

# El litio y otros fármacos para el trastorno maníaco-depresivo y bipolar

Lithium and other drugs for manic-depressive and bipolar disorder

JOANNA MONCRIEFF

*Division of Psychiatry, University College London, Londres, Reino Unido.*

*Correspondencia: j.moncrieff@ucl.ac.uk*

Recibido: 01/02/2018; aceptado: 20/03/2018

**Resumen:** El trastorno maníaco depresivo tal como se entendió en el pasado es una condición muy infrecuente. Sin embargo, la evolución del concepto ha dado lugar al constructo bipolar, que incluye diversas condiciones, de límites difusos, que se pueden encontrar frecuentemente, por lo que los trastornos del llamado "espectro bipolar" tienen actualmente una alta incidencia en la clínica de adultos. Los fármacos a los que se atribuyen propiedades para disminuir las alteraciones afectivas del trastorno bipolar se han denominado "estabilizadores" o "reguladores del estado de ánimo"; aunque no hay pruebas de estas supuestas propiedades "estabilizadoras" de las fluctuaciones afectivas. El objeto central de este artículo es revisar las bases científicas de los tratamientos farmacológicos de las condiciones bipolares. Solo el trastorno bipolar tipo I cuenta con un cuerpo de estudios sobre la intervención farmacológica, tanto en situaciones agudas como en las de mantenimiento, para reducir el riesgo de recaídas. No hay pruebas robustas respecto a la superioridad del litio sobre el resto de fármacos sedantes. Tampoco respecto a su especificidad para tratar las manifestaciones del trastorno bipolar tipo I. En las demás condiciones del espectro bipolar, los estudios son más escasos. En este artículo se consideran también las evidencias en las que se basa la creencia actual de que el litio podría tener propiedades antisuicidas, que resultan ser muy endebles. Ante un diagnóstico de

trastorno bipolar, se anima al clínico a informar sobre las pruebas reales de la ayuda que pueden prestar los fármacos y de los riesgos que supone su uso, para que la persona diagnosticada pueda tomar decisiones sobre la estrategia a usar ante la posibilidad de nuevas crisis, manteniendo o no un tratamiento farmacológico a largo plazo o implementando otras estrategias.

**Palabras clave:** trastorno bipolar, espectro bipolar, estabilizadores del estado del ánimo, litio, suicidio.

**Abstract:** Manic-depressive disorder, as it was understood in the past, is a rare condition. However, the evolution of the concept has generated the bipolar construct. This concept includes several conditions, of diffuse limits, which can be frequently found. Disorders of the so-called "bipolar spectrum" have nowadays a high prevalence in adults. Drugs known as "mood stabilizers" are supposed to decrease the affective alterations of bipolar disorder. However, there is no evidence of this supposed stabilizer action on mood swings. The main object of this paper is to look through the scientific bases of pharmacological treatments for bipolar disorder. Only type I bipolar disorder counts on a body of research on pharmacological interventions in acute situations, as well as on maintenance treatments that claim to prevent relapses and recurrences. There is no strong evidence for the superiority of lithium over the rest of sedative drugs, or for its specific action on treating type I bipolar manifestations. In the rest of conditions of the bipolar spectrum, research studies are limited. In addition, in this paper, evidence underlying the current belief about anti-suicidal properties of lithium is considered, resulting to be very weak. Clinicians are encouraged to inform the individuals diagnosed with bipolar disorder about the scientific evidence regarding benefits and risks of medication, so that they can make decisions about the strategy to follow in case of a new crisis, maintaining, or not, a pharmacological long-term treatment or implementing other strategies.

**Key words:** bipolar disorder, bipolar spectrum, mood stabilisers, lithium, suicide.

## INTRODUCCIÓN

ESTE ARTÍCULO EVALÚA LAS EVIDENCIAS referentes a la utilidad de los fármacos prescritos en el trastorno maníaco depresivo, ahora conocido como trastorno bipolar. El trastorno maníaco depresivo clásico es infrecuente. Se da anualmente en unas 10 personas por millón al año (1). Sin embargo, en las últimas décadas se ha hecho popular la idea de que hay formas menos graves del trastorno, y el concepto de trastorno bipolar se ha vuelto cada vez más flexible. Algunos investigadores afirman que hasta el 20% de la población puede padecer alguna modalidad de trastorno

del espectro bipolar (2). El trastorno bipolar moderno se presenta como un continuo que enlaza con rasgos de carácter frecuentes y con la variabilidad diaria del estado de ánimo y del funcionamiento, algo totalmente distinto de los estados prolongados de hiperexcitación y depresión, generalmente profunda, que caracterizan al trastorno maníaco depresivo clásico. Hay pruebas de que el *marketing* farmacéutico ha contribuido a esta expansión del concepto de trastorno bipolar y son cada vez más los tratamientos farmacológicos que tienen como objetivo este mercado (3,4).

#### ACERCA DE LOS ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO

En la actualidad, los tratamientos farmacológicos del trastorno bipolar se conocen como “estabilizadores del estado de ánimo”. Este concepto surgió en la década de 1990, cuando los Laboratorios Abbott empezaron a comercializar su versión de un antiguo medicamento para la epilepsia, el valproato sódico, para el tratamiento del trastorno maníaco depresivo (5). En general, el término se usa para referirse a los medicamentos recetados a las personas diagnosticadas de dicho trastorno. No obstante, la suposición de que estabilizan el estado de ánimo ha permitido que estos fármacos sean recetados a una proporción mucho más amplia de pacientes psiquiátricos. Casi por definición, las personas con problemas psiquiátricos muestran turbulencias emocionales de vez en cuando. Desde que se inventó el concepto de estabilizador del estado de ánimo, estos signos emocionales se interpretan como una inestabilidad anormal o patológica del estado de ánimo y se utilizan para justificar la prescripción de alguno de los, cada vez más numerosos, fármacos de este tipo. Por tanto, hoy en día, a una gran proporción de los pacientes que acuden a los servicios psiquiátricos se les prescribe alguno de estos medicamentos.

Sin embargo, en contra de lo que implica el término “estabilizador del estado de ánimo”, no hay pruebas de que ninguno de estos fármacos, o de cualquier otro fármaco con este propósito, normalice de forma específica las respuestas emocionales o “estabilice” el estado de ánimo. Desde una perspectiva centrada en el fármaco (cf. Moncrieff en este mismo número) (6), todos los estabilizadores tienen efectos sedantes; por tanto, es probable que reduzcan o atenúen las reacciones emocionales de forma general.

La investigación principal realizada sobre sus efectos en las personas con trastornos psiquiátricos, y que se utiliza para justificar el término “estabilizador del estado de ánimo”, se centra en ver si suprimen o no los signos maníacos y si previenen las recaídas en las personas diagnosticadas de trastorno maníaco depresivo clásico, también conocido como trastorno bipolar I. Las únicas pruebas realizadas para observar cómo afectan estos medicamentos a la variabilidad del estado de ánimo en voluntarios sanos se han hecho con litio y han encontrado que este no reduce las fluctuaciones normales del estado de ánimo (7,8).

## LOS EFECTOS INDUCIDOS POR EL LITIO Y OTROS FÁRMACOS ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO

El litio es un metal alcalino altamente tóxico para el sistema nervioso, el intestino y los riñones en dosis relativamente pequeñas. Los síntomas leves de toxicidad incluyen síntomas neurológicos, como temblor o letargia, que evolucionan a diarrea y vómitos, incontinencia, somnolencia, desorientación, espasmos musculares, ataxia y disartria a medida que la toxicidad se hace más intensa, dando lugar finalmente a convulsiones, coma y la muerte. Los llamados efectos terapéuticos se sitúan en un continuo con las manifestaciones de la toxicidad. Por tanto, antes de que aparezcan los signos de toxicidad completa, el litio provoca la inhibición de la conducción nerviosa, produciendo sedación y un déficit del funcionamiento mental. Estos efectos se demostraron claramente en estudios realizados en voluntarios sanos (9,10). Tras dos o tres semanas, los voluntarios que toman litio muestran una disminución en la capacidad de aprendizaje de nueva información, mayor latencia del tiempo de reacción, peor memoria, pérdida de interés y disminución de la actividad espontánea. No resulta sorprendente entonces que las personas en un estado maníaco u otras formas de sobreactivación se moderen al tomar litio. Sin embargo, debido a que el litio es tan tóxico, las dosis requeridas para lograr un efecto sedante útil son peligrosamente cercanas a las que causan un estado tóxico peligroso.

Los demás fármacos que en la actualidad se consideran estabilizadores del estado de ánimo son sedantes e inhiben la actividad nerviosa de diferentes maneras. Todos ellos causan somnolencia en dosis terapéuticas normales. Además, los fármacos anticonvulsivantes provocan signos de toxicidad del sistema nervioso, como disartria y ataxia en dosis altas, y a veces también en dosis bajas. Ahora también se comercializan algunos antipsicóticos como estabilizadores del estado de ánimo. Los antipsicóticos causan alteraciones neurológicas que inducen sedación, aplanamiento emocional, disminución del movimiento y deterioro de las capacidades cognitivas (11).

### ACERCA DE LA ESPECIFICIDAD DEL LITIO

Aunque el litio todavía se recomienda en el tratamiento de la manía aguda, en la práctica rara vez se usa para este propósito concreto. Esto se debe a que su potencial tóxico impide alcanzar el efecto sedante adecuado. Por esta razón, los neurolepticos y las benzodiazepinas, y más recientemente el medicamento sedante antiepiléptico valproato de sodio, constituyen el núcleo del tratamiento. En la actualidad, el litio se asocia principalmente al tratamiento a largo plazo del trastorno maníaco depresivo, y se cree que disminuye el riesgo de recurrencia de un episodio posterior.

Aunque no existe ninguna teoría bioquímica aceptada sobre las bases neurobiológicas del trastorno bipolar y del funcionamiento de los estabilizadores del ánimo que ayude a racionalizar una perspectiva centrada en la enfermedad de la acción del litio para esta circunstancia (12), como la hipótesis de la dopamina en el caso de la esquizofrenia, resulta claro que el litio no es considerado como un simple sedante. Si lo fuera, el riesgo de sus efectos tóxicos seguramente no justificaría su uso. En lugar de ello, se considera que el litio posee una acción específica, aún no identificada, en la presunta base biológica de la alteración del humor del trastorno maníaco depresivo.

Sin embargo, hay pocas pruebas de que el litio sea realmente mejor que otros tipos de fármacos con efectos sedantes para tratar a las personas con trastorno maníaco depresivo. De hecho, dos estudios sobre el tratamiento farmacológico de personas con manía aguda encontraron que el litio era inferior a los neurolépticos clásicos, posiblemente debido a las limitaciones asociadas a su toxicidad (13,14). Los autores de uno de estos estudios explicaron que los pacientes más graves que fueron asignados al azar al grupo del litio tuvieron que ser aislados en habitaciones cerradas para poder mantenerlos en el estudio. Por el contrario, un estudio japonés encontró que el litio era superior a la clorpromazina en personas con manía, aunque las dosis de clorpromazina eran relativamente bajas y los pacientes eran menos graves, por lo que probablemente no requerían el mismo nivel de sedación que los pacientes de los otros estudios (15).

Dos estudios evaluaron si el litio es más beneficioso para las personas con un diagnóstico de episodio maníaco o psicosis afectiva aguda que para las personas con un episodio psicótico no afectivo. Ambos estudios compararon el litio con un fármaco neuroléptico y hallaron que el diagnóstico no predecía a qué tratamiento farmacológico respondían las personas. En otras palabras, las personas con manía respondieron tan bien al medicamento neuroléptico como al litio y las personas con esquizofrenia aguda respondieron igual de bien al litio (14,16). Uno de estos estudios afirmó que los síntomas relacionados con el estado de ánimo respondieron mejor al litio y los síntomas positivos de la esquizofrenia respondieron mejor a los neurolépticos. Sin embargo, se requirió de un análisis estadístico muy enrevesado para demostrar este extremo, y los gráficos que proporciona el documento publicado no transmiten una imagen convincente (16). En cambio, una de las comparaciones previas entre neurolépticos y litio encontró que el neuroléptico era superior o equivalente al litio para muchos de los síntomas maníacos típicos (13).

La investigación realizada sobre los efectos de las benzodiazepinas en la manía es escasa, aunque en la práctica se utilizan abundantemente en este trastorno. Puesto que son fármacos sedantes, y la manía es un estado de hiperactivación, las benzodiazepinas podrían considerarse una intervención lógica y ser objeto de investigación.

Dos pequeños estudios que compararon el clonazepam con el litio indicaron que el clonazepam resultaba superior, pero no tuvieron continuidad (17,18). Se desconoce si esto quiere decir que no se cumplieron las promesas iniciales de los resultados o si la compañía farmacéutica que los llevó a cabo decidió destinar el medicamento a un mercado distinto.

No ha habido más investigaciones para intentar determinar la especificidad de otros fármacos para ser usados como tratamientos del trastorno maníaco depresivo o trastorno bipolar. Muchos neurolépticos atípicos se utilizan actualmente como tratamiento de la manía. El hecho de que todos los fármacos probados hayan demostrado tener una eficacia similar en los ensayos controlados con placebo es otra prueba más de que, como era esperable, cualquier fármaco con acción sedante ejerce un efecto terapéutico en la manía (19).

#### EVIDENCIAS SOBRE LOS EFECTOS A LARGO PLAZO DEL LITIO Y OTROS ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO

El uso más amplio del litio, al igual que los otros estabilizadores del estado de ánimo, se centra en el tratamiento a largo plazo de las personas con trastorno maníaco depresivo o trastorno bipolar. Las guías clínicas sugieren que se deben prescribir como tratamiento de mantenimiento a largo plazo en quienes tienen este diagnóstico para disminuir el riesgo de recaída con un episodio de manía o depresión. Estas recomendaciones se basan en ensayos controlados con placebo. Algunos de estos estudios indican que las personas que toman un estabilizador del estado de ánimo recaen con menos frecuencia que las personas que toman placebo. No obstante, estos ensayos contienen un componente de confusión, ya que en su mayoría son estudios de discontinuación. En otras palabras, las personas que ya están tomando fármacos son asignadas al azar para seguir tomándolos o para sustituir el fármaco activo por un placebo. Por tanto, a las personas que toman placebo en realidad se les acaba de interrumpir su medicación a largo plazo previa.

Hay evidencias claras de que la interrupción del litio en una persona con trastorno maníaco depresivo o trastorno bipolar puede provocar una recaída, en especial una recaída maníaca. Varios estudios indican que la probabilidad de tener una recaída tras la retirada del litio a largo plazo es más alta que antes de comenzar a usarlo (20,21). Los primeros estudios sobre el litio como tratamiento de mantenimiento se realizaron en la década de 1970 y reclutaron principalmente a personas que ya estaban tomando litio antes del estudio (22).

Pocos estudios más se han llevado a cabo desde 1990. Aunque no se tiene en cuenta en todos los estudios, cuando se considera, se reconoce que una parte de los pacientes ya había estado tomando litio antes de incorporarse al estudio. Uno de

estos ensayos no encontró diferencias entre el litio y el placebo (23). Otro encontró cierta diferencia, pero fue clínicamente pequeña (24). Y otro muestra una diferencia más sustancial, pero parece que una buena parte de los pacientes (hasta un 69%) podían haber estado tomando litio previamente al estudio, aunque el artículo publicado no lo deja claro (25). La diferencia en las tasas de recaída se refiere, en gran medida, a las de tipo maníaco, y tuvieron lugar al inicio del estudio. Esto da apoyo a la posibilidad de que el estudio demuestre en realidad la consecuencia de la interrupción, ya que los pacientes asignados al placebo son proclives a sufrir los efectos de la abstinencia de litio más intensamente en la primera parte del ensayo.

El estudio más reciente es un ensayo extenso que compara la quetiapina, el litio y el placebo (26). Los pacientes fueron estabilizados con quetiapina antes de su asignación aleatorizada, pero no se proporcionan datos sobre cuántos pacientes tomaban un antipsicótico o litio antes de la estabilización. De nuevo, el patrón de recidivas sugiere que las tasas de recaída se exacerban en el grupo placebo, posiblemente debido al efecto de la interrupción. Casi la mitad de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo placebo (48%) experimentaron una recidiva, entendida como “cualquier evento asociado al estado de ánimo”, en el periodo de seguimiento, un promedio de aproximadamente cuatro meses, frente al 26,4% de los pacientes tratados con litio y el 23,6% de los pacientes con quetiapina (promedio de seis meses). Si las tasas de recaída fueran constantes, todos los pacientes del grupo placebo y el 75% de los tratados con litio tendrían una recaída en un año. Se trata de unas tasas mucho mayores que las registradas en los pacientes tratados a principios del siglo XX, antes de la introducción del tratamiento farmacológico moderno, que muestran unas tasas de recaída en torno al 50% en un periodo de dos años y medio o tres años (27,28). Otro problema que acarrea este estudio es que se excluyó a 54 pacientes de la muestra del ensayo con intención-de-tratar al no conseguir unos niveles adecuados de litio en sangre. No obstante, sabemos que, independientemente de los efectos del tratamiento, el incumplimiento se asocia a peores resultados (29), por lo que es probable que esto haya inflado los resultados del grupo con litio.

Otro estudio reciente no encontró diferencias significativas en las tasas de recaída entre el litio, la fluoxetina y el placebo para el tratamiento a largo plazo de las personas diagnosticadas de trastorno bipolar tipo II. El tiempo hasta la primera recaída fue significativamente más prolongado en el grupo con fluoxetina comparado con los otras dos ramas, pero no hubo diferencias entre el litio y el placebo (30).

Ninguno de estos estudios más recientes tuvo en cuenta el efecto de la discontinuación, a pesar de que ahora se acepta ampliamente que la interrupción del litio puede provocar una recaída. Por lo tanto, la investigación sobre los efectos preventivos del litio a largo plazo solo demuestra que retirar el litio una vez se ha iniciado

el tratamiento aumenta el riesgo de recaída. Ninguna investigación ha conseguido determinar que usar litio desde el principio tenga algún efecto beneficioso en reducir las tasas de recaída.

A pesar de estos resultados contradictorios, las revisiones y los metaanálisis continúan concluyendo que “la base de la evidencia de litio en el tratamiento del trastorno bipolar se ha fortalecido” (31,32) y recomiendan que el litio se considere como el tratamiento de primera línea para el trastorno bipolar (33).

Las evidencias son igual de pobres, o aún peores, para el resto de estabilizadores del humor. El único estudio a largo plazo de valproato de sodio frente a placebo y litio no encontró diferencia alguna entre los tratamientos en ninguna de las medidas de resultados principales (25). Se halló que la lamotrigina, un estabilizador del estado de ánimo relativamente nuevo, fue mejor que el placebo para prevenir los episodios depresivos en dos ensayos financiados por el fabricante (24,25). Sin embargo, dado que la lamotrigina es un fármaco con propiedades sedantes importantes, es posible que en las personas con depresión se trate de un considerable “efecto placebo ampliado”. En un ensayo controlado de olanzapina frente a placebo para prevenir el trastorno maníaco depresivo (34), los resultados sugieren una probable consecuencia de la discontinuación en el grupo placebo, ya que la mayoría de las recaídas en este grupo se dieron en las primeras tres semanas del estudio y todas ocurrieron dentro de los tres meses. La quetiapina funcionó ligeramente mejor que el litio y fue superior al placebo con significación estadística en el estudio extenso financiado por la industria descrito anteriormente, pero es probable que se haya producido un efecto de discontinuación (26).

## EFFECTOS ADVERSOS

Hoy en día los estabilizadores del estado de ánimo incluyen a un grupo diverso de fármacos con diferente actividad farmacológica. Los efectos adversos varían dependiendo del tipo de fármaco.

El litio es altamente tóxico para el sistema nervioso, el sistema digestivo y los riñones. Esto significa que niveles en sangre tan solo un poco más altos que los niveles asociados a las dosis habituales pueden causar un estado tóxico agudo que conduce de forma rápida a la muerte si la toma de litio no se interrumpe inmediatamente. Este estado tóxico peligroso puede darse cuando se toma una sobredosis de litio, pero también ocurre cuando los niveles en plasma aumentan ligeramente debido a la deshidratación o las interacciones con otros medicamentos. A veces también puede surgir un estado tóxico dentro de lo que normalmente se consideran niveles plasmáticos seguros de litio (35). En una parte pequeña de pacientes, el tratamiento a largo plazo puede provocar insuficiencia renal crónica (36). Sus efectos sobre el

sistema nervioso suelen provocar temblor en las manos, así como el aumento de la latencia del tiempo de respuesta, enlentecimiento del pensamiento y disminución de la creatividad (7). El litio también provoca con frecuencia hipoactividad de la glándula tiroidea, y hasta el 50% de las mujeres en tratamiento a largo plazo necesitan tratamiento con hormonas tiroideas (37). Generalmente, este efecto es reversible cuando se interrumpe el uso del litio. Éste también puede impactar en la glándula paratiroidea, alterando los niveles de calcio y afectando a los huesos. Además, con frecuencia, produce aumento de peso.

El ácido valproico, con nombre comercial Depakine® y Depakote®, es, en esencia, el mismo fármaco que el valproato de sodio, un medicamento que se ha usado en el tratamiento de la epilepsia durante muchos años. Este medicamento es conocido por causar insuficiencia hepática en una pequeña parte de los niños que lo toman y tiene otras complicaciones peligrosas, aunque raras, como pancreatitis, que puede ser mortal, y trastornos hematológicos, como trombocitopenia y pancitopenia. De forma más frecuente, provoca náuseas, letargia y sedación, pérdida de cabello, aumento de peso y ovarios poliquísticos, una afectación que se asocia a disminución de la fertilidad. También se sabe que produce una alta tasa de anomalías fetales cuando se toma al inicio del embarazo.

La lamotrigina es un fármaco antiepiléptico relativamente nuevo. También causa síntomas neurológicos como ataxia y diplopía. Puede provocar reacciones cutáneas, a veces muy graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, vómitos, y también puede alterar la función hepática. Las complicaciones poco frecuentes incluyen las discrasias sanguíneas y el síndrome de Guillain-Barré.

#### PROS Y CONTRAS DEL USO DE FÁRMACOS EN EL TRASTORNO MANÍACO DEPRESIVO O TRASTORNO BIPOLAR I

Los fármacos sedantes de cualquier tipo parecen útiles para suprimir las manifestaciones del estado maníaco agudo. Sabemos que la manía es autolimitada, es decir, que desaparecerá en algún momento, pero mientras dura puede resultar devastadora. Por tanto, usar sedantes puede resultar útil mientras la alteración subyacente prosigue su curso. Los fármacos recomendados son los neurolépticos, el litio y varios anticonvulsivantes, pero, como se dijo anteriormente, las benzodiazepinas se usan de forma generosa junto a todos ellos. Dado que las benzodiazepinas son menos desagradables, y seguramente menos dañinas, que los tratamientos recomendados, sería útil realizar más investigaciones acerca de su uso. La investigación sobre si podrían usarse solas en el tratamiento de la manía sería particularmente útil. Probablemente, el principal problema de usar benzodiazepinas es el desarrollo de tolerancia a sus efectos, lo que supone necesitar dosis cada vez mayores.

Las pruebas presentadas hasta el momento sugieren que no podemos tener la certeza de que haya algún medicamento que en realidad ayude a las personas con trastorno maníaco depresivo a largo plazo en cuanto a reducir el riesgo de tener un episodio posterior. Desde una perspectiva centrada en el fármaco, es plausible que las drogas sedantes puedan inhibir la aparición de la manía, porque ésta es un estado de hiperactivación. Sin embargo, también es posible que las adaptaciones del cuerpo ante el uso a largo plazo de un medicamento contrarresten cualquier efecto supresor que el medicamento podía ejercer al inicio. Es difícil entender cómo el uso de agentes neurodepresores o sedantes, como el litio, los neurolépticos y los fármacos antiepilépticos, pueden prevenir la aparición de estados depresivos. De hecho, de acuerdo con un modelo centrado en el fármaco, este tipo de fármacos serían más proclives a inducir la aparición de depresión o un estado similar a la depresión, aunque el placebo y los efectos ampliados del placebo son muy relevantes en la depresión.

Para las personas con trastorno maníaco depresivo, la cuestión es saber si compensa aguantar los efectos desagradables, y a veces peligrosos, de los diversos fármacos que se ofertan habitualmente con la esperanza de una posible reducción del riesgo de recaídas. El trastorno maníaco depresivo es una condición terrible, que puede destrozar la familia y el trabajo de las personas, dejarlas con deudas catastróficas y otros problemas. Algunas personas pueden considerar que incluso la esperanza de un efecto pequeño compensa todas las consecuencias adversas y desagradables del tratamiento farmacológico a largo plazo. Sin embargo, otras personas pueden preferir buscar otras formas de intentar ejercer algún control sobre su condición. Por ejemplo, hay quienes logran identificar las señales tempranas que anuncian la manía y son capaces de usar medicamentos sedantes e introducir cambios en su estilo de vida, como evitar el estrés y coger tiempo libre en el trabajo, para intentar evitar una recaída inminente. Es posible que algunas personas prefieran simplemente vivir con el riesgo de recaída y buscar tratamiento y ayuda cuando lo necesiten. Dada la insuficiencia de evidencias al respecto, los médicos y clínicos deben apoyar a las personas para que gestionen su condición sin tratamiento farmacológico a largo plazo si esto es lo que desean.

#### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO BIPOLAR II Y OTROS TRASTORNOS DEL “ESPECTRO BIPOLAR”

A día de hoy se han llevado a cabo pocas investigaciones sobre las personas con diagnóstico de trastorno bipolar II u otros trastornos del “espectro bipolar”. No se ha demostrado que ningún fármaco normalice o atenúe los cambios en el estado de ánimo, y todos los medicamentos prescritos como estabilizadores del estado de ánimo

son sedantes de un modo u otro. Estos fármacos reducen la actividad mental y física, y también las respuestas emocionales de las personas a su entorno. Algunas personas pueden estimar que ese efecto les resulta útil para manejar la inestabilidad emocional o una crisis emocional. Sin embargo, para tomar una decisión informada, las personas necesitan ser conscientes de que no existen pruebas de que los medicamentos ayuden a corregir un estado cerebral alterado. También tienen que ser conscientes de las pruebas inciertas de su uso a largo plazo y los datos de los efectos adversos.

## LITIO Y SUICIDIO

Los estudios de seguimiento longitudinales sugieren que las personas que toman litio tienen tasas más bajas de suicidio y mortalidad que las personas con los mismos diagnósticos que no toman litio (38). En un principio, estos estudios llevaron a afirmar que el litio tiene propiedades antisuicidas. Actualmente, hay quien considera estas propiedades como “emblemáticas” (39).

Sin embargo, no hay que olvidar que los pacientes con litio reciben una atención especial, que incluye el control de los niveles de litio y la evaluación de su estado de ánimo regularmente, y estas características asistenciales pueden disminuir las tasas de suicidio. Además, lo que es más importante, las personas que toman litio a largo plazo representan a un grupo de personas particularmente cumplidoras, y se sabe que las personas que cumplen con cualquier tratamiento, incluyendo el placebo, generalmente tienen mejores resultados que aquellas que no lo hacen (29). Las personas que cumplen con su régimen de litio religiosamente no son, por regla general, personas caóticas, impulsivas, desesperadas y más proclives al suicidio.

Se necesitan ensayos controlados y aleatorizados para controlar estos factores. Dos metaanálisis han combinado datos de ensayos controlados y aleatorizados para observar las tasas de suicidio. Uno de los metaanálisis combinó datos de estudios de diferentes fármacos usados en el trastorno bipolar y consideró si la tasa de suicidio aumentaba en las personas asignadas al azar al placebo en comparación con las que tomaban algún tipo de fármaco (40). El análisis incluyó cuatro estudios de prevención de recaída bipolar, tres de los cuales incluían a un grupo tratado con litio, durando todos ellos al menos un año. En conjunto, los estudios incluyeron a 943 pacientes con fármacos activos (de los cuales 258 eran tratados con litio) y 418 con placebo. En estos ensayos, hubo dos suicidios en la fase de comparación experimental y uno más después de tres semanas de su finalización. Estos tres pacientes estaban tomando medicamentos en vez de placebo. Además, hubo diez intentos de suicidio, ocho en pacientes en tratamiento farmacológico y dos en pacientes asignados al azar a placebo. Por desgracia, los resultados no se presentaron asociados a los diferentes fármacos utilizados, por lo que no sabemos si alguno de los suicidios se produjo en

pacientes que estaban tomando litio. Lo que sí sabemos es que la tasa de suicidio en pacientes tratados con placebo en estos estudios resultó ser cero.

Más reciente, el metaanálisis de Cipriani *et al.* (41) se centra específicamente en el litio y es considerado, de forma generalizada, como el estudio que establece que el litio reduce el riesgo de suicidio (39). No obstante, este análisis adolece de un defecto grave, ya que los autores “retiraron los ensayos en los que no hubo eventos en ninguna rama del tratamiento por ser poco informativos”. Esta es una decisión injustificable, pues disminuye el denominador de la proporción (el número total de participantes), haciendo que los eventos incluidos parezcan más frecuentes de lo que realmente fueron. El metaanálisis de las tasas de suicidio completo incluyó solo cuatro ensayos controlados con placebo. En estos estudios hubo 6 suicidios, todos ellos entre los 241 participantes asignados al placebo (no hubo suicidios en los 244 participantes con litio). Por lo tanto, la proporción de suicidios en las personas que tomaban placebo, tal como fue presentado por el metaanálisis, fue de 2,5% y la proporción en el grupo con litio fue del 0%, una diferencia pequeña, pero no insignificante. No obstante, si se hubieran agregado cuatro estudios bien conocidos controlados con placebo (23-26) que fueron omitidos, presumiblemente porque no hubo suicidios o intentos de suicidio, entonces el número total de sujetos tratados con placebo sería de 928 y la proporción de suicidios en pacientes tratados con placebo sería solo de 0,6%.

De los seis suicidios que se dieron en las personas que tomaban placebo en los estudios controlados de litio frente a placebo, tres ocurrieron en un estudio realizado en Alemania (42). Merece la pena hacer un análisis más detallado de este estudio publicado en 2008, ya que, a diferencia de los otros ensayos incluidos en el metaanálisis, tuvo como propósito explícito comprobar si el litio resultaba efectivo en la prevención del suicidio y los intentos de suicidio, y no usó un diseño de discontinuación (43). El estudio consistió en asignar al azar a personas, con una variedad de diagnósticos, que acababan de realizar un intento de suicidio al grupo de tratamiento con litio o al grupo placebo. Los autores no especifican si alguno de los participantes estuvo tomando litio antes del estudio, pero no es probable que fueran muchos, ya que la mayoría de los participantes habían sido diagnosticados de depresión, trastorno de personalidad o abuso de sustancias, no de trastorno bipolar. Para los investigadores, resultó difícil reclutar a los participantes del estudio y fue difícil mantener la rama del tratamiento con litio. Para mantener lo que los investigadores consideraron como niveles adecuados de litio en la sangre, tuvieron que desenmascarar a algunos participantes. Los autores no nos dicen la cantidad de pacientes desenmascarados, pero es probable que fueran una gran parte de los participantes tratados con litio, ya que el nivel medio de litio en plasma era todavía considerablemente más bajo que el nivel deseado. Es decir, estos pacientes no enmascarados que

tomaban litio sabían que estaban tomando un fármaco peligroso y habrían tenido visitas adicionales y analíticas de sangre. Actualmente, existen pruebas considerables, partiendo de ensayos realizados con personas con depresión, de que el aumento de las visitas puede mejorar el resultado (44). Por tanto, es posible que la atención adicional recibida por los participantes no enmascarados tratados con litio en el estudio alemán evitase algunos suicidios.

En este mismo ensayo, se dieron tres suicidios en el grupo placebo (por cierto, mucho menos de lo que se predijo, lo que puede guardar relación con el efecto placebo de participar en un ensayo con un medicamento potencialmente tóxico, con monitorización regular) y ninguno en el grupo con litio. La diferencia fue estadísticamente significativa al analizarse mediante la técnica del análisis del tiempo hasta un evento (análisis de supervivencia) ( $p=0,05$ ). Sin embargo, al margen de la estadística, el número de sucesos es pequeño, y, como se acaba de señalar, las condiciones de tratamiento no fueron comparables entre ambos grupos debido a la falta de enmascaramiento. Tampoco se dieron diferencias en los intentos de suicidio, con 7 en cada grupo.

Un estudio similar se ha llevado a cabo recientemente en Italia en personas diagnosticadas de depresión mayor que acababan de cometer un acto autolesivo intencional. No hubo enmascaramiento y tampoco se usó placebo. Nuevamente, hubo dificultades de reclutamiento. Al final, 29 personas fueron asignadas al azar para empezar tratamiento con litio y 27 fueron asignadas al “tratamiento habitual”. En el grupo de litio, hubo un suicidio y cinco intentos de suicidio. En el grupo placebo no hubo suicidios, pero sí hubo siete intentos (45).

En conclusión, el metaanálisis del que se piensa que demuestra que el litio previene el suicidio infló la tasa de suicidios en el grupo placebo al excluir los estudios en los que no hubo suicidios. Además, el único estudio a doble ciego prospectivo diseñado para evaluar si el litio reduce el suicidio en personas de alto riesgo terminó desenmascarando a muchos de sus participantes, y, en cualquier caso, los sucesos fueron bajos en ambos grupos.

## CONCLUSIONES

El tratamiento farmacológico del trastorno maníaco depresivo (trastorno bipolar I) y los otros cuadros incluidos en lo que se entiende actualmente como espectro bipolar se encuentra con serios problemas, no solo porque no existe una teoría aceptada de las bases neurobiológicas del trastorno bipolar y del funcionamiento de los llamados estabilizadores del estado de ánimo, sino también porque las pruebas de su eficacia son débiles y las referentes a su toxicidad son preocupantes.

Los estudios en voluntarios sanos realizados con litio muestran que no hay solución de continuidad entre sus efectos terapéuticos y sus efectos tóxicos en términos de enlentecimiento psicomotor y disminución del funcionamiento cognitivo.

El litio pasó de considerarse inicialmente un agente antimaniaco a considerarse un agente profiláctico de recaídas del trastorno maniaco depresivo. No obstante, no hay prueba alguna de su especificidad farmacológica para dicho trastorno. Como agente antimaniaco, su utilidad en las crisis es escasa y todos los agentes sedantes se han mostrado más efectivos en el tratamiento de la manía que el placebo, incluyendo los antipsicóticos, los anticonvulsivantes y las benzodiazepinas. Los estudios a largo plazo referentes a la capacidad profiláctica del litio son escasos, padecen de sesgos y sus resultados son dudosos. Lo mismo puede decirse de sus supuestas propiedades de prevención de conductas suicidas.

Los resultados relativos al resto de estabilizadores del ánimo son aún peores, lo que seguramente justifica que el litio continúe siendo el tratamiento de primera línea.

Existe una gran brecha entre los resultados y lo recomendado por las guías clínicas, y entre los hallazgos de los estudios y las creencias sobre la eficacia de los fármacos en estas condiciones. Es necesario informar cumplidamente a los pacientes diagnosticados de trastorno bipolar de estos resultados y aceptar, con una actitud colaborativa, su decisión respecto al uso, o no, del litio a largo plazo o de otros estabilizadores del estado de ánimo.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Healy D. Mania: a short history of bipolar disorder. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 2008.
- (2) Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003;73(1-2):133-46.
- (3) Healy D. The latest mania: selling bipolar disorder. *PLoS Med* 2006;3(4):e185.
- (4) Moncrieff J. The medicalization of “ups and downs”: The marketing of the new bipolar disorder. *Transcult Psychiatry* 2014;51(4):581-98.
- (5) Harris M, Chandran S, Chakraborty N, Healy D. Mood-stabilizers: the archeology of the concept. *Bipolar Disord* 2003;5(6):446-52.
- (6) Moncrieff J. Un enfoque alternativo del tratamiento farmacológico en psiquiatría. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2018;38
- (7) Judd LL, Hubbard B, Janowsky DS, Huey LY, Attewell PA. The effect of lithium carbonate on affect, mood, and personality of normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34(3):346-51.

- (8) Muller-Oerlinghausen B, Hamann S, Herrmann WM, Kropf D. Effects of lithium on vigilance, psychomotoric performance and mood. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1979;12(5):388-96.
- (9) Johnson FN. *The history of lithium therapy*. London: Macmillan, 1984.
- (10) Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *MedGenMed* 2006;8(3):46.
- (11) Moncrieff J. *The bitterest pills: the troubling story of antipsychotic drugs*. London: Palgrave Macmillan, 2013.
- (12) Moncrieff J. *The myth of the chemical cure: a critique of psychiatric drug treatment*. UK: Palgrave Macmillan, 2008.
- (13) Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26(2):146-53.
- (14) Braden W, Fink EB, Qualls CB, Ho CK, Samuels WO. Lithium and chlorpromazine in psychotic inpatients. *Psychiatry Res* 1982;7(1):69-81.
- (15) Takahashi R, Sakuma A, Itoh K, Itoh H, Kurihara M. Comparison of efficacy of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. Report of Collaborative Study Group on Treatment of Mania in Japan. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32(10):1310-8.
- (16) Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Owens DG. The Northwick Park "functional" psychosis study: diagnosis and treatment response. *Lancet* 1988;2(8603):119-25.
- (17) Chouinard G. The use of benzodiazepines in the treatment of manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988;49 Suppl:15-20.
- (18) Chouinard G, Young SN, Annable L. Antimanic effect of clonazepam. *Biol Psychiatry* 1983;18(4):451-66.
- (19) Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RM, Keck PE Jr. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2006;67(4):509-16.
- (20) Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(12):1082-8.
- (21) Mander AJ. Is there a lithium withdrawal syndrome? *Br J Psychiatry* 1986;149:498-501.
- (22) Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28(3):337-341
- (23) Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(5):481-9.
- (24) Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(9):1013-24.

- (25) Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(4):392-400.
- (26) Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B, Trial 144 Study Investigators. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry* 2011;72(11):1452-64.
- (27) Harris M, Chandran S, Chakraborty N, Healy D. The impact of mood stabilizers on bipolar disorder: the 1890s and 1990s compared. *Hist Psychiatry* 2005;16(Pt 4 (no 64)):423-34.
- (28) Winokur G. The Iowa 500: heterogeneity and course in manic-depressive illness (bipolar). *Compr Psychiatry* 1975;16(2):125-31.
- (29) Curtis JR, Larson JC, Delzell E, Brookhart MA, Cadarette SM, Chlebowski R, et al. Placebo adherence, clinical outcomes, and mortality in the women's health initiative randomized hormone therapy trials. *Med Care* 2011;49(5):427-35.
- (30) Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *Am J Psychiatry* 2010;167(7):792-800.
- (31) Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M, et al. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord* 2014;2:15.
- (32) Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1(5):351-9.
- (33) Nolen WA. More robust evidence for the efficacy of lithium in the long-term treatment of bipolar disorder: should lithium (again) be recommended as the single preferred first-line treatment? *Int J Bipolar Disord* 2015;3:1.
- (34) Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):247-56.
- (35) Bell AJ, Cole A, Eccleston D, Ferrier IN. Lithium neurotoxicity at normal therapeutic levels. *Br J Psychiatry* 1993;162:689-92.
- (36) Aiff H, Attman PO, Aurell M, Bendz H, Ramsauer B, Schon S, et al. Effects of 10 to 30 years of lithium treatment on kidney function. *J Psychopharmacol* 2015;29(5):608-14.
- (37) Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res* 2013;6(1):3.
- (38) Coppen A, Standish-Barry H, Bailey J, Houston G, Silcocks P, Hermon C. Does lithium reduce the mortality of recurrent mood disorders? *J Affect Disord* 1991;23(1):1-7.
- (39) Benard V, Vaiva G, Masson M, Geoffroy PA. Lithium and suicide prevention in bipolar disorder. *Encephale* 2016;42(3):234-41.

- (40) Storosum JG, Wohlfarth T, Gispen-de Wied CC, Linszen DH, Gersons BP, van Zwieten BJ, et al. Suicide risk in placebo-controlled trials of treatment for acute manic episode and prevention of manic-depressive episode. *Am J Psychiatry* 2005;162(4):799-802.
- (41) Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f3646.
- (42) Lauterbach E, Felber W, Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Bronisch T, Meyer T, et al. Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behaviour in depressive disorders: a randomised, placebo-controlled, one-year trial. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:469-479.
- (43) Rombold F, Lauterbach E, Felber W, Mueller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Bronisch T, et al. Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behavior in patients with depression and comorbid personality disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014;18(4):300-3.
- (44) Posternak MA, Zimmerman M. Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2007;190:287-92.
- (45) Giralanda F, Cipriani A, Agrimi E, Appino MG, Barichello A, Beneduce R, et al. Effectiveness of lithium in subjects with treatment-resistant depression and suicide risk: results and lessons of an underpowered randomised clinical trial. *BMC Res Notes* 2014;7:731.

