

c a p í t u l o

8

Mitos y realidades, dudas y críticas

Mitos y realidades

Existe una serie de mitos y conceptos falsos acerca del uso clínico del litio. Éstos no solamente circulan entre los pacientes sino entre muchos profesionales. Actualmente el litio sigue siendo un fármaco fundamental para el tratamiento de los trastornos bipolares, de la agresividad y de la suicidalidad. En todas las guías o algoritmos de tratamiento se encuentra incluido como un recurso terapéutico fundamental. No obstante, al observar los patrones de prescripción farmacológica en pacientes bipolares, se comprueba que el litio no es utilizado con la frecuencia con que debería. Este bajo empleo contrasta con la creciente evidencia respecto de su eficacia y seguridad (Young AH y Hammond JM, 2007). Existe una serie de razones históricas y comerciales que explican esta situación. Desde que fue descubierto debió competir con otros medicamentos que a diferencia del litio contaban con patente. El litio no sólo fue ignorado sino que connotado con una serie de conceptos erróneos y negativos.

A continuación se exponen algunos de los conceptos erróneos más frecuentes y difundidos sobre el empleo terapéutico del litio. Nos basaremos fundamentalmente en el trabajo de Strejilevich S, Martino D y Marengo E (2007).

El litio es un medicamento viejo, en desuso. En algún sentido se trata de una afirmación correcta, ya que el descubrimiento de su efecto terapéutico en 1949 precedió en un año al de la clorpromazina. No obstante, su antigüedad no significa que haya sido superado por otros medicamentos. De hecho su efectividad para el tratamiento de todas las fases del trastorno bipolar no ha sido igualada ni superada por ninguna otra molécula. El litio continúa siendo el estándar del tratamiento de estos trastornos. Asimismo su antigüedad constituye una importante ventaja: sólo con litio existen datos de seguimiento que superan la decena de años, lo que entrega una valiosa información sobre su seguridad y efectividad. Este tipo de información no está disponible para otros tratamientos. Los datos provenientes de personas tratadas durante años con litio, que han envejecido empleando este tratamiento, indican que su empleo por tiempo prolongado no parece traer peligros accesorios e incluso hay datos preliminares que sugieren que podría proteger contra el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

El tratamiento con litio produce un gran aumento de peso. Efectivamente el tratamiento con litio puede aumentar el peso corporal, sin embargo, este efecto adverso es menos frecuente y menos importante de lo que se supone habitualmente. De hecho, no todos los pacientes suben de peso e incluso algunos tienden a disminuirlo. Los estudios indican que entre el 13% y el 60% de los pacientes sufre incremento de peso. Éste se debería a efectos metabólicos a nivel hipotalámico, en el metabolismo de los hidratos de carbono y por la retención de líquido. Pero si se le compara con la mayoría de los fármacos aprobados para el tratamiento del trastorno bipolar, el litio no parece ser un fármaco especialmente problemático. El aumento de peso es mayor con otros estabilizadores como ácido valproico y antipsicóticos atípicos. Constituyen excepciones la lamotrigina y el aripiprazole.

No se puede emplear litio en personas con hipotiroidismo.

El litio puede afectar el funcionamiento de la glándula tiroides, induciendo hipotiroidismo en el 10% al 25% de las personas tratadas (Grandjean EM, Aubry J, 2009, Part III). Esto se debe a la inhibición de la adenilciclase, la que media los efectos de la tirotrófina sobre la glándula tiroides. El hipotiroidismo es más frecuente durante el primer año de tratamiento, en mujeres y en mayores de 50 años de edad. En las personas en tratamiento prolongado con litio no aumenta el riesgo de hipotiroidismo. El litio no está contraindicado en pacientes con hipotiroidismo y no debe ser discontinuado si el paciente lo desarrolla durante el tratamiento. En tales casos se debe efectuar un tratamiento de reemplazo hormonal.

El litio produce problemas cognitivos serios. El litio podría afectar la memoria y la velocidad de procesamiento de la información, pero esto es leve y sólo ocurre en un subgrupo de pacientes. Cuando aparecen estas fallas cognitivas no son progresivas ni dependerían de la dosis. Además hay que tener en cuenta que entre las manifestaciones clínicas del trastorno bipolar y de la depresión se encuentran una serie de déficit cognitivos, los que sólo recientemente se están estudiando en profundidad. Por otra parte, los otros estabilizadores del ánimo, probablemente exceptuando la lamotrigina, también pueden afectar la memoria y la atención. Lo mismo ocurre con los antipsicóticos atípicos. Varios trabajos sugieren que el tratamiento con litio a largo plazo podría prevenir o reducir la aparición de deterioro cognitivo patológico durante el envejecimiento, por sus efectos de neuroprotección y neurogénesis. En síntesis, el litio no reviste un peligro mayor de producir trastornos cognitivos y el riesgo es menor que con otros estabilizadores.

El uso prolongado del litio puede producir insuficiencia renal. Aunque existe evidencia que sustenta la posibilidad de que

el empleo crónico del litio produzca daño renal, esta complicación es muy infrecuente. Al parecer esto ocurre sobre todo en pacientes con nefropatía previa. La administración de litio puede afectar la capacidad de concentración de la orina, lo que se manifiesta como polidipsia y poliuria, que habitualmente son leves y sin consecuencias clínicas. Se debe evaluar la función renal antes de iniciar una terapia con litio. El riesgo debe balancearse con el de otras alternativas farmacológicas, que pueden estar asociadas a riesgo de daño hepático o de discrasia sanguínea.

El tratamiento con litio es difícil porque requiere muchos exámenes de laboratorio. Las evaluaciones de laboratorio necesarias para el empleo del litio no difieren mayormente en las que se emplean para usar otros estabilizadores. Además de los controles periódicos de creatininemia y de hormonas tiroideas, la medición de litemias no requiere una alta frecuencia. En general se debe medir la concentración plasmática de litio a la semana de su administración, modificando las dosis de acuerdo con sus resultados. Una vez alcanzada la concentración terapéutica se recomienda controlar litemias cada 3 a 6 meses durante el primer año de tratamiento y cada 6 a 12 meses durante su continuación. También otros estabilizadores del ánimo requieren controles de hemogramas, pruebas hepáticas y evaluaciones metabólicas periódicas.

El litio es ineficaz en personas con muchos episodios bipolares previos. Si bien durante un tiempo se consideró como predictor de mala respuesta al litio un elevado número de episodios maníacos o depresivos previos, esto no ha sido comprobado en trabajos recientes.

Debe evitarse prescribir litio en pacientes con riesgo suicida por su toxicidad en sobredosis. La mejor estrategia para prevenir el

suicidio es tratar de forma efectiva la enfermedad de base. Si bien es cierto que el acceso a métodos letales podría facilitar el suicidio consumado, existe fuerte evidencia de que el litio puede disminuir efectivamente el riesgo de suicidalidad y letalidad de la conducta suicida. Este efecto antisuicida parece no ser compartido por otros medicamentos, con la probable excepción de la clozapina.

Nunca debe usarse litio durante el embarazo. En general debe evitarse el empleo de medicamentos durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. No obstante, debe sopesarse el riesgo de una descompensación psíquica durante ese período. A diferencia de lo que se creía anteriormente, el embarazo no es un factor protector de nuevas recaídas. Por lo tanto debe evaluarse si los riesgos provocados por una recaída superan los de la exposición fetal a fármacos. Se ha descrito que el empleo de litio durante el embarazo se asocia a cardiopatía de Ebstein, pero estudios más recientes indican que este riesgo no es significativamente superior al de la población general. Por otra parte, los otros estabilizadores del ánimo también pueden producir malformaciones fetales.

Se requieren litemias altas para lograr un efecto terapéutico con litio. Durante mucho tiempo se estimó que se requerían litemias superiores a 0,8 mEq/L para lograr un buen efecto estabilizador. Con esas dosis aumentan los efectos secundarios. No obstante, la evidencia reciente indica que muchos pacientes se estabilizan bien con litemias bajas (0,4 mEq/L) y que pueden ser mantenidos con esos niveles. Cuando los pacientes no responden a niveles bajos se puede aumentar la dosis a niveles entre 0,6 y 0,7 mEq/L. Hay que destacar que los rangos señalados por la literatura o por los laboratorios son sólo de referencia y que las dosis deben ser adecuadas de acuerdo al paciente individual.

Dudas y críticas

A pesar de la sólida evidencia sobre el efecto estabilizador del litio, han surgido una serie de dudas y críticas. Algunos autores han sostenido que el efecto profiláctico del litio no ha sido adecuadamente demostrado. Estas críticas han sido coincidentes con la incorporación al mercado de otros estabilizadores del ánimo. No obstante, estas críticas se basan principalmente en asunciones erróneas, malentendidos y una mala selección de pacientes (Grof P y Müller-Oerlinghausen B, 2009). A continuación se señalan las más importantes:

La eficacia estabilizadora del litio no ha sido demostrada. A pesar de los resultados de los estudios que indican que el litio es un estabilizador del ánimo eficaz en la prevención de manías y de depresiones, se ha señalado que las recaídas luego de la suspensión del litio se deberían a un efecto rebote, y no a la suspensión de su efecto estabilizador (Moncrieff J, 1995).

Esta crítica surgió de la abrupta aparición de manías luego de la suspensión del litio en un estudio relativamente reciente. Pero en los estudios efectuados anteriormente esto no fue observado. La razón parece estar en que en los estudios antiguos se empleó la clasificación del ICD, que emplea criterios estrechos y restrictivos para diagnosticar la enfermedad bipolar. En los pacientes diagnosticados con esos criterios no se observó rebote con la retirada del litio y en ellos la interrupción del litio durante la remisión llevó al resurgimiento de las recurrencias a una tasa similar a la experimentada antes de que se instalara el litio.

En las décadas de 1980 y 1990, con el DSM se ampliaron notablemente los criterios para el diagnóstico del trastorno bipolar. Actualmente el litio se administra a una población más

amplia y heterogénea y muchos pacientes responden de manera cualitativamente diferente. Probablemente lo que reaparece al suspender el fármaco es la agresividad y la hiperactividad. Por lo tanto, en esta crítica se mezclaron erróneamente datos antiguos y recientes.

El litio no es efectivo y no es útil en la práctica clínica. Estudios naturalísticos y retrospectivos reportaron un aumento en los reingresos por manía en Gran Bretaña a pesar de la amplia utilización del litio (Symonds RL y Williams P, 1981). Muchos pacientes tendrían índices similares de recaída independientemente de que estuviesen tomando litio o no. Estas desconcertantes observaciones no tienen en cuenta el concepto de eficacia clínica. Ésta sólo puede evaluarse en pacientes correctamente seleccionados y que cumplen adecuadamente el tratamiento. La evidencia muestra que en los pacientes con un cuadro clásico de trastorno bipolar el litio tiene un efecto estabilizador y relativamente específico.

La eficacia estabilizadora del litio se limita a un pequeño grupo de pacientes. Se ha afirmado que el litio sólo es útil para un pequeño número de pacientes (Goldberg JF, 2008). No obstante, “pequeño número” es un concepto relativo. Por cierto, un psiquiatra que atiende fundamentalmente cuadros reactivos o consecuencias de conflictos interpersonales, tendrá poca oportunidad de prescribir litio. Asimismo, cualquier psiquiatra que no haya tenido la oportunidad de emplear litio durante su entrenamiento, probablemente dudará en prescribirlo. Sin embargo, en una práctica más amplia el porcentaje de pacientes respondedores al litio es comparable al de respondedores a antipsicóticos o a anticonvulsivantes. Esto es así incluso empleando categorías tan amplias como las de “espectro bipolar”. En hasta un tercio de los trastornos del ánimo el empleo del litio puede ser la mejor

opción. Se estima que hasta dos de cada 1.000 habitantes podrían ser tratados con litio. No obstante, la prescripción es menor de la que debiera.

El litio pierde su eficacia a lo largo del tiempo. Se han publicado algunos casos de pacientes que, habiendo respondido favorablemente a litio durante los dos primeros años, posteriormente recayeron. Estos casos fueron interpretados como una pérdida de eficacia del litio, como ha sido observado con antiepilépticos. Sin embargo, cabe preguntarse si la mejoría inicial puede corresponder a una remisión espontánea. En el curso inicial del trastorno bipolar puede haber largos períodos de remisión y hay pacientes que pueden experimentar una segunda fase 15 años después. Para poder afirmar la pérdida de la eficacia inicial del litio, primero debemos estar seguros de que el fármaco está siendo eficaz en ese paciente. Los estudios de seguimiento en grandes números de pacientes documentan el efecto estabilizador del litio y la reaparición de las fases al suspenderlo.

El litio sólo es eficaz contra las manías. Existe la creencia de que el efecto estabilizador del litio es marcado contra las manías y muy débil, o incluso inexistente, contra la depresión. Esta creencia deriva de una serie de estudios en los que se comparó el efecto del litio con el de antipsicóticos (Tohen M y cols., 2005). Sin embargo, el efecto del litio contra la depresión depende de la selección de pacientes. Hay evidencias de que en pacientes con trastorno bipolar clásico el litio es eficaz para prevenir tanto las manías como las depresiones. Además ha demostrado su eficacia en la prevención de depresiones recurrentes. Sin embargo, en otros pacientes bipolares atípicos su efecto es cualitativamente diferente y puede ser descrito como que contrarresta la hiperactividad.

El litio no es efectivo como monoterapia. Hay investigadores que han señalado que para estabilizar los trastornos bipolares hay que emplear una polifarmacia y no únicamente litio (Post R, 2007). Indudablemente esta estrategia es útil en pacientes refractarios al tratamiento. No obstante, se ha observado que la polifarmacia no es superior a la monoterapia adecuadamente elegida para cada paciente (Grof P, 2007). El uso de un mayor número de fármacos se asocia a más efectos adversos y el empleo de antidepresivos a la inducción de ciclos rápidos. De este modo la adecuada elección de un estabilizador puede ser la mejor opción para el tratamiento a largo plazo en muchos pacientes bipolares, asegurándose que la dosis y el tiempo de tratamiento sean suficientes. Las guías clínicas sugieren intentar como primera línea el uso de un solo estabilizador del ánimo.