

LA REVANCHA DEL LITIO: UNA (NO TAN) NUEVA EVIDENCIA EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD BIPOLAR

Alberto Botto

Los estabilizadores del ánimo (EA) son un grupo de fármacos de diversas características que, aunque se utilizan ampliamente –con mayor o menor eficacia– en el tratamiento de la enfermedad bipolar (EB) y otras patologías psiquiátricas, aún continúan siendo fuente de controversia, partiendo por su definición. Utilizando un criterio más bien laxo, algunos incluyen dentro de los EA a todos aquellos agentes que son efectivos para una determinada fase de la EB (manía o depresión) y que no empeoran la otra fase o el curso de la enfermedad¹. Desde este punto de vista podría considerarse como EA incluso a los antipsicóticos clásicos, los que se han mostrado útiles en el manejo de la manía y no empeorarían la depresión o el curso de la enfermedad (aunque esto último no ha sido completamente avalado). Por otra parte, también se ha postulado una definición más restrictiva que considera como EA a todo agente que sea efectivo, como monoterapia, en cuatro situaciones clínicas distintas: 1. Tratamiento de síntomas maniacos agudos, 2. Tratamiento de síntomas depresivos agudos, 3. Prevención de síntomas maniacos y 4. Prevención de síntomas depresivos². Sin embargo, si además consideramos ciertos subtipos clínicos como los cicladores rápidos, los episodios mixtos, la presencia de síntomas psicóticos o la comorbilidad –como los trastornos de la personalidad o el abuso/dependencia de sustancias– el debate pareciera estar lejos de ser resuelto. Pero, ¿existe algún medicamento que reúna todas esas características? Hasta

el momento, el único fármaco que tal vez cumpla con los cuatro criterios es –y, probablemente, seguirá siendo– el carbonato de litio, por lo que aún se considera como tratamiento de primera línea para la EB.

El litio como metal fue aislado por primera vez en 1818 por Humphrey Davy, y se incorporó en la medicina a mediados del siglo diecinueve por Ure y Garrod como forma de tratamiento para las afecciones del metabolismo del ácido úrico³. Por esos años Trousseau en Francia y Haig en Inglaterra incorporaron a la manía y la depresión como manifestaciones de las alteraciones del ácido úrico. En 1886 el danés Carl Lange informó que una mezcla con carbonato de litio tuvo un efecto profiláctico en la depresión, mientras que Hammond en Estados Unidos reportaba haber utilizado bromuro de litio en manía aguda. Cabe destacar que hasta comienzos del siglo pasado la población norteamericana tomaba litio en forma de agua mineral, a la que atribuían importantes poderes curativos.

En 1949 un psiquiatra australiano, John Cade, publicó un artículo donde comunicaba la efectividad de las sales de litio en la manía⁴. Sin embargo, ante el fallecimiento de algunos pacientes, abandonó este tratamiento hasta que unos años más tarde un equipo de daneses liderados por Morgens Schou estudiaron y delimitaron los usos clínicos y los efectos tóxicos del fármaco⁵.

¹ Schatzberg A, Nemeroff Ch. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*, Third Edition. Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc, 2004.

² Bauer M, Mitchner L. What is a 'mood stabilizer'? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 3-18.

³ Kaplan H, Sadock B. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Sixth Edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.

⁴ Cade J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *The medical journal of Australia* 1949; 2: 349-352.

⁵ Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D. Lithium treatment for bipolar disorder. *Bulletin of the World Health Organization* 2000; 78; 4: 515-517.

Cade, que pasó tres años y medio, durante la segunda guerra mundial, en un campo de concentración en Singapur, creía que todas las afecciones mentales se correspondían con una alteración orgánica. En su laboratorio realizó los primeros experimentos inyectando intraperitonealmente orina de pacientes maníacos en cobayos. Entonces observó que la orina era muy tóxica para los cobayos y pensó que esto demostraba la existencia de una sustancia patógena específica en los pacientes maníacos. Sin embargo, posteriormente comprobó que la urea aislada producía efectos similares. Con el fin de graduar su acción utilizó una sal hidrosoluble: el urato de litio. Para su sorpresa, la inyección de esta última atenuó los efectos deletéreos de la urea, lo que le sugirió un efecto protector del litio. Luego administró litio aislado en los cobayos y observó que se tranquilizaban. Finalmente ensayó el producto en forma de carbonato o citrato en enfermos maníacos obteniendo resultados espectaculares, los que no se observaron en pacientes con esquizofrenia o melancolía. Esto apuntaba hacia una acción específica para la manía.

Sin embargo, a pesar de que el trabajo de Cade no tuvo mucha resonancia en los medios académicos, en Dinamarca, Schou animado por Stromgren realizó el primer ensayo clínico psicofarmacológico que demostró la efectividad del litio determinando los márgenes tóxicos y terapéuticos de los niveles plasmáticos. Diez años después se demostrarían sus efectos profilácticos no sólo en los episodios maníacos sino también en los depresivos. En 1970 la FDA (U.S. Food and Drug Administration) aprobó al litio como tratamiento para la manía y en 1974 incluyó una aprobación adicional como terapia de mantención en pacientes con antecedentes de manía.

Además del litio, otros fármacos han sido evaluados y su utilidad ha sido demostrada en el tratamiento de la EB. Dentro de éstos destacan: valproato, carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina y antipsicóticos (especialmente atípicos, como la olanzapina y la quetiapina). También se ha estudiado a otros anticonvulsivantes (topiramato, gabapentina, levetiracetam, zonisamida). Además, en la EB se han utilizado otros agentes en combinación con los EA como: hormona tiroidea, bloqueadores de canales de calcio (nimodipino), bupropión, antidepresivos del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y benzodiazepinas (clonazepam, lorazepam).

El litio es un catión monovalente que inhibe diversos pasos en el metabolismo del fosfoinositol, así como también segundos y terceros mensajeros, incluyendo la proteína G y proteínas-kinasas. Además se han propuesto otros efectos que incluyen: inhibición de la

enzima glicógeno-sintetasa-3-beta (GSK-3 β), inhibición de la unión de serotonina al receptor 5HT_{1B} y modulación de la liberación y recaptura de glutamato. Por último, en los últimos años se han sugerido propiedades neurogénicas, neuroprotectoras (aumento de la proteína neuroprotectora bcl-2) y estimuladoras del crecimiento neurítico, las que se correlacionarían con su efecto terapéutico⁶.

El litio ha probado ser eficaz en el tratamiento agudo y preventivo de episodios maníacos y depresivos en pacientes con EB. Sin embargo, aquellos pacientes cicladores rápidos (cuatro o más episodios afectivos por año) o con episodios mixtos presentan una menor tasa de respuesta. El litio además es efectivo en la prevención de futuros episodios depresivos en pacientes con depresión mayor unipolar recurrente, y como tratamiento complementario a los antidepresivos en la depresión resistente. También se ha mostrado útil en mantener la remisión de un episodio depresivo luego de la aplicación de terapia electroconvulsiva. Finalmente, ha sido usado en forma efectiva en casos de agresión, impulsividad y descontrol conductual.

A pesar de sus innegables beneficios, el litio no es un fármaco útil para todos los pacientes con EB, presenta un estrecho margen terapéutico –lo que obliga a controlar rigurosamente sus niveles plasmáticos– y puede causar efectos adversos que para muchos son intolerables. Estas limitaciones han favorecido la investigación de nuevas alternativas para el tratamiento de la EB, como ocurre con los antipsicóticos atípicos y los anticonvulsivantes. Uno de los agentes más utilizados es el valproato de sodio, especialmente en EEUU, donde su indicación se triplicó entre los años 1992 y 1999, mientras que la de litio disminuyó a la mitad⁷.

Cuando los pacientes no responden a la monoterapia se recomienda utilizar una combinación de distintos fármacos, siendo una de las más frecuentes la mezcla de litio y valproato. Si esta estrategia demostrara tener efectos aditivos (más allá de la monoterapia) podría transformarse en una indicación de primera línea en el manejo de la EB.

Con el objeto de establecer si la combinación de litio más valproato de sodio es mejor que la monoterapia con cualquiera de los dos fármacos en la prevención de recaídas en EB de tipo I, se efectuó un ensayo

⁶ Belmaker R. Bipolar Disorder. *N Engl J Med* 2004; 351: 476-486.

⁷ Blanco C, Laje G, Olfson M, Marcus SC, Pincus HA. Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1005-10.

multicéntrico, randomizado –cuya sigla en inglés (BALANCE) hace referencia a *Bipolar Affective disorder: Lithium/ANti-Convulsant Evaluation*– que analizó tres grupos de pacientes recibiendo tratamiento en fase de mantención (con monoterapia de litio, monoterapia de valproato y su combinación) efectuándose un seguimiento de hasta 24 meses⁸. El parámetro de evaluación de la respuesta fue la necesidad de iniciar una nueva intervención terapéutica a causa de algún episodio afectivo. El estudio –que reclutó a 330 pacientes del Reino Unido, Francia, Estados Unidos e Italia– fue publicado el año pasado en la prestigiosa revista LANCET.

Del total de pacientes evaluados, el 54% de aquellos que recibieron combinación, el 59% de los que recibieron monoterapia con litio y el 69% de quienes recibieron monoterapia con valproato, presentó algún episodio afectivo a lo largo del tratamiento. 16 pacientes presentaron efectos adversos graves: 7 con monoterapia de valproato (3 muertes), 5 con monoterapia de litio (2 muertes) y 4 con la combinación (1 muerte). Lo interesante del estudio es que la presencia de episodios afectivos fue significativamente menor en aquellos pacientes que recibieron la combinación de litio más valproato y la monoterapia con litio, no así para quienes sólo recibieron la monoterapia con valproato. Por lo anterior, los autores concluyen que en pacientes que presentan el diagnóstico de EB de tipo I y que requieren un manejo farmacológico a largo plazo, tanto la combinación de litio más valproato como la monoterapia con litio son más efectivas en la prevención de recaídas que la monoterapia con valproato. Este efecto pareciera ser independiente de la gravedad inicial de la enfermedad y se mantiene por un periodo de al menos 2 años. El estudio BALANCE no pudo confirmar ni descartar en forma confiable la superioridad de la combinación por sobre la monoterapia con litio.

Luego de años de estudio y discusión acerca de la efectividad de los tratamientos –otra vuelta en el siempre olvidado movimiento pendular– nuevamente nos encontramos (casi) en el punto de partida. Todavía podemos plantearnos algunas preguntas que no han perdido vigencia: ¿existe mejor antipsicótico que el haloperidol? ¿O un estabilizador del ánimo que supere al carbonato de litio? Una respuesta elaborada con prudencia debiera incorporar –al menos– dos condiciones: *para qué y para quién*. El estudio BALANCE nos muestra que en la actualidad no existiría evidencia suficiente como para postergar la indicación de litio en la EB-I; por el contrario, su enseñanza apunta a la necesidad de –junto con el paciente– aceptar el desafío de reconocer, evitar y manejar los riesgos –por lo demás, inherentes a cualquier intervención médica– que plantea el manejo de la enfermedad bipolar. Más allá de la aplicación de una guía clínica basada en el consenso –cuyo objetivo es servir de referencia para el manejo de un universo de pacientes anónimos–, los avances en la comprensión de las enfermedades del ánimo (desde los factores genéticos hasta los psicodinamismos, pasando por las explicaciones evolucionarias y la interacción con el ambiente) han puesto de relieve la importancia de reconocer subgrupos de pacientes (con determinados perfiles genéticos, biológicos y psicológicos) que pudieran orientar de mejor forma la planificación de un tratamiento; es decir –tal como ha ocurrido con las psicoterapias– estamos hablando de la necesidad de contar con una *indicación diferencial* que se fundamente en las necesidades de cada persona. Por último, nunca estará de más insistir en la relevancia de las estrategias no farmacológicas en el manejo a largo plazo de la EB como la psicoeducación, el manejo de los ritmos sociales, la psicoterapia y otros tratamientos biológicos.

¿Hay algo nuevo bajo el sol?

⁸ The BALANCE investigators and collaborators. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. Lancet 2010; 375: 385–95.