



**UNIVERSIDAD DE JAÉN**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**GRADO EN ENFERMERÍA**

Trabajo Fin de Grado

# **Actualización del uso de las sales de litio en el tratamiento del trastorno bipolar**

**ALUMNA: ALBA MARÍA ABARCA ESTÉVEZ**

**TUTOR: D. JESÚS ALBERTO JARA ARIAS**

**DEPARTAMENTO: ENFERMERÍA.**

**JAEN 9 DE JUNIO DE 2015. SALA DE JUNTAS B3**



**UNIVERSIDAD DE JAÉN**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**GRADO EN ENFERMERÍA**

Trabajo Fin de Grado

# **ACTUALIZACIÓN DEL USO DE LAS SALES DE LITIO EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR**

**ALUMNA: ALBA MARÍA ABARCA ESTÉVEZ**

**TUTOR: D. JESÚS ALBERTO JARA ARIAS**

**DEPARTAMENTO: ENFERMERÍA**

**JAEN 9 DE JUNIO DE 2015. SALA DE JUNTAS B3**

# ÍNDICE

1.- RESUMEN (ABSTRACT)	4
2.- INTRODUCCIÓN	7
2.1. El Litio en el tratamiento del Trastorno Bipolar (TB).	7
2.1.1 – <i>La Historia del Litio como tratamiento del TB.</i>	7
2.2. Situación del Litio en la Actualidad.	8
2.2.1 – <i>Abandono y recuperación del Litio como tratamiento del TB.</i>	8
2.2.2 – <i>Utilización del Litio en la Actualidad.</i>	8
2.2.2.1 – <i>Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de Litio.</i>	8
2.2.2.2 – <i>Manejo del Litio.</i>	10
2.2.2.3 – <i>Indicaciones.</i>	10
2.2.3 – <i>Efectos adversos, Contraindicaciones y Precauciones en el uso del Litio.</i>	11
2.2.4 – <i>Toxicidad e Interacciones del Litio.</i>	14
2.2.5 – <i>Tratamientos alternativos al Litio para el TB.</i>	15
2.3. Justificación de la elección del Tema.	18
3.- OBJETIVOS	19
3.1. Objetivo General	19
3.1.1 – <i>Situación del Litio en la Actualidad.</i>	19
3.2. Objetivos Específicos	19
3.2.1 – <i>Evaluación de la Eficacia del Litio en el tratamiento del TB.</i>	19
3.2.2 – <i>Tratamientos alternativos al Litio en el tratamiento del TB.</i>	19
<i>Combinaciones de Fármacos, Terapias alternativas.</i>	
3.2.3 – <i>Futuro del Litio en el tratamiento del TB y otras Enfermedades Neuronales.</i>	19
4.- METODOLOGÍA	19
4.1. Material y Métodos utilizados.	19
5.- RESULTADOS	21
5.1. Eficacia y Especificidad del Litio como tratamiento del TB.	21
5.2. Toxicidad del Litio en el tratamiento del TB.	23
5.3. Tratamientos alternativos al Litio en el TB. Tratamientos combinados.	26
5.4. Futuro del litio	29
6.- CONCLUSIONES	31
7.- BIBLIOGRAFÍA	33
8.- ANEXOS	36

## 1.- RESUMEN

**Introducción:** El litio se ha utilizado desde hace más de 60 años como tratamiento de 1ª línea para el trastorno bipolar (TB), tanto para la fase maníaca aguda como preventivo para los episodios maníacos y depresivos recurrentes. Pero el gran problema del litio es tener un índice terapéutico estrecho, lo que obliga a monitorizar a los pacientes para controles continuos de litemia, y el alto grado de pacientes con intoxicaciones de litio.

**Objetivos:** Analizar el papel del litio en los tratamientos actuales del TB, así como determinar su eficacia, la existencia de tratamientos alternativos y la utilización del litio en el tratamiento de otras enfermedades Neurocerebrales.

**Métodos:** Se ha realizado una búsqueda bibliográfica a través de un metabuscador de recursos académicos del Servicio Andaluz de Salud (SAS), Gerión, en las principales bases de datos, al objeto de conocer la literatura escrita acerca del uso del litio en el tratamiento del TB.

**Resultados:** El litio se ha mostrado como el tratamiento más eficaz contra la manía aguda y/o hipomanía, muy eficaz en la prevención del TB, pero es ineficaz para el 20 – 40% de pacientes bipolares con ciclaje rápido, mientras que en el tratamiento de la depresión bipolar y polar el litio es eficaz sobre todo en aquellos pacientes que han manifestado antecedentes de manía o hipomanía. También se debe resaltar la alta eficacia del litio en el control del suicidio en pacientes con TB.

**Conclusiones:** la utilización del litio junto a neurolépticos y antidepresivos ha sido, hasta hace 20 años, la única alternativa de estabilizador del humor para el tratamiento del TB. En la actualidad la utilización combinada de fármacos es la estrategia clínica más utilizada. Debe avanzarse en el desarrollo de nuevos fármacos que cumplan con todos los condicionantes de la enfermedad, así como aplicar las nuevas terapias psicológicas estudiadas. Por último, indicar la necesidad de volver al litio por sus beneficios clínicos y por su efecto biológico reconocido como inhibidor de la glucógeno sintasa kinasa-3 (GSK-3) que reafirma el papel neuroprotector del litio.

## **Palabras clave:**

Síndrome Bipolar, Bipolaridad, Terapias Cognitivas, Afrontamiento Eficaz, Sales de Litio, Medicamento, Farmacología, Programa Psicoeducativo, Psicoeducación, Autoayuda, Protocolos Terapéuticos, Trastorno Bipolar, Tratamiento.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Lithium has been used for over 60 years as a first line treatment for bipolar disorder (BD), for the acute manic phase as well as a preventive for recurrent manic episodes and depression. But the big problem of lithium is its narrow therapeutic index, meaning that patients have to be monitored for continuous lithaemia controls, and the high percentage of patients with Lithium poisoning.

**Objectives:** Analyse the role of lithium in the current treatments of BD, as well as determine their its effectiveness, the existence of alternative treatments and the use of lithium in the treatment of other neurocerebral diseases.

**Methods:** A bibliographic search was conducted through metasearch of academic resources of Andalusian Health Service, Gerion, in the main databases, in order to find the written literature about the use of lithium in the treatment of BD.

**Results:** Lithium has been shown to be the most effective treatment for acute mania or hypomania, very effective in the prevention of BD, but it is ineffective for 20 – 40% of bipolar patients with rapid cycling, while in the treatment of bipolar and polar depression lithium is effective especially in those patients who have a background of mania or hypomania. It is important to highlight the high effectiveness of lithium in controlling suicide in BD patients.

**Conclusions:** Lithium with neuroleptics and antidepressants has been for 20 years, the only alternative as a mood stabiliser for the treatment of BD. The combined use of drugs is currently the most widely-used clinical strategy. There is a need to move forward in the development of new drugs that fulfil the conditions of the disease, as well as applying newly-

studied psychological therapies. Finally, the need to return to the use lithium is indicated for its clinical benefits and its known biological effect as a glycogen synthase kinase-3 inhibitor (GSK-3) that reaffirms lithium's neuroprotective role.

### **Key words:**

Bipolar síndrome, Bipolarity, Cognitive therapies, Effective coping, Lithium salts, Medication, Pharmacology, Psychoeducational Program, Psychoeducation, Self help, Therapeutic Protocols, Bipolar Disorder, Treatment.

## **2.- INTRODUCCIÓN**

### **2.1. El Litio en el tratamiento del Trastorno Bipolar (TB).**

#### *2.1.1 – La Historia del Litio como tratamiento del TB.*

El Trastorno bipolar (TB) es una enfermedad maniaco-depresiva, común, grave, crónica y a menudo mortal, y asociada con comorbilidad significativa. Históricamente se ha considerado que el TB era una enfermedad episódica con la recuperación completa entre los episodios, pero estudios recientes han demostrado que esta hipótesis solo se presenta en una minoría de pacientes, para la gran mayoría los estudios confirman la existencia de altas tasas de recaídas, cronicidad, síntomas residuales persistentes, deterioro cognitivo funcional y psicosocial, estimándose una tasa de suicidio del 15% de las personas con TB (1)(20)(23)

El litio es un elemento descubierto en 1817, y utilizado desde entonces e diversas formulaciones y como remedio para múltiples males, pero no fue hasta que en 1949 cuando John Cade, medico/científico australiano, descubrió de forma fortuita sus aplicaciones, y estudios posteriores de Mogens Schou a inicios de 1950, cuando la Psiquiatría moderna vio al Litio como un tratamiento eficaz antimaníacos y una terapia profiláctica para la enfermedad maniaco-depresiva del TB. A partir de este momento fue reconocido el litio

como tratamiento eficaz de la manía aguda, su gran eficacia en la prevención del suicidio y la terapia de litio se convirtió en el tratamiento generalizado como estabilizador del ánimo y su uso se extendió a los trastornos del espectro bipolar y unipolar lo que revolucionó el tratamiento de los pacientes con TB (4)(5)

Después de 40 años de uso del litio en América del Norte, este seguía siendo el tratamiento de 1ª línea para el TB, tanto para la fase maníaca aguda como preventivo para los episodios maníacos y depresivos recurrentes (Goodwin y Jamison, 1990; Lenox y Manji 1995) en la década de los 90.(4)(5).

El litio ha sido hasta los primeros años del siglo XXI el estabilizador de humor (eutimizante) por excelencia, ha demostrado tener eficacia antimaniaca, eficacia profiláctica en el TB 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 TB 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 TB.

En actualidad se emplea con eficacia en el tratamiento en fase aguda y en la profilaxis de los síntomas maníacos y depresivos de pacientes con TB.(6)(12)(18)(23)

## **2.2. Situación del Litio en la Actualidad.**

### *2.2.1 – Abandono y recuperación del Litio como tratamiento del TB.*

Durante la década de los 90 y hasta 2005 el litio sufrió un gran descredito por parte de los Psiquiatras Americanos, pero la falta de avance en la búsqueda de nuevos fármacos para el control y gestión de Ciclaje rápido y Estados mixtos les hace mirar al pasado y volver

a confirmar que el litio es una modalidad terapéutica de 1ª línea en el control del TB, y principalmente para estas dos formas de la enfermedad como son el ciclado rápido y Estados mixtos, que históricamente se consideraban más resistentes al tratamiento.(12)(23)

Por este motivo el litio debe de considerarse como una tratamiento universal para todos los pacientes con TB de ciclo rápido y Estados mixtos, dejando a un lado la infrutilización que del litio se ha realizado por gran parte de los psiquiatras estadounidenses, lo que les abocó a tener que reconocer su fracaso en el abandono del litio y tener que reconocer su valor terapéutico más amplio.(12)(18)

El TB requiere la administración de fármacos para su mantenimiento durante toda la vida, siendo el litio el único fármaco que presenta estudios de mantenimiento de tratamientos a largo plazo y la experiencia de su uso durante más de 60 años en la prevención de la recaída y recurrencia de los episodios del estado de animo en el TB. Del mismo modo es importante resaltar que el TB conlleva un alto riesgo de suicidios, siendo el litio el único fármaco que reduce el comportamiento suicida en mas del 80 % de los pacientes.

Por último se debe de percibir al litio como un neuromodulador fundamental en la psiquiatría. El litio ha demostrado efectos neuroprotectores, actúa sobre la proteína quinasa C, sobre la proteína neuroprotectora bcl-2, sobre el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), sobre n-acetil aspartato, sobre la fosfatasa inositol 3 y sobre la amiloide $\beta$ , lo que sugiere una amplia gama de efectos protectores del litio sobre el cerebro, que puede prevenir o en su defecto retrasar las recaídas, la progresión del TB del cerebro y la mejora de la cognición. También es de resaltar que el litio ha sido sugerido como un posible neuromodulador en el tratamiento de otros trastornos neurológicos como la demencia, la esclerosis lateral amiotrófica y el Alzheimer.(12)



## 2.2.2 – Utilización del Litio en la Actualidad.

### 2.2.2.1 – 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 tubo proximal donde compite con el sodio. Las principales características farmacocinéticas del litio se pueden observar en la tabla 1. Una destacada acción del litio es el efecto de ralentización de los ritmos biológicos de muchos seres vivos, por lo que se piensa que el efecto terapéutico del litio consiste en corregir la desincronización de los ritmos biológicos de los paciente de TB, haciéndoles entrar en las distintas etapas de la enfermedad, actuando como un normalizador de los sistemas funcionales hiperactivos sin afectarles cuando se encuentran con funcionamiento normal(17)(19)(22)(24).

Tabla 1.- Perfil farmacocinético del Litio en comparación con otros antimaniáticos

PARAMETRO FARMACOCINÉTICO	LITIO	CARBAMAZEPINA	ACIDO VALPROICO
<b>ABSORCIÓN ORAL</b>	Rápida y completa ( 72 – 92 %)	Lenta e irregular	Rápida y completa
<b>VIDA MEDIA PLASMÁTICA</b>	27,9 ± 9,1 hora	30 – 40 horas	5 – 20 horas
<b>DISTRIBUCIÓN</b>	Generalizada. Altas concentraciones en hueso, tiroides y cerebro. Volumen : 0,7 – 0,9 l/Kg.	Volumen: 0,8 – 2 l/Kg	Rápida. Alcanza al SNC en minutos
<b>UNION PROTEINAS PLASMATICAS</b>	No se une a PP	54 -80 %	90 – 95 %
<b>CONCENTRACION TERAPEUTICA</b>	0,4 – 1,5 mmol/l	4 -12 mcg/ml 400 – 1800 mg/día	50 -100 mcg/ml 500 – 3000 mg/día

(Tomado de Rubio y Martínez-Grass, 2009. Elaboración propia.)

Del mismo modo se ha estudiado la intervención del litio en el metabolismo de las catecolaminas y serotonina, al igual que su acción sobre adenilatociclasas específicas, sobre

el recambio de fosfoinositoles y en mecanismos intracelulares responsables de la transducción de señales y de la expresión genética neuronal, exponiéndose en la tabla 2.(22)

Tabla 2.- Modificaciones bioquímicas inducidas por litio y carbamazepina

PARAMETRO	LITIO	CARBAMAZEPINA
Respuesta de prolactina a triptófano	Aumentada	Aumentada
Funcionalismo serotoninérgico	Aumentado	Aumentado
Respuesta de receptores 5HT2	Disminuida	Aumentada
Función receptor GABA-B	Aumentada	Aumentada
Recaptación de noradrenalina	Aumentada	Disminuida
Respuesta AMPc a noradrenalina	Disminuida	Disminuida
Respuesta AMPc a dopamina	Disminuida	Disminuida
Producción de GMPc	Disminuida	Disminuida
Niveles de tiroxina	Disminuidos	Disminuidos
Secreción de TSH	Aumentada	Disminuida
Acciones sustancia P	Aumentada	Aumentada
Calcio	Aumentado	Disminuido
Inositol-fosfatasa	Inhibida	Aumentada

(Tomado de Rubio y Martínez-Grass, 2009. Elaboración propia.)

#### 2.2.2.2 – Manejo del Litio.

En España solo se comercializa carbonato de litio, en forma de comprimidos y capsulas de 400 mg. Es sumamente importante que durante el tratamiento se realice un continuo control de los niveles séricos, procurando que estos niveles no se sobrepasen de 1,5 mEq/l, puesto que se podría producir un episodio de toxicidad debido al estrecho margen terapéutico del litio. Los niveles óptimos se encuentran entre 0,8 y 1,2 mEq/l, mientras que en el tratamiento profiláctico los niveles óptimos se encuentran entre 0,75 y 1 mEq/l y en ancianos entre 0,3 y 0,5 mEq/l al objeto de que toleren mejor la terapia. Estas concentraciones se alcanzan mediante la ingestión de 2 a 6 comprimidos de carbonato de litio al día. Entre la primera y la segunda semana es conveniente realizar un control de la concentración de litio en sangre (litemia), al objeto de poder ajustar la dosis; al igual que se deben de hacer controles de litemia una semana después de cada vez que se modifique una dosis; cada dos días en tratamientos con dosis altas; cuando existan situaciones de riesgo y cuando existan sospechas de intoxicación(17)(19)(22)(24).

### *2.2.2.3 – Indicaciones.*

En personas normales el litio, a dosis terapéuticas, no tiene efectos sedantes, ni antidepresivos ni euforizantes, pero cuando se es administrado a personas con TB el litio es capaz de contrarrestar los síntomas de la manía y disminuir e incluso prevenir la intensidad de los episodios de la enfermedad maníaco-depresiva. En 1970 la U.S. Food and Drug Administration (FDA) estableció la eficacia antimaniaca del litio reconociendo los estudios abiertos o controlados frente a placebo y antipsicóticos. La acción del litio tarda en ser efectiva del orden de una a dos semanas, por lo que lo normal es asociarlos a antipsicóticos para adelantar el efecto antimaniaco y ganar en eficacia. Hoy en día el litio es considerado un fármaco de 1ª línea, usado solo o en combinación con otros eutimizantes, para el control de los episodios maníacos e hipomaniacos agudos, mientras que presenta menor eficacia para el control de pacientes cicladores rápidos y en el control de la manía disfórica o mixta.(17)(19)(22)(24)

En la actualidad los detractores del litio lo critican por las variables que afectan a su efectividad, tales como la no cumplimentación, el mal control de la litemia, la comorbilidad psíquica o somática y la amplitud de espectro cada diagnóstico del TB, pero debemos resaltar que hoy en día el litio sigue teniendo una gran importancia en la profilaxis de los trastornos afectivos bipolares, sobre todo cuando la sintomatología dominante es la maniaca sobre la depresiva, situación en la que se recomienda dosis menores de litio a las empleadas en el tratamiento de la fase aguda. En la tabla 3 se reflejan los predictores de buena respuesta al litio y las limitaciones, considerando también como tales a los efectos adversos producidos por el litio, la necesidad de realización de controles periódicos de la concentración de litio en sangre (litemia) y la posibilidad de generar interacciones con otros medicamentos. Si a esto añadimos que más del 50% de los pacientes de TB se muestran contrarios al litio, es de esperar que se estén buscando alternativas terapéuticas al litio que mejoren los efectos adversos.(19)(22)

Tabla 3.- Predictores de buena respuesta y limitaciones al Litio.

PREDICTORES DE BUENA RESPUESTA AL LITIO	LIMITACIONES AL TRATAMIENTO CON LITIO
Respuesta previa positiva	Gravedad del cuadro maniaco
Antecedentes familiares de eficacia	Síntomas paranoides o psicóticos
Manía clásica (eufórica)	Manía mixta o disfórica
Trastorno Bipolar I o II (Diagnostico claro)	Cicladores rápidos
Secuencia manía, depresión , eutimia	Cuadros maniacos de causa orgánica
Fases largas de eutimia inter-episodios	Inicio en adolescencia o en el anciano
No trastornos de personalidad asociados	Diagnostico de trastorno esquizoafectivo
No consumo de drogas, alcohol	Antecedentes familiares de esquizofrenia
Funcionamiento sociolaboral intercrisis	Genero femenino
	Episodio inicial prolongado
	Historia de mas de tres hospitalizaciones
	Alteraciones en el patrón de personalidad
	Abuso de alcohol o drogas
	Alteraciones del eje hipófiso-tiroideo

( Tomado de Rubio y Martínez-Grass, 2009. Elaboración propia.)

### 2.2.3 – Efectos adversos, Contraindicaciones y Precauciones en el uso del Litio.

El litio es un fármaco que presenta un acusado margen terapéutico, siendo muy pequeña la diferencia entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica. Los últimos ensayos realizados ponen de relevancia 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. En la tabla 4 se pueden observar los efectos adversos del tratamiento de litio.(5)(22)(24)

Algunos de los efectos adversos pueden desaparecer con la cancelación del tratamiento, como es el caso de las alteraciones cardiovasculares que son reversibles, y otras dependen de la concentración de litio en sangre, a concentraciones superiores a 1,5 mEq/l aparece poliuria y sed. En el caso de tratamientos muy prolongados en el tiempo se producen alteraciones en la función renal de gran importancia. Otros efectos posibles son las alteraciones dermatológicas, la caída del cabello, psoriasis(22)(24)

Tabla 4.- Efectos adversos del litio y Sistemas afectados.

SISTEMA AFECTADO	EFECTO ADVERSO PROVOCADO
<b>Cardiovascular</b>	Aplanamiento de la onda T del EKG Disfunción del nodo sinusal potencialmente teratogénico
<b>Dermatológico</b>	Lesiones maculopapulosas, psoriasis, alopecia moderada.
<b>Endocrino</b>	Hipotiroidismo ( 3 – 35 %), bocio (4 – 12 %)
<b>Gastrointestinal</b>	Náuseas, estreñimiento o diarrea
<b>Hematológico</b>	Leucocitosis
<b>Renal</b>	Empeoramiento de la función renal. Disminución de la capacidad de concentración renal ( 15–35 %) Poliuria ( 50 %) Diabetes insípida Nefrogénica (NDi) ( 40 %)
<b>Metabólico</b>	Aumento de peso ( 11 -33 %) Alteraciones del metabolismo de la glucosa Hiperparatiroidismo Descalcificación de tipo ligero
<b>Nervioso</b>	Temblor (33 – 65 %) Disminución de la coordinación motora Debilidad muscular Rigidez en “rueda dentada” ( 48 – 59%) Cambios inespecíficos del EEG Empeoramiento cognitivo y pérdida de memoria

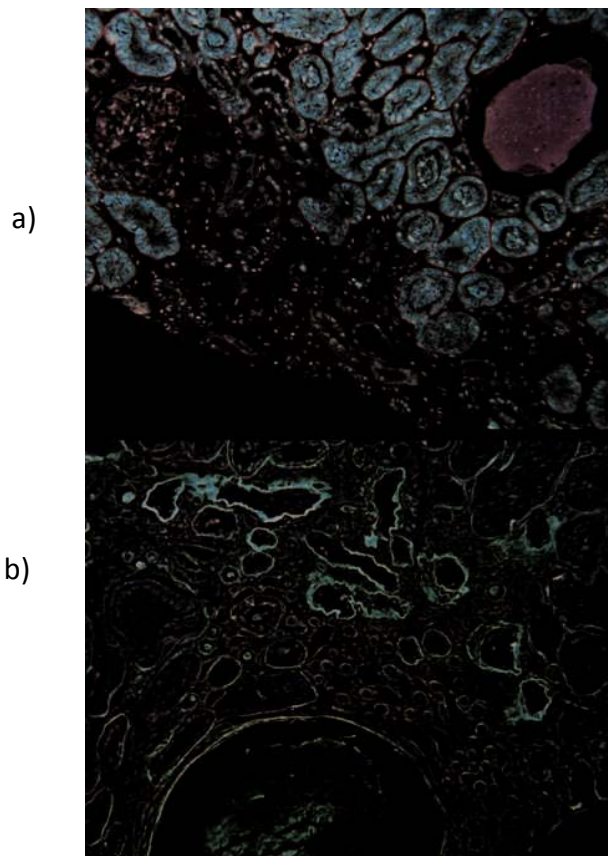
( Tomado de Rubio y Martínez-Grass, 2009. Elaboración propia.)

Con respecto a los efectos adversos neurológicos indicar que el litio actúa sobre la adenilatociclasa originando un aumento de los niveles de la Hormona Anti Diurética (ADH), y también afecta a la función de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) y la retención de glucosa a nivel cerebral con el consiguiente riesgo de provocar un edema cerebral. La aparición de temblores, debilidad muscular transitoria, sensación de fatiga, algias y calambres musculares son los efectos adversos provocados. Al mismo tiempo las sales de

litio pueden producir polifagia principalmente en mujeres, la aparición de un bocio normo o hipotiroideo. En la tabla 5 pueden observarse los efectos adversos mas frecuentes y como afectan a la tasa de abandono del tratamiento, siendo los problemas cognitivos de perdida de memoria, confusión mental y falta de concentración la principal causa de abandono del tratamiento(5)(7)(24).

En relación a los efectos adversos renales resaltar que los más comunes son la Diabetes Insípida Nefrogénica (NDi) , la Natriuresis, la Acidosis metabólica hiperclorémica y la Nefropatía que provoca lesiones de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) (figura 1)

Figura 1. Biopsia Renal. a) Fibrosis intersticial. b) Atrofia tubular.



(Tomado de Grünfeld y Rossier, 2009. Elaboración propia.)

Tabla 5.- influencia de los efectos adversos mas frecuentes del uso de litio en la tasa de abandono del tratamiento.

EFFECTO ADVERSO DEL LITIO	% DE PRESENTACIÓN	IMPORTANCIA RELATIVA EN EL ABANDONO DEL TRATAMIENTO
Sed excesiva	36	
Poliuria	30	4º
Problemas de memoria	28	1º
Temblor e incoordinación	27	3º
Aumento de peso	19	2º
Somnolencia y cansancio	12,4	5º
diarrea	9	

(Tomado de Rubio y Martínez-Grass, 2009. Elaboración propia.)

Con respecto a las contraindicaciones 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 TB que sufren insuficiencia renal grave y/o trastornos cardiovasculares es recomendable su restricción.

Igualmente se deberán de extremar las precauciones en el uso del litio en casos de hiponatremia, hipotiroidismo y en pacientes sometidos a un régimen hiposódico.

#### *2.2.4 – Toxicidad e Interacciones del Litio.*

Uno de los aspectos mas problemáticos del litio es su acusado margen terapéutico, presentando una pequeña diferencia entre su dosis terapéutica y la dosis que puede provocar una intoxicación por litio. La intoxicación aparece a concentraciones en sangre de litio superiores a 2 mEq/l, provocando los síntomas reflejados en la tabla 6. Cuando de alcanzan niveles de litemia superiores a 4 mEq/l en intoxicaciones agudas o valores superiores a 1,5 mEq/l en envenenamientos crónicos es necesario someter al paciente a hemodiálisis.(19)(22)(24)

Tabla 6.- Niveles de gravedad de la intoxicación por litio.

NIVELES DE INTOXICACIÓN		SINTOMAS
<b>Grado 1</b>	Leve	Náuseas, vómitos, temblor, hiperreflexia, agitación, debilidad muscular, ataxia
<b>Grado 2</b>	Moderado	Rigidez, hipertonía, hipotensión, movimientos mioclónicos, estupor
<b>Grado 3</b>	Severo	Convulsiones, coma

( Tomado de Rubio y Martínez-Grass, 2009. Elaboración propia)

En referencia a las interacciones medicamentosas del litio en la tabla 7 pueden observarse los efectos farmacológicos que estas producen con el correspondiente fármaco. Estas interacciones tienen lugar principalmente con fármacos que disminuyen el aclaramiento renal del litio, destacando los diuréticos tiazídicos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), los cuales también provocan una disminución de la sensación de sed al inhibir la síntesis de angiotensina II a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), y algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINESs). (19)(22)(24)

Tabla 7.- Interacciones medicamentosas del litio.

EFEECTO FARMACOLÓGICO	FÁRMACO	
<b>Fármacos que disminuyen el aclaramiento de litio</b>	Diuréticos	Tiazídicos
	AINEs	Indometacina
		Ibuprofeno
		Naproxeno
	Piroxicam	
	IECAs	
	Antihipertensivos	
<b>Fármacos que originan un aumento de la toxicidad, pero no aumentan la litemia</b>	Antagonistas del calcio	
	Anticonvulsivantes	Fenitoina
		carbamazepina
	Metildopa. Haloperidol	
	Metoclopramida	
	Metronidazol	
	Sumatriptan	
Succinilcolina		
	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs)	

( Tomado de Rubio y Martínez-Grass, 2009. Elaboración propia.)



## 2.2.5 – Tratamientos alternativos al Litio para el TB.

El reconocimiento de la importante morbilidad y mortalidad de los pacientes con TB unido al alto porcentaje de pacientes que responden mal a los tratamientos existentes, hace del todo necesario descubrir nuevos fármacos alternativos que sean eficaces y que no desarrollen efectos secundarios adversos, en contraposición al uso del litio. Estos motivos han generado un gran número de opciones para el tratamiento del TB, con el creciente interés por parte de Investigadores y empresas farmacéuticas, pero la realidad es que la mayoría de estas opciones son fármacos desarrollados para otros trastornos como la epilepsia, esquizofrenia, ansiedad o depresión, que no han sido debidamente estudiados y experimentados para el TB. Estos “nuevos” fármacos se pueden agrupar en dos categorías, anticonvulsivos y antipsicóticos(4)(20)(22)(23)(24). En la tabla 8 se puede observar una representación de los fármacos utilizados para el tratamiento del TB.

Tabla 8.- Tratamientos farmacológicos para la manía y el TB.

FÁRMACO	EFFECTOS SECUNDARIOS	INDICACIÓN	EFICACIA	ESTUDIO
Neurolépticos orales clásicos	Síndrome extrapiramidal hipotensión	Manía moderada a severa en pacientes con buen cumplimiento	Altamente eficaz pero supone un riesgo de depresión	Licht, Little John
Clozapina	Agranulocitosis	Respuesta inadecuada al otro tratamiento	Altamente eficaz	Suppes
Neurolépticos atípicos	Diabetes y aumento de peso (olanzapina). Hiperproliferación (risperidone). Prolonga el intervalo QTc (zispripidone).	Los efectos secundarios extrapiramidales y riesgo de discinesia tardía con neurolépticos típicos.	Establecido para la manía moderada, pero no para la manía severa	Sanger, Vieta, Keck
Neurolépticos intramusculares	Síndrome extrapiramidal hipotensión	Incumplimiento con agentes orales	Altamente eficaz pero supone un riesgo de depresión	Little John
Litio	Poliuria Hipotiroidismo Aumento de peso	Buen cumplimiento	Altamente eficaz, lento en conjunto, bajo riesgo de depresión	Goodwin, Jamison
Valproato	Raros efectos hepatotóxicos Temblor Aumento de peso	Buen cumplimiento	Altamente eficaz, lento en conjunto, bajo riesgo de depresión	Bowden, Bowden
Carbamazepina	Raros efectos Hepatotóxicos Erupción	Buen cumplimiento	Pocos datos disponibles	Ketter
Clonazepam y lorazepam	Sedación excesiva	Ansiedad, tensión psicomotor, insomnio	Cuestionable para el síndrome de núcleo, útil como complemento	Chouinard, Lenox

(Tomado de Belmaker R, 2004. Elaboración propia.)

Para el desarrollo de fármacos alternativos para el tratamiento del TB se deberá de trabajar en dos vías de investigación:

- ✚ Comprender los mecanismos bioquímicos precisos de los eutimizantes actuales y en especial los mecanismos de acción del litio.
- ✚ Comprender la fisiopatología de la enfermedad para diseñar terapias de control de la sintomatología.

Ante la existencia de varios fármacos disponibles para el tratamiento del TB, y ante la necesidad de saber que fármaco se debe de utilizar en cada fase o en cada episodio de la enfermedad se adjuntan los algoritmos para el tratamiento de la manía aguda y episodios mixtos (figura 2), para el tratamiento de la depresión bipolar (figura 3) y para el tratamiento de mantenimiento del TB (figura 4)(21)

Figura 2.- Manía aguda y Episodios mixtos

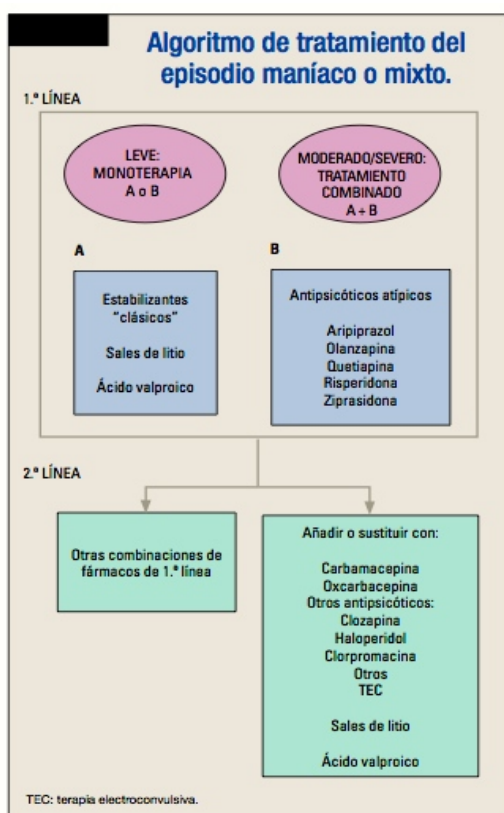
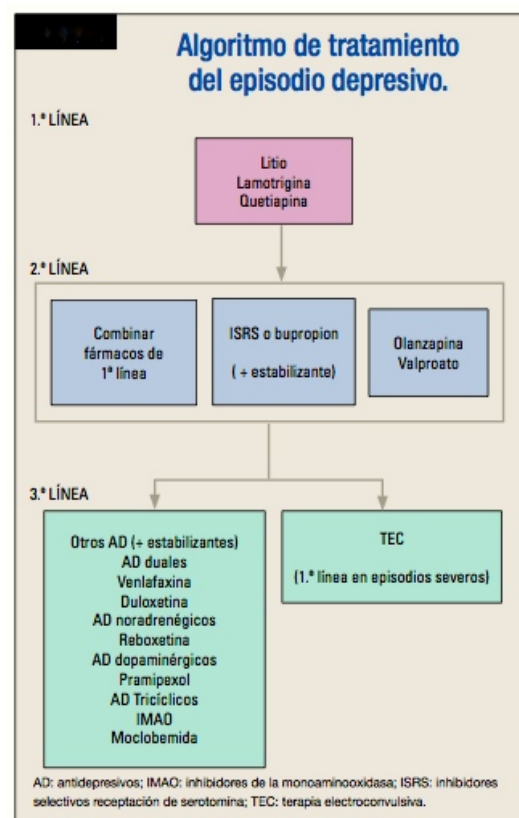
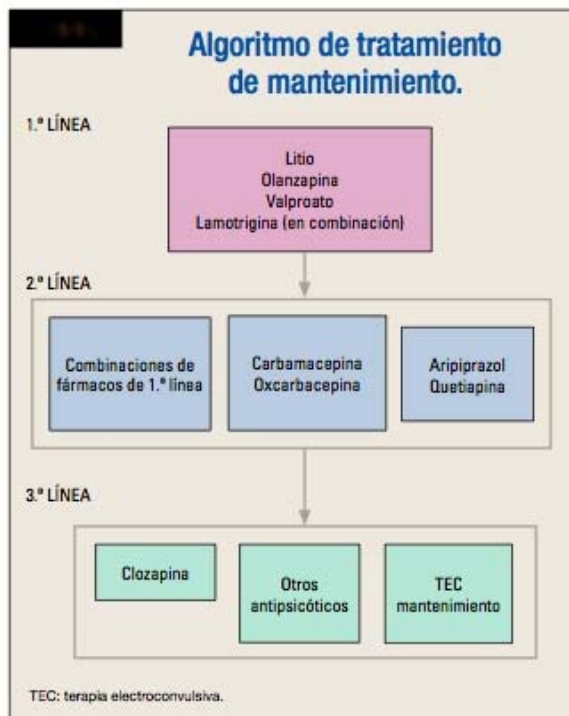


Figura 3.- Depresión bipolar



(Tomados de Goikolea y Valenti, 2008. Elaboración propia.)

Figura 4.- Mantenimiento



En el tratamiento del TB es necesario diferenciar las fases agudas del tratamiento de mantenimiento, cada tipo de episodio necesita de un tratamiento terapéutico distinto, y para ello es necesario conocer la efectividad de cada uno de los fármacos que tenemos al alcance para controlar la manía/hipomanía y la depresión dipolar. En la tabla 9 se muestra la eficacia de varios fármacos en las distintas fases del TB.(23)(24)

(Tomado de Goikolea y Valenti, 2008. Elaboración propia.)

Tabla 9.- Evidencia científica del litio y los antiepilépticos en el tratamiento del TB

FÁRMACO	MANÍA	DEPRESIÓN	MANTENIMIENTO
LITIO	++	++	++
VALPROATO	++	+	+
CARBAMAZEPINA	++	+	+
OXCARBAZEPINA	+	?	+
GABAPENTINA	-	?	+
LAMOTRIGINA	-	++	++
TOPIRAMATO	-	?	?
TIAGABINA	?	?	?
FENITOINA	+	?	+
LEVITIRACETAM	?	?	?

(Tomado de Vieta y Reinares, 2009. Elaboración propia.)

++, Evidencia científica de eficacia clínicamente relevante

+, Evidencia científica sugestiva de eficacia

-, Evidencia científica de ineficacia

### 2.3. Justificación de la elección del Tema.

El TB es una enfermedad mental grave, crónica, recurrente y devastadora, con una influencia sobre millones de personas en todo el mundo, siendo la sexta causa de incapacidad laboral en el mundo, lo que supone de forma directa (ingresos hospitalarios) como de forma indirecta (bajas laborales) un gran gasto económico y social, lo que hace necesario un esfuerzo colectivo en busca de soluciones, tanto farmacológicas como terapéuticas. En los últimos años se ha producido un gran aumento en el número de fármacos a disposición de los Médicos, lo que les ha ofrecido muchas mas opciones, si bien estos fármacos no son del todo específicos para el tratamiento del TB, sino que son fármacos utilizados en otras enfermedades como la esquizofrenia y la epilepsia, por lo que no son del todo óptimos en el tratamiento del TB, ni en la prevención de recaídas (1)(10)

El Litio ha sido, hasta 2003, el único estabilizador del humor con indicación por la (FDA), pero, a pesar de sus problemas y limitaciones de uso, sigue siendo en la actualidad un fármaco de 1ª línea en la terapéutica psicofarmacológica del TB, siendo aun considerado por muchos Especialistas el “patrón de oro o patrón estándar de los eutimizantes”(Rubio et al., 2009)(2)(22).

Otro aspecto muy importante, y no menos interesante, es la gran eficacia y especificidad que presenta el Litio para el tratamiento del TB (Soares y Gershon, 1997) y son muchos los estudios realizados que reiteran lo específico del Litio para el tratamiento del TB tipo I y II y en menor medida en el tratamiento de bipolares atípicos, ciclistas rápidas y manía orgánica, siendo trascendental para la comprensión de la fisiopatología del TB y una base de trabajo para el desarrollo de nuevos tratamientos para el TB. Al mismo tiempo es importante resaltar que aun en la actualidad el Litio continua siendo el medicamento de 1ª línea para pacientes con TB típico, puesto que sigue siendo el medicamento mas eficaz, y aporta grandes beneficios por su alta protección contra el suicidio y acción sobre neuromoduladores que pueden proteger el cerebro (4)(6)(8)(12)

Por estos motivos no debemos de volver la espalda al Litio, manteniéndolo como una modalidad terapéutica de 1ª línea para la lucha contra la bipolaridad y sus formas como el Ciclado rápido y los Estados mixtos (12)

Para finalizar indicar que en la actualidad el Litio esta jugando un papel determinante en importantes investigaciones relacionadas con el diagnostico correcto de TB, con su acción inhibidora de la enzima intracelular glucógeno sintasa kinasa-3 (GSK-3) y con su alto poder como neuroprotector, por lo que es el momento de volver a utilizar el Litio tanto por sus beneficios clínicos como por su potencial científico que se desprende del estudio detallado de sus efectos.(16)(18)

### **3.- OBJETIVOS**

#### **3.1 - Objetivo General**

3.1.1 Analizar el papel e implicaciones del Litio en el tratamiento del TB en la actualidad.

#### **3.2 - Objetivos Específico.**

3.2.1. Evaluar la Eficacia y Eficiencia del Litio en el tratamiento del TB.

3.2.2. Exponer los Tratamientos Alternativos al Litio en el tratamiento del TB. Aparición de Nuevos Fármacos, Combinaciones de Fármacos y Terapias Alternativas.









3.2.3. Recuperación del Litio para el tratamiento de otras Enfermedades Neurocerebrales.

### **4.- METODOLOGÍA**

#### **4.1 - Material y Métodos**

Con el fin de obtener una información de carácter científico acerca del tema a tratar, se ha realizado una búsqueda a través de un metabuscador de recursos académicos del Servicio Andaluz de Salud (SAS): Gerión.

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

-  Medline
-  New England Journal of Medicine (NEJM)
-  PubMed
-  Journals@OVID
-  Wiley
-  Scielo
-  EMBASE
-  Nature

Con el objeto de conocer la literatura escrita a cerca del tema que nos ayudará a definir los objetivos que pretendemos conseguir.

Se utilizaron las **PALABRAS CLAVE** que, a continuación, se detallan en la siguiente tabla:

PALABRAS CLAVE	RESULTADOS ENCONTRADOS	DOCUMENTOS GUARDADOS	DOCUMENTOS USADOS
<b>BIPOLAR SYNDROME <u>AND</u> COGNITIVE THERAPIES</b>	PUBMED: 29 NATURE: 28	PUBMED: 3	1, 2
<b>BIPOLAR SYNDROME <u>AND</u> EFFECTIVE COPING</b>	NATURE: 122 NEJM : 8 PUBMED: 1	0	0
<b>BIPOLAR SYNDROME <u>AND</u> LITHIUM SALTS</b>	PUBMED: 13 NATURE: 30 MEDLINE: 11	PUBMED: 2 MEDLINE: 3	4, 24 3, 5
<b>BIPOLAR SYNDROME <u>AND</u> PHARMACOLOGY</b>	NATURE: 30 PUBMED: 28 MEDLINE: 9 NEJM: 28	PUBMED: 1 NEJM: 1	6
<b>BIPOLAR SYNDROME <u>AND</u> PSYCHOEDUCATION</b>	PUBMED: 3 MEDLINE: 2 NATURE: 8	MEDLINE: 2 NATURE: 1	7
<b>BIPOLAR SYNDROME <u>AND</u> SELF HELP</b>	PUBMED: 6 MEJM: 23 NATURE: 29	PUBMED: 1	8
<b>BIPOLAR SYNDROME <u>AND</u> THERAPEUTIC PROTOCOLS</b>	PUBMED: 8 NEJM: 7	PUBMED: 1 NEJM: 1	9
<b>BIPOLARIDAD <u>AND</u> PROGRAMA PSICOEDUCATIVO</b>	SCIELO: 1	SCILEO: 1	10
<b>BIPOLARITY <u>AND</u> LITHIUM SALTS</b>	NATURE: 3	NATURE: 1	0
<b>BIPOLARITY <u>AND</u> MEDICATION</b>	PUBMED: 16 MEDLINE: 22	PUBMED: 3 MEDLINE: 1	11, 12 13
<b>BIPOLARITY <u>AND</u> TREATMENT</b>	MEDLINE: 30 NATURE: 30 NEJM: 30 PUBMED: 19 SCIELO: 2	MEDLINE: 1 NEJM: 1 PUBMED: 2	15 17 14, 16
<b>SALES DE LITIO</b>	SCIELO: 2	SCILEO: 2	18, 19
<b>TRASTARNO BIPOLAR <u>AND</u> TRATAMIENTO</b>	SCIELO: 5	SCILEO: 4	20, 21

Uno de los criterios más importantes en la búsqueda ha sido el tiempo de publicación del artículo, teniéndose en cuenta que se pretende hacer una actualización del uso del Litio en el tratamiento del TB. Se ha limitado la búsqueda a un período de 16 años, por lo que todos los artículos están comprendidos desde el **año 1998 hasta el 2014**. Otro criterio sería la información contenida en los artículos, que tenga relación con el tema a revisar en esta actualización, por lo que se despreciarán todos aquellos artículos que no cumplan con lo que persigue esta búsqueda.

## **5.- RESULTADOS/CONTENIDOS**

### **5.1 – Eficacia y Especificidad del Litio como tratamiento de TB.**

El litio es el tratamiento más eficaz contra la manía aguda dentro del TB., siendo las tasas de respuesta alrededor de 70 – 80% después de un periodo de tratamiento de 1 – 2 semanas (Prien y Potter 1990; Precio y Henninger 1994; Calabrese et al., 1995). El litio fue tan eficaz como la clorpromazina en el tratamiento de la manía aguda en casi todos los ensayos controlados (Platman 1970; Primavera et al., 1970; Johnson et al., 1971; Shopsins et al., 1975; Takahashi et al., 1975; Goodwin y Zis 1979)

En típicos estados maníacos puros el litio es generalmente muy eficaz, con tasas de respuesta variable de 60 a 90% (Himmelhoch et al., 1976; Secunda et al., 1985; Swann et al., 1986; Prien et al., 1988; Dilsaver et al., 1993). Por regla general podemos decir que cuanto más típicos son los Estados maníacos bipolares mayor es la tasa de respuesta al litio. Así el tratamiento agudo de la manía es la principal indicación de litio con resultados de una alta efectividad.(8)

La eficacia para la profilaxis del TB está bien documentada en ensayos, tanto para la fase maníaca como para la fase depresiva (Prien y Potter, 1990; Precio y Henninger, 1994; Calabrese et al., 1995). Además de esta eficacia las tasas de recurrencia son altas durante los primeros meses después de la interrupción del litio (Mander 1986; Mander y Loudon, 1988; Suppes et al., 1991; Goodwin, 1994). El informe del Instituto Nacional de Salud Mental

sobre el tratamiento del TB (Prién y Potter, 1990) establece que el litio es ineficaz para un 20 – 40% de los pacientes bipolares, principalmente para aquellos con ciclaje rápido o disfórico manía (8)(20)

Con respecto a la Depresión Bipolar, los pacientes deprimidos con antecedentes de manía o hipomanía son más propensos a responder al litio que los pacientes sin tales episodios (Goodwin et al., 1972; Noyes et al., 1974; Mendels, 1979). Estos efectos antidepresivos del litio se han producido más claramente en bipolares deprimidos que en unipolares (Barón et al., 1975). Si es cierto que para el tratamiento agudo de la depresión los antidepresivos son los fármacos más efectivos, mientras que el litio es eficaz para el tratamiento de la depresión en el TB, demostrando la especificidad del litio para este trastorno. Aumentos de litio no solo manifiestan una alta eficacia para la depresión bipolar sino que también manifiestan alta eficacia para la depresión polar (Nelson y Mazure, 1986; Goodwin y Jamison, 2007)(8)(15)(20).

En Ciclado rápido, a pesar de las afirmaciones de falta de eficacia del litio, existen estudios donde se examina al litio en el TB rápidos desde 1974 a 2005, en los cuales se asocia la terapia con litio a reducciones en el tiempo malgastado, en las reducciones de los episodios graves, en la disminución de la gravedad de estos episodios y en la disminución de la morbilidad (Calabrese et al., 1995)(12).

Otro aspecto en el que hay que resaltar el papel del litio es su utilización en el diagnóstico de la enfermedad del TB. El TB es una enfermedad que se caracteriza por episodios discretos de manía y depresión, a veces alterna pero a menudo no. La existencia de la manía diferencia al TB de la depresión mayor y por tanto es la que define la enfermedad, pero el desmedido énfasis en la polaridad ha creado graves problemas de diagnósticos claros, existiendo una falta de precisión en la clasificación de los trastornos de humor, a los que el litio, debido a su especificidad terapéutica, da una solución para diagnosticar un subtipo de trastornos del ánimo. Un enfoque alternativo es utilizar la respuesta al tratamiento para guiarnos en los procesos de diagnóstico.



En los trastornos del humor el litio tiene propiedades antimaniacas y antidepresivas, mientras su efecto en el tratamiento de episodios agudos es lento, al contrario de su incomparable efectividad a largo plazo en la profilaxis del TB, siendo este su efecto clínico más importante. El perfil clínico de un paciente que responde al litio es el de un enfermo clásico de la enfermedad maniaco-depresiva, es decir trastornos del humor bipolar y unipolar recurrente. La acción del litio en el tratamiento de la manía clásica es evidente en la primera semana de tratamiento, siendo esta respuesta continuada. Esta acción rápida del litio permite el rápido reconocimiento de aquellos enfermos de TB, y por tanto es útil para identificar a aquellos pacientes que son susceptibles de beneficiarse del tratamiento con litio. Esta eficiencia del litio es sumamente importante para la medicina de precisión y tiene un prometedor futuro en los tratamientos en psiquiatría(16)

El litio es un catión monovalente con efectos fisiológicos y farmacológicos complejos dentro del cerebro. Debido a sus propiedades iónicas que comparte con otros cationes mono y divalentes como calcio, magnesio y sodio (Precio y Henninger, 19949), y su transporte en células que le proporciona acceso a una serie de actividades enzimáticas intracelulares, el litio afecta a corto y largo plazo importantes procesos celulares, y estas características de sus múltiples sitios de interacción farmacológica es la que le transfiere su eficacia terapéutica al litio para el tratamiento del TB (4)(8).

La capacidad del litio para estabilizar una desregularización subyacente de la función límbica y límbica asociada es fundamental para la comprensión del mecanismo de acción del litio. Los procesos biológicos responsables de la manifestación clínica de episodios de manía y depresión pueden estar causados por una incapacidad del cerebro de tomar las respuestas compensatorias apropiadas para mantener la regulación homeostática de los mismos(4).

El litio sigue siendo un tratamiento de 1ª línea en el tratamiento de la manía aguda y como tratamiento de mantenimiento en el TB (2).

## 5.2 – Toxicidad del Litio en el tratamiento del TB.

La intoxicación con litio es la complicación mas frecuente en el tratamiento a largo plazo del TB. 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 manifiesten síntomas de intoxicación mas 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 (19)(24)

El litio es un agente terapéutico activo, que no se metaboliza y puede ser cuantificado, siendo la concentración de litio en sangre un indicador de la cantidad total de litio. En el caso de procesos de intoxicación por litio es un requisito el tener monitorizado al paciente. El tiempo de eliminación del litio varia en función de la edad del paciente y del tiempo de tratamiento. El litio es eliminado por la orina, filtrado libremente por los glomérulos. El 80% del litio filtrado es reabsorbido junto al sodio y agua en los túbulos proximales y el 20% restante es eliminado en la orina. Por este motivo cualquier alteración en el funcionamiento renal puede repercutir directamente en la concentración de litio en sangre, que unido a una deficiencia de sodio puede provocar una disminución en la eliminación de litio. Cuando esto se produce, y la concentración de litio en sangre alcanza cierto nivel, el litio inhibe la hormona aldosterona, lo cual disminuye aun más la reabsorción de sodio en el túbulo distal, lo que disminuye la aclaración de litio y por lo tanto la concentración de lito en sangre aumenta. Sin la debida intervención terapéutica este ciclo llevaría a una intoxicación por litio (19)(24).

En la mayoría de las intoxicaciones los síntomas son moderados e identificados fácilmente por el médico, y se producen de manera gradual. En otros casos la interacción del litio con otros medicamentos, principalmente diuréticos, puede provocar alteraciones en los niveles de litio. Las tiazidas disminuyen la aclaración del litio a nivel renal, los diuréticos ahorradores de potasio también pueden elevar los niveles de litio en sangre, la lista de

fármacos que pueden interactuar con el litio provocando intoxicaciones se expone en la tabla 7 del apartado 2.2.4 de este trabajo, por lo que no nos extenderemos mas en este aspecto. Por lo general un aumento de la litemia siempre se corresponde con la manifestación clínica de una intoxicación. En 1978 se desarrollo una clasificación de intoxicación por litio basada en los niveles séricos de litio. En la tabla 10 se expresa esta clasificación (5)(7)(19)(22).

Tabla 10.- Niveles de gravedad de la intoxicación por litio

NIVELES DE INTOXICACIÓN	CONCENTRACIONES DE LITIO	SINTOMAS
Moderada	1,5 a 2,5 mEq/l	Náuseas, vómitos, temblor, hiperreflexia, agitación, debilidad muscular, ataxia
Severa	2,5 a 3,5 mEq/l	Rigidez, hipertonia, hipotensión, movimientos mioclónicos, estupor
Amenaza contra la vida	> 3,5 mEq/l	Convulsiones, coma

(Tomado de Domínguez, L.O., Medina, O.O., Cabrera, S. G-A. Elaboración propia.)

La secuela más importante después de una intoxicación con litio es el Síndrome de Neurotoxicidad Irreversible por litio (SIN-L), alteración que se puede presentar aun con niveles terapéuticos de litio, siendo los síntomas predominantes una disfunción persistente cerebelar, síndrome extrapiramidal persistente, disfunción persistente del tallo cerebral y demencia con diferentes grados de síndrome mental orgánico, siendo las secuelas permanentes (19).

En el caso de pacientes que manifiesten los síntomas de una intoxicación crónica de litio deberán de ser hospitalizados, examinados por un nefrólogo y terapia de diálisis, incluso para los que presenten niveles de litio en sangre < 1,2 mEq/l, no descartándose su ingreso en una unidad de cuidados intensivos. En pacientes con intoxicación aguda, pueden ser asintomáticos y aparecer los síntomas de manera retardada, por lo que se deberá de realizar un interrogatorio al paciente para precisar la gravedad de la intoxicación, procediéndose a monitorizar al paciente. Por último indicar que la diálisis continua siendo el tratamiento para conseguir una rápida disminución de los niveles de litio en sangre, tanto en el caso de intoxicaciones agudas como crónicas de litio (19)(24).

### 5.3 – Tratamientos alternativos al Litio para el TB. Tratamientos combinados. Otros tratamientos.

La combinación de múltiples agentes es la estrategia clínica mas utilizada para los pacientes resistentes al tratamiento tradicional del TB. Según estudios recientes apoyados en la base de datos de Stanley Fundación Red Bipolar, uno de cada cinco pacientes estaban con monoterapia, mientras que el resto de pacientes fueron tratados con tres o más medicamentos, de los cuales un tercio recibió cuatro o mas medicamentos. Para la manía aguda los tratamientos de 1ª línea más utilizados son los establecidos en la tabla 11, entre los que el Litio, el Valproato y los antipsicóticos de primera generación (FGAs) han sido los mas utilizados, mientras que el uso de los antipsicóticos de segunda generación (SGAs) son de mas reciente utilización, no existiendo datos publicados que apoyen su uso, pero utilizados en hospitalización para obtener una mayor sedación de los pacientes de TB (2)(3)(12)(20)(21).

Tabla 11.- Tratamientos de 1ª línea para el TB.

TRATAMIENTO PARA LA MANÍA AGUDA	TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO
Litio	Litio
Antipsicóticos de 1ª generación (FGAs) Valproato (divalproex sódico o Valproato de sodio)	Valproato
Antipsicóticos de 2ª generación (SGAs) Olanzapina, Risperidone, Quetiapina, Zisprasidone, Aripiprazol	

(Tomado de Gitlin M, 2006. Elaboración propia.)

Desde 2004 tres nuevos tratamientos han recibido el visto bueno de la FDA como tratamientos de mantenimiento y un cuarto como tratamiento de la manía aguda(2)(3)(20), los cuales se pueden observar en la tabla 12.

Tabla 12.- Tratamientos aprobados por la FDA en 2004 para TB

TRATAMIENTO PARA LA MANIA AGUDA	TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO
Carbamazepina	Lamotrigina
	Olanzapina
	Aripiprazol

(Tomado de D´ottone A, 2008. Elaboración propia.)

En estudios recientes, para pacientes maníacos/hipomaníacos y recientemente deprimidos la Lamotrigina previno las recurrencias de episodios de humor, prolongo el tiempo de intervención para manías y depresiones, pero en comparación con el litio manifestó ser menos eficaz en la prolongación del tiempo de manía.

La Olanzapina también ha sido probada en 3 estudios comparada con placebo, Litio y Valproato. En el ensayo controlado por placebo la olanzapina redujo significativamente las recaídas totales, las recaídas maníacas y las recaídas depresivas. En un segundo ensayo no controlado con placebo la olanzapina a dosis de 13,5 mg/día fue algo más eficaz que el litio (0,7 mEq/l) en la prevención de recurrencias sintomáticas de episodios de conducta, mientras que no hubo diferencias en las tasas de recurrencia de depresión, y si hubo diferencias en tasas de recurrencia de manía/mixtos a favor del litio.(2)(12)

El Aripiprazol fue más eficaz que el placebo en la prevención de episodios de humor en un estudio de 6 meses (2)(12).

Otros anticonvulsivos utilizados en el tratamiento del TB en caso de pacientes resistentes al tratamiento tradicional son expuestos en la tabla 13 .(2)(12)(20).

Tabla 13.- Anticonvulsivos utilizados en TB resistente al tratamiento

Anticonvulsivos	Dosis
Fenitoina	300 – 400 mg diarios
Oxcarbazepina	
levetiracetam	500 – 3000 mg/diarios
Zonisamida	100 – 500 mg/diarios
Topiramato	

(Tomado de Gitlin M, 2006. Elaboración propia.)

En la actualidad la capacidad farmacológica para tratar con eficacia el TB refractario sigue siendo reducida, puesto que aunque se han establecido tratamientos para los episodios agudos de manía y tratamientos de mantenimiento, siguen existiendo pacientes que no responde o no se adhieren al tratamiento lo suficiente para recibir el beneficio (2)(15)

Por ultimo indicar que un reciente estudio (Zohreh Amrollahi et al., 2010) establece que el tratamiento de Tamoxifeno como adyuvante del litio en la manía bipolar aguda arroja muy buenos resultados, con una dosis de 80 mg/día de Tamoxifeno + litio (1-1,2 mEq/l), con ausencia de efectos secundarios importante, salvo fatiga. La eficiencia del Tamoxifeno para obtener mejoría en pacientes con manía parece estar apoyada en la hipótesis de que la inhibición de la proteína quinasa C (PKC) tiene un papel importante en el tratamiento de la manía (9)

Al mismo tiempo que la administración de medicamentos solos, se están realizando estudios de la eficacia de una variedad de terapias psicológicas para el TB aplicadas conjuntamente a los tratamientos farmacológicos, obteniéndose en todos los casos beneficios adicionales como menos recaídas, mayores reducciones en síntomas en escalas de clasificación, mayor cumplimiento de los tratamientos, menos días de episodios de humor, mejora del funcionamiento social y hospitalizaciones más cortas y en menor número. Estas terapias se exponen en la tabla 14 (2).

Tabla 14.- Terapias Adyuvantes Psicosociales.

TERAPIAS	TRATAMIENTO
Tratamiento enfocado en la familia (FFT)	20 sesiones durante 9 meses
Terapia Cognitiva (CT)	12 – 18 sesiones durante 6 meses + 2 sesiones de apoyo durante los siguientes 6 meses
Psicoeducación grupal	8 -12 pacientes 21 sesiones durante 2 años
Terapia de ritmo social e interpersonal (IPSRT)	Una fase de estabilización aguda variable en el tiempo + Una fase de mantenimiento durante 2 años

(Tomado de Gitlin M, 2006. Elaboración propia)

## 5.4 – El futuro del Litio.

El litio presenta un lento inicio de acción en la profilaxis de la fase depresiva del TB, por lo que estudios recientes han comenzado a considerar otras alternativas como la Lamotrigina, aunque sigue siendo practica habitual el utilizar el litio junto a antidepresivos al inicio de la depresión bipolar para aumentar la eficacia de estos últimos. Al mismo tiempo indicar que el empleo del litio asociado a ISRSs esta más contrastado para el tratamiento de las depresiones resistentes unipolares o bipolares. (2)(3).

Estudios recientes han demostrado la utilidad del litio en pacientes esquizoafectivos en combinación con antipsicóticos o antidepresivos, mejorando los síntomas afectivos. El litio también ha sido empleado en enfermos con cuadros psiquiátricos de difícil tratamiento, tales como trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, alteraciones de la personalidad, alcoholismo, síndrome de Gilles de la Tourette, alteraciones de la ingesta alimentaria y trastornos de ansiedad, pero en todos ellos con resultados desalentadores. Por el contrario en pacientes agresivos, individuos con problemas psiquiátricos, retraso mental y prisioneros agresivos incontrolables el litio presenta eficacia en estos cuadros (22).

Hallazgos recientes contribuyen al conocimiento de los posibles mecanismos de acción del litio, mas concretamente se sugiere un aumento de la actividad de la telomerasa inducida por el lito durante la linfopoyesis en pacientes tratados con litio (Martinsson et al., 2013). En el campo de la neurología el litio se ha empleado en la prevención de la cefalea en racimos, aunque no como medicamento de primera línea (18). Esto vuelve a poner de manifiesto las propiedades neuroprotectoras del litio (13)(16).

Desde el trabajo de Klein y Melton en 1996 se sabe que el litio realiza su acción farmacológica mediante la inhibición de la enzima intracelular glucógeno sintasa Kinasa-3 (GSK-3), enzima que actúa en el citoplasma, en el núcleo y en la mitocondria con múltiples acciones celulares. El litio actúa mediante la inhibición competitiva con el magnesio orgánico. Estudios reciente de un grupo de investigadores del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa manifiestan la posibilidad de prevenir lesiones histológicas y el acumulo de

proteína tau en modelos murinos transgénicos que sobreexpresan GSK-3, empleando litio de manera precoz en el proceso neurodegenerativo. Aunque en ensayos posteriores (Cacamo et al., 2007) se pone en entredicho la eficacia del litio, es esperanzador el potencial del litio en la enfermedad de Alzheimer, puesto que el litio tiene una importante acción cognitiva beneficiosa sobre la proteína tau sobre la proteína beta-amiloide, y que la acción conjunta sobre las dos es la base del beneficio cognitivo, unido a la utilización precoz del litio en el curso del proceso neurodegenerativo (Engel et al., 2006), tema este obviado por otros ensayos (Cacamo et al., 2007). (18).

También se esta trabajando en modelos animales de ataxia espinocerebelosa, modelos de esclerosis lateral amiotrófica y sobre modelos de enfermedad de Huntington, en los que el litio es utilizado como tratamiento empírico en estos trastornos. Estos estudios postulan al litio como un posible candidato a interferir en procesos neurodegenerativos de distinto origen, posiblemente por la participación de la GSK-3 en múltiples vías de señalización intracelular, y por la habilidad del litio de inhibir la GSK-3, lo que sienta las bases para que la industria farmacéutica investigue en el desarrollo de inhibidores y moduladores específicos de la actividad de la GSK-3 para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la Diabetes mellitus.(18)

Por último indicar que a pesar de todas sus ventajas en el tratamiento del TB, el litio es potencialmente tóxico al doble de su dosis terapéutica normal y presenta una baja tolerabilidad a largo plazo para muchos pacientes. El reto del futuro del litio pasa por la búsqueda de fármacos análogos al litio que puedan ser capaces de replicar su eficacia evitando los efectos secundarios del litio, si bien para llegar a ello es del todo necesario descubrir por completo los mecanismos de acción molecular del litio. (16)



## 6.- CONCLUSIONES.

La utilización del litio junto a neurolépticos y antidepresivos ha sido, hasta hace menos de 20 años, la única alternativa de estabilizador del humor para los tratamientos del TB. Pero la existencia de un importante grupo de pacientes que no responden o simplemente que no se adhieren al tratamiento, nos obliga a buscar otras alternativas más eficaces para el control de la terapéutica aguda y a largo plazo de la enfermedad (2)(3)(8)(12)(20).

En la actualidad la utilización combinada de múltiples agentes (fármacos) es la estrategia clínica más utilizada para los pacientes resistentes al tratamiento tradicional del TB. Uno de cada cinco pacientes están con monoterapia, mientras que el resto de pacientes son tratados con tres o más medicamentos, y un tercio de estos con cuatro o más medicamentos. Esto nos lleva a pensar que la politerapia racional es necesaria para la estabilización clínica de muchos pacientes (2)(12). Es de resaltar que un estudio reciente (Zohreh Amrollahi et al., 2010) establece un tratamiento de Litio (1 – 1,2 mEq/l) más Tamoxifeno (80 mg/día), obteniéndose buenos resultados en el control de la manía polar aguda, con ausencia de efectos secundarios (9).

Teniendo en cuenta la complejidad, su morbilidad y la mortalidad asociada al TB, se considera necesario desarrollar una nueva lista de condicionantes que deben de cumplir los nuevos fármacos a desarrollar en el futuro para el tratamiento de la enfermedad, entre los que se deberán e incluir los siguientes (1):

- ✚ Mostrar eficacia en el tratamiento de la manía/hipomanía aguda.
- ✚ Mostrar eficacia en el tratamiento de la depresión aguda.
- ✚ Mostrar eficacia en el tratamiento de los estados mixtos.
- ✚ Mostrar eficacia en el tratamiento de episodios agudos de ciclos rápidos.
- ✚ Reducir los subsíndromes y los síntomas del humor residual.
- ✚ Mostrar eficacia en la reducción de los síntomas psicóticos que acompañan a los episodios maníaco-depresivos.
- ✚ Mostrar eficacia en la prevención de las recaídas.
- ✚ Reducir la utilización de medicamentos adyuvantes.

- + Mostrar eficacia en la prevención de suicidios.
- + Reducir el tiempo de enfermo.
- + Reducir la comorbilidad de la enfermedad.
- + Mostrar eficacia en la reducción de la cronicidad de la enfermedad.
- + Favorecer la restauración social completa del paciente.
- + Mejorar la calidad de vida del enfermo.
- + Favorecer la vuelta a la ocupación laboral del enfermo.
- + Reducir los efectos secundarios del tratamiento.

Simultáneamente a la búsqueda de nuevos fármacos, se están realizando estudios sobre una amplia variedad de terapias psicológicas para el TB, para ser aplicadas junto a los tratamientos farmacológicos, obteniéndose en todos los casos beneficios adicionales para la enfermedad (2)(11).

Por último debemos de resaltar que el litio sigue siendo el mejor fármaco para el tratamiento a largo plazo de los trastornos de animo recurrentes y en particular para el tratamiento del TB. El litio tiene acciones específicas que deben de ser estudiadas en profundidad para ser la base desde la que desarrollar nuevos tratamientos para los trastornos de animo. Estudiar y comprender los efectos precisos del litio a nivel molecular es la base de futuras investigaciones para el desarrollo de nuevos fármacos para el TB (16).

La idea final debe de ser la vuelta al litio por sus beneficios clínicos y por su enorme potencial de desarrollo de nuevos fármacos mediante el estudio minucioso de sus efectos moleculares y el conocimiento de su efecto biológico de la inhibición de la GSK-3, enzima que tiene importantes acciones sobre el metabolismo y sobre los mecanismos de neuroprotección y neuroplasticidad neuronal, lo que reafirma el papel neuroprotector del litio (18).

## 7.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Quiroz, J.A., Slugh, J., Gould, T.D., Denicoff, K.D., Zarate, C.A., Manji, H.K. Emerging experimental therapeutics for bipolar Disorder: Clues from the molecular pathophysiology. *Molecular Psychiatry*. 2004; 9: 756-776.
2. Gitlin, M. Treatment-resistant bipolar Disorder. *Molecular Psychiatry*. 2006; 11:227-240.
3. Post, R.M., Frye, M.A., Denicoff, K.D., Leverich, G.S., Kimbrell, T.A., Dunn, R.T. Beyond Lithium in the Treatment of bipolar illness. *Neuropsychopharmacology*. 1998; 19(3): 206-219
4. Manji, H.K., Lenox, R.H. Lithium: A molecular transducer of Mood-stabilization in the Treatment of bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 1998; 19(3): 161-166.
5. Grünfeld, J-P., Rossier, B.C. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nephrol*. 2009; 5: 270-276. DOI:10.1038/nmeph.2009.43
6. Belmaker, R.H. Bipolar Disorder. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 351: 476-486.
7. De Almeida, K.M., Moreira, C.L.R.L., Lafer, B. Metabolic síndrome and bipolar Disorder: What should psychiatrists Know? *Neuroscience & Therapeutics*. 2012; 18: 160-166. DOI:10.1111/j.1755-5949.2011.00240.x
8. Soares, J.C., Gershon, S. The Lithium Ion: A Foundation for psychopharmacological specificity. *Neuropsychopharmacology*. 1998; 19(3): 167-182.
9. Amrollahi, Z., et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to Lithium in acute bipolar mania. *Journal of Affective Disorders*. 2010; 129: 327-331. DOI:10.1016/j.jad.2010.08.015

10. Gallardo, M.C. Revisión y propuesta de un programa psicoeducativo para el trastorno bipolar. *Hygia de enfermería*. 2014; 86: 60-65.
11. Findling, R.L. Update on the Treatment of bipolar Disorder in children and adolescents. *European Psychiatry*. 2005; 20: 87-91. DOI:10.1016/j.eurpsy.2004.12.004
12. Muzina, D.J. Pharmacologic Treatment of rapid cycling and mixed states in bipolar Disorder: an argument for the use of Lithium. *Bipolar Disorders*. 2009; 11(2): 84-91.
13. Martinsson, L. et al. Long-term Lithium Treatment in bipolar Disorder is associated with longer leukocyte telomeres. *Translational Psychiatry*. 2013; 3: 261-267. DOI:10.1038/tp.2013.37
14. Inove, T. Long-term naturalistic follow-up of Lithium augmentation: Relevance to Bipolarity. *Journal of Affective Disorders*. 2010; 129: 64-67. DOI:10.1016/j.jad.2010.08.022
15. Rybakowski, J.K. Bipolarity and inadequate response to antidepressant drugs: Clinical and psychopharmacological perspective. *Journal of Affective Disorders*. 2011; 136: 13-19. DOI:10.1016/j.jad.2011.05.005
16. Malhi, G.S., Geddes, J.R. Carving Bipolarity using a Lithium sword. *The British Journal of Psychiatry*. 2014; 205: 337-339. DOI:10.1192/bjp.bp.114.148072
17. Chen, C.H., et al. Variant GAD1 and Response to Lithium therapy in Bipolar I Disorder. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 370: 119-128. DOI: 10.1056/NEJMoa1212444
18. Perez-Martinez, D.A. El papel del litio en las enfermedades neurodegenerativas: nuevos registros para viejos actores. *Neurología*. 2009; 24(3): 143-146.
19. Domínguez, L.O., Medina, O.O., Cabrera, S.G-A. Intoxicación con litio. *Anales de Medicina Interna*. 2006; 23: 441-445.

20. D'ottone, A. Tratamiento farmacológico del Trastorno bipolar en el adulto. Revista de Psiquiatría del Uruguay. 2008; 72(1): 21-64.
  
21. Goikolea, J.M., Valenti, M. Actualización del tratamiento del Trastorno Bipolar. Salud Mental en Atención Primaria. 2008; 1714: 31-34.
  
22. Rubio, G, Martínez-Grass, I. Eutimizantes. En: Palomo T, Jiménez MA, editors. Manual de Psiquiatría. Madrid: Ene Publicidad S.A.; 2009. p. 757-769.
  
23. Vieta, E., Reinares, M. Trastorno bipolar y ciclotimia. En: Palomo T, Jiménez MA, editors. Manual de Psiquiatría. Madrid: Ene Publicidad S.A.; 2009. p. 311-323.
  
24. Grandjean, E.M., Aubry, J-M. Lithium: Updated human knowledge using an evidence-based approach. CNS Drugs. 2009; 23(5): 397-418.

## 8.- ANEXOS.

### ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

Trastorno Bipolar (TB)	4
Servicio Andaluz de Salud (SAS)	4
Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF)	8
U.S. Food and Drug Administration (FDA)	11
Anti Diuretic Hormone (ADH)	13
Thyroid Stimulating Hormone (TSH)	13
Diabetes Insípida Nefrogénica (NDi)	14
Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria (GEFS)	14
Enzima Conversora de la Angiotensina (IECAs)	16
Sistema Nervioso Central (SNC)	16
Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs)	16
Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs)	16
Glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3)	21
New England Journal of Medicine (NEJM)	22
Síndrome de Neurotoxicidad Irreversible por Litio (SIN-L)	27
Antipsicóticos de primera generación (FGAs)	28
Antipsicóticos de segunda generación (SGAs)	28
Proteína quinasa C (PKC)	30
Tratamiento enfocado a la familia (FFT)	30
Terapia cognitiva (CT)	30
Terapia de ritmo social e interpersonal (IPRST)	30

### ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Perfil farmacocinético del Litio en comparación con otros antimaniáticos.	9
Tabla 2. Modificaciones bioquímicas inducidas por el litio y la carbamazepina.	10
Tabla 3. Predictores de buena respuesta al litio y limitaciones al tratamiento con litio.	12
Tabla 4. Efectos adversos del litio y Sistemas afectados.	13
Tabla 5. Influencia de los efectos adversos más frecuentes del uso de litio en la tasa de abandono del tratamiento.	15
Tabla 6. Niveles de gravedad de la Intoxicación por Litio.	16
Tabla 7. Interacciones medicamentosas del Litio.	16
Tabla 8. Tratamientos farmacológicos para la manía y el TB	17
Tabla 9. Evidencia científica del litio y los antiepilépticos en el tratamiento del TB.	19
Tabla 10. Niveles de gravedad de la intoxicación por litio	27
Tabla 11. Tratamientos de 1ª línea para el TB	28
Tabla 12. Tratamientos aprobados por la FDA en 2004 de 1ª línea para el TB	28
Tabla 13. Anticonvulsivos utilizados para el TB resistente al tratamiento	29
Tabla 14. Terapias adyuvantes psicosociales	30

## ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Biopsia Renal.	14
Figura 2. Algoritmo para el tratamiento de la Manía aguda y episodios mixtos.	18
Figura 3. Algoritmo para el tratamiento de la Depresión bipolar.	18
Figura 4. Algoritmo para el tratamiento de mantenimiento de TB.	19