

### FARMACOLOGÍA DE LAS SALES DE LITIO.

#### USOS TERAPÉUTICOS EN TRASTORNOS BIPOLARES Y EN LA DEPRESIÓN MAYOR RECURRENTE Malgor- Valsecia

---

Las sales de litio han sido utilizadas en la terapéutica desde hace aproximadamente 30 años. Su eficacia y especificidad, han sido claramente demostradas como agente preventivo o profiláctico en la psicosis maniaco-depresiva y en depresiones psíquicas recurrentes de tipo endógeno. Su utilización es amplia en los países escandinavos, Francia, Alemania y Europa en general. Sin embargo, su uso beneficioso no tiene aplicación generalizada en nuestro país, lo mismo que en otros países del continente americano. Del análisis efectuado llegamos a la conclusión que no existen razones valederas para persistir en esta situación, por lo que creemos debería difundirse las posibilidades terapéuticas de esta medicación en beneficio de los pacientes psiquiátricos.

Como muchas drogas de gran utilidad en terapéutica clínica, las sales de litio pueden ser peligrosas si no se tienen en cuenta las normas farmacocinéticas y farmacodinámicas que rigen su utilización. Comparando, es posible afirmar que las sales de litio pueden ser tan útiles para el paciente maníaco depresivo como lo son los glucósidos cardíacos para el insuficiente cardíaco congestivo, o la insulina para el diabético (y tan peligrosas como dichos fármacos). Sin embargo es sumamente sencillo llevar a cabo el control terapéutico sin riesgos para el paciente, conociendo las normas mencionadas.

El presente trabajo tiene por objeto informar acerca de los puntos básicos fundamentales de la farmacología del litio a fin de contribuir con un sentido práctico, a su aplicación en terapéutica psiquiátrica.

#### 1. QUÍMICA DEL LITIO:

El litio pertenece al grupo de los metales alcalinos juntamente con el sodio, potasio, rubidio y cesio. En la Tabla Periódica de los Elementos el litio es el más liviano, con un número atómico

de 3 y un peso atómico de 6940. El litio es un catión monovalente y debido a la alta densidad de las cargas positivas del núcleo y a la disposición de sus electrones, es sumamente reactivo por lo que nunca se encuentra libre en la naturaleza, sino formando sales. Su presencia ha sido demostrada en minerales y también en agua de mar y en ciertos tejidos animales y vegetales. No se ha determinado la función específica que cumple en estos organismos. El litio produce una llama de color rojizo por lo que su determinación por fotometría de llama o por espectrometría de absorción atómica puede ser llevada a cabo con rapidez, especificidad y gran sensibilidad.

#### 2. FARMACOCINÉTICA:

**Absorción y distribución del litio:** El litio se absorbe bien por todas las vías por lo que en su utilización clínica se prefiere la vía oral. El agente activo es, en realidad, el ión litio, por lo que cualquier sal puede ser utilizada. El cloruro de litio es muy poco utilizado por ser sumamente higroscópico. Las sales más comunes en terapéutica son el carbonato, citrato, acetato, sulfato y glutamato de litio. La sal más frecuentemente utilizada es el carbonato de litio.

Debido a su alcalinidad, las sales de litio pueden ser irritantes para las mucosas digestivas y neutralizar (en cierta medida) el ácido clorhídrico del jugo gástrico, pudiendo dificultar potencialmente los procesos digestivos y el equilibrio ácido-básico. Las dosis comunes de litio (25 mEquivalentes/día) pueden neutralizar una décima parte de la cantidad de HCl producido diariamente y una fracción mucho menor de la máxima capacidad de secreción ácida de la mucosa gástrica. Sin embargo, estas acciones no ocasionan usualmente efectos colaterales importantes, aún en tratamientos prolongados durante años. La vía de elección es entonces la oral.

La absorción es prácticamente completa a las 8 hs de la ingestión. Solo el 1 % de la dosis administrada no se absorbe y se elimina por las heces. Como la absorción es rápida y completa durante los primeros días del tratamiento pueden aparecer algunos síntomas colaterales indeseables como náuseas, vómitos ocasionales, diarrea de poca intensidad, disconfort gástrico y cierta debilidad muscular. En la mayoría de los casos estos efectos colaterales desaparecen luego de varios días o semanas de tratamiento. Los picos de máxima concentración plasmática se alcanzan luego de 1 a 3 horas con citrato de litio y luego de 2 a 4 horas con el carbonato de litio. Después de 46 horas la concentración plasmática cae rápidamente y luego de ese tiempo declina lentamente. La vida media de eliminación es, en promedio, de 20 a 24 horas, aunque varía considerablemente de paciente a paciente y puede variar en el mismo paciente en el largo plazo, por lo que es necesario el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos.

El ión litio circula libremente en el plasma sanguíneo sin ligarse a proteínas plasmáticas o tisulares y alcanza una concentración equilibrada en diversos tejidos el y líquido extracelular. La concentración del litio en el cerebro es similar a la del plasma, y es menor en hígado y 2 o 3 veces mayor en el riñón y tiroides. La máxima concentración de litio en el cerebro se alcanza 24 horas después de la del plasma, circunstancia a tener en cuenta para el manejo de las acciones neurotóxicas, en casos de intoxicación. El pasaje del litio a través de la barrera hemato-encefálica es relativamente lento, similar al Na y al K. En el LCR, el litio alcanza el 50 % de la concentración plasmática, en tratamientos crónicos.

Luego de varios días de tratamiento se alcanza un equilibrio estable entre las concentraciones de litio del plasma y diversos tejidos y órganos, aunque con algunas diferencias. Es más rápido en hígado, riñón y piel y más lento en músculo estriado, huesos y cerebro. A pesar de su carácter dinámico, el equilibrio entre las concentraciones plasmáticas y tisulares es constante, por lo que la determinación de la concentración del litio en plasma es un indicador preciso de su contenido en plasma.

Por eso la determinación de la litemia, es fundamental para el manejo terapéutico de las sales de litio, habiéndose especificado claramente que los mejores efectos terapéuticos se

obtienen cuando las concentraciones de litio en sangre oscilan entre 0.7 a 1.4 mEq/L (ó 0.6 a 1mmol/L). Efectos tóxicos se desarrollan fácilmente cuando los valores de la litemia alcanzan los 2.0 mEq/L y franca toxicidad, que puede ser mortal, aparece cuando los valores superan los 2.5 mEq/L. Por lo tanto, el Índice Terapéutico es estrecho, pero la toxicidad es fácilmente controlada si se usa a la litemia como indicador de las dosis a administrar.

El Li no es metabolizado en el organismo dependiendo la terminación de sus efectos exclusivamente de los procesos de excreción.

### **Excreción:**

La principal vía de excreción del Li es el riñón. El 95 % del litio administrado se excreta por vía renal en forma inalterada por filtración glomerular. Cantidades muy pequeñas se excretan también con las heces y el sudor. Los procesos de excreción son de fundamental importancia en terapéutica con este agente y de ellos dependen la seguridad y eficacia de su administración. Ha sido establecido que 4/5 partes del Li que pasa por filtración glomerular se reabsorbe en los túbulos proximales y 1/5 se excreta con la orina. Dicho proceso de reabsorción se lleva a cabo a través de los mismos mecanismos de reabsorción activa de sodio, estableciendo aparentemente, una competencia entre sodio y Li, por los sistemas enzimáticos responsables de la reabsorción tubular. Este conocimiento tiene importantes implicancias prácticas. Mientras se administra Li como tratamiento, no debe modificarse el contenido normal de sodio en la dieta habitual del paciente. Una brusca eliminación del sodio en la dieta, provocará una disminución de este catión en la luz tubular y por lo tanto la reabsorción activa del litio se facilitará y será más completa, pudiendo llegarse así fácilmente a niveles tóxico en plasma. Esto puede ocurrir aún administrando la misma dosis de Li que anteriormente (con un contenido normal de sodio en la dieta) no provocaba efectos indeseables. Ello explica algunos accidentes ocurridos en los primeros años del tratamiento de pacientes psiquiátricos con litio, cuando por aparición de otras enfermedades (como por ejemplo una insuficiencia cardíaca congestiva) se suprimió el sodio de la alimentación (sin reducir la dosis de Li), apareciendo así una grave intoxicación que algunos casos tuvo evolución fatal.

Por el contrario en casos de intoxicación incipiente por sobre dosis, la administración de altas dosis de sodio facilitarían marcadamente la eliminación de litio dificultando (a través de dicho antagonismo competitivo por las enzimas responsables del transporte activo) la reabsorción tubular del Li. Por esa razón una de las medidas a tomar, en casos de intoxicación con Li podría ser la administración de altas dosis de sodio. La vida media plasmática del Li es de 24 horas, término medio, variando entre 15 a 30 horas en diferentes pacientes.

Con un contenido normal de sodio en la dieta, la excreción de Li dependerá del clearance renal de este catión. El clearance de Li puede variar considerablemente de un paciente a otro, pero tiene sin embargo la característica de ser muy fijo en un mismo paciente, a través de días, meses y aún años de tratamiento. En personas adultas normales el clearance de Li puede variar entre 10 y 50 ml/min, disminuyendo con la edad.

El tratamiento crónico, la dosis de mantenimiento debe representar aproximadamente la misma cantidad que se excreta diariamente, lo que mantendrá constante al contenido de Li del organismo y consecuentemente su acción terapéutica se cumplirá normalmente. Como el clearance renal es variable de paciente a paciente (aún en el caso de administrar la misma dosis), las cantidades excretadas diariamente serán diferentes. Esta situación originará una diferente concentración plasmática en cada paciente, en directa relación con el clearance renal de este catión. Por esta razón farmacocinética la única manera de controlar si la dosificación es adecuada, es determinar los niveles plasmáticos de litio, considerando que dichos niveles deben ser mantenidos entre 0.7 a 1.4 mEq/L para obtener un efecto terapéutico útil.

## USOS TERAPÉUTICOS Y PROFILÁCTICOS DEL LITIO

**Los episodios maníacos** del síndrome maníaco-depresivo puede ser tratados con drogas neurolépticas o tranquilizantes mayores como la clorpromazina, haloperidol, clorprotixeno o con sales de litio. Los neurolépticos actúan rápidamente tranquilizando al paciente. La terapia electroconvulsiva es eficaz pero su efecto es de corta duración, pudiendo ocurrir decaídas en el término de 1-2 semanas.

Las sales de Li actúan específicamente sobre los síntomas maníacos y no tienen acción sobre excitantes de otro origen. Su acción terapéutica sin embargo se desarrolla lentamente. Los efectos comienzan a aparecer recién a los 2-3 días y alcanzan sus niveles máximos a los 7-14 días de tratamiento. En manías agudas y violentas es conveniente comenzar con la administración de neurolépticos de rápida acción, y continuar inmediatamente con sales de litio. Los efectos antipsicóticos se manifiestan claramente y la acción terapéutica se mantiene mientras dure el tratamiento. El Li no afecta las funciones mentales del paciente en tratamiento o lo hace muy escasamente. Puede desarrollarse en algunos enfermos una sensación de embotamiento ligero que no dura mucho tiempo ni es de gran intensidad. La respuesta favorable ocurre en el 70 al 80 %.

El Li es particularmente útil en **estados hipo-maníacos**, en pacientes que no necesitan hospitalización y que por su padecimiento ven seriamente comprometidos su vida familiar, social y su trabajo. En estos casos los efectos terapéuticos se desarrollan en pocos días, y habitualmente no necesitan otra medicación previa y son persistentes.

El Li es también de gran utilidad en el tratamiento de la **depresión psíquica** especialmente en aquellas de **tipo endógeno o mayor recurrente**, trastorno unipolar. Este tipo de depresión es sumamente grave y se desarrolla sin causa desencadenante aparente. Tiene la característica de ser recurrente de larga evolución y con períodos de tiempo (remisiones) de duración variables en los que el paciente se encuentra en condiciones prácticamente normales, libre de síntomas psiquiátricos. Este tipo de depresión puede constituir la faz depresiva del síndrome maníaco-depresivo o bien aparecer aisladamente en pacientes con personalidad estable o con personalidad ciclotímica. Tiene una sintomatología típica, estereotipada y fija, con sentimientos de culpa, falta de toda esperanza, ideas suicidas que frecuentemente se hacen realidad y una tristeza que algunos pacientes describen como de "infinita" intensidad.

Las depresiones endógenas tienen la característica de agravarse en las primeras horas de la mañana y (como ya dijimos), son recurrentes. Su pronóstico es siempre severo lo que la diferencia netamente de la llamada **depresión neurótica o reactiva**, que es de pronóstico

generalmente benigno y obedece a una causa determinada. El tratamiento de la depresión activa debe ser realizado con agentes antidepresivos tricíclicos, IMAO, inhibidores de la recaptación de 5-HT o bien con terapia electroconvulsiva. Las sales de Li no tienen acción en las depresiones manifiestas, que deben ser tratadas con los agentes antes mencionados. Sus efecto es sin embargo preventivo o profiláctico, impidiendo la aparición de nuevos ataques depresivos.

Por supuesto las sales de Li son también efectivas en el tratamiento del **trastorno bipolar típico, maníaco depresivo recurrente**, siempre en su característica de ser preventivo o profiláctico.

Estas son sus indicaciones principales en terapéutica psiquiátrica. En tal sentido el Li ha demostrado su eficacia repetidas veces incluso en ensayos clínicos controlados, doble ciego cruzados. Su acción es independiente del sexo, la edad del paciente y la duración de su padecimiento. La acción profiláctica se observa con claridad en aquellos enfermos que padecen frecuentes recaídas en su cuadro maníaco depresivo, unipolar o bipolar, liberándolos de nuevos ataques y cambiando completamente su vida y la de su familia. En la mayoría de los casos, la acción ocurre en forma inmediata, luego de finalizado el último episodio maníaco depresivo, no repitiendo dichos ataques mientras persista el tratamiento. Existen algunos pacientes refractarios a la terapéutica con Li pero son los menos. En otros casos puede observarse la aparición de una crisis maníaca o depresiva, usualmente de poca intensidad, en el curso de los primeros meses de tratamiento o en el primer año, no repitiéndose después tales recaídas. En estos casos el tratamiento no debe ser interrumpido.

Generalmente estas recaídas son cada vez de menor intensidad, menor frecuencia, menor duración y finalmente desaparecen. En raras ocasiones puede aparecer una recaída de mediana o severa intensidad en paciente que están bajo tratamiento, generalmente de tipo depresivo. Estos cuadros deben ser tratados con terapia electroconvulsiva o con antidepresivos pero es sumamente importante que el tratamiento con litio continúe simultáneamente.

La mayoría de los pacientes recuperan completamente su normalidad psíquica en forma per-

manente. Es muy importante sin embargo, no abandonar el tratamiento con litio a pesar de sentirse por mucho tiempo perfectamente bien. Desgraciadamente la suspensión del tratamiento trae aparejado usualmente la aparición casi inmediata de un episodio maníaco o depresivo y la reinstalación posterior del cuadro psiquiátrico anterior al tratamiento.

### DOSAJE DEL LITIO. USO CLÍNICO Y CONTROL TERAPÉUTICO.

El objetivo del dosaje de las sales de litio es mantener un contenido constante del Li en los diversos tejidos y a nivel cerebral. Como se mencionara anteriormente la concentración del Li puede ser inferida con exactitud a partir de su determinación en sangre.

La litemia lógicamente es diferente de acuerdo a la hora de la ingestión de la dosis administrada. Por eso, la determinación de la litemia debe standarizarse de tal manera que se lleve a cabo siempre luego de un mismo intervalo de tiempo, a partir de la última toma. De acuerdo con los procesos de absorción, progresivo pasaje a la circulación, picos máximos plasmáticos y excreción, el plazo para tomar la muestra de sangre y determinar la litemia debe ser de 12 hs luego de la última toma. En estas condiciones se determinará el contenido real de Li en tejidos y sistemas orgánicos, excluyendo la influencia que sobre la concentración sérica tiene la ingestión de las tabletas del medicamento.

El Li se administra en dos tomas diarias, por la mañana y a la noche antes de dormir. Si la segunda toma diaria se lleva a cabo a las 8 de la noche, la extracción de sangre para la litemia debe ser realizada a las 8 de la mañana del día siguiente. Es necesario comenzar con una dosis pequeña e ir incrementándola cada 23 días lentamente, a fin de minimizar los efectos colaterales indeseables iniciales. Al principio debe hacerse una litemia cada 4-5 días hasta ajustar la dosis a niveles que permitan una litemia entre 0.7 a 1.3 mEq/L.

La mejor manera de dosificar el litio es en miliequivalentes y acostumbrarse a utilizar un solo tipo de sal de litio (la más común es el carbonato) ya que las diferentes sales contienen diferentes cantidades de mEq por cada 100 mg.

1 mEq de litio equivale a 6.9 mg de litio y está contenido en 37 mg de carbonato de Li.

300 mg de carbonato de Li contienen 8.1 mEq de Li.

330 mg de Sulfato de Li contienen 6 mEq de Li

600 mg de Glutamato de Li contiene 3.9 mEq de Li

763 mg de Citrato de Li contienen 8.1 mEq de Li

536 mg de Acetato de Li contiene 8.1 mEq de Li

De acuerdo con estas cifras: 25 mEq de Li corresponden a una dosis de 900 mg de carbonato de Li diarios, que es usual administrar en 2 tomas diarias.

Debido a las variaciones en el clearance de paciente a paciente, la dosis a administrar puede ser también muy diferente de un paciente a otro para alcanzar la litemia conveniente. **Es decir que la dosis de litio debe ser encontrada para cada paciente.** La litemia conveniente puede ser alcanzada (0.7 a 1.4 mEq/L) en algunos pacientes con una dosis de 25 a 30 mEq/día. Otros en cambio pueden necesitar solamente 8-10 mEq/día para alcanzar las concentraciones plasmáticas adecuadas de Li. Como la vida media plasmática del Li es de aproximadamente 24 horas y son necesarias 4 a 5 vidas medias para alcanzar un estado constante ("steady state"), la determinación de la litemia no debe hacerse antes de los 5 a 6 días de tratamiento, para decidir el cambio de las dosis.

Como norma práctica se puede comenzar con una dosis relativamente baja, 15 a 20 mEq/día y a los 5-6 días realizar una determinación de la litemia. Si está por debajo de 0.7 mEq/L se incrementa la dosis. Si está por encima de 1.4 mEq/L, se disminuye.

Las determinaciones plasmáticas se continuarán realizando solamente hasta ajustar las dosis, adecuándolas a su mantenimiento permanente. Una vez encontrada la dosis apropiada, la determinación de la litemia puede ser distanciada racionalmente. Durante el tratamiento crónico solo será necesario un control de la litemia cada 1-2 meses a fin de un seguro control terapéutico.

**Además deberá determinarse obligatoriamente la litemia en las siguientes circunstancias:**

1. En caso de aparición de signos de intoxicación.
2. En caso de aparición de una crisis maníaca o depresiva durante el tratamiento.
3. A los 7 días de cualquier cambio de la dosis administrada.

4. Ante el desarrollo de algún padecimiento colateral, sobre todo enfermedades cardíacas o renales.

5. Luego de un cambio en la ingesta de sodio o luego de terapia diurética.

6. En caso de aparición de enfermedad renal grave, la administración de Li debe suspenderse inmediatamente, controlando la litemia luego de la suspensión.

Para la determinación de la litemia se deberá extraer sangre, 5-10 ml, por punción venosa y sin anticoagulantes (algunos contienen litio). La determinación se realiza en el suero sanguíneo no alterándose los resultados por la presencia de coágulos o hemólisis.

**Análisis a realizar antes de comenzar el tratamiento:**

Hemograma. Uremia. Creatininemia. Electrolitos. Tiroxina. Tiroxina libre. Tirotrófina. Orina completa. ECG. Opcional: Clearance de creatinina. Volumen urinario de 24 horas.

**Análisis a realizar durante el tratamiento:**

Litemia (de acuerdo a las especificaciones previas). Creatininemia (cada 6 meses aproximadamente). Tiroxina, tiroxina libre y tirotrófina (cada 6 meses aprox.) Orina completa (cada 6 meses aprox.). ECG (sobre todo en pacientes de más de 50 años). Opcional: Clearance de creatinina, volumen urinario de 24 horas, electrolitos en plasma, osmolaridad de la orina.

**EFFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPÉUTICA CON LITIO.**

Estos efectos se desarrollan ocasionalmente aún con las cifras de concentración sérica de Li dentro de niveles adecuados. No son peligrosos pero pueden ser molestos para el paciente y deben ser distinguidos de los signos de intoxicación. Durante los primeros 10-15 días de tratamiento son más frecuentes y luego disminuyen progresivamente en su intensidad y frecuencia hasta desaparecer. Los principales efectos colaterales indeseables son: fino temblor, sobre todo en las manos (no cede con la administración de antiparkinsonianos, pueden ceder con beta-bloqueantes); polidipsia y poliuria, náuseas, dolores epigástricos, diarrea de escasa intensidad o heces blandas, debilidad muscular, escaso aumento de peso corporal en el 50 % de los pacientes, dificultades de la memoria. La poliuria, debida a inhibición de la

formación de AMPc en los túbulos, puede llevar a una diabetes insípida nefrógena, que responde a los tiazídicos o la amilorida.

Una elevada concentración de tirotrófina plasmática, indicativa de hipotiroidismo puede aparecer en 10 a 20 % de los pacientes tratados con Li, pero un hipotiroidismo clínico franco es muy raro. El Li inhibe la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas e induce la formación de anticuerpos antitiroideos, en personas susceptibles. El bocio hipotiroideo producido por el Li, puede ser tratado con hormonas tiroideas.

Otros efectos muy pocos comunes durante el tratamiento con sales de litio son: hipertrofia de las glándulas salivales, disminución de la libido, reacciones alérgicas en la piel, caída del cabello, desarrollo de acné, intolerancia del alcohol, cefaleas y más raramente convulsiones epileptiformes. Como se mencionara anteriormente las funciones mentales del paciente no se alteran, pudiéndose observar solamente embotamiento mental o ligera pérdida de memoria.

Es frecuente observar una ligera o moderada granulocitosis, por estímulo a la mielopoyesis medular. Infortunadamente, este efecto no es generalmente útil para tratar granulocitopenias.

La administración del Li en el primer trimestre del embarazo, puede provocar teratogénesis cardíaca, pero el riesgo es pequeño.

En general, la supresión del tratamiento va seguida de la desaparición inmediata de los síntomas colaterales. El Li no desarrolla tolerancia, aún en tratamiento prolongados. En la actualidad existen pacientes que llevan más 20 años de tratamiento continuo, manteniéndose la sensibilidad inicial al litio. Tampoco desarrolla adicción y no se observan síntomas de abstinencia ante la supresión del tratamiento.

#### **INTERACCIONES ENTRE DROGAS Y LITIO.**

**Diuréticos Tiazídicos y Amilorida:** Incremento de la litemia por aumento del clearance del Li. Pueden usarse para tratar la poliuria inducida por Li. Furosemida no produce este efecto.

**AINEs:** Incremento de la litemia por disminución del clearance del Li. (Excepciones: aspirina y sulindac).

**Teofilina, Aminofilina:** Disminución de la litemia por aumento del clearance del Li.

**Inhibidores de la Enzima de Conversión de Angiotensina (IECAs):** Pueden incrementar la litemia.

**Bloqueadores neuromusculares:** El Li puede potenciar el efecto bloqueador.

**Carbamazepina y anticonvulsivantes:** incremento de la neurotoxicidad.

**Neurolépticos:** El Li puede incrementar el extrapiramidalismo y el riesgo de síndrome neuroléptico maligno.

**Beta-bloqueantes:** pueden ser utilizados para tratar el temblor producido por el Li-

#### **INTERACCIONES CON ESTADOS FISIOLÓGICOS.**

**Incremento de la filtración glomerular (en el embarazo, por ejemplo):** disminución de la litemia por incremento del clearance del Li.

**Disminución de la filtración glomerular (enfermedad renal, edad avanzada):** Incremento de la litemia por disminución del clearance del Li.

**Incremento de la reabsorción tubular de sodio (deshidratación, dieta hiposódica, pérdida extrarenal de sodio):** Incremento de la litemia por disminución del clearance del Li.

#### **INTOXICACIÓN**

La intoxicación con sales de litio ocurre por sobredosis. Esta puede ser aguda (intentos suicidas) o crónica: por falta de control terapéutico, desarrollo de afecciones renales o cambio en la ingestión inicial de sodio. En casos graves y agudos se observa un rápido desarrollo del cuadro tóxico, con pérdida de la conciencia y coma, gruesos temblores, fasciculaciones, rigidez e hipertonía muscular. Puede ocurrir convulsiones y síntomas neurológicos depresión respiratoria y muerte.

En caso de sobredosis crónica, la aparición de los síntomas tóxicos, es progresiva y gradual con síntomas prodómicos durante varios días: náuseas y vómitos intensos, diarrea marcada, temblores gruesos, somnolencia, vértigo y dificultad para hablar. Ante la observación de cualquiera de estos síntomas (sobre los que el paciente debe ser claramente instruido) se debe efectuar una litemia y disminuir la dosis si la cifras de Li son superiores a 1.3 - 1.5 mEq/L

De acuerdo con la vida media del Li debe esperarse una reducción del 50% de la concentración cada día después de la supresión del tratamiento.

El tratamiento de la intoxicación con Li de ser llevado a cabo en el hospital. No existe antídoto específico por lo que deben aplicarse las medidas generales de todo intoxicado grave, preservando las condiciones fisiológicas del paciente, asistiendo la respiración en casos necesarios, manteniendo las funciones vitales, diuresis, tensión arterial, etc., y atención precoz de todas las complicaciones. La litemia debe ser controlada cada 4 hs. En caso de intoxicaciones severas, con cifras de litio en sangre de 4-5 mEq/L, debe incrementarse su excreción mediante el uso de diálisis peritoneal o hemodiálisis.

### **MECANISMOS DE ACCIÓN DEL LITIO.**

Las acciones farmacológicas del litio son únicas. Sus efectos beneficiosos en casos de manía manifiestan o de episodios hipomaniacos u sus acciones profilácticas en casos de depresiones endógenas, no se observan con otros agentes psicofarmacológicos. Su mecanismo de acción no se encuentra sin embargo clarificado.

Recientemente se ha analizado el mecanismo de acción de litio. Existen coincidencias acerca de las posibles interrelaciones entre las acciones que puede generar el litio por sus similitudes con iones como el sodio, potasio, magnesio y calcio. Varias enzimas-bombas y canales iónicos relacionados con estos metales pueden alterar sus funciones o ser antagonizados por el litio y así desencadenar los efectos sobre el SNC. Una teoría expresa que una adenilciclase dependiente de Mg puede estar alterada en pacientes tratados con litio. Esta teoría es atrayente ya que en algunos pacientes maníaco-depresivos se observó un incremento en la excreción de AMPc, como si existiera una sobreactividad de la adenilciclase responsable. Sin embargo parecería que para inhibir con litio dichas enzimas se requieren niveles tóxicos del mismo.

En los últimos años se observó una muy interesante relación entre el litio y los fosfoinosítoles de las membranas neuronales resultando en una interferencia en la producción de los segundos mensajeros IP3 (inositol trisfosfato) y

DAG (diacilglicerol). Es hoy plenamente conocido que numerosos receptores al activarse, provocan una estimulación de la fosfolipasa C que entonces actúa sobre los lípidos de la membrana, específicamente el fosfatidilinositol 1,5 bifosfato para producir el diacilglicerol (DAG) y el inositol trisfosfato (IP3). Estos derivados son segundos mensajeros muy importantes en numerosas células, especialmente neuronas del SNC y SNA. El DAG estimula una proteinkinasa y el IP3 modula la liberación intracelular de Ca<sup>++</sup> a partir de depósitos intracelulares (retículo endoplásmico principalmente). Todo el proceso necesita a su vez la presencia y acción de proteínas reguladoras, en este caso una proteína G inhibitoria.

El litio interfiere selectivamente en la cascada biosintética de los fosfoinosítoles y ello ocurre en concentraciones terapéuticas. El punto crucial es la diferencia que ocurre con neuronas periféricas (donde no es muy claro este efecto del Li) y en las neuronas del SNC donde el Li produce un efecto muy evidente sobre el metabolismo de éstas.

El Li inhibe la acción del DAG sobre la actividad de las proteinkinases y la acción del IP3 sobre la movilización del Ca<sup>++</sup> intracelular. Ambos efectos terminan por producir una disminución de la actividad eléctrica neuronal, que puede ser de gran importancia en el efecto terapéutico beneficioso. La formación de los segundos mensajeros disminuye, aumenta la síntesis de inosítoles-monofosfatos y las neuronas inhiben parte de sus funciones. La resíntesis de fosfoinosítoles depende en el SNC de la formación de IP3 y DAG, cuyo metabolismo genera la resíntesis. Como dicho metabolismo se reduce por la presencia del Li la resíntesis se compromete y los fosfoinosítoles se deplecionan. En cambio, en neuronas periféricas estos efectos no ocurren ya que las mismas captan inositol plasmático para la resíntesis de los fosfoinosítoles de membrana. Es por eso que el efecto del litio no es importante en neuronas periféricas. En cambio es muy evidente en neuronas del SNC.

Otros importantes mecanismos son los siguientes:

El Li inhibe moderadamente la función de la dopamina cerebral e incrementa la neurotransmisión GABAérgica, lo que se relacionaría con sus efectos antimaniacos.

El Li incrementa la síntesis y el turnover de la 5-HT en neuronas presinápticas. Además, la liberación de 5-HT se incrementa sobre todo en el hipocampo y disminuye la capacidad de fijación y función de los receptores 5-HT<sub>2</sub>, como lo hacen los antidepresivos clásicos. También el Li incrementa la concentración cerebral de metabolitos de la 5-HT, la captación de la 5-HT por las plaquetas, y las respuestas neuroendocrinas de dicho neurotransmisor. Estos hallazgos sugieren que las acciones antidepresivas del Li podrían ser mediados por sus efectos sobre la 5-HT.

El litio disminuye la estimulación de la adenilciclasa por activación de los receptores Beta adrenérgicos, y como los antidepresivos produce una regulación en descenso de los receptores Alfa 2.

Finalmente, se ha sugerido que el litio, por su similitud con otros cationes alcalinos, como el Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, y Mg<sup>2+</sup>, podría alterar las funciones neuronales por sus efectos sobre la distribución y cinética de los iones mencionados.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Baastrup, P. C. ; Poulson, J. C. ; Schou, M; Thomson, K; Amdison A " Prophylactic lithium: double blind discontinuation in maniac- depressive and recurrent depressive disorders" Lancet II: 326. 1970
- 2- Schou, M " Biology and Pharmacology of the lithium ion " Pharmac. Rev: 9-17, 1957
- 3- Amdison, A "Serum lithium determinations for clinical use " Scand. J. Clin. Lab. Invest. 20: 104-108, 1967
- 4- Schou, M " Lithium studies. Distribution between serum and tissues" Acta Pharmacol. (Kbn) 15: 115, 1958
- 5- Schou, M "Lithium elimination rate, dosage control poisoning goiter, mode of action " Acta Psychiatrica Scand. Supple 207. p. 49, 1968
- 6- Baastrup, C. "Lithium as a prophylactic agent " Arch. Gen. Psychiatric. 16: 162, 1967.
- 7- Corcoran, A. C.; Taylor, R.D.; Page, I. "Lithium poisoning from the use of salt substitutes" J. Am. Med. Ass. 139: 685, 1949
- 8- Schou, M "Use of lithium " In. Principles of Psychopharmacology. W. G. Clark and J. Del Giudice, ( Eds) Academic Press. New York-London . pag. 863, 1970
- 9- Frias, H. " Experience with lithium carbonate treatment at a Psychiatric Department in the period 1964- 67" Acta Psychiatrica Scan. 207. p. 41, 1968
- 10- Kingstone, E. "The lithium treatment of hypomaniac and maniac states " Comprehens. Psychiatric. 1: 317, 1960
- 11- Cade, J.F.J. "Lithium salts in the treatment of psychotic excitement" med. J. Aust. 36 (II) ; 349, 1949
- 12- Amdison, A " Variation of serum lithium concentration during the day in relation at treatment, control, absorptive, side effects and the use of slow release tablets " Acta Psychiatric scand. Suppl. 207, p. 55, 1969
- 13- Schou, M; Andison, A.; Jensen, E.S; Olson, T. "Ocurrence of goiter during lithium treatment " Brit. Med. J. 3: 710, 1968
- 14- Verbov, J.L.; Philips, J.D.; Fife, D.J. "A case of lithium intoxication " Post. Grad. Med. J. 41: 190, 1965
- 15- Carmaliot, E.E. "Influence of lithium ions on the transmembrane potential and cation content the cardiac cells" J. Gen. Physiol. 47: 501, 1964
- 16-Corrodi, H; Fuxc,K.; Holkfolt, T.; Schou, M " The effects of lithium on cerebral monoamine neurons " Pscopharmacology (Berl). 11: 345, 1967
- 17-Coppen, A. "Mineral metabolism in affective disorders" Brit. J. Psych. 111: 1113, 1965
- 18-Coppen, A., Abou-Salch, M., Milln, P.; Barle, S; Wood, K "Decreasing lithium dosage reduces morbidity and side effects during prophylaxis" J. Affective Disord. 5: 353, 1983
- 19-NIMH/NIH Consensus Development Conference Statment "Mood disorders : Pharmacologic prevention of recurrences" Am. J. Psychiatry 142: 469-476, 1985

20-Galenberg, A.J.; Najeik, S.D.; Falk, W.E.; et al. "Effects of lithium on the kidney" *Acta Psychiatrica. Scand.* 75: 29-34, 1989

21-Drummond, A.H. "Lithium and inositol lipid-linked signalling mechanism" *TIPS.* 8: 129- 132, 1990

22-Gelembert,A.J.; Kanc, J.M.; Keller, M.; Lavori, P; Rosebaum, J.F; Colc, K.; Lavallo, J. "Comparison of standart and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorders" *New. Engl. J. Med.* 321: 1489- 1493, 1989

23-Price, L.H.; Heninger, G.R. "Lithium in the treatment of mood disorders". *New Engl. J. Med.* 331: 591-598, 1994.

24-Odagaki, Y; Koyama, Y; Yamashita, I. "Lithium and serotonergic neural trans-misiobn: a review of pharmacological and biochemical aspects in animal studies. *Lithium* 1992. 3: 95-107.

25-Souza, F,G,M; Goodwin, G.M. "Lithium tratment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis" *Br. J Psychiatry* 158: 666-675, 1991.