], un'accentuazione della disabilità [280], una più facile evoluzione verso il deficit cognitivo [281]. Tutto ciò costringe i pazienti a un maggiore isolamento sociale e questo, a sua volta, in un circolo vizioso, aggrava ulteriormente la depressione [282], ma soprattutto determina un incremento della mortalità sia generale [283] sia da suicidio [284].

L'efficacia del trattamento antidepressivo nei pazienti con malattie reumatiche è buona e circa il 70% di essi risponde bene a una terapia di prima linea [285] a base di SSRI o SSNRI [286] con o senza psicoterapia associata.

## Depressione e broncopneumopatia cronica ostruttiva

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è tra le 4-5 cause più frequenti di ricovero nei reparti internistici ed è una patologia che peggiora drammaticamente la qualità di vita e altamente invalidante, soprattutto negli stadi più avanzati. Alcuni sintomi della BPCO sono uguali a quelli della depressione (difficoltà di concentrazione, astenia, facile affaticamento, turbe del sonno e dell'appetito) e ciò rende difficile l'individuazione di quest'ultima malattia e il suo trattamento [287].

La depressione è circa 4 volte più frequente nei pazienti con BPCO rispetto a quelli che non ne sono affetti [288]; alcune review riportano dati di prevalenza fra il 7% e il 42% [288], altre fra il 25% e il 50% [289] e fino al 51-74% nei soggetti in ossigenoterapia domiciliare [290]; è due volte più frequente nel sesso femminile [291,292] ed è correlata all'età [293], alla gravità della patologia respiratoria [294] e alla frequenza delle sue riacutizzazioni [295,296]; nel 65% dei casi si associa ad ansia [295]. Ansia e depressione limitano le capacità fisiche di questi pazienti e consentono di predire il declino funzionale meglio della misurazione della riserva respiratoria [297]. Le limitate capacità fisiche riducono il ruolo del paziente con BPCO nella società e anche all'interno della stessa famiglia [298], comportando un sempre più grave isolamento e inattività fisica che, a loro volta, accentuano ansia e depressione in un fatale circolo vizioso, responsabile di un costante peggioramento della qualità di vita [299-301]. Il paziente depresso tende a essere poco aderente alle prescrizioni terapeutiche [35] e nella BPCO tale fenomeno favorisce le riacutizzazioni con necessità di ricovero ospedaliero [302].

Dopo un ricovero per riacutizzazione della BPCO, la depressione è un predittore indipendente di ulteriori riospe-

dalizzazioni, di persistenza nell'abitudine al fumo e soprattutto di mortalità a un anno, con un raddoppio della probabilità di decesso [303].

Anche tra i soggetti con BPCO e associata depressione è molto frequente il fenomeno del sottotrattamento di quest'ultima: si calcola che solo il 30% dei pazienti riceva una terapia antidepressiva [295] e molti di essi non sono curati per un periodo di tempo adeguato [304].

Nonostante l'enorme prevalenza della depressione in corso di BPCO, gli studi sull'intervento antidepressivo sono ben pochi. Buoni risultati sono stati riportati con i triciclici [305], gravati però da un'elevata incidenza di eventi avversi, e con gli SSRI [306-307].

Nei pazienti con BPCO grave, un programma di riabilitazione respiratoria migliora anche i sintomi della depressione e dell'ansia in maniera indipendente dagli effetti sulla dispnea e sulla qualità di vita [308,309] e l'aggiunta della psicoterapia ai programmi di riabilitazione respiratoria ha effetti positivi sui sintomi della depressione e dell'ansia, senza tuttavia interferire sulla performance fisica valutata con il *six minutes walk test* [310].

Come in tutte le forme di depressione, anche in quelle associate a BPCO i programmi di sostegno sociofamiliare comportano un miglioramento dei sintomi della depressione [311] e una maggiore aderenza alla terapia sia psichiatrica sia respiratoria, con possibili ricadute positive sui costi dell'assistenza [312]. I meccanismi fisiopatologici che correlano BPCO e depressione sono poco conosciuti e oggetto di varie ipotesi; una di queste, supportata da dati di imaging mediante risonanza magnetica nucleare, fa risalire il possibile legame tra le due patologie a un deficit di ossigenazione di alcune aree dell'encefalo di particolare rilievo nel controllo del tono dell'umore [289].

## Conclusioni

La depressione è una patologia di frequente riscontro nei pazienti ricoverati in reparti internistici e quest'associazione non è casuale: essa non rappresenta solo una "normale" reazione alle malattie, soprattutto a quelle gravi e/o croniche. Esistono, infatti, documentati meccanismi fisiopatologici che connettono in maniera bidirezionale le turbe dell'umore e le patologie somatiche: iperattività del sistema simpato-adrenergico, elevati livelli di citochine proinfiammatorie, aumento dell'aggregabilità piastrinica, ipercoagulabilità si riscontrano costantemente in soggetti depressi e sono anche alla base dei processi fisiopatologici dell'aterotrombosi, delle neoplasie, della BPCO, dell'artrite reumatoide, del dolore cronico e così via.

La presenza di depressione associata a patologie croniche rende più difficile sia l'approccio diagnostico (per la frequente sovrapposizione di sintomi) che il trattamento di questi pazienti (per la scarsa compliance alla terapia tipica dei soggetti depressi) e peggiora notevolmente la prognosi in termini sia di maggiore frequenza di ospedalizzazioni sia, soprattutto, di mortalità più elevata. Nonostante ciò, la depressione molto spesso non viene diagnosticata e, di conseguenza, neppure curata. Sebbene il trattamento antidepressivo non influenzi in maniera sostanziale la mortalità dei pazienti internistici, esso migliora i sintomi della depressione, la qualità di vita e la prognosi in termini di morbilità. Nella pratica clinica quotidiana, l'internista dovrebbe tenere a mente tale frequente associazione per poterla individuare e trattare efficacemente.

***La bibliografia del lavoro è disponibile su richiesta contattando il seguente indirizzo e-mail: [c.tutino@elsevier.com](mailto:c.tutino@elsevier.com)***