

# El litio en la historia de la psicofarmacología.

Lithium in the history of psychopharmacology.

Aitor Castillo<sup>1</sup>

Leyendo a Nassir Ghaemi (1), una frase capturó mi interés de una manera particularmente intensa: “en medicina, la vida y la muerte de nuestros pacientes penden de un balance; nosotros necesitamos mejores razones para preservar la vida o causar la muerte que simplemente opiniones: necesitamos hechos, ciencia, estadísticas”. Entonces, en otro momento, se hace la pregunta: ¿Si John Cade estuviera ejerciendo hoy en día, hubiera descubierto los efectos terapéuticos del litio? El cuestionamiento es válido dado el ambiente tan restrictivo que existe hoy en día para hacer investigación o para innovar tratamientos. Desde la publicación del “Reporte Belmont” (2) se ha generado una suerte de debate bioético que separa la actividad clínica de la actividad investigativa; es decir, la práctica clínica se considera una intervención destinada a mejorar el bienestar del paciente mientras que la investigación se interpreta como un proceso encaminado a probar una hipótesis. Está claro, para muchos de nosotros, que ambas deben coexistir para bien, justamente, de los enfermos.

Estas cuestiones casi filosóficas me llevaron a reencontrarme con John Cade en el tiempo. En la década de los 40, este psiquiatra australiano pensaba que los episodios de manía y depresión representaban una anormalidad del metabolismo nitrogenado. Para probar su hipótesis, decidió inyectar orina de pacientes psiquiátricos a cobayos en el laboratorio, los cuales fallecieron poco tiempo después. Cade concluyó que la úrea había actuado como un veneno y, por lo cual,

administró ácido úrico solubilizado en la forma de urato de litio. Lo que ocurrió fue espectacular: los cobayos mostraron una apacible calma. Más adelante, se llegó a la conclusión que el agente calmante era el litio y Cade empezó a auto-administrárselo. Su primer paciente mejoró dramáticamente; pero éste murió un año después probablemente por los efectos tóxicos del medicamento. Cade quedó sumamente consternado y abandonó esta forma de tratamiento no sin antes documentar sus observaciones. De hecho, su publicación apareció en el *Medical Journal of Australia* en 1949 (3). Para muchos autores, este artículo representa el inicio de la psicofarmacología clínica moderna, habiendo precedido en 3 años a la publicación francesa sobre el antipsicótico clorpromazina y dejando la clara impresión de que el litio era específico para el tratamiento de la enfermedad maniaco-depresiva. Incluso, se ha propuesto que esta enfermedad, hoy llamada trastorno bipolar-I, sea rebautizada como “enfermedad de Cade” (4).

En la década de los 50, un psiquiatra nacido en Copenhague de nombre Mogens Schou confirmó en un estudio ciego para los pacientes, los efectos antimaniacos del litio. Schou refiere: “ello fue gratificante porque hasta entonces solamente se contaba con barbitúricos y tratamiento electroconvulsivo para manejar los episodios maniacos” (5). En la década siguiente, una serie de ensayos demostró que el litio tiene efectos profilácticos en pacientes con trastornos bipolares y unipolares.

---

<sup>1</sup> Profesor principal, Departamento Académico de Psiquiatría, Escuela de Post-Grado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

El primer estudio para probar la eficacia del tratamiento de mantenimiento con litio fue abierto e involucró a 88 pacientes maniaco-depresivos que fueron seguidos por 6 años. El tratamiento produjo marcados y duraderos efectos sobre la enfermedad de estas personas, quienes habían presentado un promedio de 5 episodios previos de manía o depresión a lo largo de sus vidas (5).

Interesantemente, uno de los pacientes a los que se les administró litio fue el propio Schou que sufría, él mismo, de enfermedad bipolar y que terminó respondiendo favorablemente. Más llamativo aún, es el hecho de que un hermano de Schou adolecía de episodios recurrentes de depresión, desde los 25 años de edad, que no respondían a ningún tratamiento. Después de ser tratado con litio, su vida y la de su familia se transformaron radicalmente (5).

Para volver a la reflexión inicial de este artículo, Schou y Christian Baastrup decidieron llevar a cabo un estudio a doble-ciego, controlado con placebo, para alejar algunas dudas que todavía persistían sobre el efecto profiláctico de litio. Estuvieron muy preocupados de aleatorizar a 100 pacientes con litio o placebo, muchos de los cuales habían estado estabilizados con litio por años, después de haber sufrido dramáticas fluctuaciones anímicas, especialmente por el riesgo de suicidio. El estudio terminó por el análisis secuencial en 6 meses, mostrando que litio era significativamente superior al placebo.

Los investigadores admiten que en aquella época no existían los comités de ética y no se exigía el consentimiento informado; pero señalan que se sentían doblemente comprometidos con sus pacientes en el ensayo y con los pacientes maniaco-depresivos

alrededor del mundo que no habían tenido la oportunidad de recibir tratamiento profiláctico con litio.

Demostrando que la práctica clínica no puede estar divorciada de la investigación, enfáticamente Schou dice: “si el tratamiento era tan bueno como nuestras observaciones indicaban, estábamos moralmente obligados a probar estos hechos de manera tal que todos los psiquiatras empezaran a usarlo”; pero, “si no fuera el caso, la responsabilidad era igualmente obligatoria” (5).

Sin duda, una lección de ciencia, clínica, compromiso y ética. Algunos autores han afirmado que “Cade dio a luz al litio como antimaniaco y Schou fue el obstetra que aseguró su nacimiento saludable” (6).

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ghaemi N. A clinician's guide to statistics and epidemiology in mental health. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
2. National Institute of Health. The Belmont Report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington DC: US Government Printing Office; 1979.
3. Cade J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Australia* 1949;36: 349-352.
4. Rybakowski J. The Faces of Manic-Depressive Illness. Poznan: Termedia Wydawnictwa Medyczne; 2009.
5. Schou M. The rise of lithium treatment in the 1960s. En: Ban T, Healy D, Shorter E (Eds). *The rise of psychopharmacology and the story of CINP*. Budapest: Animula Publishing House; 1998.
6. Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D. Lithium treatment of bipolar disorder. *Bull World Health Organ* 2000;78: 515-517.