

ACTUALIZACION POR TEMAS

La adición de litio en el manejo de la depresión resistente

J. Alfonso Ontiveros*
Antonio Costilla*

Summary

This review article on the maneuver of lithium addition to the pharmacological regimen of patients with antidepressant resistant depression describes the methodology and results of the controlled and open relevant studies published to date, states the hypothesized mechanisms of action, and discusses some of the methodological problems that limit the usefulness of previous research efforts. It finally outlines possible areas of interest for further research.

Key words: Litio, depression resistant, treatment, antidepressives.

Resumen

Este artículo de revisión sobre la maniobra de adición de litio al régimen farmacológico de los pacientes con depresión resistente a los antidepresivos describe la metodología y los resultados de los estudios controlados y abiertos relevantes sobre el tema, publicados hasta la fecha, consigna los mecanismos de acción putativos, y discute los problemas metodológicos que han limitado la utilidad de los estudios anteriores. Finalmente, propone algunas áreas de interés para investigaciones futuras.

Palabras clave: Litio, depresión resistente, tratamiento, antidepresivos.

Introducción

Pese al progreso en la psicofarmacología de la depresión, cerca de 30 % de los pacientes deprimidos son resistentes a los esquemas adecuados de tratamiento antidepresivo (28). Estos pacientes corren un riesgo importante de suicidarse y de tener complicaciones psicosociales (27), por lo que las maniobras terapéuticas para mejorar su condición clínica son de gran interés. Según Price (43), las estrategias farmacológicas que se emplean para el manejo

de la depresión resistente pueden ser clasificadas en cuatro tipos básicos de maniobras: 1) de optimización; 2) de sustitución; 3) de combinación; y 4) de adición.

La optimización del tratamiento consiste en cambiar el régimen farmacológico con fundamento en la relación que existe entre los niveles plasmáticos de los antidepresivos y la respuesta clínica (33,38).

Si el paciente es resistente al antidepresivo administrado a dosis terapéutica y por tiempo suficiente, el clínico puede emplear alguno de los otros tres tipos de maniobra, es decir: sustituir el antidepresivo por uno de diferente clase (45), combinar los medicamentos con distintos mecanismos de acción, o adicionar una sustancia para aumentar los efectos antidepresivos. Entre las maniobras de adición que se emplean en los pacientes con depresión resistente destacan la adición de litio, de hormonas tiroideas y de triptofano.

La adición de litio al antidepresivo es una de las estrategias terapéuticas más empleadas en el tratamiento de los pacientes con depresión resistente. Nieremberg (36) indicó que, en esta situación, 33.9 % de una muestra representativa de los psiquiatras norteamericanos preferían emplear la adición de litio al antidepresivo, 17 % esperarían aún dos semanas más con el mismo tratamiento (nortriptilina), 16.1 % cambiarían al inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS) fluoxetina y 11 % recomendarían terapia electroconvulsiva. En este artículo se hace una revisión de la bibliografía sobre la adición de litio.

Adición de litio

El litio empleado a largo plazo parece poseer cierto efecto antidepresivo en los pacientes con depresión mayor. Según Price, aún se requiere de la confirmación experimental para considerar si debe combinarse con un antidepresivo, como una verdadera maniobra de adición (43). En todo caso, el efecto potenciador de litio, añadido a distintas clases de antidepresivos, ha sido bien documentado. En los estudios y reportes de casos se observó que esta maniobra produce mejoría entre 30 y 90 % de los pacientes

* Clínica de Investigación en Ansiedad y Depresión. Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario José E. González UANL. Apdo. Postal 3-4101, 64461, Monterrey, N.L.

resistentes a distintas clases de antidepresivos (22,42). Además, en muchos pacientes se observa la remisión de los síntomas depresivos dentro de las primeras 48 hrs de haber añadido litio (10,11,22, 23,41,42).

Si bien en los años 70, el empleo de litio adicional a los tricíclicos y a los IMAO interesó a varios clínicos (57), no fue sino hasta la publicación, en 1981, del estudio pionero de De Montigny y colaboradores (11) cuando esta maniobra recibió amplia difusión. Los autores añadieron litio en dosis de 900 mg al día, al régimen de 8 pacientes con depresión unipolar que no habían respondido al tratamiento con tricíclicos durante 3 semanas, reportando una dramática disminución promedio en 48 hrs de 65 % en la Escala de Hamilton de Depresión (HAM-D) en todos los pacientes. Para explicarla propusieron la hipótesis de que el litio provocaba un aumento de la función presináptica serotoninérgica, interactuando por medio de la sensibilización de los receptores postsinápticos inducida previamente por los antidepresivos tricíclicos.

Desde que se hizo esa publicación han aparecido más de 40 reportes sobre el efecto de litio añadido a distintas clases de antidepresivos. Hasta la fecha se han publicado 9 estudios controlados, seis de los cuales indican resultados favorables (7,10,22,49,53); de los tres restantes, en dos no se demostró ningún efecto terapéutico (52,62), y en uno, la muestra fue tan pequeña que sus resultados no se pueden generalizar (25).

Estudios controlados

De Montigny y colaboradores (10) publicaron en un solo artículo los resultados de tres estudios. El primero, efectuado en forma abierta, incluyó a 24 pacientes hospitalizados y a 15 pacientes externos que cumplían los criterios diagnósticos para depresión mayor unipolar del RDC y del DSM-III. Los pacientes habían recibido distintas clases de antidepresivos: 16 amitriptilina, 12 imipramina, 6 trimipramina, 4 desipramina y 4 doxepina. Los tratamientos habían durado cuando menos tres semanas (45 ± 5 días). Los criterios de resistencia al tratamiento se basaron en una disminución menor del 40 % en los primeros 17 reactivos de la escala HAM-D, en el juicio clínico de los psiquiatras y del personal de enfermería y en el reporte de los mismos pacientes. A las 48 horas de haber iniciado el litio se observó una disminución de 62 % en la escala HAM-D. También se encontró que los niveles séricos de litio (0.4 a 1.2 miliequivalentes por litro) no guardaron relación con la respuesta antidepresiva. En el segundo estudio se proporcionó litio a dos grupos de 5 pacientes asignados al azar que no habían mejorado después de tres semanas de tratamiento doble ciego con placebo y amitriptilina. La administración no ciega de litio mejoró significativamente a los 5 pacientes tratados, en cambio, en el grupo de pacientes con placebo no hubo mejoría. En el tercer estudio se incluyeron 9 pacientes que habían respondido a la adición de litio del primer estudio. Se suspendió el litio después de 48 horas y se continuó el tratamiento con tricíclicos. Cinco días después, una evaluación abierta de los pacientes mostró que cinco de ellos habían recaído y cuatro continuaban en remisión.

Heninger y colaboradores (22) estudiaron a 15 pacientes hospitalizados por depresión mayor de acuerdo con los criterios del DSM-III; 14 eran unipolares y 12 de ellos tenían melancolía. Los pacientes fueron considerados resistentes al tratamiento por una evaluación no ciega realizada por psiquiatras, en la que se consideró el criterio de una disminución menor del 50 % en treinta y dos reactivos de la escala de HAM-D, y por una evaluación ciega realizada por enfermeras. Seis pacientes recibían desipramina, 5 amitriptilina y 4 el tetracíclico mianserina. Los pacientes fueron asignados a un régimen de litio o placebo, siguiendo el método de estudio cruzado. El litio se administró en dosis de 900 a 1200 mg/día, ajustada para mantener los niveles séricos entre 0.5 y 1.1 miliequivalentes por litro. Después de 13 días, el grupo de pacientes que tomaba placebo recibió también litio. El litio mostró ser significativamente superior al placebo con una superioridad transitoria durante los primeros dos días de tratamiento, pero una superioridad sostenida sólo después del día sexto de tratamiento. En términos globales, 12 de los 15 pacientes que fueron incluidos en el estudio mejoraron con la adición de litio.

Un tercer estudio controlado, realizado en 1984 por Cournoyer y colaboradores, incluyó (7) a 12 pacientes con depresión mayor (RDC y DSM-III) que mostraron resistencia después de tres semanas de tratamiento con amitriptilina o trimipramina. Siguiendo el método doble ciego, se añadieron 900 mg/día de litio o placebo durante 48 horas, y una semana más tarde se les proporcionó litio a los pacientes que recibieron inicialmente placebo. En las evaluaciones hechas a las 48 horas de haber iniciado el litio, se observó una mejoría importante de acuerdo con diversas escalas empleadas para evaluar la depresión, lo que no sucedió en los pacientes que recibieron placebo. Estas respuestas favorables no se relacionaron con los niveles séricos del tricíclico o de litio. Al final del estudio, 6 de los 12 pacientes que iniciaron el estudio respondieron a la adición de litio.

En 1988, Zuski y colaboradores publicaron (62) un estudio controlado con 16 pacientes que reunían los criterios de depresión mayor del DSM-III. Los pacientes fueron incluidos en el estudio después de recibir un tratamiento por lo menos de cuatro semanas de con 150 mg o más de imipramina o 60 mg o más de fenelcina u otros antidepresivos en dosis equivalentes y a la dosis más alta tolerada. Los pacientes habían sido tratados, en promedio, 9.2 meses con antidepresivos. En este estudio, el criterio de resistencia fue un puntaje de 12 o más en la escala de HAM-D. Durante la primera semana, los pacientes recibieron placebo o 300 mg/día de litio, pudiendo aumentar la dosis en la segunda y tercera semana. Al tomar como criterio de respuesta un puntaje final de 7 o menos en la escala HAM-D, los autores observaron que tres de los 7 pacientes que tomaban litio y dos de los 7 pacientes que tomaban placebo habían mejorado. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, por lo que los autores sugirieron que probablemente los pacientes con formas menos severas y crónicas de depresión no respondían a la adición de litio.

En 1989 Schopf y colaboradores (49) publicaron un

estudio de 27 pacientes que no respondieron satisfactoriamente al tratamiento antidepresivo con tricíclicos. Los pacientes reunían los criterios diagnósticos para depresión mayor del RDC y se consideraron como resistentes después de recibir por lo menos tres semanas de tratamiento. Tres pacientes recibieron amitriptilina, 11 maprotilina, 1 clomipramina, 4 la combinación de clomipramina y maprotilina, 1 clomipramina y fluvoxamina combinados, 2 fluvoxamina sola, 4 dibencipina y un paciente la combinación de fluvoxamina y dibencipina. El régimen terapéutico no se modificó tres semanas antes del estudio. Sólo en dos de los pacientes se encontró que las concentraciones séricas de antidepresivos estaban por debajo de los niveles terapéuticos. Los pacientes con un puntaje de 15 o más en la escala HAM-D (promedio 19.8) fueron asignados al azar para recibir, durante dos semanas, 400 mg de carbonato de litio o placebo. Al final de la segunda semana, los pacientes que recibieron placebo fueron tratados con litio durante una semana más. Los autores observaron en el grupo de pacientes que recibió litio, una disminución estadísticamente significativa en el puntaje de la escala HAM-D del día 0 (19.3 ± 4.9) al día tres de tratamiento (13.3 ± 6.1), con una disminución progresiva el día 7 de tratamiento (10.4 ± 5.3). En el grupo de pacientes tratados con placebo no hubo mejoría. La proporción de pacientes en quienes se presentó una disminución de 50 % o más en la escala HAM-D fue de 22 % a las 48 hrs de iniciado el tratamiento con litio y de 41 % a las dos semanas (13 de 27 pacientes).

En 1988, Kantor y colaboradores (25) publicaron los resultados de un estudio en el que, siguiendo el método doble ciego, se agregó placebo o 900 mg/día de litio al tratamiento de 7 pacientes hospitalizados deprimidos que no habían mostrado respuesta a tres semanas de tratamiento con tricíclicos. Los autores indicaron que el puntaje de la escala HAM-D a las 48 horas mostró que ninguno de los 3 pacientes del grupo con placebo y solamente uno de los 4 pacientes que recibieron litio habían mejorado.

Stein y Bernardt reportaron en 1988 (52) los resultados de un estudio con 34 pacientes deprimidos resistentes a los antidepresivos. En un régimen doble ciego, los pacientes recibieron 250 mg/día de litio o placebo. Se consideró como una respuesta positiva la disminución de 50 % o más en el puntaje inicial de la escala HAM-D. Sólo 2 de los 14 pacientes respondieron con la adición de litio al antidepresivo y 4 de los 14 pacientes lo hicieron con placebo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Estos mismos autores (53) estudiaron más tarde a 34 pacientes con depresión mayor resistentes al tratamiento con antidepresivos tricíclicos. Dieciséis de estos pacientes recibieron la adición de 250 mg/día de litio durante tres semanas, seguida de 750 mg/día durante 6 semanas más. El grupo control de 18 pacientes recibió placebo durante 3 semanas, seguido de 250 mg/día de litio durante 3 semanas y, posteriormente, 750 mg/día de litio. En las escalas para evaluar la depresión, los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con placebo y 250 mg/día de litio. Sin embargo, con

750 mg/día de litio, los pacientes mejoraron en forma significativa. La proporción de pacientes en los que se presentó una disminución de 50% o más en la Escala Montgomery-Asberg para la Depresión (MADRS) fue de 22 % con el placebo, 18% con 250 mg/día de litio y 44 % con 750 mg/día de litio. Stein y Bernardt concluyeron que las dosis bajas de litio no parecen tener un efecto terapéutico significativo.

En el estudio más reciente, Katona y colaboradores (26) añadieron litio o placebo con el método doble ciego a 62 pacientes con depresión mayor resistentes a la fluoxetina o lofepramina. Tomando como respuesta un puntaje menor de 10 puntos en la escala HAM-D, los autores observaron mejoría en 15 de los 29 pacientes que recibieron litio y en 8 de los 32 pacientes que recibieron placebo ($p < 0.05$). No se encontró diferencia en la eficacia de litio añadido a la fluoxetina o lofepramina después de 6 semanas de tratamiento.

Austin y colaboradores (2) llevaron a cabo un meta-análisis cuantitativo de los estudios controlados de Heninger, Kantor, Zusky y Schopf y de Stein y Bernardt. Para incluir a los pacientes en el meta-análisis se requirió que contaran con un mínimo de 0.4 miliequivalentes por litro de litio sérico al tiempo de la evaluación; los estudios de De Montigny (10) y de Cournoyer (7) no fueron incluidos debido a su metodología. Austin y colaboradores encontraron que el añadir litio al tratamiento antidepresivo tiene un efecto antidepresivo estadísticamente significativo, y que el riesgo de continuar enfermo se redujo de 56 a 95 % en los pacientes resistentes.

Estudios abiertos importantes

En el estudio arriba mencionado, Austin y colaboradores (2) encontraron, hasta 1991, 39 reportes de casos y estudios abiertos que incluyeron en total 387 pacientes que recibieron litio añadido a los antidepresivos tricíclicos o a los IMAO. De estos pacientes, no menos de 243 respondieron en mayor o menor grado durante las primeras 48 horas del tratamiento. Cabe señalar que en muchos de estos estudios, algunos de ellos controlados (22), se ha observado un patrón bifásico de respuesta (41,57). Esto sugiere que el efecto antidepresivo de la adición de litio es más variable de lo que De Montigny y colaboradores habían supuesto, y que se requiere de un tratamiento prolongado para que muchos pacientes se beneficien. Un estudio abierto de Price y colaboradores, importante por el número de pacientes estudiados, corrobora estas observaciones (42). Los autores estudiaron durante 5 años, en forma abierta, a 301 pacientes tratados por depresión. Se añadió litio al tratamiento de 84 pacientes (73 unipolares y 11 bipolares) que no habían mostrado respuesta durante por lo menos cuatro semanas de tratamiento con distintos antidepresivos heterocíclicos. Price y colaboradores indicaron que 31 % de los pacientes respondieron a la adición de litio en forma notable, 25 % lo hicieron parcialmente, 39 % no mostraron cambios y 5 % de los paciente empeoraron. La tasa de respuesta no difirió entre los pacientes unipolares y bipolares, y los pacientes con melancolía

mostraron una mejor respuesta que los pacientes sin melancolía. A su vez, este último grupo mejoró más que el grupo de pacientes con depresión psicótica. En este estudio abierto, la mayoría de los pacientes requirieron de por lo menos tres semanas de tratamiento con litio para mostrar una respuesta notable.

Se han publicado estudios sobre la eficacia de la adición de litio con casi todos los antidepresivos, incluyendo aquellos cuya mecanismo de acción antidepresiva no parece estar relacionada con la serotonina (1,26,37). Sin embargo, pocos estudios han contado con una cantidad suficiente de pacientes, en tratamiento con un solo antidepresivo, como para poder determinar la mayor eficacia de esta maniobra con un determinado tipo de medicamento. En un estudio comparativo abierto, efectuado por nosotros (37), la adición de litio produjo un efecto antidepresivo notable en 17 (57 %) de 30 pacientes deprimidos resistentes al tricíclico desipramina (inhibidor selectivo de la recaptura de noradrenalina) y en 18 (60 %) de 30 pacientes resistentes a la fluoxetina (ISRS). Se observó que la mayoría de los pacientes que recibía desipramina respondieron después de la primera semana de tratamiento (10 de 17) y que la mayoría de los pacientes que recibían fluoxetina lo hicieron desde la primera semana (13 de 18) en la que se añadió litio. Sin embargo, 6 de los 18 pacientes con fluoxetina que respondieron a la adición de litio recayeron durante los primeros dos meses de seguimiento; 5 de ellos (83 %) habían respondido rápidamente. En contraste, no recayó ninguno de los pacientes que tomaba la combinación de desipramina y litio. Las posibles causas de este distinto patrón de respuesta a la adición de litio en los pacientes resistentes al ISRS vs norepinefrina será tratado más adelante.

Como suele suceder en los estudios con antidepresivos, con la adición de litio, la mayoría de los pacientes incluidos están en el rango de edad de 18 a 65 años, por lo que contamos con pocos informes sobre su empleo en ancianos y adolescentes. Lafferman y colaboradores reportaron, en un estudio retrospectivo, que 7 de 14 pacientes ancianos con depresión resistente a distintos antidepresivos mejoraron con la adición de litio (30). Por su parte, Van Marwijk y colaboradores (59) reportaron que 33 de 51 (65 %) pacientes de edad avanzada, con depresión resistente al tratamiento con diferentes antidepresivos, respondieron cuando se añadió litio al tratamiento. En los adolescentes con depresión, que probablemente son más resistentes a los antidepresivos tricíclicos que los adultos, se observó que la adición de litio al tratamiento antidepresivo mejoró a 6 de 14 pacientes ambulatorios en un estudio de 6 semanas (47) y a 10 de 24 pacientes hospitalizados en otro ensayo clínico (54).

Estudios comparativos con otras estrategias farmacológicas empleadas en la depresión resistente

Hasta la fecha, son pocos los estudios comparativos sobre la eficacia de las distintas maniobras farmacológicas que se emplean en el tratamiento de la

depresión resistente. A continuación revisamos los estudios en los que se ha incluido a la adición de litio.

Fava y colaboradores (19) publicaron un estudio en 41 pacientes que se habían mostrado resistentes al tratamiento durante 8 semanas de 20 mg/día de fluoxetina. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 40-60 mg/día de fluoxetina (n=15) (maniobra de optimización), 20 mg/día de fluoxetina más 25-50 mg/día de desipramina (n=12) (maniobra de combinación) o 20 mg/día de fluoxetina más 300 a 600 mg/día de litio (n=14) (maniobra de adición). Los autores indicaron que los pacientes que recibieron dosis altas de fluoxetina mejoraron más que aquellos que recibieron los otros dos tratamientos. También se observó que el tratamiento con dosis altas de fluoxetina fue más eficaz en los pacientes con respuestas parciales, en tanto que esta maniobra y la adición de litio fueron los mejores tratamientos para los pacientes que no habían respondido.

Joffe y colaboradores (24) publicaron un estudio con distribución al azar, en el que encontraron que la adición de triyodotironina (T3) y la adición de litio al tratamiento con antidepresivos, tuvieron una eficacia similar o superior al placebo. Con la adición de litio mejoraron 9 de 17 pacientes (53 %), con T3, 10 de 17 pacientes (59 %), y con placebo, sólo 3 de 16 (19 %) pacientes.

Dinan y Barry (16) estudiaron a 30 pacientes con depresión resistente, 20 de ellos con depresión mayor (DSM-III). Los pacientes fueron asignados al azar para recibir terapia electroconvulsiva (TEC) bilateral, o la adición de 600 a 800 mg/día de carbonato de litio al tratamiento con antidepresivos (niveles séricos ajustados a 0.5-0.7 mEq/L). Con ambos tratamientos se observó que los pacientes mejoraron en forma similar. Sin embargo los pacientes que mejoraron con la adición de litio (10 de 15) lo hicieron más rápidamente y con menos alteraciones en el estado mental que los pacientes que mejoraron con TEC (11 de 15).

El mecanismo de acción de litio en la depresión resistente

Para entender los posibles mecanismos de acción de litio en la depresión resistente es necesario, primero, revisar algunos conceptos sobre los mecanismos de acción de los antidepresivos y la neurobioquímica de la depresión.

Las investigaciones sobre los mecanismos de acción de los antidepresivos sugieren que se produce un aumento de la neurotransmisión serotoninérgica sólo después de su administración prolongada, y que ésta coincide con la remisión de los síntomas depresivos (4,20). Este aumento de la transmisión serotoninérgica parece producirse por diversos mecanismos (56). Así, se ha observado una sensibilización de los receptores postsinápticos serotoninérgicos con los antidepresivos tricíclicos, con los no tricíclicos y con la terapia electroconvulsiva. En cambio los IMAO y los ISRS al parecer sensibilizan a los autorreceptores presinápticos (4,39).

Diversos estudios apoyan la noción de que la función serotoninérgica se encuentra alterada en la de-

presión (4,32). En este sentido, los pacientes deprimidos parecen mostrar respuestas hemostáticas diferentes a las de los sujetos normales no depresivos (40). Los resultados de los estudios con diferentes estrategias, que reducen la neurotransmisión serotoninérgica y que provocan recaídas en los pacientes que habían mejorado previamente con antidepresivos (14), indican que se requiere de una función serotoninérgica sostenida para lograr un efecto antidepresivo continuado (60). Así, la reducción del triptofano plasmático en una dieta libre de aminoácidos (15) y la administración de paraclorofenilalanina, que disminuye la síntesis de serotonina por inhibición de la actividad de la hidroxilasa del triptofano (51,50) han provocado el rápido regreso de los síntomas depresivos que habían disminuido con el tratamiento. Además, en los pacientes con depresión resistente parece (31) funcionar mal la transmisión central de la serotonina.

Varios estudios han sugerido que el tratamiento a corto plazo con litio da lugar a que aumente la función serotoninérgica a nivel presináptico (5,9,44,61), en parte, debido a un incremento de la recaptura de triptofano y a su conversión a serotonina (29,58). Por ejemplo, la respuesta de la secreción de prolactina al precursor de serotonina L-triptofano parece aumentar después del tratamiento a corto plazo con litio, en los pacientes con depresión y sujetos control sanos (21). Esto parece suceder también en los sujetos sanos (9) con la administración prolongada de litio, pero no en los grupos de pacientes con trastornos afectivos (9,40). Sin embargo, aun hay controversia sobre este efecto a largo plazo en los pacientes depresivos (8). Por otro lado, el grado de respuesta de la secreción de prolactina con L-triptofano no parece distinguir a los pacientes que responden de los que no responden con la adición de litio (8).

Además del aumento en la función serotoninérgica, el inicio de la acción de diferentes estrategias antidepresivas, incluyendo los tratamientos con antidepresivos tricíclicos, IMAO, TEC, la privación de sueño REM y, posiblemente, el tratamiento con ISRS fluoxetina (18), coincide con una regulación hacia abajo de los receptores beta-adrenérgicos en el sistema nervioso central (55). No se sabe a ciencia cierta si el litio causa esta disminución de la función beta-adrenérgica (34) pero se ha observado que su administración prolongada parece reducir la transmisión beta-adrenérgica por inhibición de la formación de C-AMP en el sitio de la adenilciclasa (17).

Para explicar el mecanismo de acción de los antidepresivos se ha propuesto también una hipótesis serotoninérgica/noradrenérgica unificada (55). Esta teoría se basa en la observación de que la regulación hacia abajo de la densidad y de la afinidad agonista de los receptores corticales beta-adrenérgicos depende, entre otras cosas, de la función serotoninérgica (35). La presencia de un posible mal funcionamiento de la transmisión central de la serotonina en los pacientes con depresión resistente (31), impediría que con los antidepresivos se produjera la regulación hacia abajo de los receptores centrales beta-adrenérgicos. La adición de litio, al restaurar en los

pacientes esta neurotransmisión serotoninérgica deficiente, daría lugar a una posterior desensibilización de los receptores beta-adrenérgicos (6,55) y a una lenta respuesta antidepresiva, como se observa en un buen número de pacientes. Si pese a la acción serotoninérgica rápida de litio, ésta desensibilización beta-adrenérgica no se produce, la acción antidepresiva inicial se perderá dando lugar a recaídas. Esto último fue observado por nosotros con la adición de litio en los pacientes resistentes al ISRS fluoxetina (37).

Hoy en día se acepta que las alteraciones en un solo sistema de neurotransmisores no pueden ser responsables de todos los mecanismos antidepresivos (32,44,60). Además de la hipótesis que liga a la serotonina y a la norepinefrina (55), se ha sugerido que la eficacia antidepresiva de la adición de litio depende de sus efectos en segundos y terceros mensajeros que incluyen a las proteína G, las quinasas de proteínas, fosfoproteínas y fosfolípidos (61).

Conclusiones y comentarios

La maniobra de añadir litio al antidepresivo, que produce la rápida remisión de los síntomas de los pacientes crónicos y gravemente enfermos, ocupa un lugar importante entre las estrategias de tratamiento para la depresión resistente (12) y es, sin lugar a dudas, la maniobra de adición más reconocida y estudiada. Su eficacia con distintos antidepresivos ha sido comprobada en estudios controlados con placebo y en más de 40 estudios abiertos y reportes de casos.

Las evidencias clínicas y de investigación sobre la utilidad de la adición de litio en el manejo de la depresión resistente, se ve afectada por problemas metodológicos comunes a la investigación de la depresión resistente. Es difícil comparar los resultados de los estudios publicados porque hasta la fecha no existen criterios universalmente reconocidos sobre lo que es la depresión resistente (46). En la bibliografía, los términos depresión resistente, refractaria e intratable se han empleado indistintamente. Así, en los estudios que hemos revisado en este artículo, para definir la resistencia al tratamiento con antidepresivos, los autores emplean diferentes criterios, entre ellos, la opinión de médicos y enfermeras, y una insuficiente reducción (diferente en cada estudio) del puntaje en diferentes escalas que miden la depresión, etc. En cada estudio también varía el tiempo necesario de exposición al antidepresivo y las dosis de medicamento administradas para poder considerar que un paciente es resistente. De la misma manera, los criterios de respuesta al tratamiento no son uniformes entre los distintos estudios.

El análisis de la bibliografía sobre la maniobra de adición de litio muestra algunos aspectos que merecen la atención de futuras investigaciones. Primero, en la bibliografía parece aceptarse que no hay relación entre los niveles séricos de litio y la respuesta clínica (48). Sin embargo, en dos estudios controlados, la dosis administrada de litio parece haber sido determinante para obtener una buena respuesta antidepresiva (52,53) por lo que este importante aspecto

merece ser mejor investigado. Segundo, la bibliografía apoya congruentemente la eficacia de la adición de litio en los pacientes resistentes a distintas clases de antidepresivos. Desconocemos, sin embargo, si esta maniobra es más eficaz combinada con ciertos medicamentos. Por el momento, un estudio comparativo ha descrito patrones distintos de respuesta al añadir litio a la fluoxetina y a la desipramina (37). Tercero, es necesario repetir los resultados de los escasos estudios en los que se ha comparado la adición de litio con otras maniobras farmacológicas empleadas en el tratamiento de la depresión resistente. Cuarto, pocos estudios mencionan los resultados a largo plazo de la adición de litio, por lo que desconocemos por cuánto tiempo es útil y si debe continuarse su empleo a lo largo de todo el tratamiento. Quinto, se

conocen bien los efectos adversos de litio a corto y largo plazo, sin embargo, los artículos publicados sobre su adición a antidepresivos han prestado poca atención a los efectos adversos que se presentan con esta combinación. El avance en la investigación de estos y otros aspectos facilitará que el clínico emplee más eficazmente esta maniobra y nos permitirá ubicarla apropiadamente en los algoritmos del manejo de los paciente con depresión resistente.

La adición de litio al tratamiento con antidepresivos es también importante para conocer más sobre la patofisiología de la depresión resistente. La bibliografía que hemos revisado plantea la necesidad de crear nuevas estrategias de investigación y repetir los estudios ya existentes orientados a conocer sus efectos en el sistema nervioso central.

REFERENCIAS

1. APTER JT, WOOLFOLK RL: Lithium augmentation of bupropion in refractory depression. *An Clin Psychiatry*, 2:7-10, 1990.
2. AUSTIN MPV, SOUZA FGM, GOODWIN GM: Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients a quantitative analysis. *Br J Psychiatry*, 159:510-514, 1991.
3. AYD F: Treatment-resistant depression. *Int Drug Ther Newslett*, 18:25-27, 1983.
4. BLIER P, DE MONTIGNY C, CHAPUT X: A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: preclinical evidence. *J Clin Psychiatry*, (Suppl) 51(4):14-20, 1990.
5. BLIER P, DE MONTIGNY C: Short-term lithium administration enhances serotonergic neurotransmission: electrophysiological evidence in the rat CNS. *Eur J Pharmacol*, 113:67-77, 1985.
6. BRUNDLO N, BARBACCIA ML, CHUANG DM, COSTA E: Down-regulation of beta-adrenergic receptors following repeated injections of desmethylimipramine: permissive role of serotonergic axons. *Neuropharmacology*, 21:1145-1149, 1982.
7. COURNOYER G, DE MONTIGNY C, OUELLETE J, y cols: Lithium addition in tricyclic-resistant unipolar depression: a placebo-controlled study. Resúmenes del Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Florence, Junio 19-23 p 179, 1984.
8. COWEN PJ, MCCANCE SL, WARE J, COHEN PR, CHALMERS JS, JULIER DL: Lithium in tricyclic-resistant depression. Correlation of increased brain 5-HT function with clinical outcome. *Br J Psychiat*, 159:341-346, 1991.
9. COWEN SL, MCCANCE PR, COHEN PR, JULIER DL: Lithium increases 5-HT-mediated neuroendocrine responses in tricyclic resistant depression. *Psychopharmacology*, 99:230-232, 1989.
10. DE MONTIGNY C, COURNOYER G, MORISSETTE R, y cols: Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant drug and lithium action on the serotonin system. *Arch Gen Psychiatry*, 40:1327-1334, 1983.
11. DE MONTIGNY C, GRUNBERG F, MAYER A y cols: Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug nonresponders. *Br J Psychiatry*, 138:252-256, 1981.
12. DE MONTIGNY C: Lithium addition in treatment-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 9(2):31-3, 1994.
13. DELGADO PL, CHARNEY DS, PRICE LH, AGHAJANIAN GK, LANDIS H, HENINGER GR: Serotonin function as the mechanism of antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 411-418, 1990.
14. DELGADO PL, MILLER HL, SALOMON RM, LICINIO J, HENINGER GR, GELENBERG AJ, CHARNEY DS: Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol Bull*, 29(3):389-96, 1993.
15. DELGADO PL, PRICE LH, MILLER HL, SALOMON RM, LICINIO J, KRISTAL JH, HENINGER GR, CHARNEY DS: Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull*, 27(3):321-30, 1991.
16. DINAN TG, BARRY S: A comparison of electroconvulsive therapy with a combined lithium and tricyclic combination among depressed tricyclic nonresponders. *Acta Psychiatr Scand*, 1989, 80:97-100, 1987.
17. EBSTEIN RP, HERMONI M, BELMAKER RH: The effect of lithium on noradrenaline induced cyclic AMP accumulation in rat brain. Inhibition after chronic treatment and absence of supersensitivity. *J Pharmacol Exp Ther*, 213:161-167, 1980.
18. ERLLEY W, MCCONNELL EJ, MCCABE RT, DAWSON TM, GROSSER BI, WAMSLEY K: Decreased beta-adrenergic receptors in rat brain after chronic administration of the selective serotonin uptake inhibitor fluoxetine. *Psychopharmacology*, 141-143, 1988.
19. FAVA M, ROSENBAUM JF, MCGRATH PJ, STEWART JW, AMSTERDAM JD, QUITKIN FM: Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind controlled study. *Am J Psychiatry*, 151(9):1372-4, 1994.
20. FUXE K, OGREN S, BENFENATI F, AGNATI L: Central 5-HT neurons as targets for antidepressant drug actions: differential modulation of 5-HT receptor population in the central nervous system of the rat. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 39:271-184, 1984.
21. GLUE PW, COWEN PJ, NUTT DJ, KOLAKOWSKA T, GRAHAME-SMITH DG: The effect of lithium on 5-HT-mediated neuroendocrine responses and platelet 5-HT receptors. *Psychopharmacology*, 90:398-402, 1986.
22. HENINGER GR, CHARNEY DS, STERNBERG DE: Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment: an affective treatment for treatment refractory depression. *Arch Gen Psychiatry*, 40:1335-1342, 1983.
23. HIMMELHOCH JM, DETRE T, KUPPER DJ y cols: Treatment of previously intractable depression with tranylcypromine and lithium. *J Nerv Mental Dis*, 155:216-220, 1986.
24. JOFFE R T, SINGER W, LEVITT AJ, MACDONALD C: A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry*, 50:387-393, 1993.
25. KANTOR D, BERNART M: Double blind trial of lithium carbonate in tricyclic resistant depression. En: Birch NJ

- (Ed). *Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*. IRL Press, Oxford: 1988.
26. KATONA CLE, ABOU-SALEH MT, HARRISON DA, NAIRAC BA, EDWARDS DRL, LOCK T, BURNS RA, ROBERTSON MM: Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry*, 166:80-86, 1995.
 27. KELLER MB, KLERMAN GL, LAVORI PW y cols: Long-term outcome of episodes of mayor depression: clinical and public health significance. *JAMA*, 252:788-792, 1984.
 28. KELLER MB: Diagnostic and course-of illness variables pertinent to refractory depression. En: Tasman A, Goldfinger SM, Kaufmann CA (Eds). *Review of Psychiatry*. Vol 9. American Psychiatric Press. Washington. 1990.
 29. KNAPP S, MANDELL DD: Short and long-term lithium administration: effects on the brain's serotonergic biosynthetic systems. *Science*, 11:645-647, 1973.
 30. LAFFERMAN J, SOLOMON K, RUSKIN P: Lithium augmentation for treatment-resistant depression in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1:49-52, 1988.
 31. LEONARD BE: Biochemical aspects of therapy-resistant depression. *Br J Psychiatry*, 152:453-459, 1988.
 32. LOPEZ-IBOR JJ: The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behaviour. *Br J Psychiatry*, 153 (Suppl 3):26-39, 1988.
 33. LYDIARD RB: Tricyclic-resistant depression: Treatment resistance or inadequate treatment. *J Clin Psychiatry*, 46:412-417, 1985.
 34. MAGGI D, ENNA SJ: Regional alterations in rat brain neurotransmitter system following chronic lithium treatment. *J Neurochem*, 888-892, 1989.
 35. MANIER DH, GILLEPSIE DD, STERANKA LR, SULSER F: A pivotal role for serotonin (5HT) in the regulation of beta-adrenoceptors by antidepressants: reversibility of the action of parachlorophenylaline by 5-hydroxytryptophan. *Experientia*, 40:1223-2336, 1984.
 36. NIERENBERG A: Treatment choice after one antidepressant fails: a survey of NorthEastern psychiatrists. *J Clin Psychiatry*, 52 (9):383-5, 1991.
 37. ONTIVEROS A, FONTAINE R, ELIE R: Refractory depression: the addition of lithium to fluoxetine or desipramine. *Acta Psychiatr Scand*, 83:1 88-192, 1991.
 38. PRESKORN SH: Treatment of tricyclic-resistant depression: The role of tricyclic antidepressant plasma level monitoring. En: Extein 11 (Ed). *Treatment of Tricyclic-Resistant Depression*. American Psychiatric Press, Inc. APA, Washington, 1989.
 39. PRICE LH, CHARNEY DS, DELGADO PL y cols: Clinical data on the role of serotonin in the mechanism(s) of action of antidepressant drugs. *J Clin Psychiatry*, 51 (Supl 4):44-50, 1990.
 40. PRICE LH, CHARNEY DS, DELGADO PL, HENINGER GR.: Lithium treatment and serotonergic function: neuroendocrine and behavioral responses to intravenous tryptophan in affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 46:13-19, 1989.
 41. PRICE LH, CHARNEY DS, HENINGER GR: Variability of Response to Lithium Augmentation in Refractory Depression. *Am J Psychiatry*, 143:1387-1392, 1986.
 42. PRICE LH: Lithium augmentation in tricyclic-resistant depression. En: Extein II (ed). Washington, DC. American Psychiatric Press Inc, APA, Washington, 1989.
 43. PRICE LH: Pharmacological strategies in refractory depression. En: Tasman A, Goldfinger SM, Kaufmann CA (eds). *Treatment of Refracting Mood Disorders. Review of Psychiatry*. Vol. 9, American Psychiatry Press, Inc. Washington, 1990.
 44. RICHELSON E: Synaptic pharmacology of antidepressant: an update. *McLean Hosp J*, 13:67-88, 1988.
 45. ROOSE SP, GLASSMAN AH, WALSH BT y cols: Tricyclic non responders: phenomenology and treatment. *Am J Psychiatry*, 143:345-348, 1986.
 46. ROSENLIH NZ, GERNER RH: Systematic Approach to the Psychopharmacologic Treatment of Resistant Depression. *Ann Clinical Psychiat*, 2(1): 57-65, 1990.
 47. RYAN N, MEYER VA, DACHILLE S y cols: Lithium antidepressant augmentation in TCA-refractory depression in adolescents. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry*, 27:371-376, 1988.
 48. SCHÖPF J: Treatment of depressions resistant to tricyclic antidepressants, related drugs or MAO-inhibitors by addition: Review of the literature. *Pharmacopsychiat*, 22:174-182, 1989.
 49. SCHÖPF J, BAUMAN P, LEMARCHAND T, REY M: Treatment of endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressant or related drugs by lithium addition. Results of a placebo-controlled double-blind study. *Pharmacopsychiatry*, 2:183-187, 1989.
 50. SHOPSIN B, FIEDMAN E, GERGHON S: Parachlorophenylaline reversal of tranylcypromine effect in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry*, 33:811-891, 1976.
 51. SHOPSIN B, GERSHON S, GOLDSTEIN M, FIEDMAN E, WILK S: Use of synthesis inhibitors in defining a role for biogenic amines during imipramine treatment in depressed patients. *Psychopharmacol Commun*, 1(2):239-249, 1975.
 52. STEIN G, BERNADT M: Double blind trial of lithium carbonate in tricyclic resistant depression. En: N J Birch (Editor). *Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*. Press. Oxford: IRL, 1988.
 53. STEIN G, BERNADT M: Lithium augmentatic, therapy in tricyclic-resistant depression. A controlled trial using lithium in low and normal doses. *Br J Psychiatry*, 162:634-40, 1993.
 54. STROBER M, FREEMAN R, RIGALI J, SCHIMIDT S, DIAMOND R: The pharmacotherapy of depressive illness in adolescence: II. Effects of lithium augmentation in nonresponders to imipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31(1):16-20, 1992.
 55. SULSER F: Serotonin-norepinephrine receptors interactions in the brain: implications for the pharmacology and pathophysiology of affective disorders. *J Clin Psychiatry*, 49: (Supl 3):12-18, 1987.
 56. SULSER RL: Update on neuroreceptor mechanisms and their implication for the pharmacotherapy of affective disorders. *J Clin Psychiatry*, 47:17-20, 1986.
 57. THASE ME, RUSH J: Treatment-resistant depression. En: Floyd E, Kupfer DJ (Eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, Ltd, Nueva York, 1995.
 58. TREISER S L, CASCIO C S: Lithium increases serotonin release and decreases serotonin receptors in the hippocampus. *Science*, 213:1529-1531, 1981.
 59. VAN MARWIJK HWJ, BEKKER FM, NOLEN WA, JANSEN PAF, VAN NIEUWKERK, HOP WCJ: Lithium augmentation in geriatric depression. *J Affect Disord*, 20:217-223, 1990.
 60. VAN PRAAG H M, KAHN R, ASNIS G M, LEMUS C Z, BROWN S L: Therapeutic indications for serotonin potentiating compounds: a hypothesis. *Biol Psychiatry*, 22:202-212, 1987.
 61. WOOD AJ, GOODWIN GM: A review of the biochemical and neuropharmacological actions of lithium. *Psychol Med*, 17:579-600, 1987.
 62. ZUSKY PM, BIEDERMAN J, ROSENBAUM JF y cols: Adjunct low dose lithium carbonate in treatment-resistant depression: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, (8):120-124, 1988.