La Utilización del Litio en Salud Mental

DR. PEDRO NAVEILLAN F. *

INTRODUCCIÓN

El litio es probablemente el primer medicamento descubierto como efectivo para el tratamiento de los trastornos afectivos (psicosis maníaco depresiva en sus diferentes formas) Cade (1) fue el primero en describir, en el año 1949, su efecto terapéutico en el tratamiento de los cuadros de manía, pero su amplia aceptación tardó muchos años en producirse, opacado su desarrollo por la aparición de los principales psicofármacos hacia los cuales se volcó el interés de los laboratorios productores de los mismos y de los investigadores tanto de las ciencias básicas como clínicos; se piensa que una de las causas de esta postergación fue su bajo precio y escaso interés comercial. Valga la pena señalar al respecto que sólo en el año 1970 la Food and Drug Administration de los Estados Unidos autorizó su uso clínico para el tratamiento de la manía, cuando ya era ampliamente usado en numerosos países europeos y en Chile (2,3).

El litio fue descubierto en 1817 por el sueco Arfveson y es el más liviano de los metales alcalinos y uno de los elementos más reactivos por lo cual nunca se lo encuentra en la naturaleza en estado libre sino que como componente de los compuestos minerales y de las aguas minerales.

Su uso con fines médicos se remonta al inicio de las eras griegas y romanas (Fieve (4)) en que se empleaba como agua mineral en el tratamiento de algunas afecciones mentales y físicas. Hacia los años 1840 se descubrió que las sales de litio combinadas con el ácido úrico podían disolver los depósitos de uratos por lo que se utilizaron en el tratamiento de los cálculos renales y del reumatismo gotoso pero cuando aparecieron medicamentos más efectivos, se abandonó este uso. Además, influyeron los efectos tóxicos en un período que no se contaba con los conocimientos ni con las técnicas necesarias para la medición de los niveles plasmáticos. En forma de bromuro, se utilizó como antiepiléptico y como hipnótico y en forma de cloruro como sucedáneo de la sal común en pacientes cardíacos y renales pero fue abandonado a raíz de cuadros de intoxicaciones graves.

En este trabajo nos limitaremos a exponer los conocimientos más esenciales acerca del uso clínico del litio que deben tener los clínicos que lo utilicen. Para profundizar estos conocimientos aconsejamos consultar los siguientes autores: Gerbino et al. (5), Bunney et al. (6), Fieve (4); Cooper (7), Mellerup et al. (8).

FÁRMACO-DINÁMICO Y FÁRMACO-CINÉTICA

Seguiremos en lo esencial, a Fieve (4).

a) Acción sobre las membranas. El litio entra en competencia con el sodio, el calcio, el magnesio y el potasio en los tejidos nerviosos, que son los que aseguran la conducción nerviosa, quizás ligándose en los sitios de fijación

* Profesor Asociado
Servicio de Neurología y Neurocirugía
Departamento de Especialidades

de ellos; además, interactúa con los grupos amonio, lo que incluye a las aminas biológicas y puede modificar estos neurotransmisores.

Reemplaza al sodio en el exterior de las células y puede circular rápidamente en los canales del sodio de las membranas celulares durante la conducción de los impulsos nerviosos. Puede bloquear los estrechos canales del potasio, lo que afecta las gradientes electrolíticas de ambos lados de la membrana celular. Entra en competencia con los sitios de fijación del calcio. Puede modificar directamente la estructura terciaria de las macromoléculas como las que componen las membranas, las hormonas, los sitios receptores, las cadenas de enzimas y los cromosomas. También puede producir cambios en el pH, en la fuerza iónica y en la osmolaridad.

"El litio circulante hacia el interior en la forma de carbonato o de cloruro representa alrededor del 70% del transporte hacia el interior; 90% del transporte hacia el exterior está representado por el mecanismo del intercambio sodio-litio mediante el cual el litio se desplaza hacia el exterior, a través de la célula, contra el gradiente de concentración."

b) Electrolitos. "Se absorbe en el tracto gastrointestinal, penetra en el plasma y se distribuye en los tejidos y en las células. Alcanza el nivel de equilibrio ("steady state") a las dos semanas de la ingestión constante de la misma dosis siempre que las funciones renales sean normales. Es filtrado por la membrana glomerular, reabsorbido en los túbulos proximales sin reabsorción tubular distal y es, finalmente, secretado por los riñones" (4).

Los dos primeros días que siguen a su ingestión se produce una natruria y una kaluria seguida hacia el tercer día de una retención de sodio. Hacia el 6º o 7º días se inicia un estado de equilibrio, llegando al nivel estable a los 10 a 15 días.

Por efectos del litio se produce una redistribución hídrica y del sodio entre los diferentes compartimentos corporales. A largo plazo, aumenta la concentración plasmática del calcio y del magnesio y disminuye la excreción urinaria de los iones calcio, reduce el fosfato y hay una fijación reducida de fosfato en los huesos con disminución de la densidad ósea.

c) Relación litio eritrocitos/plasma. Es variable según los individuos pero la concentración intracelular del litio parece ser un mejor indicador del grado de toxicidad del litio.

d) Enzimas. "El litio estimula la actividad enzimática cuando el sodio es el activador e inhibe la actividad enzimática cuando el potasio es el activador enzimático, probablemente entrando en competencia con los sitios del sodio, del potasio y del amonio en el enzima mismo para modificar la tasa de tratamiento del substrato enzimático por el enzima (Bunner y Murphy, 1976). El litio entraba igualmente el metabolismo intermediario, especialmente aumentando la excreción urinaria del ácido alfa-cetoglutárico, del ácido tricarboxílico, de otros metabolitos urinarios, interviniendo sobre el metabolismo lipídico, la activación de la hexoquinasa hepática por la adenilo ciclasa hepática y la kinasa proteínica. Más aún, él parece estimular la síntesis glicogénica y la acción de la kinasa del piruvato, probablemente bloqueando la producción de la AMP cíclica y la inhibición de la ciclasa del adenilato (Mellerup y Rafaelsen, 1981)" (4).

e) Neurotransmisores. Produce diversos efectos en ellos pero baste con señalar que, sin embargo, : "la hipótesis original de la catecolaminas para la enfermedad maníaco-depresiva es claramente insuficiente para explicar por qué el litio parece ser eficaz tanto en las fases maníacas como depresivas del ciclo (Milstoc y col, m 1975; Bunny y col., 1976)" (4). Entra en competencia con el sodio y el magnesio a nivel de la liberación de los neurotransmisores en la juntura sináptica.

f) Receptores. "Los sitios de fijación del litio pueden ser ya sea idénticos ya sea estar estrechamente relacionados con los sitios de los neurotransmisores o de otros receptores de hormonas (4)". Disminuye la respuesta renal a la aldosterona lo que se traduce en una disminución de la retención de sodio; reduce la respuesta renal a la hormona antidiurética y del tiroides a la tirotropina. Esto explicaría la aparición en algunos pacientes tratados con litio de cuadros similares a la diabetes insípida o al bocio.

Indicaciones Terapéuticas del Litio

Su acción clínica es de sedante en los estados de agitación, de prevención de los episodios maniacales y depresivos de las psicosis maníaco-depresiva y, aunque en discusión, una acción antidepresiva no muy pronunciada y una acción antiagresiva.

Su uso clínico es el siguiente:

a) En las psicosis maníaco depresivas tiene una clara acción curativa sobre los *episodios maniacales* en los que se puede usar como único medicamento para controlarlo. Sin embargo, esto exige exámenes de laboratorio (litemias) seriados, a veces difíciles de realizar con la debida frecuencia y oportunidad que exige el caso, en especial cuando se trata de pacientes ambulatorios. Mi práctica usual es dar una dosis de litio de unos tres comprimidos diarios de carbonato de litio de 300 mg asociada con neurolépticos en cantidad adecuada y, una vez que cede el episodio, mantener el litio en un nivel sanguíneo adecuado como tratamiento preventivo de futuros episodios.

Es de común observación, y está descrito en la literatura especializada, que la necesidad de litio para mantener

una misma litemia aumenta (baja la litemia) cuando se anuncia un nuevo episodio y durante el mismo, disminuyendo (alza de litemia) lo que el episodio comienza remitir. Esto obliga a ser muy cuidadoso cuando se trata el episodio maniacal sólo con litio ya que una dosis inicial que puede traducirse en una litemia adecuada puede resultar excesiva hacia el término del episodio, con la aparición de síntomas de toxicidad. También, a veces es posible hacer abortar el episodio que se anuncia ajustando la dosis de litio.

Si bien se discute la *acción antidepresiva* del litio, su asociación, con antidepresivos suele acelerar la recuperación (aunque aumenta los temblores producidos por ambos medicamentos). También es de común observación que en las personalidades depresivas de base endógena cambio de estado de ánimo conviertiéndolas en personalidades normales.

El *efecto preventivo de los episodios maníacos y depresivos* está claramente demostrado, siendo particularmente útil en las formas bipolares de las mismas. Si bien hay un porcentaje pequeño que no se benefiaciaría con el litio, no se debe llegar a esta conclusión antes de haber empleado por un tiempo suficiente dosis altas de litio con litemias en los niveles superiores aconsejados (1 a 1,3 mEq/L). En efecto, tengo pacientes en que otros colegas habían descartado el litio por ineficaz, dado en cantidades bastante inferiores (litemias del orden de 0,7 mEq/L), en los cuales he logrado evitar por años la aparición de crisis o controlarlas rápidamente en sus inicios con las dosis altas que producen las señaladas litemias.

b) En otras enfermedades psiquiátricas tales como ciertas esquizofrenias de forma esquizoafectivas que evolucionan con episodios, en ciertas personalidades depresivas, en alteraciones del comportamiento (caracterizadas por agresividad, inestabilidad, impulsividad) suele ser de utilidad clínica el empleo del litio.

Efectos Laterales, Incidentes y Accidentes

Algunos de ellos, los efectos laterales o secundarios, guardan relación con las dosis, y litemias terapéuticas y son: a) temblores finos, sobretodo digitales, que a veces pueden interferir con actividades tales como el firmar y que se ven agravados en el caso de asociación con antidepresivos tricíclicos; b) sensaciones nauseosas y, a veces, ardor epigástrico, los que se evitan si se ingiere junto con las comidas pero a veces las náuseas pueden ser la traducción de sobredosificaciones; c) diarrea, la que en mi experiencia es excepcional; d) polidipsia y poliuria, a veces cuantiosas y que pueden hacer pensar en una diabetes insípida; e) bocio con o sin hipotiroidismo, de muy escasa ocurrencia , según mi experiencia; f) edema, a veces muy pronunciado, de las extremidades inferiores, el que en una oportunidad me llevó a suspender el litio; g) aumento de peso, probablemente en relación con la retención de líquido, el que si bien no es muy frecuente, puede llevar a la suspensión del litio por parte del paciente, sobretodo si es mujer.

Otros corresponden a síntomas precursores de una intoxicación por litio: temblores gruesos, vómitos, diarrea, disartria, torpor mental, somnolencia, sensación vertiginosa, que son, en general, la traducción de un efecto tóxico a nivel del sistema nervioso central.

Los signos de intoxicación se suelen dar en tratamientos mal llevados, sin control adecuado de litemias, por pérdida de electrolitos por otras causas y por ingesta de litio con fines suicidas. Son: alteración de conciencia, coma, fasciculaciones musculares, nistagmus, crisis convulsivas, oliguria o anuria. Estos síntomas se corrigen con la suspensión del litio y con las medidas terapéuticas sintomáticas que correspondan. En mi práctica de más de 20 años con el litio, no me ha tocado ver estos estados.

Finalmente, conviene hacer una advertencia respecto de la función renal: si bien es excepcional, el litio mantenido por largo tiempo puede dañarla (aunque esto es de excepcional ocurrencia en el caso de los riñones normales, por lo que es indispensable controlarla mediante creatininemias periódicas. La poliuria, por importante que sea, no es un riesgo siempre que no se limite la ingesta de líquidos y se debe a una inhibición, inducida por el litio, de la hormona antidiurética; si la capacidad renal de concentrar la orina no está afectada, no hay que preocuparse, aunque es conveniente asesorarse con un nefrólogo de experiencia. Tengo el caso de un paciente que orina más de 4 litros diarios y en el cual no ha sido necesario suspender el tratamiento.

Manejo Clínico del Litio

Se requiere en primer lugar, lo que es obvio, que exista una clara indicación para su empleo. Luego, que la función renal esté indemne, la que habitualmente se controla con la medición de la uremia, de la creatininemia y la búsqueda de una posible albuminuria. Se suele recomendar una evaluación cardíaca, clínica y electrocardiográfica por los efectos del litio en otros iones que juegan un papel en la regulación cardíaca; un balance iónico para detectar cualquier carencia de sodio, la que contraindica el uso del litio hasta que ésta se haya corregido. En nuestra práctica, nos limitamos al examen clínico y a la uremia y litemia.

La meta próxima del tratamiento - la remota es corregir el cuadro mórbido para el cual se indica - es la de obtener y mantener una litemia útil. En este respecto hay mucha discrepancia acerca de sus valores según sean los libros y revistas que se consulten pero los más utilizados, que son los que nosotros hemos empleado por años, son los que arrojan litemias entre 0,7 y 1,3 mEq/L (o mMol/L) cuando se ha logrado el estado de equilibrio y la litemia se

ha practicado 12 horas después de la última dosis del litio. En los pacientes de edad se pueden aceptar niveles algo menores, según sea la respuesta clínica.

La efectividad del tratamiento preventivo de la psicosis maníaco-depresiva con litio depende de que se alcancen niveles útiles de litemia, los que varían según los individuos y la gravedad del cuadro clínico. Las dosis que producen una litemia inferior a 0,7 no suelen ser útiles y si no muestran un efecto preventivo, no debe considerarse que el tratamiento con litio ha fracasado. Las litemias sobre 1,3 son innecesarias y pueden ser perjudiciales, aunque, en general, los efectos tóxicos aparecen con litemias superiores a 1,5 a 1,7. El nivel de litemia debe ser ajustado, entre los señalados límites, a las necesidades del paciente y su respuesta terapéutica. Nos ha tocado ver casos en que psiquiatras de experiencia han declarado que el litio ha fracasado en pacientes maníaco-depresivos que han mantenido con litemias de 0,7 a 0,8 y que, luego tratados por nosotros, se ha logrado controlar sus crisis con litemias superiores a 1 (entre 1 y 1,2).

Dado que se trata de una terapia de carácter preventivo y que debe prolongarse por muchos años, es fundamental educar y motivar al paciente y sus familiares, por lo que debe explicárseles claramente las características del cuadro clínico, las metas del tratamiento y los efectos secundarios e indeseados del mismo. Hay que poner especial énfasis en la necesidad de tomar el litio cotidianamente y en la dosis y con la frecuencia adecuadas. Deben ser advertidos los efectos secundarios y de los tóxicos, de la necesidad de controles períodicos de litemia inicialmente quincenal, luego mensual y finalmente trimestral para el caso del litio y bianual para la creatinina. Es igualmente importante que mantengan su ingesta normal de sal por cuanto se produce una suerte de equilibrio entre el litio y el sodio: si disminuye la ingesta de sodio, se retiene menos litio lo contrario si hay pérdida de sodio, por lo que también deben ser advertidos de disminuir o suspender el litio en el caso de pérdidas importantes de sodio (diarreas graves, etc). Otro aspecto conveniente de señalar a los pacientes que han tenido episodios hipomaniacales o maniacales, es que pueden considerar la vida más desabrida bajo los efectos del litio, acostumbrados a la euforia de sus estados expansivos, lo que puede llevarlos a la suspensión del litio; sucede lo contrario con los depresivos en los que la vida se ve más bella con este medicamento. Otra advertencia importante es que no deben tomar medicamentos diuréticos que eliminen sodio, lo que puede traducirse en graves efectos tóxicos.

En cuanto a la dosificación, lo habitual es comenzar con dosis de 900 mg diarios distribuídos en tres dosis (desayuno, almuerzo y comida), controlar litemia a la semana e incrementar o disminuir, si es necesario, la dosis de litio en medio a un comprimido, controlar litemia a la semana y proceder así sucesivamente hasta alcanzar el nivel útil, que luego debe mantenerse indefinidamente.

En cuanto a la duración del tratamiento, ésta es en general indefinida. Tenemos pacientes en tratamiento por más de 20 años y autores escandinavos por más tiempo aún.

En el mercado chileno disponemos de litio en la forma de carbonato, que es la sal más universalmente utilizada, de liberación inmediata, bajo los nombres de Carboron (el primero en ser introducido en el mercado chileno hace cerca de dos décadas) y el Psicolit (de más reciente introducción), ambos en comprimidos de 300 mg. Hay psiquiatras chilenos que aconsejan a sus pacientes importarlo, lo que, a nuestro parecer, no tiene ninguna justificación máxime si se considera su antiguedad en el mercado, siendo el Carboron uno de los primeros en existir en el mundo. Podría justificarse solamente en el caso de los preparados de entrega retardada, que permiten darlo en una sola dosis diaria, pero ésta es una forma de presentación que no ofrece claras ventajas terapéuticas y su empleo mundial es minoritario.

En cuanto a las litemias, la mayoría de los laboratorios clínicos de Santiago y muchos de provincia los incluyen entre los exámenes que ofrecen al cuerpo médico y son realizados en buenas condiciones técnicas. En caso de dudas, conviene cotejar el resultado obtenido en laboratorios distintos enviando la misma muestra a más de uno u obteniendo del paciente que lo repita en condiciones similares.

Finalmente queremos concluir señalando que el litio es un medicamento extremadamente valioso en el control de la psicosis maníaco-depresiva y que bien manejado, es prácticamente inocuo y permite una vida normal.

Referencias

1. *Cade, J.F.J.: Lithium salts in the treatment of psychotic excitment. Med. J. Aust. September 3: 349-352. 1949.*
2. *Naveillan, P.; Trucco, M.; Horwitz, J.: El uso del litio en Psiquiatría. Rev. Médica de Chile, 101:720, 1973*
3. *Trucco, M.; Naveillan, P.; Horwitz, J.: Experiencia clínica con el carbonato de litio en el tratamiento de las psicosis maníaco-depresivas. Re. Méd. de Chile, 101:715, 1973.*
4. *Fieve, R.R.: Les sels de lithium en psychiatrie: nouvelles acquisitions et méchanismes d' action. En Mendlewicz: Manuel de psychiatrie biologique. Masson, paris, 1987.*
5. *Gerbino, L. Olesahansky, M.; Gersshon, S.: Clinical use and mode of action of lithium. En Lipton, M.A.: DiMascio, A.; Killam, K.F.: Psychofarmacology: A generation of progress. Raven Press. New York, 1978.*
6. *Bunney, W.H.; Garland- Bunney, B.L.: Mechanisms of action of lithium in affective illness: basic and clinical implications. En: Meltzer, H.Y. (Ed.): Psychopharmacology: The third generation of progress. Raven Press. New York. 1987.*
7. *Cooper, T.B.: Pharmacokinetics of lithium. En: Meltzer, H.Y. (Ed.).: Psychofarmacology: The third generation of progress. Raven Press. New York. 1987.*
8. *Mellerup, E.T.; Plenge, P.; Rafaelsen, O.J.: Renal and other controversial adverse effects of lithium. En: Meltzer, H.Y. (Ed.): Psychopharmacology: The third generation of progress. Raven Press. 1987.*