

CENTRO DE

INFORMACION DE

DROGAS Y DE

Boletín

INTOXICACIONES



Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña * Facultad de Ciencias de la Salud * Escuela de Farmacia * Sto. Dgo., R. D.

ENERO-MARZO, 1987
VOLUMEN 12 No. 1

Lic. Perla Cabrera de Di Pietro
Coordinadora-Directora del CIDI

USO ADECUADO DEL LITIO

Por la Dra. Lydia González

Presentado en las VI Jornadas Farmacéuticas de la
Escuela de Farmacia de la UNPHU.

I. Introducción

A. Historia

- En Australia en 1949 se reporta que el litio tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de pacientes maníacos.
- Se introduce a E.U. como droga investigacional en 1960.

B. Química

- Cation monovalente que pertenece al grupo de los metales alcalinos.
- Al igual que el sodio y el potasio es bien soluble en agua.
- Se encuentra normalmente en el cuerpo en trazas aunque no se conoce su función.
- Compite con otros cationes monovalentes y divalentes como sodio, potasio, calcio y magnesio a nivel celular.
- Comercialmente se encuentra en forma de sales de carbonato o citrato de litio.

II. Mecanismo de Acción

- No se conoce con exactitud.
- Efectos múltiples en varios neurotransmisores.
- La deficiencia en 5TH permite que se manifiesten las enfermedades efectivas.
- Fase Aguda
 - Litio aumenta la recaptación del triptófano a las células Triptófanoa - hidroxilasa → decarboxilasa + 5TH.

INDICE

Uso Adecuado del Litio 1,2,3,4
Notas de Interés 4

- Profilaxis

- La recaptación del triptófano aún está aumentada
- La actividad de la enzima hidroxilasa de triptófano disminuye debido a un mecanismo de retroalimentación (feedback).

III. Indicaciones

A. Episodios Agudas de Manía

- Parece ser más efectivo que clorpromazina.

Tabla 1

Hipótesis Permisiva para las Enfermedades Afectivas

IA Normal + CA Normal = Normal
IA Reducida + CA Normal = Predisposición para Enfermedades Afectivas
IA Reducida + CA Reducida = Depresión
IA Reducida + CA Aumentada = Manía

IA = Transmisión de Indolaminas
CA = Transmisión de Catecolaminas

- 60-80% de efectividad en el tratamiento de episodios hipománicos y maníacos agudos después de 10-21 días de terapia.
- Especialmente efectivo en reducir conducta e ideas maníacas, especialmente exaltación, grandiosidad, sentimientos de persecución, fuga de ideas, expansividad, irritabilidad, manipulación, ansiedad y otros confrontamientos maníacos.
- Los síntomas de hiperactividad asociados a manía como disturbios en el dormir, hablar presionado, aumento en la actividad motora, comportamiento amenazante y fácil distracción, responden en menor grado.

B. Profilaxis del Desorden Bipolar

- Efectivo en prevenir o en disminuir las recurrencias de los episodios de la enfermedad bipolar.
- Más efectivo para prevenir los síntomas de manía que los de depresión.
- Se recomienda comenzar terapia profiláctica con litio en pacientes con dos o más episodios en un período de dos años.

C. Otros Usos

- Depresión Mayor
- Desórdenes Esquizofrénicos y Esquizoafectivos.
- Desórdenes de Control de Impulso.
- Dependencia de Alcohol.
- Neutropenia y Anemia
- Desórdenes Psiquiátricos en Niños.

IV. Farmacocinética

Precaución: "La toxicidad del litio está estrechamente relacionada a sus niveles séricos. Se necesitan facilidades adecuadas para hacer niveles de litio para darle seguimiento adecuado a esta terapia".

A. Absorción

- Rápida y completa aún con comidas.
- Su concentración máxima se obtiene de 1-3 horas después de administrada.

B. Distribución

- $VD = 0.5 - 0.9 \text{ L/KG.}$
- Pacientes mayores de 55 años parecen tener un volumen de distribución menor que los adultos jóvenes. Por esta razón se requieren dosis menores para llegar a una concentración terapéutica.
- El nivel de litio en el fluido cerebro-espinal y los eritrocitos es 40-50% el nivel en plasma.

C. Eliminación

- 95-99% por vía renal.
- Ochenta por ciento de la cantidad de litio que llega a los túbulos proximales se reabsorbe compitiendo con el sodio (una deficiencia de sodio puede llevar a una mayor reabsorción de litio).
- La vida media ($t_{1/2}$) en pacientes con función renal normal es de 18-24 horas. Esta es inversamente proporcional a la depuración de creatinina (Cr CL).

Tabla 2

CrCL	$T_{1/2}$ (horas)
100	18 ^o
50	36 ^o
25	72 ^o

V. Farmacocinética Aplicada

- El estado de equilibrio se obtiene después de 4-6 vidas medias.

- Los niveles sanguíneos se deben obtener en la mañana, 12 horas después de la última dosis.
- Los niveles plasmáticos no necesariamente correlacionan con los niveles intraneuronales del litio. El nivel de litio en los eritrocitos puede ser un mejor indicador de estos niveles.
- Algunos de los efectos adversos de litio ocurren a concentraciones menores de 1.5 meq./L. La toxicidad leve a moderada generalmente ocurre a niveles de 1.5-2.5 meq./L. Niveles mayores de 3.0 meq./L pueden producir problemas serios.
- Al iniciar la terapia los niveles de litio deben tomarse dos veces en semana o semanalmente hasta que los síntomas maníacos hayan disminuido y se hayan alcanzado niveles terapéuticos. Después de esto, los niveles deben hacerse cada dos semanas, luego cada mes y eventualmente cada dos meses.

- El uso de predicciones de niveles terapéuticos basadas en un sólo nivel 24 horas después de la última dosis no es recomendado a menos que existan buenas facilidades de laboratorios y el profesional que los interprete tenga una vasta experiencia usando litio.

VI. Principio de Dosificación

- La dosis de litio debe ajustarse individualmente.
- Trescientos miligramos de carbonatos de litio equivalen a 5 ml de citrato de litio (forma líquida). Esto equivale con función renal normal.
- Cada aumento en 300 mg. de carbonato de litio (una cápsula) causa un aumento de 0.2 - 0.4 meq/L en pacientes con función renal normal.
- Durante la fase maníaca el paciente puede tener una mayor habilidad para tolerar el litio. Esta tolerancia disminuye según los síntomas maníacos van aminorándose.

dose y es necesario ajustar la dosis.

- El litio debe ser administrado por una o varias semanas antes de obtener mejoría. Muchas veces es necesario el uso concurrente de un antipsicótico.
- La pérdida de volúmenes grandes de líquido como en vómitos, diarrea, sudoración profusa debido a fiebre, ejercicio, sauna o baños calientes puede causar aumentos en la concentración plasmática del litio.

VII. Efectos Adversos

A. Efectos Adversos Iniciales

- Es común observar efectos adversos al iniciar tratamiento con litio.
- La mayor parte de éstos son transitorios y no son muy molestos.

Tabla III

Efectos Adversos Iniciales

* Temblor fino de las manos	* Debilidad Muscular
Anorexia	* Fatiga
Nausea	Mareos
Dolor epigástrico	* Sed
* Diarrea	* Poliuria leve

* Estos efectos pueden persistir

B. Efectos Adversos Relacionados con la Dosis de Litio

1. Introducción

- La severidad de estos efectos depende de la dosis administrada.
- Estos son reversibles al discontinuar el medicamento o al disminuir la dosis.
- Los pacientes geriátricos son más susceptibles a estos efectos adversos y a la toxicidad del litio.

2. Gastrointestinales

- Incluye náusea, vómitos, diarreas y dolor abdominal.

- Mecanismo

- Irritación de la mucosa gástrica que se ve mayormente al administrar el litio en forma de tabletas.

- Interferencia del litio con la absorción de agua y azúcar en el tracto gastrointestinal esto ocasiona una sobrecarga osmótica en el lumen del intestino.

- Efecto directo en la médula es de CTZ. Esto ocurre mayormente 3-4 horas después que la dosis es administrada, cuando ocurre el nivel plasmático más alto.

- Prevención

- Usar litio en forma de cápsulas.
- Administrar el medicamento con las comidas.

- Aumentar el número de veces que se administra el medicamento durante el día.

3. Neuromuscular

- Incluye debilidad muscular y un temblor fino de las manos.
- Este temblor es usualmente irregular en ritmo y amplitud.
- Después de un año de tratamiento menos de un 10% de los pacientes tienen temblor.
- Se ha usado propranolol en dosis de 15-60 mg. diarios o una benzodiazepina para

el tratamiento de este temblor, aunque su uso debe reservarse para aquellos pacientes en que el temblor sea intolerable.

4. Sistema Nervioso Central

- Se puede observar letargo, sueño, debilidad, disforia y confusión mental.

5. Renal

- Pueden ocurrir síntomas de poliuria y polidipsia, pero éstos generalmente son leves.
- Se han reportado casos de urinación tan profusa que se asemejan a diabetes insipidus.

C. Efectos Adversos no Relacionados con la Dosis de Litio.

- Muchos son impredecibles y ocurren a niveles terapéuticos.
- Casi todos son reversibles al discontinuar el medicamento aunque esta medida no es necesaria en la mayoría de los casos.

1. Neurológicos

- Síntomas de neurotoxicidad incluyen confusión, convulsiones, síndrome orgánico cerebral de inicio abrupto y cambios difusos o focales en el EEG.
- Pueden ocurrir a niveles terapéuticos.
- Pacientes mayores de 55 años y aquellos con síndrome orgánico cerebral, o esquizofrenia parecen ser más susceptibles a este efecto.
- Se ha reportado también disfunción neuropsicológica y síntomas extrapiramidales (rigidez).
- Niveles de litio en los eritrocitos correlacional mejor con estos efectos.

2. Cambios electrocardiográficos.

- Se pueden observar ondas T achatadas o invertidas y aumento en complejo ORS.
- Están relacionados a una disminución en el potasio intracelular inducido por el litio.
- También se ha reportado irritabilidad del miocardio, arritmias y disfunción del nódulo sinusal.

3. Renal

- Litio puede causar síndrome parecido a la diabetes insipidus de tipo nefrogénico.
- Mecanismo se debe a inhibición de la adenilciclasa sensitiva a ADH.
- Este síndrome no responde a vasopresina.
- Se puede tratar disminuyendo la dosis de litio o administrando tiazidas (precaución con aumento en niveles de litio).
- Litio también puede causar daño irreversible a los túbulos del riñón y ocasionar una disminución en la habilidad de concentrar de este órgano. También puede ocasionar una disminución en la depuración de creatinina (CRCL).

4. Función de la Tiroide

- En ocasiones puede ocurrir hipotiroidismo subclínico.
- PBI y T4 se reducen inicialmente y aumenta la captación de I 131
- Mecanismo es por inhibición del litio de la adenilciclasa sensitiva a TSH. Esto causa una disminución en la producción de hormonas de la tiroide.

- El bocio aparece en menos de 4% de los pacientes.
- Tratamiento — descontinuar el litio o administrar suplementos de tiroide (T4) corrigen este problema fácilmente.
- Litio ha sido usado para tratar tirotoxicosis.

5. Leucocitosis

- Se han observado conteos de células blancas de 16,000/MM³ sin aumento en formas inmaduras.
- Esta propiedad del litio se ha empleado en el tratamiento de leucopenia secundaria a quimioterapia.

6. Misceláneos

- Otros efectos incluyen aumento en peso (5—10 libras en varias semanas), vasculitis alérgica, prurito con o sin erupción cutánea, edema de los tobillos o muñecas y, pérdida del cabello, sabor metálico y aumento o disminución en la tolerancia a glucosa.

VIII. Toxicidad del Litio

- Excepto en caso de ingestión aguda la toxicidad se desarrolla gradualmente en un período de aproximadamente cinco días.
- Los signos y síntomas iniciales son similares a los efectos adversos relacionados con la dosis, pero éstos van progresando en severidad.
- Generalmente se observan cuando los niveles plasmáticos de litio están sobre 2.0 — 3.0 meq./L.
- La muerte generalmente ocurre debido a pulmonía o a complicaciones del estado de coma.

— Tratamiento de Intoxicación

1. En casos de sobredosis aguda si el paciente está consciente se debe inducir el vómito. Si el paciente está comatoso se debe hacer lavado gástrico.
2. La excreción urinaria del litio se puede aumentar usando diuréticos osmóticos, acetazolamida, urea o aminofilina. (Nunca una tiazida).
3. La hemodiálisis es el medio más eficaz de remover litio. Debe usarse en casos de intoxicación severa. Se debe dar por un período de 10-12 horas y repetirse según sea necesario. Se deben hacer niveles de litio para asegurarse que éstos no vuelven a aumentar al ocurrir redistribución al plasma desde otros órganos. Algunos autores sugieren que un nivel de 1 meq/L seis a ocho horas después de la hemodiálisis es satisfactorio.
4. La diálisis peritoneal no es tan efectiva como la hemodiálisis pero puede ser utilizada.
5. En todo momento se debe mantener un balance adecuado de fluídos y electrolitos. El cloruro de sodio no debe ser usado para aumentar la excreción del litio.

Continuará en el próximo número

NOTAS DE INTERES

Debemos comunicar a la clase farmacéutica, que el VI Curso Latinoamericano de Farmacia Clínica tendrá efecto en Santiago de Chile del 6 al 31 de julio de 1987.

Para información:
Prof. Mario Castillo Penna
Director Curso Farmacia Clínica.

Escribir al Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Chile. Fac. de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Casilla 233, Santiago 1, Chile.