

Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y
Neurocirugía de Chile

Chile

Martínez-Aguayo, Juan Carlos; Silva, Hernán; Arancibia, Marcelo; Angulo, Claudia

Psicofarmacología del suicidio II parte: Estabilizadores del ánimo y suicidio

Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 54, núm. 1, marzo, 2016, pp. 41-51

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331545602006>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

Psicofarmacología del suicidio II parte: Estabilizadores del ánimo y suicidio

Mood stabilizers and suicide. Part II

Juan Carlos Martínez-Aguayo¹, Hernán Silva², Marcelo Arancibia^{3,4} y Claudia Angulo⁵

Lithium and anticonvulsants have been widely used as mood stabilizers (MS) in bipolar affective disorder (BAD), showing a reduction of suicide risk, even more, the anti-suicidal effect of lithium would be independent of its stabilizer property. The action mechanisms of the drug are not completely known and clinical research is hampered due to the heterogeneity of the studied samples, however, some mechanisms related to neurotransmitters metabolism and neurotrophic and neuroprotective factors have been proposed in order to explain its effect. Despite the current decline in the use of lithium as a MS it remains as the anti-suicidal drug of choice in bipolar patients.

Key words: Mood stabilizer, lithium, anticonvulsants, suicide, bipolar affective disorder.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2016; 54 (1): 41-51

Introducción

El trastorno afectivo bipolar (TAB) es uno de los desórdenes psiquiátricos más difíciles de tratar dado su polimorfismo clínico (por ejemplo, en los estados mixtos), su polaridad (de una fase a otra con enfoques terapéuticos diferentes), recidiva, cronicidad y elevado riesgo suicida. Este último constituye una amenaza latente si consideramos que la probabilidad de recurrencia estará presente incluso con tratamiento farmacológico^{1,2}.

El uso de estabilizadores del ánimo (EA), como las sales de litio y los anticonvulsivantes, podría impactar favorablemente disminuyendo desde la ideación al suicidio consumado. No es claro si dicho efecto se debe al control de los síntomas afectivos (depresivos, maníacos y mixtos), por una acción anti-impulsiva, o por un impacto directo e independiente sobre la conducta suicida independiente del control de los síntomas para los cuales fueron indicados³.

Se analizará la evidencia presente en la litera-

Recibido: 07/10/2015

Aceptado: 21/12/2015

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

¹ Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

² Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

³ Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

⁴ Departamento de Humanidades Médicas y Medicina Familiar, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

⁵ Departamento de Humanidades Médicas y Medicina Familiar, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

tura actual respecto al uso de los EA como anti-suicidas, orientado a la disminución tanto de los pensamientos como de los actos relacionados en desórdenes como el TAB, la depresión unipolar y los trastornos de personalidad; sus posibles mecanismos de acción y las controversias actuales de la investigación en dicho tema.

Litio

Desde el siglo II y previo a la categorización del litio como elemento químico, ya se prescribían terapéuticamente aguas alcalinas que lo contenían para el tratamiento tanto de maníacos como de melancólicos. Posteriormente fue estudiado formalmente por John Frederick Joseph Cade (en forma experimental) y Mogens Schou (en trabajos randomizados), quienes hacen del litio un recurso alternativo a la terapia electroconvulsiva en los trastornos del ánimo⁴.

Actualmente, el litio sería la estrategia farmacológica de mayor utilidad en la prevención de suicidio, logrando aproximar dicho riesgo a las tasas observadas en la población general⁵ tanto en pacientes bipolares como esquizoafectivos y depresivos monopolares. Este efecto sería independiente de la respuesta terapéutica estabilizadora para lo cual fue originalmente prescrito; es decir, quienes no responden de modo adecuado desde lo anímico, igualmente obtendrían un efecto antisuicida. Por ello, si el litio no ejerce un rol estabilizador, debe evaluarse la asociación de otro fármaco y no necesariamente su suspensión, pues la acción sobre las conductas suicidas justificarían su administración más allá de la eutimia⁶. Paralelamente, quienes prescriben sales de litio deben considerar que una suspensión abrupta se asociaría a mayor morbilidad y riesgo suicida, efecto que podría ser específico para dicho agente y no necesariamente generalizado a otros EA³. Con esto, el impacto del litio sobre los actos suicidas cobraría importancia para la salud pública, pese a lo cual en los últimos quince años su prescripción ha disminuido, sobre todo entre los psiquiatras más jóvenes, a favor de los anticonvulsivantes cuyo uso se ha incrementado sostenidamente⁷.

Lauterbach et al⁸ estudiaron 167 pacientes portadores de trastorno depresivo con antecedentes de intento de suicidio, randomizados a litio o placebo. En el grupo con litio, la incidencia para suicidio o intentos de suicidio fue 0,13 personas/año, mientras que en el grupo placebo fue 0,22, sin reportarse algún caso de suicidio. Durante el seguimiento no hubo diferencias en cuanto a la severidad de la depresión, sugiriéndose que el efecto protector del litio sería independiente a su rol como EA.

Por otra parte, Cipriani et al⁹ en una revisión sistemática que consideró 1.389 pacientes con litio y 2.069 asignados a otros compuestos, verificaron que los primeros exhibieron menor prevalencia de suicidios y daños auto-infringidos. En un reciente metaanálisis efectuado por el mismo autor se exploró el efecto del litio sobre el riesgo de suicidio observado en trastornos del ánimo, que incluyó un conjunto de ensayos clínicos randomizados, reportando una disminución significativa del riesgo comparado con placebo. Sin embargo, no hubo una reducción significativa del riesgo autolesivo deliberado, lo que consideró intentos de suicidio y autoagresiones no suicidas¹⁰. Otra investigación obtuvo resultados semejantes, estimando un número necesario a tratar de 22,6 para demostrar el impacto del litio sobre el riesgo suicida, efecto superior a la terapia anticonvulsivante¹¹. Del mismo modo, Baldessarini et al¹² realizaron un metaanálisis que incluyó 16.221 pacientes tratados con o sin litio. En el análisis de datos por patología, se observó que: 1) En un grupo conformado por bipolares, esquizoafectivos y depresivos recurrentes, se redujo 11 veces la tasa de actos suicidas (la tasa para todos los actos suicidas fue 2,12%/año sin litio y 0,19%/año con litio); 2) En TAB disminuyó 20,7 veces (6,1%/año sin litio y 0,295%/año con litio); 3) En TAB I sin litio los actos suicidas alcanzaron 2,73%/año, mientras que con litio 0,9%/año (tres veces menos); 4) En TAB II, las conductas mencionadas descendieron de 1,7%/año a 0,3%/año al incorporar dicha medicación (5,7 veces menos); 5) En depresivos unipolares no hubo reporte de actos autolesivos. Con ello, los autores concluyen que el riesgo para cualquier acto suicida fue 15 veces menor en usuarios de litio, mientras que el

riesgo de suicidio disminuiría en promedio unas 9 veces, reduciéndose 4 veces en el TAB. Coppen y Farmer¹³ confirman dicha observación, verificando tasas de 0,13%/año *versus* 0,55%/año con y sin litio respectivamente.

Tondo *et al*¹⁴ demuestran una notable reducción de las conductas suicidas tras el uso de sales de litio. En efecto, los intentos de suicidio se incrementaron un 25% durante los 12 meses siguientes a la suspensión de la terapia, mientras que la tasa de fatalidad aumentó 8,6 veces. Los investigadores realizaron un importante hallazgo relacionado con la velocidad de suspensión: si ésta era rápida (1-14 días), la frecuencia de actos suicidas se duplicaba comparativamente a un retiro gradual (15-30 días); no obstante, no es claro si la morbilidad que sigue a la discontinuación es reflejo de la historia natural de los trastornos afectivos sin tratamiento o si se agregaría *per se* algún riesgo adicional. Asimismo, constataron que el tiempo transcurrido entre la interrupción del litio y la primera recurrencia era menor que el intervalo inter-episódico más breve observado previo al inicio de la terapia de mantenimiento. En consecuencia, postulan que el riesgo de recaída posterior a la discontinuación podría ser mayor al riesgo de recurrencia observada en bipolares no tratados, atribuyéndose este fenómeno a un factor de estrés farmacodinámico¹⁵.

Se ha planteado que el riesgo de recurrencia post-tratamiento podría modificarse al otorgar un tiempo de readaptación gradual en ausencia de litio, desconociéndose la vía por la que podría influir la discontinuación y eventual recaída en el riesgo suicida de los portadores de un trastorno del humor. De esta forma, el problema parece aún más complejo, ya que la disminución de la morbilidad anímica no se correlacionaría necesariamente con una reducción de la tasa suicida, reafirmando que el litio presentaría un efecto antisuicida independiente de su acción sobre la patología de base¹⁶.

Kallner *et al*¹⁷ efectuaron un seguimiento por 30 años de 405 pacientes bipolares segmentados en tres grupos diferentes: 1) Aquéllos que asistieron a una clínica especializada en trastornos afectivos hasta su muerte o hasta el final del estudio; 2) Aquéllos que dejaron de asistir a control

pero continuaron con litio por su propia cuenta; 3) Aquéllos que dejaron de asistir y abandonaron definitivamente el tratamiento. Se informó que la tasa de suicidio fue 0,35%/año para el primer grupo, 0,51%/año para el segundo y 0,63%/año para el tercero. Resulta difícil precisar si la menor tasa de suicidio adjudicada por el primer grupo fue producto del efecto profiláctico del fármaco o del impacto de una supervisión continua (los pacientes eran controlados cada tres o cuatro meses) y/o del vínculo emocional que puede establecerse entre los pacientes y el equipo tratante a largo plazo. Al comparar aquellos usuarios de litio que no asistían a control con aquellos que abandonaron el tratamiento, se verificó un riesgo 45% mayor para suicidio entre estos últimos. El efecto de la atención sistemática por el equipo de salud mental fue determinado comparando los grupos 1 y 2, incrementándose en 20% el riesgo suicida para este último. Paralelamente, Bocchetta *et al*¹⁸ analizaron 100 personas con TAB en términos de intentos o suicidios perpetrados por hasta 10 años de iniciado el tratamiento: 10% cometió suicidio, 9 de los cuales discontinuaron la medicación, exhibiendo niveles plasmáticos infra-terapéuticos de litio, estimándose que el riesgo suicida fue 34 veces mayor sin él.

Concordantemente, Baldessarini *et al*¹⁹ reportan una reducción para el riesgo de intentos de suicidio y suicidios consumados de 4 y 9 veces respectivamente, en portadores de desórdenes del ánimo. Este hecho es reafirmado por un metaanálisis de Tondo *et al*²⁰ que incorporó 5.647 individuos, siendo los actos suicidas 82% menos frecuentes durante la terapia de mantención con litio. Efectivamente, en la totalidad de los 22 estudios incluidos, la droga informó un riesgo de suicidio consistentemente menor.

Teorías sobre el litio y la prevención del suicidio

El efecto antisuicida del litio podría relacionarse con sus propiedades serotoninérgicas, anti-impulsivas y antiagresivas, y/o a la acción estabilizadora

del ánimo^{3,21,22} al ejercer un rol sobre los síntomas depresivos de la fase aguda y por prevenir la recaída y recurrencia de las fases depresivas¹². La teoría serotoninérgica preconiza que el litio aumentaría dicho neurotransmisor en áreas críticas asociadas al control impulsivo-emocional y a funciones cognitivas^{23,24}; así, una baja actividad serotoninérgica se asociaría a una elevada letalidad para los intentos de suicidio en depresivos²⁵⁻³⁰. No obstante, esta hipótesis es controversial, pues algunos anti-depresivos como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina deberían presentar mayor efecto antisuicida³¹. Del mismo modo, la clozapina, antisuicida por excelencia en esquizofrenia, antagoniza algunos receptores serotoninérgicos, lo que se agrega al entredicho. Conjuntamente, un factor no directamente farmacológico propuesto, es que el litio por sus controles periódicos requiere de un contacto más cercano entre el psiquiatra y el paciente, siendo por lo demás las litemias un buen parámetro para determinar la adherencia a tratamiento y el seguimiento de las indicaciones dadas, lo que disminuiría la probabilidad de abandono y subsecuentemente de suicidio²².

Cabe señalar que la investigación en farmacología se ha visto limitada al ser la polifarmacia lo habitual y no la excepción; por ello, el número de

estudios con litio en monoterapia resultan escasos. Otro aspecto es la heterogeneidad de las poblaciones clínicas, constituyendo uno de los mayores obstáculos en la obtención de resultados “limpios” y más objetivos³². Los posibles mecanismos de acción específicos para el litio se citan en Tabla 1.

Efecto antisuicida del litio *versus* otros estabilizadores

En 2009, la *Food and Drug Administration* publicó una advertencia que vinculaba a once anticonvulsivantes empleados como EA con un incremento de los pensamientos y comportamientos suicidas³³. Empero, una serie de estudios han demostrado efectos contrarios en este tipo de drogas. Redden et al³⁴ no evidenciaron diferencias en relación a los eventos suicidas al emplear divalproato *versus* placebo, mientras que un estudio observacional de 30 años en pacientes con TAB no informó un aumento en las conductas suicidas en pacientes tratados con anticonvulsivantes³⁵. Este hecho ha sido ratificado por Arana et al³⁶ y Reid³⁷, quienes tampoco reportaron aumento del riesgo de eventos suicidas. Por otra parte, Marcus et al³⁸ comprobaron que la tasa de intentos de suicidio

Tabla 1. Hipótesis de los mecanismos de acción propuestos para el litio como estabilizador del ánimo*

Nivel	Acción
Metabolismo de las monoaminas	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la actividad dopaminérgica, aumento de la actividad serotoninérgica
Señalización celular	<ul style="list-style-type: none"> - Incremento de la actividad de la bomba de sodio-potasio ATP-asa con la consecuente reducción de sodio y calcio intracelular, debido a la señalización mediada por glutamato y la reducción del flujo de calcio dependiente de receptores de N-metil-D-aspartato - Atenuación de las fluctuaciones de las concentraciones de adenosínmonofosfato cíclico intracelular - Disminución de los niveles neuronales de mioinositol - Disminución de la actividad de la proteína kinasa C - Reducción en la velocidad de recambio de los fosfolípidos de membrana neuronal
Neurotrofismo y neuroprotección	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la proliferación, diferenciación, crecimiento y regeneración neuronal (incremento de sustancia gris hipocampal y amigdaliana) - Detención y/o retardo de la progresión de la atrofia y muerte neuronal después de la aparición de la patología cerebral (reducción de la actividad pro-apoptótica de la enzima GSK-3 beta, aumento de los niveles de proteínas neuroprotectoras como Bcl-2)

*Silva H. Litio y psiquiatría. Uso clínico, mitos y realidades. Santiago: Mediterráneo, 2011.

fue significativamente mayor durante el mes previo a la terapia anticonvulsivante, en contraste al mes posterior.

Pese a la introducción de nuevos EA, muy pocos estudios confrontan su potencial efecto antisuicida con litio. Si bien la literatura comparativa disponible, basada principalmente en diseños no randomizados, informa que las tasas de eventos suicidas serían mayores en pacientes tratados con anticonvulsivantes en lugar de litio, este hecho no es consistente en todos los reportes³⁹.

Para determinar si el resultado antisuicida de la terapia con litio es compartido por otros agentes, Thies-Flechtnner *et al*⁴⁰ compararon el tratamiento de mantención con litio y carbamazepina en 378 pacientes con trastornos afectivos durante 2,5 años, acontecido nueve suicidios y cinco intentos de suicidio. Ninguno de estos pacientes se encontraba con litio, concluyendo los autores que el efecto antisuicida puede ser específico para dicho fármaco. Por su parte, Müller-Oerlinghausen⁶ afirma que el litio debería ser el fármaco de elección en pacientes con trastornos del ánimo y elevado riesgo suicida por demostrar superioridad estadística asociada a su prevención al compararse, por ejemplo, con carbamazepina. Esto último es confirmado por Kleindienst y Greil⁴¹ al pesquisar que en TAB I el litio mostró superioridad a carbamazepina como EA; en cambio, tanto en TAB II como en cuadros no especificados, ambos fueron igualmente eficaces. En cuanto a la prevención de la conducta suicida, hubo una tendencia a favor del litio, lo que apoyaría nuevamente que dicho efecto sería independiente al efecto eutimizante de uno u otro EA.

Por otra parte, Yerevanian *et al*⁵ en una muestra de 140 pacientes bipolares tratados con litio, valproato o carbamazepina, no hallaron diferencias significativas en el número de intentos suicidas y hospitalizaciones por dichos actos. Atribuyen un papel protector a los tres EA, puesto que la interrupción implicó mayor riesgo de comportamientos autolíticos. Asimismo, Bowden *et al* en un ensayo que comparó litio, divalproato y placebo en monoterapia⁴², no encontraron diferencias significativas al cotejar los intentos de suicidio observados en usuarios de ambos fármacos; lamentable-

mente, el diseño del estudio no consideró el riesgo de suicidio como una variable central a evaluar, por lo que estas conclusiones podrían tener limitaciones metodológicas. En una publicación similar, Yerevanian *et al*⁴³ al comparar en 405 pacientes el efecto de tres de los EA más utilizados (litio, divalproato y carbamazepina) sobre el número de actos suicidas no letales, descubrieron que los fármacos señalados tendrían un efecto protector muy similar entre ellos, tal como Oquendo *et al*⁴⁴, quienes en un ensayo clínico randomizado que contempló litio o valproato en pacientes con depresión unipolar o bipolar con antecedentes de intentos de suicidio no pesquisaron muertes por suicidio ni diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a intentos de suicidio, sin embargo, Schaffer *et al* refieren que el limitado poder estadístico del estudio impactó en los resultados³³.

Goodwin *et al*⁴⁵ examinaron el riesgo de intento y suicidio consumado en 20.638 portadores de TAB I o II tratados con los mismos EA señalados en el estudio de Yerevanian *et al*⁴³. Los intentos que requirieron hospitalización fueron 6,2 veces más frecuentes que las muertes por dicha causa en el grupo asignado a litio (monoterapia), siendo las tasas de intento y suicidio consumado significativamente más altas en usuarios de divalproato (0,7 y 1,7 por 1.000 al año con litio y divalproato respectivamente). Lo mismo ocurrió con los intentos de suicidio en el grupo tratado con carbamazepina, cuyos resultados no tuvieron fuerza estadística, pues sólo un pequeño porcentaje de pacientes recibió dicho estabilizador en monoterapia, excluyéndose quienes recibían EA y antidepresivos en forma concomitante, sin consignarse factores relevantes como la adherencia terapéutica. Yerevanian *et al*⁴⁶ critican estos resultados, señalando que durante el seguimiento, más pacientes fueron cambiados desde litio a divalproato que desde divalproato a litio, asumiendo que cualquier cambio de un medicamento a otro se asocia con un aumento del riesgo en la conducta suicida. Por lo anterior, los pacientes que aparecen recibiendo divalproato podrían haber estado en mayor riesgo de suicidio debido al cambio de esquema terapéutico más que a los medicamentos y a la ausencia del efecto

protector del litio. En nuestra opinión, es probable que ambos factores tengan un impacto sobre la suicidialidad, ya que al cambiar el litio no contamos con su acción antisuicida y se trata de pacientes más complejos si se considera que no respondieron favorablemente a la primera línea terapéutica, y que contaron con un período “sin tratamiento” (muchos no comienzan con la nueva prescripción hasta días o semanas después) y/o “sin acción terapéutica” (por la ventana, en que la nueva medicación aún no ejerce su acción). Paralelamente, como señalan otros autores, suspender el litio será un factor de riesgo incrementando y prolongando la probabilidad de un intento de suicidio inclusive durante el tratamiento con otros fármacos^{47,48}.

Goodwin et al responden a las observaciones de Yerevanian et al⁴⁶ por medio de dos análisis adicionales. Primero, incluyeron un ajuste a nivel personal para el cambio de medicamento en los modelos de regresión, resultando sin efecto en los riesgos. Segundo, un análisis de subgrupo que excluía cualquier tiempo posterior a cambios de medicamento, demostró similares resultados, explicitando que por razones de espacio en la publicación del artículo original, no pudieron reportar todos estos y otros análisis realizados.

En otra publicación, Søndergaard et al⁴⁹ compararon la asociación entre un tratamiento continuo y discontinuo con litio y/o anticonvulsivantes en pacientes bipolares, evaluando además el riesgo de suicidio. La proporción de suicidios fue mayor en quienes recibieron anticonvulsivantes (293/100.000 personas por año) comparado con el grupo asignado a litio (136/100.000 personas por año), y menor cuando el tratamiento fue continuo con ambos tipos de fármacos. El cambio de anticonvulsivantes a litio, o el agregar litio como aumentador, se relacionó con una significativa reducción en las cifras de suicidio. Sin embargo, el cambio de litio a anticonvulsivante, o agregar un anticonvulsivante como potenciador, no mostró un efecto adicional sobre el riesgo suicida. No obstante lo anterior, algunos investigadores notifican que sí habría diferencias en las tasas suicidas cuando se adiciona un anticonvulsivante a la monoterapia con litio. Es así como Ahearn et al³⁸ en 1.306 veteranos

con bipolaridad hallaron que la tasa más baja de intentos de suicidio ocurrió con la combinación litio-divalproato, seguido por divalproato y litio en monoterapia.

En relación al uso de antidepresivos y litio, Khan et al⁵⁰ analizaron pacientes gravemente deprimidos (con una extensa gama de pensamientos y conductas suicidas) asignados a citalopram con placebo o a citalopram con litio, puntuizando que citalopram puede tener un efecto directo sobre los pensamientos y comportamientos suicidas, siendo amplificado por litio en dosis terapéuticas. Además, contrariamente a la creencia, indican que el descenso de los pensamientos y conductas suicidas fue más temprano y mayor que la reducción de los síntomas depresivos, sugiriendo que los primeros podrían no estar necesariamente vinculados a la sintomatología depresiva, aunque debe precisarse que quienes no exhibieron una disminución de la suicidialidad tampoco respondieron mejorando otros síntomas depresivos.

Estabilizadores del ánimo en trastornos de personalidad

Los EA han sido ampliamente utilizados para reducir el descontrol impulsivo-agresivo observado en algunos trastornos de personalidad, cuadros que al co-ocurrir con un desorden anímico tendrían un mayor riesgo para cualquier tipo de acto suicida. Rombold et al⁵¹ realizaron un estudio que incluyó 19 pacientes depresivos con y sin trastornos de personalidad, encontrando que la cohorte asignada a litio alcanzaba un mejor control de las conductas suicidas en relación al grupo asignado a placebo, mas el número de intentos suicidas fue mayor en el grupo de litio, donde todos los pacientes fueron diagnosticados como portadores de algún trastorno de personalidad concomitante. Es complejo extraer estos resultados debido al bajo número de pacientes incluidos en la muestra y a la exclusión de pacientes con trastorno *borderline* de personalidad que mostraron conductas autodestructivas calificadas como graves, puesto que la diferenciación entre un comportamiento autodestructivo severo

(a menudo debido a la impulsividad) y los intentos de suicidio no siempre es posible.

Carbamazepina

Cowdry y Gardner⁵² investigaron el efecto de cuatro drogas *versus* placebo en portadores de trastorno de personalidad *borderline* y gran descontrol conductual. Uno de los fármacos, la carbamazepina, al igual que la trantilcipromina, reducía la dimensión “suicidalidad” por sobre el placebo. Por su parte, de la Fuente y Lotstra⁵³ mensuraron la respuesta a carbamazepina o placebo en sujetos con trastorno de personalidad límite, sin encontrar diferencias sobre síntomas como rabia, depresión o descontrol conductual. Si bien la medida de suicidalidad es indirecta, al evaluar síntomas que podrían inducir alguna conducta autolesiva, no fue posible concluir los efectos del fármaco sobre el suicidio, ya que no se incluyeron en el diseño mediciones específicas al respecto.

Oxcarbazepina

Bellino *et al*⁵⁴ al tratar a 17 pacientes por 12 semanas con oxcarbazepina hallaron mejoría en las dificultades interpersonales, impulsividad, inestabilidad afectiva y rabia, pero no hubo cambios en las conductas suicidas.

Divalproato

Hollander *et al*⁵⁵ trataron con divalproato o placebo a pacientes con trastorno límite de personalidad. Quienes recibieron divalproato tuvieron mejoría en todos los parámetros evaluados; no obstante, la elevada cifra de abandonos así como la exclusión previa de pacientes con ideación suicida limitó las conclusiones. En otras investigaciones dirigidas por el mismo autor^{56,57}, se evaluaron 246 sujetos (96 con trastornos de la personalidad del *cluster B*, 116 con trastorno explosivo intermitente y 34 con trastorno por estrés postraumático) tratados con divalproato o placebo. En el grupo con trastornos de personalidad, el divalproato se asoció a mejoría de la agresividad, irritabilidad e impulsividad. En suma, los estudios sugieren que el divalproato sería útil en la reducción de los parámetros citados, pero la exclusión de pacientes con ideación

suicida y el que no se midiera específicamente las conductas suicidas no permiten concluir más que la efectividad sobre la sintomatología externalizante potencialmente ligada a suicidalidad.

Topiramato

Nickel *et al* compararon topiramato y placebo en mujeres con trastorno de personalidad *borderline*⁵⁸, encontrando una mejoría significativa de los sentimientos rabiosos en el grupo tratado con el fármaco. Sin embargo, el estudio tuvo una corta duración, excluyéndose los casos con tendencias suicidas. En otros dos estudios se estableció que el topiramato se asociaba a disminución de irritabilidad, rabia, hostilidad, sensibilidad interpersonal, ansiedad fóbica y severidad global de la enfermedad^{59,60}.

Conclusiones

La evidencia aportada por un importante número de estudios confirma la observación clínica respecto del menor riesgo de suicidio durante el tratamiento con litio, efecto que sería paralelo a su rol como EA, lo que debería alertar tanto a clínicos como a centros formadores a propósito de la disminución de su empleo. Las exploraciones en pacientes bipolares indican que el tratamiento con EA reduce el riesgo de suicidio; contrariamente, su suspensión se asociaría a mayor recaída y con ello a mayor riesgo suicida. Sin embargo, el conocimiento sobre el efecto específico de los EA sobre las conductas suicidas independiente al estado anímico es relativamente escaso, pues las investigaciones se ven limitadas principalmente por problemas metodológicos.

En torno a la utilización de fármacos para reducir los comportamientos suicidas en trastornos de personalidad, los estudios no suelen evaluar directamente las conductas señaladas. Se puede concluir que valproato y topiramato parecen reducir síntomas como impulsividad y agresividad que se asocian indirectamente con las conductas suicidas. En cuanto a la carbamazepina, las evidencias sobre su utilidad son contradictorias.

Si bien hoy por hoy existen datos empíricos que prueban la eficacia individual y epidemiológica de las nuevas moléculas integradas al arsenal terapéutico psiquiátrico, nos enfrentamos con un doble desafío: por una parte, el de esclarecer los mecanismos de acción subyacentes a la farmacología de la

suicidalidad, y por otra, el de mejorar la metodología de la investigación clínica, pues es necesario conducir estudios con resultados extrapolables a la práctica y que al mismo tiempo carezcan de un sentido unidimensional y reduccionista del fenómeno suicida.

Resumen

El litio y los anticonvulsivantes han sido ampliamente empleados como estabilizadores del ánimo (EA) en el trastorno afectivo bipolar (TAB), demostrando además una reducción del riesgo de suicidio. En el caso particular del litio, dicho efecto sería independiente de su acción estabilizadora. Si bien los mecanismos de acción de la droga no son completamente conocidos y la investigación clínica se ve dificultada debido a la heterogeneidad de las muestras estudiadas, se han propuesto distintas vías que explicarían su efecto, relacionadas con el metabolismo de los neurotransmisores y con factores neurotróficos y neuroprotectores. Pese a la disminución actual en el uso del litio como EA, continúa siendo el fármaco antisuicida de elección en pacientes bipolares.

Palabras clave: Estabilizador del ánimo, litio, anticonvulsivante, suicidio, trastorno afectivo bipolar.

Referencias bibliográficas

1. Coryell W, Arndt S, Turvey C, Endicott J, Solomon D, Mueller T, *et al.* Lithium and suicidal behavior in major affective disorder: a case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 193-7.
2. Ernst CL, Goldberg JF. Antisuicide properties of psychotropic drugs: a critical review. *Harv Rev Psychiatry* 2004; 12: 14-41.
3. Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 47-51.
4. Silva H. Litio y psiquiatría. Uso clínico, mitos y realidades. Santiago: Mediterráneo, 2011.
5. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J. Lithium, anticonvulsants and suicidal behavior in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2003; 73: 223-8.
6. Müller-Oerlinghausen B. Arguments for the specificity on the antisuicidal effect of lithium. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251: 1172-5.
7. Tondo L, Baldessarini RJ. Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 97-104.
8. 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: 469-79.
9. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1805-19.
10. 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.
11. Baldessarini RJ, Tondo L. Lithium and suicidal risk. *Bipolar Disord* 2008; 10: 114-5.
12. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium

- treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 44-52.
13. Coppen A, Farmer R. Suicide mortality in patients on lithium maintenance therapy. *J Affect Disord* 1998; 50: 261-7.
 14. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G, Silvetti F, Tohen M. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 405-14.
 15. Baldessarini RJ, Tondo L, Vigiera AC. Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. *Bipolar Disord* 1999; 1: 17-24.
 16. Schou M. Perspectives in lithium treatment of bipolar disorder: action, efficacy, effect on suicidal behavior. *Bipolar Disord* 1999; 1: 5-10.
 17. Kallner G, Lindelius R, Petterson U, Stockman O, Tham A. Mortality in 497 patients with affective disorders attending a lithium clinic or after having left it. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 8-13.
 18. Bocchetta A, Arda R, Burrai C, Chillotti C, Quesada G, del Zompo M. Suicidal behavior on and off lithium prophylaxis in a group of patients with prior suicide attempts. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 384-9.
 19. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicide in bipolar disorder: risks and management. *CNS Spectr* 2006; 11: 465-71.
 20. Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 163-72.
 21. Nilsson A. Lithium therapy and suicide risk. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 85-8.
 22. Tondo L, Ghiani C, Albert M. Pharmacologic interventions in suicide prevention. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 51-5.
 23. Müller-Oerlinghausen B. Lithium long-term treatment-does it act via serotonin? *Pharmacopsychiatry* 1985; 18: 214-7.
 24. Young LT, Warsh JJ, Kish SJ, Shannak K, Hornykeiwicz O. Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 121-7.
 25. Mann JJ, Malone KM. Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 162-71.
 26. Lauterbach E, Brunner J, Hawellek B, Lewitzka U, Ising M, Bondy B, *et al.* Platelet 5-HT2A receptor binding and tryptophan availability in depression are not associated with recent history of suicide attempts but with personality traits characteristic for suicidal behavior. *J Affect Disord* 2006; 91: 57-62.
 27. Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 181-9.
 28. Corruble E, Hatem N, Damy C, Falissard B, Guelfi JD, Reynaud M, *et al.* Defense styles, impulsivity and suicide attempts in major depression. *Psychopathology* 2003; 36: 279-84.
 29. Saudou F, Amara DA, Dierich A, Le Meur M, Ramboz S, Segu L, *et al.* Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B receptor. *Science* 1994; 265: 1875-8.
 30. Lee R, Coccaro E. The neuropsychopharmacology of criminality and aggression. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 35-44.
 31. Montagnon F, Said S, Lepine JP. Lithium: poisonings and suicide prevention. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 92-5.
 32. Grof P. Sixty years of lithium responders. *Neuropsychobiol* 2010; 62: 8-16.
 33. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno DH, Sinyor M, Kessing LV. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49: 785-802.
 34. Redden L, Pritchett Y, Robieson W, Kovacs X, Girofalo M, Tracy K, *et al.* Suicidality and divalproex sodium: analysis of controlled studies in multiple indications. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10: 1.
 35. Leon AC, Solomon DA, Li C, Fiedorowicz JG, Coryell WH, Endicott J, *et al.* Antiepileptic drugs for bipolar disorder and the risk of suicide behavior: a 30-year observational study. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 285-91.
 36. Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arella-

- no FM. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2010; 363: 542-51.
37. Reid S. Current use of antiepileptic drugs is associated with an increased risk of suicidality in people with depression but not in people with epilepsy or bipolar disorder. *Evid Based Ment Health* 2011; 14: 3.
38. Marcus SM, Lu B, Lim S, Gibbons RD, Oquendo MA. Suicide attempts in patients with bipolar disorder tend to precede, not follow, initiation of antiepileptic drugs. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 630-1.
39. Ahearn EP, Chen P, Hertzberg M, Cornette M, Suvalsky L, Cooley-Olson D, *et al.* Suicide attempts in veterans with bipolar disorder during treatment with lithium, divalproex, and atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 2013; 145: 77-82.
40. Thies-Flechtn K, Müller-Oerlinghausen B, Seibert W. Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 103-7.
41. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorders: results of the MAP study. *Neuropsychobiol* 2000; 42: 2-10.
42. 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: 481-9.
43. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior. Part I: lithium, divalproex and carbamazepine. *J Affect Disord* 2007; 103: 5-11.
44. Oquendo MA, Galfalvy HC, Currier D, Grunebaum MF, Sher L, Sullivan GM, *et al.* Treatment of suicide attempters with bipolar disorder: a randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1050-6.
45. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 2003; 290: 1467-3.
46. Yerevanian BI, Koek RJ, Feusner JD. Pharmacotherapy and risk of suicidal behaviors among patients with bipolar disorder. *JAMA* 2004; 291: 939.
47. Altamura AC, Dell'Osso B, Berlin HA, Buoli M, Bassetti R, Mundo E. Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: A naturalistic study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260: 385-91.
48. Apfelbaum S, Regalado P, Herman L, Teitelbaum J, Gagliessi P. Comorbidity between bipolar disorder and cluster B personality disorders as indicator of affective dysregulation and clinical severity. *Actas Esp de Psiquiatr* 2013; 41: 269-78.
49. Søndergaard L, López AG, Andersen PK, Kessing LV. Mood-stabilizing pharmacological treatment in bipolar disorders and risk of suicide. *Bipolar Disord* 2008; 10: 87-94.
50. Khan A, Khan S, Hobus J, Faucett J, Mehra V, Giller E, *et al.* Differential pattern of response in mood symptoms and suicide risk measures in severely ill depressed patients assigned to citalopram with placebo or citalopram combined with lithium: role of lithium levels. *J Psychiatr Res* 2011; 45: 1489-96.
51. Rombold F, Lauterbach E, Felber W, Müller-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: 300-3.
52. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 111-9.
53. de la Fuente JM, Lotstra F. A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 479-86.
54. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Oxcarbazepine in the treatment of borderline personality disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1111-5.
55. Hollander E, Allen A, López RP, Bienstock CA, Grossman R, Siever LJ. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 199-203.
56. Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro

- EF, McElroy SL, Wozniak P. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1186-97.
57. Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex *versus* placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 621-4.
58. Nickel MK, Nickel C, Mitterlehner FO, Tritt K, Lahmann C, Leiberich PK. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 28: 1515-9.
59. Nickel MK, Nickel C, Kaplan P, Lahmann C, Mülbacher M, Tritt K. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 495-9.
60. Loew TH, Nickel MK, Mülbacher M, Kaplan P, Nickel C, Kettler C. Topiramate treatment for women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 61-6.

Correspondencia:

Juan Carlos Martínez-Aguayo
 Psiquiatra de niños y adolescentes,
 Profesor Asociado, Departamento de
 Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad
 de Valparaíso, Valparaíso, Chile.
 E-mail: juancarlosmartinez@gmail.com