

REVISIÓN DE LA LITERATURA SOBRE LOS EFECTOS TÓXICOS DEL
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON CARBONATO DE LITIO EN
PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR.

Jenny Esperanza Mongui Mongui
Corporación Tecnológica de Bogotá

Tecnología en Regencia de Farmacia

Bogotá – Cundinamarca

2019

REVISIÓN DE LA LITERATURA SOBRE LOS EFECTOS TÓXICOS DEL
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON CARBONATO DE LITIO EN
PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR

Jenny Esperanza Mongui Mongui
Corporación Tecnológica de Bogotá

Docente o tutor

Karol Andrea Méndez Leguizamón

Tecnología en Regencia de Farmacia

Bogotá – Cundinamarca

2019

RESUMEN

El litio es el principal estabilizador del ánimo utilizado en la patología psiquiátrica principalmente el trastorno bipolar y pese a la aparición de nuevos estabilizadores del ánimo sigue siendo el fármaco de primera línea.

El presente trabajo muestra una revisión de la literatura acerca de los efectos tóxicos del litio en el tratamiento farmacológico del trastorno afectivo bipolar (TAB), así como los factores de riesgo que se presentan en el tratamiento con este fármaco, el cual es un medicamento prescrito por médicos psiquiatras y está indicado principalmente en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar. Este se caracteriza por tener un margen terapéutico estrecho lo que favorece que se presente una frecuente toxicidad en el organismo de la persona que lo consume. Los órganos que pueden verse afectados por una intoxicación por el consumo de litio son varios dentro de los que se encuentran; neurológico, gastrointestinal.

1. INTRODUCCIÓN

El trastorno afectivo bipolar (TAB) es un trastorno crónico y recurrente que se caracteriza por alteraciones del estado del ánimo. Las fases de la enfermedad incluyen episodios hipomaníacos, maníacos y depresivos. Estos episodios interfieren de forma significativa en la vida cotidiana del paciente y en su entorno, con importante repercusión en su salud y calidad de vida. Para los psiquiatras es de suma importancia el diagnóstico precoz de esta enfermedad para proporcionar un tratamiento oportuno a los pacientes, teniendo en cuenta la severidad de los síntomas y las complicaciones a las que lleva esta enfermedad(Olivia & Hernández, 2019).

Según estudios realizados por la organización mundial de la salud (OMS) sobre la morbilidad mundial de las enfermedades, esta alteración ocupa el sexto puesto entre todos los trastornos médicos, constituyendo una de las enfermedades mentales más comunes, severas y persistentes. El fuerte impacto sobre la función ocupacional y social que tiene este desorden ha llevado a calificarla como una de las enfermedades de mayor discapacidad(Olivia & Hernández, 2019).

Según información de la OMS, en octubre de 2015, el 3% de la población mundial (350 millones de personas en el mundo aproximadamente) tienen enfermedad bipolar, presentándose en todas las culturas y razas(Olivia & Hernández, 2019).

La incidencia del Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) Es difícil estimar, lo anterior debido a que esta enfermedad se hace evidente después de un largo periodo. Usualmente en el primer episodio no es diagnosticada debido a que en la mayoría de los casos comienza con un episodio depresivo. Se calcula que alrededor del 10% de las personas con depresión desarrollen alguna de las variantes del trastorno afectivo Bipolar (TAB) (Olivia & Hernández, 2019).

En el Trastorno Afectivo Bipolar Existen dos tipos principales, estos son el trastorno bipolar tipo I (TBI) y el tipo II (TBII). El tipo I está caracterizado por episodios de manía y depresión, y el tipo II presenta episodios de hipomanía y depresión. La distinción principal entre ambos es la severidad de los síntomas maníacos. La manía causa impedimento severo en la funcionalidad, incluye síntomas psicóticos, y muchas veces requiere de hospitalización. En contraste, la hipomanía, no es lo suficientemente severa para causar deterioro significativo en la funcionalidad laboral y social; y no es necesaria la hospitalización en estos pacientes(Olivia & Hernández, 2019).

El carbonato de litio es uno de los medicamentos más utilizados en la actualidad en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar (TAB), tanto en la fase maníaca aguda como en la profilaxis de la recaída, siendo un metal alcalino que comparte características similares a las del sodio y del potasio. En Colombia es un medicamento manejado principalmente por médicos psiquiatras esto debido a sus indicaciones clínicas y teniendo en cuenta su costo – beneficio(S, Esteban, Floristán, & Juan, 2013)(Rico Fontalvo, 2018).

Es un medicamento de estrecho margen terapéutico, por lo que puede convertirse en letal en caso de sobredosis. La dosis terapéutica oscila entre 0,8-1,2 mEq/l para la prevención de brotes maníacos y 1-1,5 mEq/l para el tratamiento agudo de la manía. Desde el punto de vista farmacocinética la absorción del fármaco se produce entre 1 - 2 horas post ingesta, con un pico máximo a las 2 - 4 horas, demorando en presentaciones retard entre 6 y 12 horas, es un medicamento que no se une a proteínas plasmáticas se distribuye inicialmente en el líquido extracelular, luego de manera gradual a diferentes tejidos, siendo el sistema central SNC uno de los principales(Rico Fontalvo, 2018).

Existen factores que predisponen o aumentan la posibilidad de una toxicidad por litio tal es el caso de los de enfermedad renal crónica, el uso concomitante con medicamentos diuréticos y analgésicos del grupo aines, la deshidratación, el bajo consumo de sodio, entre otros. Debido a que es un medicamento que se excreta en un 95% por vía renal, la hemodiálisis sigue siendo el tratamiento de elección para este tipo de intoxicaciones, lo anterior debido a que el objetivo principal es conseguir una rápida disminución de los niveles de litio sérico. Cantidades muy pequeñas se excretan también por heces y sudor(Rico Fontalvo, 2018).

La intoxicación por sales litio ocurre por sobredosis, esta puede ser aguda (por intento de homicidio) o crónica por falta de control terapéutico, desarrollo de alteraciones renales o falta de consumo de sodio, presentando en casos graves un cuadro rápido de signos y síntomas de intoxicación entre los que cabe mencionar; pérdida de conciencia, coma, temblores, rigidez e hipertonia muscular. También pueden presentarse convulsiones y síntomas neurológicos, depresión respiratoria o muerte(Malgor, 2016).

En una intoxicación crónica por sales de litio los síntomas pueden presentarse de manera gradual y progresiva; los síntomas que se presentan son náuseas, vómito, diarrea, temblor, somnolencia, vértigo, dificultad para hablar. Al observar cualquiera de estos síntomas se debe proceder a practicar una litemia y a la disminución de los niveles de litio en sangre si este presenta valores superiores a 1.3 - 1.5 mEq/L. De acuerdo a la vida media de este fármaco se espera una disminución de la concentración en un 50% cada día después de la suspensión del tratamiento(Machado-Duque, Alzate-Carvajal, Zapata, & Machado-Alba, 2016).

El tratamiento de intoxicación con sales de litio debe ser llevado a cabo de manera intrahospitalaria. Este es un fármaco que no cuenta con un antídoto específico por lo que debe aplicarse un tratamiento general para intoxicaciones graves, en el cual se debe preservar las condiciones fisiológicas del paciente, de ser necesario asistiendo la respiración, y haciendo control periódico de las funciones vitales tales como tensión arterial, diuresis y en general cualquier función vital que el intoxicado requiera. La litemia debe ser controlada cada 4 horas en caso de intoxicaciones severas en caso de que

se presenten casos con litio en sangre de 4-5mEq/L, se debe acelerar su excreción por medio de hemodiálisis(Vion et al., 2017).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carbonato de litio es un medicamento indicado como tratamiento farmacológico para el Trastorno Afectivo Bipolar (TAB), en Colombia este es un medicamento que se encuentra cubierto por el Plan Obligatorio de Salud POS como primera línea de tratamiento por lo cual se convierte en un medicamento esencial. Por ser un medicamento de primera línea para el tratamiento de esta patología hace que un gran número de pacientes sean medicados con este fármaco y que el de acceso al mismo no tenga restricción.

El uso adecuado de medicamentos incluye varios factores entre los que cabe mencionar; los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad.” Organización Mundial de la Salud (OMS). El problema del uso inadecuado o no racional es la utilización de medicamentos de un modo no acorde con la definición anterior de uso adecuado de medicamentos.

El uso irracional de los medicamentos constituye un riesgo para los pacientes y un malgasto de recursos. Diversos factores influyen sobre este uso irracional: la promoción de los medicamentos por parte de la industria farmacéutica, la falta de información a los pacientes sobre el uso adecuado de los mismos, prácticas de los profesionales de la salud y de los consumidores. De los diversos factores que contribuyen a esta realidad, el hábito de prescripción de los médicos es uno de los más frecuentes. Una inadecuada práctica en el uso de medicamentos desencadena

En los últimos años, en Colombia se ha producido un continuo incremento en el número de medicamentos disponibles cubiertos por el Plan Obligatorio de Salud (POS) , sin embargo, este aumento no ha tenido el impacto beneficioso esperado en los indicadores de salud. El uso inapropiado de los medicamentos es uno de los factores que contribuye a esta realidad. Según informes de la OMS, en todo el mundo más del 50% de los medicamentos se prescriben, dispensan, administran y comercializan de forma inadecuada.

Un problema relacionado con el uso inadecuado de los medicamentos son las intoxicaciones ocasionadas por los mismos. Estos representan un problema de salud pública en Colombia y en el mundo, por este motivo es necesario la recolección de información que permita hacer una descripción del uso de carbonato de litio en personas que presentan una predisposición a sufrir una intoxicación ya sea de tipo crónica o aguda, de modo que sirva para que los organismos de salud y en general cualquier persona o ente involucrado en la farmacoterapia del paciente cuenten con una herramienta que permita la creación de programas y campañas de prevención y educación al paciente y/o cuidador sobre el adecuado uso de los fármacos, lo anterior con el objetivo de minimizar riesgos a la salud del paciente, minimizar el gasto de recursos económicos en los sistemas

de salud para dar tratamiento de este tipo de problemas, y en el peor de los casos pérdidas humanas.

Un factor que puede ocasionar este tipo de problemas de salud pública es la falta de educación al paciente o al cuidador por parte del personal de salud en cuanto a la importancia en los horarios y dosis de medicamentos que debe consumir el paciente, pues si estos no se consumen siguiendo un esquema de tratamiento en algunos casos no tendrá efectos terapéuticos, en otros casos como lo son aquellos medicamentos con estrecho margen terapéutico una sobredosis o dosis frecuentes generan efectos negativos sobre la salud de quienes los consumen, pues un consumo prolongado y continuo generan acumulación en algunos órganos lo que favorece las intoxicaciones por fármacos.

En el caso de las intoxicaciones por Carbonato de Litio existen factores que predisponen y agravan las intoxicaciones por este fármaco en el organismo del individuo que los consume como lo son; la enfermedad renal crónica previa, el uso de medicamentos diuréticos, la deshidratación, la insuficiencia cardiaca, el hipotiroidismo, el embarazo.

3. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a la ley 485 de 1998 por medio de la cual se reglamenta la profesión de Tecnólogo en Regencia de Farmacia y se dictan otras disposiciones, señala que dentro de sus funciones en el desarrollo del ejercicio profesional se encuentra el de contribuir con el proceso para el suministro responsable de la terapia farmacológica a un paciente considerado individualmente. Lo anterior con el objetivo de buscar, prevenir y resolver problemas relacionados con los medicamentos, para de esta manera tratar de alcanzar los resultados de salud esperados, y mantener o mejorar la calidad de vida del paciente.

Otra de las actividades que hacen parte del ejercicio Profesional que le competen al Tecnólogo en Regencia de Farmacia es la de promoción del uso racional del medicamento, puesto que una farmacoterapia apropiada permite obtener una atención sanitaria segura y económica, mientras que el uso inadecuado de los fármacos tiene importantes consecuencias tanto para los pacientes como para la sociedad en general. Es por esto que compete al farmacéutico velar por el uso de los medicamentos disponibles de la forma más efectiva, segura y eficiente, tanto por parte de los prescriptores como de quienes los utilizan.

Las intoxicaciones por el consumo de medicamentos constituyen uno de los problemas más frecuentes en los sistemas de salud, esto debido al abuso en su consumo en algunas ocasiones con intentos suicidas y en otras por desconocimiento de los efectos y alteraciones que puede ocasionar en el organismo un elevado consumo de fármacos. .

De acuerdo a lo anteriormente expuesto como actual estudiante y aspirante a Obtener el título de Tecnólogo en Regencia de Farmacia considero necesario realizar una descripción de la literatura acerca de estudios que se hayan realizado sobre las intoxicaciones con carbonato de litio en la farmacoterapia de pacientes con trastorno afectivo bipolar (TAB) basado en distintas fuentes Literarias. De modo que permita describir de manera clara los factores de riesgo que favorecen las intoxicaciones por este medicamento, para de esta forma contribuir con información para hacer uso adecuado de este fármaco que proporcione y contribuya con una atención sanitaria segura y económica a su vez dando cumplimiento a las actividades propias del ejercicio laboral.

4. OBJETIVOS

Objetivo General

- Identificar los factores de riesgo en la intoxicación por carbonato de litio en pacientes con trastorno afectivo bipolar (TAB) a partir de una revisión bibliográfica

Objetivos específicos

- Realizar una descripción sobre los efectos tóxicos del carbonato de litio en pacientes con trastorno afectivo bipolar (TAB) basado en la literatura desde año 2015 hasta el año 2019.
- Describir los tratamientos dados a un paciente identificado con intoxicación por Carbonato de Litio.

5. ANTECEDENTES

Hacia el final de la década de los 40, John Cade, un médico australiano utilizó el Litio (Li) en animales para disminuir la nefrotoxicidad del ácido úrico. Observó que la sal de Litio tenía un efecto tranquilizador, por lo que decidió experimentarla clínicamente como un sedante. Así, el Litio, fue el primer fármaco utilizado como tratamiento eficaz en la enfermedad maniaco depresiva, tanto para la manía aguda y recurrente así como para reducir la frecuencia y severidad de la depresión, y continúa siendo un medicamento imprescindible en la terapia de medicamento imprescindible en la terapia de recaídas o recurrencias de los trastornos afectivos(Interiano & Cruz J, 2016).

John Frederick Joseph Cade un psiquiatra australiano acreditado por descubrir (en 1948) los efectos del carbonato de litio como estabilizador del ánimo en el tratamiento del trastorno bipolar (entonces conocido como depresión maniaca). En una época donde los tratamientos estándar para la psicosis eran la terapia electroconvulsiva, el litio tenía la distinción de ser el primer medicamento efectivo disponible para tratar una enfermedad mental. A partir de ese momento el litio se utilizó ampliamente en Australia y en Europa.

En la década de los cincuenta, Mogens Schou dirigió algunos experimentos clínicos que demostraron la eficacia profiláctica y a corto plazo del litio en los trastornos afectivos bipolares (TAB). (Jordán Mondragón & Oviedo Lugo, 2018).

En 1913, al ingerir litio, Cleveland presentó una serie de síntomas neurológicos y pudo resaltar la ausencia de síntomas digestivos. Las interacciones con otros medicamentos como algunos diuréticos distales (tiazidas y ahorradores de potasio) y antiinflamatorios no esteroideos, así como la deficiencia de sodio, eleva la concentración del litio.

El litio fue aprobado para la terapéutica del Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) en la década de 1970 y aún hoy se considera como una droga de primera línea para el tratamiento de esta patología(Ossani, Martino, & Toblli, 2017).

Se han descrito factores que agravan o predisponen a la intoxicación aguda por litio, tal es el caso de la enfermedad renal crónica previa, el uso de diuréticos, los trastornos hidroelectrolíticos como la hiponatremia y la deshidratación o hipovolemia efectiva que puede darse en los pacientes con cuadros infecciosos asociados; la insuficiencia cardíaca, el hipotiroidismo no controlado y el embarazo son otros factores que también influyen en este evento(Rico Fontalvo, 2018).

El carbonato de Litio ha sido hasta los primeros años del siglo XXI el fármaco (Eutimizante) por excelencia, el cual ha demostrado tener eficacia antimaniaca, eficacia profiláctica en el tratamiento del Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) y cierta eficacia en profilaxis contra la depresión bipolar. Pero el gran problema del litio es tener un índice

terapéutico estrecho y la necesidad de monitorizar a los enfermos de Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) al objeto de controlar estrechamente los niveles de concentración de litio en sangre (litemia), al igual que el alto número de enfermos tratados que presentan intoxicaciones de litio. Estos problemas del tratamiento de litio unido a los efectos adversos que el litio puede provocar, y a las interacciones con otros medicamentos han sido la causa del abandono sufrido por el litio por parte de la Psiquiatría Norteamericana hasta 2005, cuando ante la falta de avances en la búsqueda de tratamientos alternativos les ha obligado a mirar al pasado y volver a confirmar que el litio es una modalidad terapéutica de 1ª línea en el control del Trastorno Afectivo Bipolar (TAB)(Abarca-Estévez, 2015).

En Colombia este es un medicamento que es prescrito por médicos psiquiatras , lo anterior debido a sus indicaciones clínicas y a que es un medicamento que es cubierto por el Plan Obligatorio de Salud (POS) y teniendo en cuenta además su costo y efectividad(Rico Fontalvo, 2018).

Realizando una revisión ante el ente encargado de ejercer control y vigilancia de medicamentos en Colombia INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS (INVIMA) en el cual se encontró la siguiente información:

Principio Activo	Carbonato de Litio
Cantidad(Separador decimal es el punto	300.00000
Unidad de medida	Mg
Franja	verde
Forma farmacéutica	Tabletas con o sin recubrimiento. que no modifiquen liberacion del fármaco
Indicaciones	Trastorno afectivo bipolar en fase maníaca , profilaxis de los episodios agudos maníaco-depresivos
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, deshidratación, pacientes utilizando diuréticos.
Vía de administración	Oral

Tabla 1: Información del carbonato de litio. La información aquí contenida fue tomada de la página web del INVIMA. Elaboración propia.

6. MARCO REFERENCIAL

Química del Litio

El litio es un metal que posee características similares al sodio y al potasio, pero con un tamaño más pequeño. Se administra a los pacientes como carbonato de litio y una tableta de 300 mg contiene 8,12 mEq de ion litio(Rico Fontalvo, 2018).

Historia

El litio fue aprobado para la terapéutica del Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) en la década de 1970 y aún hoy se considera como un fármaco de primera línea para el tratamiento de esta patología. Teniendo en cuenta que el trastorno bipolar comienza frecuentemente entre los 15-35 años y requiere tratamiento a largo plazo, el monitoreo de los efectos adversos de los fármacos empleados es de fundamental importancia(Ossani et al., 2017).

Generalidades

El litio, fue el primer medicamento utilizado como tratamiento eficaz en el tratamiento de la enfermedad maníaco depresiva, tanto para la manía aguda y recurrente, así como para reducir la frecuencia y severidad de la depresión en la actualidad continúa siendo un medicamento indispensable en la farmacoterapia de recaídas o recurrencias de los trastornos afectivos(Interiano & Cruz J, 2016).

El carbonato de litio ha demostrado ser efectivo en el control de la excitación que se produce en los pacientes con episodios maníacos y en la prevención de nuevas crisis en los pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) En Colombia es medicamento que es prescrito principalmente r médicos psiquiatras , esto debido a sus indicaciones clínicas y teniendo en cuenta además su costo-efectividad(Rico Fontalvo, 2018).

Es importante mencionar que el carbonato de litio es un fármaco de estrecho margen terapéutico, lo que explica que un paciente pueda estar inframedicado, con sobredosis o intoxicado con mínimos ajustes en su dosificación(Rico Fontalvo, 2018).

En la literatura consultada se describen factores que agravan o predisponen a la intoxicación aguda por litio, tal es el caso de la enfermedad renal crónica previa, el uso de diuréticos, los trastornos hidroelectrolíticos como la hiponatremia y la deshidratación o hipovolemia efectiva que puede darse en los pacientes con cuadros infecciosos asociados; la insuficiencia cardiaca, el hipotiroidismo no controlado y el embarazo son otros factores que también influyen en este evento(Rico Fontalvo, 2018).

Dosis y vías de administración

El litio se administra por vía oral dos veces al día, por la mañana y en la noche. En el tratamiento con este fármaco es necesario empezar con dosis pequeñas de litio e ir incrementando cada 2-3 días lentamente, con el fin de minimizar los efectos colaterales no deseados iniciando, por ende la litemia se debe realizar de 4-5 días hasta ajustar la dosis a niveles que permita tener una litemia entre 0.6 a 1.2 mEq/L(Goyena, 2019).

Mecanismo de acción

Aún no se tiene totalmente claro cuál sería el mecanismo de acción del litio; sin embargo, por ser un catión monovalente compite con otros cationes monovalentes y bivalentes en distintos sitios incluyendo la membrana celular, donde cruza a través de los canales de sodio, y en altas concentraciones bloquea los canales de potasio. Además, actúa a nivel de sitios de unión celular que son sensibles a cambios de concentración de cationes(Ministerio de Salud y Protección Social, 2013).

Concentración óptima de litio en sangre

Los valores óptimos de litio en sangre se encuentran entre 0,6 a 1,2 mEq/L. Tiene una ventana terapéutica estrecha y se observa toxicidad con concentraciones plasmáticas de más de 1,5 mEq/l. Las concentraciones por encima de 3 mEq/l se asocian con síntomas graves que suelen requerir hemodiálisis. Aunque la toxicidad se relaciona con la concentración del fármaco en sangre, pueden observarse síntomas de toxicidad incluso en las concentraciones plasmáticas recomendadas. Por lo tanto, el manejo clínico debe basarse no sólo en la concentración plasmática, sino también en las manifestaciones clínicas(Poelje, Motilla, Vega, & Llorente, 2015).

Efectos adversos del tratamiento farmacológico con carbonato de litio

El rango terapéutico del litio es estrecho, presentando efectos adversos graves si se produce la elevación de sus concentraciones sanguíneas, por lo que requiere monitorización periódica. La intoxicación aguda por litio (IAL) es una patología potencialmente grave, que puede condicionar síntomas neurológicos, cardiológicos y fracaso renal agudo (FRA)(Vion et al., 2017).

Interacciones con otros medicamentos

Debido a que el litio requiere un seguimiento y control rigurosos, es importante detectar las posibles interacciones con otros medicamentos que puedan favorecer su toxicidad, tales como los diuréticos tiazídicos, ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II, los cuales disminuyen la excreción del litio y aumentan los niveles tóxicos, así como los antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos, antipsicóticos y medicamentos contra la enfermedad de Parkinson. Además, hay ciertas condiciones clínicas en los pacientes que

favorecen la intoxicación, entre ellas la edad avanzada, las enfermedades en las cuales se disminuye la filtración glomerular, las lesiones cerebrales y las enfermedades neurológicas concomitantes(Machado-Duque et al., 2016).

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de Litio

El litio se administra por vía oral, produciéndose su absorción de forma rápida, llegando a su máxima concentración plasmática en dos o cuatro horas, y a su absorción total en ocho horas, dependiendo estos valores de cada paciente. El litio se distribuye gradualmente en distintos tejidos de forma variable. Es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y placentaria con facilidad, al igual que las membranas celulares por lo que es capaz de alterar la función de otros cationes y alterar varios procesos del funcionamiento intraneuronal. Su eliminación se realiza por vía renal, si bien la mayor parte del litio filtrado se reabsorbe a nivel del túbulo proximal donde compete con el sodio(Abarca-Estévez, 2015).

Absorción y distribución del litio: El litio se absorbe bien por todas las vías de administración, en la utilización clínica se prefiere la vía oral. El agente activo es el ion litio, por lo que cualquier sal puede ser utilizada. El cloruro de litio es muy poco utilizado por ser sumamente higroscópico. Las sales más comunes utilizadas para fines terapéuticos son el carbonato, citrato y acetato de litio. La sal más frecuentemente utilizada es el carbonato de Litio(Malgor, 2016).

Excreción: La principal vía de excreción del Li es el riñón. El 95 % del litio administrado se excreta por vía renal en forma inalterada por filtración glomerular. Cantidades muy pequeñas se excretan también con las heces y el sudor. Los procesos de excreción son de fundamental importancia en terapéutica con este agente y de ellos dependen la seguridad y eficacia de su administración(Malgor, 2016).

Biotransformación: El litio no sufre ningún tipo de biotransformación

Toxicidad del Litio en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar (TAB)

La intoxicación con litio es la complicación más frecuente en el tratamiento a largo plazo del trastorno afectivo bipolar (TAB). Es tan estrecho el margen terapéutico del litio que incluso pequeñas elevaciones de la dosis conlleva elevaciones de las concentraciones de litio en sangre y por tanto la posibilidad de que los pacientes manifiestan síntomas de intoxicación más graves que los síntomas producidos por una intoxicación aguda de litio. Esto se produce porque en una intoxicación aguda los niveles de litio en sangre no se corresponden con los niveles de los tejidos, mientras que en una intoxicación crónica de litio a largo plazo estos niveles de litio en los tejidos si son mayores. Por este motivo la toxicidad crónica se puede dar con dosis de litio bajas en tratamientos de varios años(Abarca-Estévez, 2015).

Efectos adversos, Contraindicaciones y Precauciones en el uso del Litio

El litio es un fármaco que presenta un estrecho margen terapéutico, siendo muy pequeña la diferencia entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica. Según ensayos realizados ponen en evidencia que entre el 35 y el 93 % de los pacientes que han tomado litio han presentado o presentan a lo largo del tratamiento efectos adversos al litio, provocados por sus concentraciones plasmáticas estacionarias o bien por los picos de concentraciones plasmáticas que sufren tras su ingesta oral. Con concentraciones plasmáticas superiores a 1 mEq/l de litio aparecen trastornos gastrointestinales y anorexia(Abarca-Estévez, 2015).

En lo relacionado a las contraindicaciones se debe resaltar que durante los tres primeros meses de embarazo y durante la lactancia no se debe de tomar litio, puesto que este alcanza concentraciones apreciables en la sangre del feto y en la leche materna. Igualmente en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) que sufren insuficiencia renal grave y/o trastornos cardiovasculares es recomendable su restricción(Abarca-Estévez, 2015).

EFECTOS ADVERSOS	
Temblor	Aumento de peso
Rigidez	Diarrea
Ataxia	Alteración de la memoria
Confusión	Fatigabilidad
Convulsiones	Pérdida de la concentración
Alteración de la memoria	
Intoxicación severa	

Tabla 2: Aquí se muestran los efectos adversos del consumo de carbonato de litio. Elaboración propia

Tratamientos para la intoxicación por Carbonato de Litio

El carbonato de litio es un fármaco que no cuenta con un antídoto por lo que los tratamientos que se realizan a los pacientes son de soporte.

En la actualidad la hemodiálisis continúa siendo el tratamiento de elección en la intoxicación por litio, esto con el objetivo de conseguir una rápida disminución de los niveles de litio sérico. Las técnicas actuales de este tratamiento permiten una eliminación efectiva del litio; sin embargo, las recomendaciones de consenso para su uso son controversiales respecto al inicio de este y en referencia a los valores de litemia y la función renal del paciente (Rico Fontalvo, 2018)

7. METODOLOGÍA

Con el fin de obtener información de carácter científico acerca del tema a tratar, se realizó una búsqueda a través de diferentes buscadores de recursos académicos.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos:

- PubMed
- Scielo
- Google academic
- Dialnet
- World Wide Science
- Microsoft Academic

Criterios de inclusión

Uno de los criterios más importantes en la búsqueda ha sido el tiempo de publicación del artículo, teniendo en cuenta que se pretende hacer una monografía con información actualizada acerca de los efectos tóxicos del Litio en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar (TAB). Se limitó la búsqueda de esta información a un período de 5 años, por lo que todos los artículos están comprendidos desde el **año 2015 al año 2019**. Otro criterio sería la información contenida en los artículos, que tenga relación con el tema a revisar en esta actualidad, por lo que se desprecian todos aquellos artículos que no cumplan con lo que persigue esta búsqueda.

Se realiza una revisión estructurada de la literatura basada en los siguientes criterios:

- Se tomaron artículos realizados desde el año 2015 a 2019
- Estudios sobre intoxicaciones por Carbonato de Litio en humanos realizados en diferentes partes del mundo
- Estudios que se encontraran en idioma español e inglés.

Criterios de exclusión

Para la realización de esta revisión estructurada de la literatura se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de exclusión

- Estudios con idiomas diferentes al inglés y español
- Estudios realizados en años inferiores al año 2015
- Estudios realizados en especies diferentes a humanos

Identificación y recolección de la información

Con el objeto de conocer la literatura escrita que fuera de utilidad para la elaboración de la monografía se realizó una búsqueda en el idioma español e inglés, la cual fue limitada por año de publicación usando palabras claves las cuales se relacionan a continuación:

- Tratamiento del Farmacológico del trastorno afectivo bipolar
- Sales de litio
- Síndrome de trastorno afectivo bipolar
- Intoxicación por sales de litio
- Efecto adversos del carbonato de litio
- Farmacoterapia del Trastorno Afectivo Bipolar
- Tratamiento de las intoxicaciones por litio
- Litio y sus efectos en la salud
- Lithium poisoning
- Adverse effects of lithium carbonate
- Bipolar syndrome and pharmacology
- Bipolar syndrome and lithium carbonate
- Pharmacological treatment of bipolar affective disorder

8. DESARROLLO DEL TEMA

Resultados y Discusión

En la literatura consultada para el desarrollo de esta monografía se encontró que existen varios fármacos que pueden ser utilizados como tratamiento farmacológico para el Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) el cual se relaciona a continuación.

Estabilizadores de ánimo o eutimizantes		
Carbonato de litio	Eutimizantes comunes	Otros eutimizantes
	Carbamazepina	Olanzapina
	Valproato	Quetiapina
	Oxcarbazepina	Aripiprazol
	Lamotrigina	Gabapentina
	Clonazepam	Topiramato

Tabla 3: Clasificación de los estabilizadores del ánimo(Cirera, 2017). Elaboración propia.

Control y monitorización en el tratamiento con Carbonato de Litio

El carbonato de litio por tratarse de un medicamento de estrecho margen terapéutico debe mantener niveles entre 0.6-1.2 mEq/L. Además, produce alteraciones de diferentes órganos del paciente que lo consume. Es por ello que debe monitorizarse exhaustivamente, a continuación se relacionan los controles que se deben llevar a cabo antes de empezar y durante el tratamiento con este fármaco

Antes de empezar con Carbonato de Litio	<ul style="list-style-type: none"> ● Sangre: hemograma ● Test de embarazo. ● Función renal: urea, proteinuria, aclaramiento de creatinina, electrolitos. 	
Una vez iniciado el tratamiento	Durante el primer mes	Litemia semanal
	Hasta los 6 mese	Litemia mensual
	Cada 6 meses	Sangre: hemograma
	Anual	Función tiroidea
	Control de peso corporal	

Tabla 4: Controles que se deben realizar en el tratamiento con carbonato de litio(Cirera, 2017). Elaboración propia.

Niveles Terapéuticos de carbonato de litio

Como se ha venido mencionando el carbonato de litio es un fármaco de estrecho margen terapéutico, por lo cual existe la posibilidad de sufrir una intoxicación con litio durante el tratamiento.

A continuación se hace una relación de los niveles de Carbonato de litio en sangre y los efectos derivados del mismo.

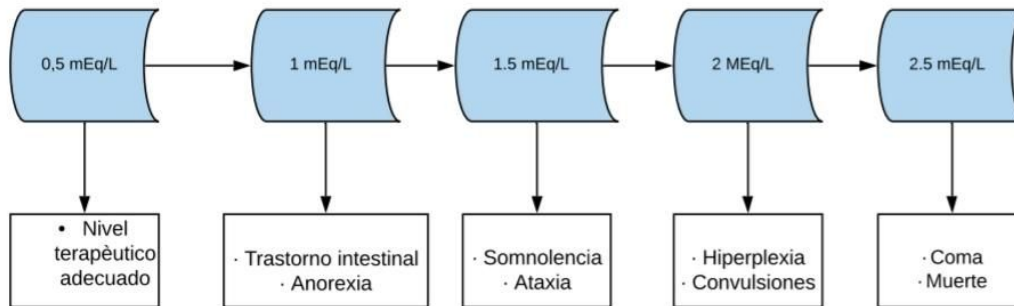


Tabla 5: Niveles terapéuticos de Carbonato de Litio en y efectos adversos causados por una intoxicación(Cirera, 2017). Elaboración propia.

Líneas de tratamiento para el trastorno afectivo Bipolar

El Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) es una patología que se manifiesta en diferentes fases por lo cual requiere ser tratado con diferentes fármacos o uso concomitante entre ellos. Aquí podemos observar que el carbonato de litio es un medicamento ampliamente usado en diferentes líneas de tratamiento al igual que en las diferentes fases del Trastorno afectivo Bipolar (TAB)

Objeto de la terapia	Medicamentos
Primera línea en la prevención de nuevos episodios maníacos	Litio en monoterapia (primera opción)
	Valproato en monoterapia
	Litio/valproato (más efectivo)
	Olanzapina en monoterapia
	Olanzapina/litio/valproato
	Ziprasidona/litio/valproato
	Aripiprazol/litio/valproato
	Aripiprazol en monoterapia
	Asenapina en monoterapia
Tratamiento de pacientes bipolares con alta frecuencia de recaídas que han sufrido un episodio maníaco recientemente	Risperidona de acción prolongada en monoterapia
	Risperidona de acción prolongada/litio/valproato
Prevención de nuevos episodios depresivos	Litio en monoterapia
	Lamotrigina en monoterapia
Prevención de nuevos episodios tanto maníacos como depresivos	Quetiapina/litio/valproato (siempre que en la fase aguda el paciente haya respondido bien a este tratamiento)
Tratamiento coadyuvante	Benzodiacepinas, como el clonazepan (principalmente en la fase maníaca)

Tabla 6: Aquí se muestran las diferentes líneas de tratamiento farmacológico utilizadas para el tratamiento del Trastorno Afectivo Bipolar (TAB)(Cirera, 2017). Elaboración propia

Uso de carbonato de litio en Colombia

Población	1'672.547
Ciudad	25 ciudades colombianas,
Año	2013
Pacientes con trastorno afectivo Bipolar tratados con Carbonato de Litio	331

Tabla 7 : Aquí se muestra los datos de un estudio realizado en Colombia sobre los pacientes tratados con carbonato de litio(Machado-Duque, Alzate-Carvajal, Zapata-Castañeda, & Machado-Alba, 2017). Elaboración propia

En este estudio se pudo evidenciar que se presentan características sociodemográficas, los patrones de uso del litio. Se halló un predominio de personas de sexo femenino de 196 equivalente a un 59,2 %, frente a 135 personas de sexo masculino equivalente a un 40 .8 %, y la edad promedio fue de 44,5 años(Machado-Duque et al., 2017).

De este modo se puede decir que en Colombia existe una mayor prevalencia de que el sexo femenino padezca la enfermedad de Trastorno afectivo Bipolar y que un alto porcentaje de los pacientes de esta patología son tratados con el fármaco carbonato de litio.

Factores de riesgo en la intoxicación con carbonato de litio

En la literatura se han descrito factores que agravan o predisponen a la intoxicación por litio, tal es el caso de la enfermedad renal crónica previa, el uso de diuréticos, los trastornos hidroelectrolíticos como la hiponatremia y la deshidratación (vómitos, fiebre, diarrea), las dietas hiposódicas, la edad avanzada o hipovolemia el embarazo son otros factores que también influyen en este evento(Rico Fontalvo, 2018).

En el tratamiento con litio los efectos adversos ocurren en 35 a 93 % de los pacientes y son dependientes de la dosis y duración de la terapia. En relación a los efectos tempranos los sistemas mayormente afectados son el gastrointestinal y sistema nervioso central(Giraldo, Berrouet, & Cárdenas, 2016).

Deshidratación

Los efectos tardíos pueden afectar diversos sistemas. A nivel renal se presentan alteraciones entre el 20 a 70 % de los pacientes. Aún con niveles terapéuticos hay una disminución en la expresión de la acuaporina en el túbulo colector, lo que disminuye la reabsorción de agua llevando a deshidratación, la depleción de volumen asociada

incrementa la reabsorción proximal y por ende los niveles séricos del litio, aumentando su toxicidad(Giraldo et al., 2016).

Embarazo

En una mujer que recibe tratamiento farmacológico para el trastorno bipolar, resulta ideal que el embarazo sea planeado, a fin de evitar una exposición inadvertida del embrión o feto a psicofármacos.

Con el fin de evitar riesgos al feto los siguientes fármacos se deben evitar prescribir de rutina en una mujer embarazada con trastorno bipolar por tener alto riesgo teratogénico: litio, valproato, carbamazepina, paroxetina, lamotrigina y tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas(Cirera, 2017).

Enfermedad renal crónica y falla renal

La tasa de filtrado glomerular (producto del número de nefronas y del filtrado en cada nefrón) se considera una medida general de función renal. El valor medio en adultos jóvenes es 120-130 ml/min/1,73m² (aprox 8%< en mujeres a cualquier edad), aunque tiende a reducirse a partir de los 20-30 años de edad aproximadamente 1ml/min/1,73m² por año (Ossani et al., 2017).

En lo relacionado con el tratamiento farmacológico con carbonato con litio la falla renal fue registrada como la principal causa en 2 de 201 muertes certificadas comparadas contra 43 por suicidio (42 de los cuales se habían cometido después de abandonar la profilaxis con litio). Por lo tanto, el riesgo de ERC y falla renal no deberían desalentar el empleo del litio como estabilizador del ánimo, sino más bien promover su uso criterioso y racional(Ossani et al., 2017).

Uso concomitante con otros medicamentos

Debido a que el Carbonato de litio por su estrecho margen terapéutico requiere un seguimiento y control rigurosos, es importante detectar las posibles interacciones con otros medicamentos que puedan favorecer su toxicidad, tales como los diuréticos tiazídicos, ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II, los cuales disminuyen la excreción del litio y aumentan los niveles tóxicos, así como los antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos, antipsicóticos y medicamentos contra la enfermedad de Parkinson(Machado-Duque et al., 2017).

Bajo de consumo de sodio

Por su similitud química con el sodio las alteraciones en este último repercuten directamente en sus concentraciones plasmáticas. Así, por ejemplo, la hiponatremia

produce una reabsorción del litio en el túbulo distal aumentando su concentración, éste a su vez inhibe la aldosterona, disminuyendo aún más la reabsorción del sodio y aumentando la litemia(Giraldo et al., 2016)

Efectos tóxicos

Es de tener en cuenta que luego de una intoxicación por carbonato de litio, la secuela más importante que puede ocurrir y que afortunadamente no es tan frecuente es el síndrome de neurotoxicidad irreversible por litio (SIN-L). Esta es una alteración que se puede presentar aún con niveles terapéuticos del fármaco y que puede dejar a los pacientes con secuelas neurológicas persistentes(Rico Fontalvo, 2018).

Síntomas por intoxicación por litio

Digestivos	Sequedad de la boca, sabor metálico, náusea, vómito, diarrea.
Cardiovasculares	Síncope, alteraciones en la conducción intraventricular
Renales	Insuficiencia renal
Neuromusculares	neuropatía periférica
Endocrinos	Hipotermia, hipertermia

Tabla 8: Síntomas de la toxicidad por litio(Abarca-Estévez, 2015).Elaboración propia

Tratamientos

Aunque la toxicidad se relaciona con la concentración del fármaco en sangre, pueden observarse síntomas de toxicidad incluso en las concentraciones plasmáticas recomendadas. Por lo tanto, el manejo clínico debe basarse no sólo en la concentración plasmática, sino también en las manifestaciones clínicas(Poelje et al., 2015).

El tratamiento en una intoxicación por carbonato de litio debe iniciarse con las medidas generales para un paciente intoxicado, Las medidas de descontaminación como lavado gástrico sólo se realizan en caso de cumplir con las indicaciones. No es útil el carbón activado a o ser que la intoxicación haya ocurrido por uso concomitante con otros fármacos para el cual este sirva como antídoto. También se debe mantener una adecuada hidratación (Giraldo et al., 2016).

En la actualidad no se discute que la hemodiálisis es la principal modalidad para remover el ion litio, esto con el objetivo de conseguir una rápida disminución de los niveles de litio sérico, pues las técnicas utilizadas en este tratamiento permiten una eliminación efectiva de este , logrando reducir los niveles plasmáticos de 1 mEq/l de litio por cada cuatro horas de tratamiento (Rico Fontalvo, 2018).

Reacciones adversa

Los efectos adversos que se presentan con el consumo de carbonato de litio, son tanto neuromusculares como del sistema nervioso central, ocurren inicialmente en un 40% o 50% de los pacientes que reciben litio. Un 40% de los pacientes en tratamiento con litio presentan como síntomas tempranos cefalea, alteraciones menores en la memoria, confusión y leves dificultades para la concentración. El temblor de manos ocurre entre un 45% y 50% de los pacientes durante el inicio del tratamiento con este medicamento y es considerado benigno. Se trata de un temblor fino, de frecuencia rápida, de intención, que generalmente se resuelve, aunque se continúe el tratamiento. Aproximadamente luego de un año de terapia con litio, menos del 10% persiste con el síntoma. Un aumento o empeoramiento de este temblor o localización en otras partes del cuerpo pueden ser indicativos de una intoxicación por litio(Jordán Mondragón & Oviedo Lugo, 2018).

A continuación se relacionan las alteraciones en los pacientes tras el consumo de carbonato de Litio

Intoxicación aguda	Intoxicación crónica
Temblor	Temblor
Rigidez	Hipertomía
Desorientación	Movimientos involuntarios
Alteración del nivel de conciencia	Encefalopatía
Alucinaciones	
Alteraciones oculomotoras	

Tabla 9: Afectaciones producidas por el uso del litio(Jordán Mondragón & Oviedo Lugo, 2018). Elaboración propia

9. CONCLUSIONES

- Se identificó que el consumo concomitante de carbonato de litio con medicamentos diuréticos, aumenta la probabilidad de una intoxicación en los pacientes tratados con dicho fármaco.
- Se identificó que la hemodiálisis es usada como tratamiento para las intoxicaciones con carbonato de litio ya que de esta manera se acelera la excreción del exceso del mismo que se encuentra en el organismo.
- Se identificó que el carbonato de litio es un fármaco que no tiene antídoto por lo cual su tratamiento inicial es de soporte seguido de lavados gástricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abarca-Estévez, A.-M. (2015). Actualización del uso de las sales de litio en el tratamiento del trastorno bipolar. *Jaén: Universidad de Jaén*, 39. Retrieved from <http://tauja.ujaen.es/handle/10953.1/1611>
2. Cirera, A. (2017). Tratamiento farmacológico del trastorno afectivo bipolar tipo I en adultos. *Universidad de Sevilla*, 1(1).
3. Giraldo, J. A., Berrouet, M. C., & Cárdenas, J. F. (2016). Intoxicación por litio. *CES Medicina*, 30(1), 129–134. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.30.1.15>
4. Goyena, R. (2019). caracterización de las reacciones adversas con litio reportadas en Bogotá D.C en el año 2010 a 2016. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
5. Interiano, P. A. *, & Cruz J. (2016). *Litio Y Sus Efectos En La Función Tiroidea*.
6. Jordán Mondragón, V., & Oviedo Lugo, G. F. (2018). Neurotoxicidad por litio. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 37(3), 418.
7. Machado-Duque, M. E., Alzate-Carvajal, C., Zapata-Castañeda, K., & Machado-Alba, J. E. (2017). Perfil de utilización del carbonato de litio en pacientes con trastorno afectivo bipolar en 25 ciudades de Colombia. *Biomédica*, 37, 43–50. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.2815>
8. Machado-Duque, M. E., Alzate-Carvajal, C., Zapata, K. D., & Machado-Alba, J. E. (2016). Profile of lithium carbonate use in patients with bipolar disorder in Colombia. *Biomédica*, 37, 43–50. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.2815>
9. Malgor, V. (2016). Farmacología De Las Sales De Litio . *Farmacología General y Del Sistema Nervioso Autónomo*.
10. Ministerio de Salud y Protección Social. (2013). *Guía de práctica clínica Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos*.
11. Olivia, D., & Hernández, M. (2019). *Trastorno Bipolar . Consideraciones clínicas y epidemiológicas Bipolar disorder . Clinical and epidemiologic characteristics*. 1–16.
12. Ossani, G., Martino, D., & Toblli, J. (2017). *Enfermedad renal crónica y falla renal por tratamiento con litio*. XXVIII, 325–329.
13. Poelje, M. van., Motilla, S. J., Vega, Z. G., & Llorente, S. S. (2015). La intoxicación por litio: urgencia orgánica en paciente psiquiátrico. *Atalaya Médica Turolense*, 0(8), 93–96. Retrieved from <http://atalayamedica.comteruel.org/index.php/revista/article/view/118/125>
14. Rico Fontalvo, J. E. (2018). Intoxicación por litio, una verdadera urgencia dialítica.

Revista Colombiana de Nefrología, 5(2), 104. <https://doi.org/10.22265/acnef.0.0.318>

15. S, O. G., Esteban, C., Floristán, V. de V., & Juan, B. (2013). *Intoxicación por carbonato de Litio-caso clínico*. 2(1), 20–23. Retrieved from http://mgyf.org/wp-content/uploads/2017/revistas_antes/V2N1/V2N1_20_23.pdf

16. Vion, V. B., Montes, J. M., Rey, J. M. del, Rivera-Gorrín, M., Rodao, J. M., Tenorio, M., ... Liaño, F. (2017). *Epidemiología, características clínicas y tratamiento de la intoxicación aguda por litio*. 29, 46–48.