

## CASO CLÍNICO

### EFFECTO ANTISUICIDA DEL LITIO A DOSIS INFRATERAPÉUTICA, A PROPÓSITO DE UN CASO

Juan G. Fernández-Macho<sup>1</sup>

María Reina-Domínguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultativo especialista de área de Psiquiatría del Hospital 12 de Octubre, Madrid

<sup>2</sup>Facultativo especialista de área de Psiquiatría del Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

\*\* Correspondencia:

Juan Gabriel Fernández Macho.

Unidad de Hospitalización Breve de Psiquiatría. Hospital 12 de Octubre.

Avda. de Córdoba, s/n. 28041. Madrid, España.

juanga1988@hotmail.es

## RESUMEN

Ha sido bien documentado un efecto antisuicida en tratamientos prolongados con Litio, con evidencias de alta calidad en trastorno bipolar y depresión unipolar, demostrado significativamente superior al de otros estabilizadores del ánimo, con reducción del riesgo suicida en un 50-80%.

Presentamos el caso de un varón de 70 años que ingresa en nuestra unidad por intento de ahorcamiento tras suspensión del tratamiento con Litio debido a detección de daño renal. Se había mantenido estabilidad clínica desde el debut de la enfermedad con dosis de 1200 mg/d, decidiéndose entonces reducción hasta 600 mg/d, obteniéndose litemias mantenidas en niveles infraterapéuticos de 0,32-0,34 mEq/L, persistiendo estabilidad psicopatológica varios años más. Posteriormente, se realiza retirada progresiva de Litio en un periodo de 6 meses, produciéndose aproximadamente al mes de la retirada completa descompensación depresiva con delirio de perjuicio, sin mejoría con pauta antidepresiva y antipsicótica; que culmina en el gesto autolítico mencionado.

A pesar de un evidente efecto estabilizador del ánimo, antisuicida y del hecho de que un tercio de pacientes con trastorno bipolar se consideran excelentes respondedores a Litio en monoterapia, con remisión completa de recaídas afectivas; su uso ha declinado en distintos países durante las últimas décadas, en favor de otros fármacos con efecto estabilizador del ánimo.

A pesar de ello, en general el Litio es eficaz y seguro. Realizando controles adecuados, sus beneficios suelen superar a los riesgos. En general, se recomienda mantenerlo incluso en pacientes con respuesta afectiva parcial, especialmente ante riesgo suicida elevado.

**Palabras clave.** Trastorno bipolar, litio, efecto antisuicida, suicidio.

*Actas Esp Psiquiatr* 2022;50(5): 241-45 | ISSN: 1578-2735

### ANTISUICIDAL EFFECT OF LITHIUM AT INFRATHERAPEUTIC DOSE, A CASE REPORT

#### ABSTRACT

An antisuicidal effect has been well documented in prolonged Lithium treatments, with high-quality evidence in bipolar disorder and unipolar depression, shown to be significantly superior to other mood stabilizers, with a 50-80% of reduction in suicide risk.

We present the case of a 70-year-old man who was admitted to our unit for attempted suicide by hanging after discontinuation of Lithium treatment due to detection of kidney damage. Clinical stability had been maintained since the onset of the disease with a dose of 1200 mg/d, deciding then to reduce it to 600 mg/d, obtaining maintained infratherapeutic levels of Lithium of 0.32-0.34 mEq/L, persisting psychopathological stability for several more years.

Subsequently, progressive lithium withdrawal is performed over a 6-month period, occurring approximately one month after complete withdrawal, depressive decompensation with delusion of harm, without improvement with antidepressant and antipsychotic regimen; culminating in the attempted suicide.

Despite an evident mood stabilizing, antisuicidal effect and the fact that one third of patients with bipolar disorder are considered excellent responders to Lithium monotherapy, with complete remission of affective relapses; its use has declined in different countries during the last decades, in favor of other drugs with a mood stabilizing effect.

Despite this, in general Lithium is effective and safe. By performing adequate controls, its benefits often outweigh the risks. In general, it is recommended to maintain it even in patients with a partial affective response, especially when faced with a high suicide risk.

**Keywords.** Bipolar disorder, lithium, antisuicidal effect, suicide.

## INTRODUCCIÓN

El litio es un fármaco estabilizador del ánimo de primera línea para prevenir recaídas afectivas en trastorno bipolar, con indicación también en depresión resistente<sup>1-4</sup>.

Existen evidencias de un riesgo suicida significativamente mayor en individuos con trastorno del ánimo<sup>5,6</sup>, presentando el 25-50% de pacientes con trastorno bipolar historia de al menos un intento autolítico<sup>4</sup> y estimándose en un 4% su tasa de suicidio anual<sup>7,8</sup>.

El efecto antisuicida del Litio ha sido bien documentado en tratamientos de al menos 3 meses de duración<sup>8</sup>, con evidencias de alta calidad en trastorno bipolar y depresión unipolar, demostradas de forma significativamente superior al de otros estabilizadores del ánimo<sup>4,7,9-19</sup>, con reducción del riesgo suicida en un 50-80%<sup>20,21</sup>. Con conclusiones más limitadas, algún estudio también concluye dicho efecto ejercido rápidamente tras el inicio del tratamiento<sup>8</sup> y también hay evidencias en otros diagnósticos como trastorno esquizoafectivo, distimia o ciclación rápida<sup>21</sup>. Sobre su mecanismo de acción antisuicida, se plantean como hipótesis la reducción de impulsividad y agresividad<sup>22</sup>, teorías proinflamatorias<sup>23</sup> o la reducción de testosterona, esto último en la línea de algunos estudios que demuestran efecto antisuicida del Litio en varones<sup>6,14,18,24</sup>.

Estudios de distintos países revelan un efecto antisuicida de la exposición a las mínimas dosis de Litio presentes de manera natural en el agua potable<sup>3,13,18,25,26</sup>, que se traducen en niveles plasmáticos de 0,001 a 0,04 mEq/L<sup>14</sup>, muy inferiores a los considerados terapéuticos. Varios estudios establecen en 30-31 microg/L la dosis mínima que ha demostrado efecto antisuicida<sup>24,27</sup>. Así, se han impulsado propuestas de suplementar con Litio el agua potable de determinadas áreas geográficas<sup>3</sup> para intentar disminuir las tasas de suicidio en la población general<sup>6</sup>.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 70 años que ingresa en nuestra unidad de Psiquiatría por intento autolítico tras suspensión del tratamiento con Litio.

Como antecedentes somáticos, no presenta alergias farmacológicas conocidas. Padece hipertensión arterial en tratamiento con Lecarnidipino 20 mg/d e insuficiencia renal crónica en seguimiento por Nefrología.

En cuanto a sus antecedentes en salud mental, cuenta con diagnóstico de trastorno bipolar de debut aproximadamente a los 40 años de edad, en seguimiento psiquiátrico

ambulatorio de manera regular, con buena cumplimentación del tratamiento pautado desde hace años. Dos ingresos psiquiátricos al inicio de la enfermedad mental por episodios maníacos.

No presenta antecedentes familiares psiquiátricos ni hábitos tóxicos.

Durante más de 25 años se conserva estabilidad psicopatológica mediante tratamiento con Litio a dosis de 1200 mg/d en combinación con Clotiapina 40 mg en toma nocturna.

En evaluación por parte del servicio de Nefrología se describe insuficiencia renal crónica moderada por nefropatía intersticial crónica estable con valores de creatinina en torno a 1,60 mg/dl. Por ello, se decide reducir la dosis de Litio progresivamente hasta 600 mg/d, obteniéndose desde ese momento litemias mantenidas en niveles infraterapéuticos de 0,32-0,34 mEq/L, persistiendo estabilidad psicopatológica en nuestro paciente durante más de dos años.

Dado que Nefrología determina que el Litio podría estar fomentando el daño renal, recomendando evitarlo en lo posible, se realiza retirada progresiva de Litio a lo largo de 6 meses, produciéndose aproximadamente al mes de la retirada completa una descompensación al polo depresivo, con hipotimia, apatía, anhedonia, insomnio global, irritabilidad, negativismo e ideación tanática recurrente. Además, repunta delirio de perjuicio. Presenta escasa mejoría a pesar de instauración de Sertralina 100 mg/d y Paliperidona 6 mg/d.

De esta forma, el paciente lleva a cabo intento de ahorcamiento en el portal de su domicilio, de carácter impulsivo, si bien sin previsión de rescate, siendo hallado por un hermano en estado inconsciente; hecho que motiva su ingreso en nuestra unidad de hospitalización.

A los pocos días de ingreso, se aprecia viraje hacia actitud hipertímica con verbalizaciones megalomaniacas, además de actitudes desinhibidas hacia pacientes del sexo femenino internadas en la unidad.

Durante la hospitalización, de un total de 22 días de duración, se decide cambio de tratamiento estabilizador a Valproato de liberación prolongada, alcanzando dosis de 800 mg/día, obteniendo valproemia de 55,80 µg/ml, con buena tolerancia. Además, se suspende Sertralina, manteniéndose Clotiapina, Paliperidona y tratamiento antihipertensivo según la pauta previa. Casi al inicio del ingreso cede la ideación autolítica, alcanzándose posteriormente eutimia. Progresivamente la ideación delirante va adquiriendo carácter encapsulado y se corrige el insomnio.

En cuanto a pruebas complementarias, se realiza analítica sanguínea, destacando un valor de Creatinina de 1,55 mg/dl, con tasa de filtrado glomerular estimada de 44,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sin otros hallazgos patológicos a destacar en hemograma, coagulación, bioquímica y sistemático de orina.

En la tabla 1 especificamos la temporalidad de los ajustes de dosis de Litio llevados a cabo en relación con las cifras de función renal.

Tabla 1			
Temporalidad de los ajustes de dosis llevados a cabo en relación con los niveles de litemia y las cifras de función renal			
TIEMPO PREVIO HASTA EL INGRESO	DOSIS DE LITIO (mg/d)	LITEMIA (mEq/L)	CREATININA (mg/dl)
3 años y 2 meses	1200	¿?	1,64
2 años y 3 meses	800	¿?	1,50
1 año y 9 meses	600	0,34	¿?
6 meses	600	0,32	1,75
3 meses	400	¿?	¿?

## DISCUSIÓN

La concentración sérica de Litio necesaria para inducir efecto antisuicida sigue sin estar clara<sup>4</sup>. Se ha documentado dicho efecto a niveles entre 0,5 y 1 mmol/L<sup>3,4</sup>, defendiendo algunos investigadores que podría ser conseguido con dosis inferiores a las mencionadas<sup>6,10</sup>, como ocurrió en el caso de nuestro paciente.

Aunque en nuestro caso el intento autolítico ocurre en relación con una recaída depresiva, las propiedades antisuicidas del Litio no parecen estar relacionadas exclusivamente con su efecto estabilizador del ánimo, habiéndose demostrado reducción de los intentos suicidas en pacientes en los que no presentaba eficacia sobre los síntomas anímicos<sup>4,6,22</sup>.

Si bien en el caso descrito el intento suicida tiene lugar tras retirada lentamente progresiva del tratamiento con Litio, el aumento del riesgo suicida descrito tras la interrupción de su toma<sup>3,15,22</sup> ocurre especialmente cuando se realiza de manera brusca<sup>7</sup>.

En cuanto a los fármacos estabilizadores, aunque el Litio es el único que ha demostrado firmemente efecto antisuicida<sup>20</sup> y los hallazgos respecto al resto son inconsistentes<sup>7</sup>, determinados estudios afirman que Valproato o Carbamazepina podrían tenerlo también en pacientes con trastorno bipolar<sup>8,17</sup>, por este motivo decidimos elegir Valproato como

alternativa eutimizante. En cuanto a los antipsicóticos, si bien hay alguna evidencia de reducción de ideación o comportamiento suicida en pacientes con trastorno afectivo tratados con atípicos, concretamente Sertindol, Olanzapina y Risperidona, cabría destacar que Clozapina es el único que ha demostrado reducir francamente el riesgo suicida en pacientes diagnosticados de esquizofrenia<sup>7</sup>. Aunque las evidencias con ansiolíticos y el resto de antidepresivos son inconsistentes<sup>7</sup>, los estudios con Ketamina sugieren resultados prometedores en cuanto a la reducción de los pensamientos suicidas a corto plazo<sup>17,19</sup>.

Cabe señalar que, a pesar de los evidentes efectos estabilizador del ánimo y antisuicida del Litio, y al hecho de que, como en el caso que nos incumbe, un tercio de pacientes con trastorno bipolar se consideran excelentes respondedores a Litio en monoterapia, con remisión completa de las recaídas afectivas<sup>28</sup>; su uso ha declinado en distintos países durante las últimas décadas, en favor de otros fármacos con efecto estabilizador del ánimo<sup>2,3,16,29,30</sup>. Probablemente este hecho se relacione con un predominio de respuestas subóptimas, la necesidad de control sanguíneo periódico, percepción de mayor toxicidad y necesidad de ensayos prolongados para determinar su respuesta<sup>2,31</sup>. A pesar de todo ello, por lo general el Litio es eficaz y seguro y los beneficios suelen superar a los riesgos, especialmente si se realizan los controles adecuados<sup>4</sup>.

Aunque en nuestro caso la valoración del riesgo-beneficio fue compleja, en general se recomienda, en lo posible, mantener el tratamiento con Litio, incluso en pacientes con respuesta afectiva parcial, especialmente en casos de riesgo suicida elevado<sup>4</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mohammed T. Abou-Saleh, Bruno Muller-Oerlinghausen, Alec J. Coppen. Lithium in the episode and suicide prophylaxis and in augmenting strategies in patients with unipolar depression. *Int J Bipolar Disord.* 2017;5:11. DOI 10.1186/s40345-017-0080-x.
- David A Cousins, Letizia Squarcina, Fawzi Boumezbear, Allan H Young, Frank Bellivier. Lithium: past, present, and future. *Lancet Psychiatry.* 2020;7:222-224.
- Janusz K. Rybakowski. Lithium - past, present, future, *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.* 2020;24(4):330-340. DOI:10.1080/13651501.2020.1775855.
- Simrat Kaur Sarai, Hema Madhuri Mekala, Steven Lippmann. Lithium Suicide Prevention: A Brief Review and Reminder. *Innov Clin Neurosci.* 2018;15(11-12):30-32.

5. Alina Wilkowska, Mariusz S. Wiglusz, Wiesław J. Cubała. Clozapine in Treatment-Resistant Bipolar Disorder With Suicidality. Three Case Reports. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10(520). DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00520.
6. Fateme Barjasteh-Askari, Mojtaba Davoudi, Homayoun Amini, Mohammad Ghorbani, Mehdi Yaseri, Masoud Yunesian, Amir Hossein Mahvi\*, David Lester. Relationship between suicide mortality and lithium in drinking water: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2020;264:234–241.
7. Leonardo Tondo, Ross J. Baldessarini. Suicidal Behavior in Mood Disorders: Response to Pharmacological Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18:88. DOI 10.1007/s11920-016-0715-0.
8. Chia-Jui Tsai, ChinCheng, Po-HanChou, Ching-HengLin, MelvinG.McInnis, Chia-Li Chang, Tsuo-HungLan. The rapid suicide protection of mood stabilizers on patients with bipolar disorder: A nationwide observational cohort study in Taiwan. *Journal of Affective Disorders*. 2016;196:71–77.
9. Caley CF, Perriello E, Golden J. Antiepileptic drugs and suicide-related outcomes in bipolar disorder: A descriptive review of published data. *Ment Health Clinician*. 2018;8(3):138–47. DOI: 10.9740/mhc.2018.05.138.
10. Tondo L, Baldessarini RJ. Antisuicidal Effects in Mood Disorders: Are They Unique to Lithium?. *Pharmacopsychiatry*. 2018; 51(05): 177–188. DOI: 10.1055/a-0596-7853.
11. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2020;22(6):1–10. DOI: 10.1007/s11920-020-1130-0.
12. König D, Baumgartner J, Blüml V, Heerlein A, Téllez C, Baus N, Kapusta ND. Einfluss von natürlichen Lithiumsalzvorkommen auf die Suizidmortalität in Chile 2000–2009: Eine geographische Analyse. *Neuropsychiatr*. 2017;31:70–76. DOI: 10.1007/s40211-017-0222-5.
13. Eric E. Brown, Philip Gerretsen, Bruce Pollock, Ariel Graff-Guerrero. Psychiatric benefits of lithium in water supplies may be due to protection from the neurotoxicity of lead exposure. *Medical Hypotheses*. 2018;115:94–102.
14. Masayuki Kanehisa, Takeshi Terao, Ippei Shiotsuki, Keiko Kurosawa, Ryuichi Takenaka, Teruo Sakamoto, Osamu Shigemitsu, Nobuyoshi Ishii, Koji Hatano, Hirofumi Hirakawa. Serum lithium levels and suicide attempts: a case-controlled comparison in lithium therapy-naive individuals. *Psychopharmacology*. 2017;234:3335–3342. DOI 10.1007/s00213-017-4729-z.
15. Jie Song, Ph.D., Arvid Sjölander, Ph.D., Erik Joas, M.S., Sarah E. Bergen, Ph.D., Bo Runeson, M.D., Ph.D., Henrik Larsson, Ph.D., Mikael Landén, M.D., Ph.D., Paul Lichtenstein, Ph.D. Suicidal Behavior During Lithium and Valproate Treatment: A Within-Individual 8-Year Prospective Study of 50.000 Patients With Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2017;174 (8):795–802. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16050542.
16. Diego Antolin-Concha, Markku Lahteenvuo, Pia Vattulainen, Antti Tanskanen, Heidi Taipale, Eduard Vieta, Jari Tiihonen. Suicide mortality and use of psychotropic drugs in patients hospitalized due to bipolar disorder: A Finnish nationwide cohort study. *Journal of Affective Disorders*. 2020;277:885–892.
17. Gil Zalsman, Keith Hawton, Danuta Wasserman, Kees van Heeringen, Ella Arensman, Marco Sarchiapone, Vladimir Carli, Cyril Höschl, Ran Barzilay, Judit Balazs, György Puzreb, Jean Pierre Kahn, Pilar Alejandra Sáiz, Cendrine Bursztein Lipsicas, Julio Bobes, Doina Cozman, Ulrich Hegerl, Joseph Zohar. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:646–59. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30030-X.
18. Ippei Shiotsuki, Takeshi Terao, Nobuyoshi Ishii, Shouhei Takeuchi, Yoshiki Kuroda, Kentaro Kohno, Yoshinori Mizokami, Koji Hatano, Sanshi Tanabe, Masayuki Kanehisa, Noboru Wata, Shinya Matusda. Trace lithium is inversely associated with male suicide after adjustment of climatic factors. *Journal of Affective Disorders*. 2016;189:282–26.
19. Kristen E. D'Anci, PhD; Stacey Uhl, MS; Gina Giradi, MS; and Constance Martin, BA. Treatments for the Prevention and Management of Suicide. A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2019;171(5):334–352. DOI:10.7326/M19-0869.
20. Prashant Tibrewal, Tracy Ng, Tarun Bastiampillai, Rohan Dhillon, Dong Hoon Koh, Sandip Kulkarni. Why is lithium use declining? *Asian Journal of Psychiatry*. 2019; 43:219–220.
21. Nestor D. Kapusta, Daniel König. Naturally occurring low-dose lithium in drinking water. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:3.
22. L. Del Matto, M. Muscas, A. Murru, N. Verdolini, G. Anemella, G. Fico, F. Corponi, A.F. Carvalho, L. Samalin, B. Carpiniello, A. Fagiolini, E. Vieta, I. Pacchiarotti. Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2020;116:142–153.
23. Wendy K. Adams, Dominique L. Levesque, Paul J. Cocker, Sukhbir Kaur, Tamara S. Bodnar, Allan H. Young, Catharine A. Winstanley. Decreased motor impulsivity following chronic lithium treatment in male rats is associated with reduced levels of pro-inflammatory cytokines in the orbitofrontal cortex. *Brain, Behavior and Immunity*. 2020;89:339–349.
24. Tsuyoshi Kugimiya, Nobuyoshi Ishii, Kentaro Kohno, Masayuki Kanehisa, Koji Hatano, Hirofumi Hirakawa, Takeshi Terao. Lithium in drinking water and suicide prevention: The largest nationwide epidemiological study from Japan. *Bipolar Disorders*. 2020;00:1–8. DOI: 10.1111/bdi.12983.
25. Pedro Oliveira, Joana Zagalo, Nuno Madeira, Orquídia Neves. Lithium in Public Drinking Water and Suicide Mortality in Portugal: Initial Approach. *Acta Med Port*. 2019;32(1):47–52.

26. Kurosawa Keiko, Terao Takeshi, Masayuki Kanehisa, Ippei Shiotsuki, Ishii Nobuyoshi, Ryuichi Takenaka, Sakamoto Teruo, Matsukawa Takehisa, Yokoyama Kazuhito, Shuntaro Ando, Atsushi Nishida, Matsuoka Yutaka. Naturally absorbed polyunsaturated fatty acids, lithium, and suicide-related behaviors: A case-controlled study. *Journal of Affective Disorders*. 2018;241:200–205.
27. Nikoline N. Knudsen, Jörg Schullehner, Birgitte Hansen, Lisbeth F. Jørgensen, Søren M. Kristiansen, Denitza D. Voutchkova, Thomas A. Gerds, Per K. Andersen, Kristine Bihmann, Morten Grønbaek, Lars V. Kessing, Annette K. Ersbøll. Lithium in Drinking Water and Incidence of Suicide: A Nationwide Individual-Level Cohort Study with 22 Years of Follow-Up. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017;14:627. DOI: 10.3390/ijerph14060627.
28. Janusz K. Rybakowski. Lithium—the benefits of long-term treatment. *Bipolar Disorders*. 2020;00:1-2. DOI: 10.1111/bdi.13033.
29. Tarun Bastiampillai, Steven S. Sharfstein, Stephen Allison. Increasing the Use of Lithium and Clozapine in US Suicide Prevention. 2017;74(4):423.
30. Katharine A Smith, Andrea Cipriani. Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literatura. *Bipolar Disorders*. 2017;19:575–586. DOI: 10.1111/bdi.12543.
31. Robert M Post. The New News about Lithium: An Underutilized Treatment in the United States. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:1174–1179. DOI: 10.1038/npp.2017.238.