

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**CARBORON^{MR}**
Carbonato de Litio
Comprimidos 300 mg

REGISTRO N°

F-14910/05

07 JUL 2005

Cada comprimido contiene:**Carbonato de litio 300 mg****Excipientes: Almidón glicolato de sodio, Gelatina, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Lauril sulfato de sodio.****ORIGEN Y QUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO:**

Carbonato de Litio es una sustancia de origen mineral que se presenta como un polvo granular de color blanco con un débil sabor salino, siendo muy soluble en agua e insoluble en alcohol. Cada gramo de carbonato de litio contiene 27 mEq de litio ; cantidades trazas de litio están presentes en tejidos animales, pero su rol fisiológico es desconocido.

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA Y TERAPÉUTICA :

Antidepresivo y Antimaníaco.

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL

N° Ref.:

1412/05

SECCIÓN REGISTRO

MECANISMO DE ACCIÓN:

A pesar de que el litio está presente en tejidos animales, no tiene una función fisiológica conocida. Aún no se tiene totalmente claro cual sería el mecanismo de acción del litio, sin embargo, por ser un catión monovalente compite con otros cationes monovalentes y bivalentes en distintos sitios incluyendo la membrana celular, donde el litio cruza a través de los canales de sodio, y en altas concentraciones bloquea los canales de potasio. Además el litio actúa a nivel de sitios de unión celular que son sensibles a cambios de concentración de cationes. También actúa a nivel de sitios celulares de unión a transportadores para cationes monovalentes y bivalentes.

El litio interactúa con una serie de procesos celulares de los segundos mensajeros del AMP cíclico, incluyendo aquellos regulados por hormonas polipeptídicas. El litio disminuye la concentración intracelular del AMP cíclico porque inhibe la adenil-ciclase. En menor grado el litio disminuye la concentración del GMP cíclico.

También se le ha dado mucha importancia al efecto que tienen las concentraciones bajas de litio sobre la síntesis, almacenamiento, liberación y recaptación de monoaminas biogénicas que están implicadas en la fisiopatología de los trastornos del ánimo. La evidencia sugiere que la dopamina y norepinefrina están involucradas en la patogénesis de la manía, y la serotonina jugaría un rol en la patogenia de los episodios depresivos.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN:

Los iones de litio se absorben casi completamente del tracto gastrointestinal. La absorción completa de una formula farmacéutica convencional ocurre aproximadamente en 6 - 8 horas. La velocidad de absorción y la cantidad absorbida después de la administración de comprimidos de acción prolongada, es menor que con formas farmacéuticas convencionales; ello porque su diseño permite liberar una porción de la dosis en la etapa inicial y el resto de la dosis en forma gradual.

Esto permite controlar las variaciones de los niveles plasmáticos de Litio observadas con formas farmacéuticas de liberación inmediata.

La concentración plasmática máxima, después de administrar una forma farmacéutica convencional por vía oral ocurre entre 2 y 4 horas. En cambio con comprimidos de acción prolongada se retarda la absorción obteniéndose concentraciones máximas menos elevadas y después de las 4 horas de la administración.

Inicialmente el litio es distribuido en el espacio extracelular y después se acumula gradualmente en distintos tejidos. Ingresa rápidamente en la tiroides, huesos y el cerebro.

El paso a través de la barrera hemato-encefálica es lento, pero cuando se logra una concentración estable, el litio en el líquido cefalorraquídeo es alrededor de un 40% de la concentración plasmática.

Su distribución a corazón pulmón, riñón y músculos es lenta y menos completa alcanzando concentraciones similares a las del suero.

También se distribuye a los eritrocitos donde la concentración alcanzada depende de características genéticas, edad y del estado de salud del paciente.

No hay evidencia de unión del ión a proteínas.

De una dosis única de litio aproximadamente el 95% se elimina por la orina. Entre 1/3 y 2/3 de una dosis única es excretada en una fase inicial de excreción de 6 a 12 horas, y el resto se excreta lentamente en los 10 a 14 días siguientes. La vida media es de 20 a 27 horas, 18 horas en adolescentes y más de 36 horas en ancianos.

Con la administración repetida la excreción del litio aumenta durante los primeros 5 a 6 días hasta que se alcanza el equilibrio entre ingestión y excreción.

a sobrecarga (loading) de sodio produce un pequeño aumento de la excreción de litio, pero la reducción de sodio produce una retención de litio importante.

La farmacocinética del litio varía mucho de un individuo a otro, pero es relativamente estable en cada paciente. Sin embargo, puede ser necesario modificar un régimen establecido de dosificación cuando ocurren pérdidas de sodio, como en las enfermedades médicas intercurrentes, ó por pérdidas ó restricción de líquidos y electrolitos.

INDICACIONES:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

- ◆ Tratamiento y terapia de mantención de los episodios maníacos de la enfermedad bipolar tipo I y II en pacientes mayores de 12 años.
- ◆ ~~Potenciación de la acción de antidepresivos en depresión y en Trastorno Obsesivo Compulsivo.~~
- ◆ ~~Síndrome Orgánico Cerebral con síntomas afectivos secundarios.~~
- ◆ ~~Tratamiento de agresión crónica/ conducta antisocial/impulsividad.~~
- ◆ ~~Esquizofrenia: disminución de la inquietud hasta en un 50% de los pacientes con esquizofrenia.~~
- ◆ ~~Migraña.~~

Manía Aguda:

Es particularmente efectivo en la reducción de los síntomas y signos afectivos ideacionales, ilación de pensamientos, sentimientos de persecución, expansividad, irritabilidad, vuelo de ideas, ansiedad y otros comportamientos maníacos. Reduce en un menor grado los síntomas y signos de hiperactividad asociados con la manía, incluyendo perturbaciones del sueño, aumento de la actividad motora, comportamientos agresivos y rapidéz en el hablar. Debido a estas características de la droga, algunos clínicos indican

Esto permite controlar las variaciones de los niveles plasmáticos de Litio observadas con formas farmacéuticas de liberación inmediata.

La concentración plasmática máxima, después de administrar una forma farmacéutica convencional por vía oral ocurre entre 2 y 4 horas. En cambio con comprimidos de acción prolongada se retarda la absorción obteniéndose concentraciones máximas menos elevadas y después de las 4 horas de la administración.

Inicialmente el litio es distribuido en el espacio extracelular y después se acumula gradualmente en distintos tejidos. Ingresa rápidamente en la tiroides, huesos y el cerebro.

El paso a través de la barrera hemato-encefálica es lento, pero cuando se logra una concentración estable, el litio en el líquido cefalorraquídeo es alrededor de un 40% de la concentración plasmática.

Su distribución a corazón pulmón, riñón y músculos es lenta y menos completa alcanzando concentraciones similares a las del suero.

También se distribuye a los eritrocitos donde la concentración alcanzada depende de características genéticas, edad y del estado de salud del paciente.

No hay evidencia de unión del ión a proteínas.

De una dosis única de litio aproximadamente el 95% se elimina por la orina. Entre 1/3 y 2/3 de una dosis única es excretada en una fase inicial de excreción de 6 a 12 horas, y el resto se excreta lentamente en los 10 a 14 días siguientes. La vida media es de 20 a 27 horas, 18 horas en adolescentes y más de 36 horas en ancianos.

Con la administración repetida la excreción del litio aumenta durante los primeros 5 a 6 días hasta que se alcanza el equilibrio entre ingestión y excreción.

a sobrecarga (loading) de sodio produce un pequeño aumento de la excreción de litio, pero la reducción de sodio produce una retención de litio importante.

La farmacocinética del litio varía mucho de un individuo a otro, pero es relativamente estable en cada paciente. Sin embargo, puede ser necesario modificar un régimen establecido de dosificación cuando ocurren pérdidas de sodio, como en las enfermedades médicas intercurrentes, ó por pérdidas ó restricción de líquidos y electrolitos.

INDICACIONES:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

- ◆ Tratamiento y terapia de mantención de los episodios maníacos de la enfermedad bipolar tipo I y II en pacientes mayores de 12 años.
- ◆ ~~Potenciación de la acción de antidepresivos en depresión y en Trastorno Obsesivo Compulsivo.~~
- ◆ ~~Síndrome Orgánico Cerebral con síntomas afectivos secundarios.~~
- ◆ ~~Tratamiento de agresión crónica/ conducta antisocial/impulsividad.~~
- ◆ ~~Esquizofrenia: disminución de la inquietud hasta en un 50% de los pacientes con esquizofrenia.~~
- ◆ ~~Migraña.~~

Manía Aguda:

Es particularmente efectivo en la reducción de los síntomas y signos afectivos ideacionales, ilación de pensamientos, sentimientos de persecución, expansividad, irritabilidad, vuelo de ideas, ansiedad y otros comportamientos maníacos. Reduce en un menor grado los síntomas y signos de hiperactividad asociados con la manía, incluyendo perturbaciones del sueño, aumento de la actividad motora, comportamientos agresivos y rapidéz en el hablar. Debido a estas características de la droga, algunos clínicos indican

el tratamiento de la manía aguda combinando el litio con un agente antipsicótico, como la Clorpromazina o el Haloperidol.

Una vez que se ha controlado la actividad psicomotora, lo que ocurre dentro de los 3 a 7 días, se continúa el tratamiento solo con Litio, para controlar las perturbaciones de conducta e ideación.

Depresión mayor

~~El Litio parece ser un efectivo antidepresivo en algunos pacientes con depresión aguda. Debido a que la efectividad de otros antidepresivos en el tratamiento de la depresión aguda está mejor establecida, muchos clínicos prefieren reservar la terapia del Litio para el tratamiento de pacientes que no hayan respondido a otros antidepresivos.~~

Profilaxis de desórdenes bipolares

Es efectivo en la prevención o atenuación de la recurrencia de episodios bipolares cuando se emplea en el tratamiento, durante periodos prolongados.

El tratamiento con Litio disminuye las recaídas de pacientes con desórdenes bipolares, los que por estar asociados a morbilidad y mortalidad alta hacen que muchas clínicas recomienden iniciar la terapia profiláctica de largo plazo en pacientes que han tenido dos o más episodios afectivos en un periodo de dos años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Trastornos esquizoafectivos y esquisofrénicos

~~Los resultados obtenidos en estos casos son variados. El Litio parece ser tan efectivo como la Clorpromazina en pacientes con desórdenes esquizoafectivos en los cuales el componente afectivo es predominante. Estos pacientes muestran mejoría en la actitud de pose, manorismo, excitación, cooperación y desórdenes del pensamiento durante la terapia con Litio. Esta resulta menos efectiva en pacientes en los que predomina el componente esquisofrénico.~~

~~Muchos clínicos piensan que puede ser beneficioso asociar el Litio con un agente antipsicótico en algunos pacientes con signos y síntomas predominantemente afectivos en los que no se obtienen buenos resultados cuando el tratamiento lleva el antiopsicótico solo.~~

Trastornos en el control de impulsos

~~El Litio se ha usado para el tratamiento de niños con sintomatología aparente de trastornos bipolares, de hiperactividad con componente neurótico o psicótico o comportamiento agresivo. La respuesta al tratamiento es mejor cuando existen trastornos afectivos.~~

~~Los datos de tratamientos en niños son todavía escasos, de manera que parece conveniente limitar su empleo solo a casos en que no se haya tenido resultados satisfactorios con terapias más conservadoras y la duración del tratamiento no debería exceder los 6 meses.~~

~~El Litio se ha empleado también en el tratamiento de la dependencia al alcohol y para tratar la neutropenia y anemia secundaria a varias causas, como asimismo en la migraña.~~

el tratamiento de la manía aguda combinando el litio con un agente antipsicótico, como la Clorpromazina o el Haloperidol.

Una vez que se ha controlado la actividad psicomotora, lo que ocurre dentro de los 3 a 7 días, se continúa el tratamiento solo con Litio, para controlar las perturbaciones de conducta e ideación.

Depresión mayor

~~El Litio parece ser un efectivo antidepresivo en algunos pacientes con depresión aguda. Debido a que la efectividad de otros antidepresivos en el tratamiento de la depresión aguda está mejor establecida, muchos clínicos prefieren reservar la terapia del Litio para el tratamiento de pacientes que no hayan respondido a otros antidepresivos.~~

Profilaxis de desórdenes bipolares

Es efectivo en la prevención o atenuación de la recurrencia de episodios bipolares cuando se emplea en el tratamiento, durante periodos prolongados.

El tratamiento con Litio disminuye las recaídas de pacientes con desórdenes bipolares, los que por estar asociados a morbilidad y mortalidad alta hacen que muchas clínicas recomienden iniciar la terapia profiláctica de largo plazo en pacientes que han tenido dos o más episodios afectivos en un periodo de dos años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Trastornos esquizoafectivos y esquisofrénicos

~~Los resultados obtenidos en estos casos son variados. El Litio parece ser tan efectivo como la Clorpromazina en pacientes con desórdenes esquizoafectivos en los cuales el componente afectivo es predominante. Estos pacientes muestran mejoría en la actitud de pose, manerismo, excitación, cooperación y desórdenes del pensamiento durante la terapia con Litio. Esta resulta menos efectiva en pacientes en los que predomina el componente esquisofrénico.~~

~~Muchos clínicos piensan que puede ser beneficioso asociar el Litio con un agente antipsicótico en algunos pacientes con signos y síntomas predominantemente afectivos en los que no se obtienen buenos resultados cuando el tratamiento lleva el antipsicótico solo.~~

Trastornos en el control de impulsos

~~El Litio se ha usado para el tratamiento de niños con sintomatología aparente de trastornos bipolares, de hiperactividad con componente neurótico o psicótico o comportamiento agresivo. La respuesta al tratamiento es mejor cuando existen trastornos afectivos.~~

~~Los datos de tratamientos en niños son todavía escasos, de manera que parece conveniente limitar su empleo solo a casos en que no se haya tenido resultados satisfactorios con terapias más conservadoras y la duración del tratamiento no debería exceder los 6 meses.~~

~~El Litio se ha empleado también en el tratamiento de la dependencia al alcohol y para tratar la neutropenia y anemia secundaria a varias causas, como asimismo en la migraña.~~

CONTRAINDICACIONES:

- ◆ Antecedentes de hipersensibilidad al Litio.
- ◆ Lactancia materna.
- ◆ Insuficiencia renal severa
- ◆ No debiera ser usado en antecedentes de Leucemia, puesto que el Litio podría reactivar esta enfermedad.
- ◆ Embarazo, podría producir daño fetal. Se ha señalado que existiría un aumento de las afecciones cardíacas y otras anomalías. Los pacientes que toman Litio deberían ser advertidos de los riesgos potenciales del feto.
- ◆ Niños menores de 12 años. Se sabe que el Litio puede disminuir la formación o densidad ósea en niños por alteración de la hormona paratiroidea. Por otra parte el Litio se deposita en los huesos reemplazando al calcio por hidroxapatita, lo cual es más manifiesto en huesos inmaduros.

La toxicidad del Litio está relacionada con las concentraciones séricas siendo las concentraciones tóxicas muy próximas a las terapéuticas.

PRECAUCIONES:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

- ◆ Existe alto riesgo de que la administración de Litio produzca manifestaciones de toxicidad en pacientes con insuficiencia renal, afecciones cardíacas, seriamente debilitados, severamente deshidratados, depleción de sodio o en tratamiento con diuréticos. En caso de ser indispensable la administración de Litio a estos pacientes, debe determinarse diariamente las concentraciones séricas de Litio, el ajuste de dosis correspondiente y la hospitalización del paciente.
- ◆ La terapia crónica con Litio puede producir una disminución de la capacidad de concentración del riñón presentándose ocasionalmente diabetes insípida nefrogénica con poliuria y polidipsia, estos pacientes deben manejarse cuidadosamente para evitar deshidratación de la cual resulta retención de Litio y toxicidad. Esta condición suele desaparecer al suspender la terapia.
- ◆ En pacientes añosos. Mayor riesgo de toxicidad por la menor eliminación renal de litio.
- ◆ Terapia electroconvulsiva: debe suspenderse el litio una semana antes de iniciar la terapia electroconvulsiva y reiniciar una semana después de su término.
- ◆ Usar con precaución en pacientes con riesgo convulsivo.
- ◆ Es importante educar a las pacientes acerca de métodos anticonceptivos y explicarles que deben consultar a su médico al primer síntoma de probable embarazo.

En el caso de constatar un embarazo se indicará suspender el litio durante el primer trimestre. Posteriormente se puede reinstalar. Se recomienda volver a suspenderlo 10 a 14 días antes del parto para minimizar los efectos sobre el recién nacido. Después del parto, en caso de no ser posible la suspensión de la terapia con litio, este debe reiniciarse a las 24 horas y la lactancia deberá ser suspendida.

INICIO DEL TRATAMIENTO Y DOSIFICACIÓN:

Antes de comenzar el tratamiento con litio se debe obtener:

- ◆ Historia psiquiátrica y médica completa
- ◆ Examen físico
- ◆ Hemograma

- ◆ Creatininemia
- ◆ Pruebas tiroideas
- ◆ Electrolitos plasmáticos
- ◆ ECG en pacientes mayores de 40 años o con antecedentes de patología cardíaca

DOSIFICACIÓN:

En la fase aguda se recomienda el monitoreo de concentración sérica dos veces por semana hasta que la condición clínica del paciente se haya estabilizado.

Se considera como óptimo un rango de concentración de Litio en el suero entre 0.8 y 1.5 mEq/L; estas concentraciones son medidas a las 12 + - 2 horas , después de la última dosis oral del día. Esta concentración recomendada se obtiene con dosis de 900 a 1500 mg /día en pacientes ambulatorios y de 1200 a 2700 mg /día en pacientes maníacos hospitalizados, divididos en 2 a 3 dosis al día.

Como regla general, un aumento de la dosis en 300 mg produce un aumento de la litemia de 0.3 mEq/l.

En el tratamiento de mantención, la litemia óptima es entre 0.5 y 0.8 mEq/l. Un grupo pequeño de pacientes, especialmente entre los de edad avanzada, no tolera y no requiere niveles mayores de 0.4 mEq/l. Por otro lado algunos pacientes jóvenes requieren litemias de mantención entre 0.9 y 1.0 mEq/l. La litemia debe medirse 12 horas después de la última dosis.

El efecto terapéutico del litio se alcanza después de 10 a 14 días de iniciado el tratamiento, por esta razón, en el caso de una manía aguda, se requiere además el uso de neurolépticos y benzodiazepinas.

El litio ha demostrado potenciar el efecto de antidepresivos de distintas clases, como son los tricíclicos, inhibidores de la MAO, etc. Cuando el litio se usa como potenciador se recomienda mantenerlo unos 3 meses y después continuar solo con el antidepresivo. En general el efecto potenciador se observa desde la primera semana. El efecto del litio asociado a un antidepresivo requiere litemias en el rango terapéutico habitual, es decir entre 0,6 y 1.0 mEq/l.

El litio debe usarse con precaución en los pacientes con daño renal. En caso de ser necesario su uso se han recomendado las siguientes reducciones en la dosis:

- ◆ Velocidad de filtración glomerular 50 ml/min: No reducir
- ◆ Velocidad de filtración glomerular 50-10 ml/min 50 a 75% de la dosis habitual
- ◆ Velocidad de filtración glomerular 10 ml/min : 25-50% de la dosis normal en el intervalo habitual.
- ◆ Hemodiálisis: Se han utilizado dosis de 600 mg pos-diálisis sin evidencia de toxicidad.

En tratamientos de largo plazo y con formas farmacéuticas de acción prolongada el carbonato de Litio puede ser administrado en dosis diaria de 800 - 900 mg o dos dosis diarias de 800 - 900 mg.

Cuando el paciente presenta manía aguda puede ser necesario emplear altas dosis de Litio para obtener efectos terapéuticos y así alcanzar las concentraciones deseadas en el suero. Cuando el ataque agudo remite, las dosis deben ser reducidas rápidamente a niveles de mantención para evitar riesgo de toxicidad.

Control de Litemia

- ◆ 7 días después de iniciado el tratamiento, a menos que exista sospecha de intoxicación.
- ◆ 2 semanas después del inicio del tratamiento.
- ◆ 3 meses después del inicio del tratamiento.
- ◆ 6 meses después del inicio del tratamiento.
- ◆ 1 vez al año en el caso de paciente estable, sin cambio de dosis.
- ◆ Cada vez que se hace un cambio en la dosis debe repetirse a los 7 días.
- ◆ Cada vez que se sospeche intoxicación.
- ◆ RECORDAR AL PACIENTE QUE LA LITEMIA SIEMPRE DEBE TOMARSE 12 HORAS DESPUÉS DE LA ÚLTIMA DOSIS DE LITIO.

Control de creatininemia

- ◆ Basal
- ◆ A los 3 meses de iniciado el tratamiento
- ◆ A los 6 meses de iniciado el tratamiento
- ◆ Una vez al año en pacientes estables.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Control de pruebas tiroideas

- ◆ Basal
- ◆ A los 3 meses de iniciado el tratamiento
- ◆ A los 6 meses de iniciado el tratamiento
- ◆ Una vez al año en pacientes estables.

EFFECTOS COLATERALES:

El tratamiento con litio está asociado INICIALMENTE a un aumento transitorio en la excreción de 17.hidrocorticosteroides, sodio, potasio y agua. Este efecto generalmente no dura más de 24 horas. En los 4 a 5 días subsecuentes de tratamiento, la excreción de potasio se normaliza, el sodio es retenido y en algunos casos forma edema pretibial. La retención de sodio se ha asociado con aumento de la secreción de aldosterona y responde a la administración de espironolactona. El edema y la retención de sodio frecuentemente desaparecen espontáneamente después de varios días.

Los pacientes tratados con litio presentan POLIDIPSIA en un 36% y POLIURIA en un 30%, las que ocasionalmente pueden ser muy marcadas. En general, al inicio del tratamiento se produce una poliuria leve que después desaparece. Si la poliuria se presenta más tardíamente se debe evaluar la función renal, bajar la dosis de litio o considerar la adición de un diurético. La dosis única diaria produce menos poliuria. Si es necesario agregar un diurético para contrarrestar la poliuria, existen dos alternativas; usar un diurético tipo tiazida como la hidroclorotiazida en dosis de 50 mg al día, o usar un diurético ahorrador de potasio como la amilorida en dosis de 5 a 10 mg al día. Si se decide agregar un diurético tipo tiazida, la dosis de litio debe disminuirse en un 50% para contrarrestar el aumento en la reabsorción producida por el diurético. La amilorida en cambio no produce alteraciones importantes en la farmacocinética del litio.

La poliuria se produce por una DIABETES INSIPIDA NEFROGENICA LEVE. Disminuye la capacidad de concentración renal y la reabsorción de agua. En algunos pacientes, aún después de suspender la terapia, puede persistir después de un año una disminución en la capacidad de concentración del riñón. La filtración glomerular se puede alterar discretamente. Aproximadamente 10 a 20% de los pacientes tratados con litio por períodos prolongados presentan cambios morfológicos del riñón. Sin embargo el

riesgo de desarrollar una nefropatía por litio es pequeño en ausencia de toxicidad por litio. Este riesgo sería mayor en pacientes con nefropatía previa y puede minimizarse con el control periódico de la función renal. El colapso cardiovascular asociado a una intoxicación severa puede provocar una insuficiencia renal aguda. En casos aislados se ha evidenciado una acidosis tubular renal incompleta, sin importancia clínica en la ausencia de una sobrecarga ácida.

La POLIURIA desaparece al discontinuar el litio. Este efecto podría explicarse por una inhibición de la acción de la hormona antidiurética (ADH) sobre la adenil-ciclase renal, resultando en una menor estimulación de la ADH sobre la absorción renal de agua.

Otro efecto colateral es el TEMBLOR FINO, que se observa en hasta un 50% de los pacientes al inicio del tratamiento. Es benigno y habitualmente cede al suspender el tratamiento. Este efecto es más frecuente con dosis altas de litio y en combinación con antidepresivos o neurolépticos. El temblor tiende a disminuir con el tiempo, hasta menos de 10% después de un año de tratamiento, pero si persiste puede agregarse un betabloqueador como el propanolol, en dosis bajas. Al iniciar el tratamiento con litio, durante las 2 a 3 semanas, también puede presentarse fatiga, debilidad muscular, cefalea, ataxia y confusión mental.

Durante el tratamiento puede presentarse hiperreactividad muscular en menos de 15% de los pacientes caracterizado por fasciculaciones, contracturas y movimientos clónicos de las extremidades. En un 5% de los pacientes puede observarse rigidez en rueda dentada, rara vez asociado a otros signos extrapiramidales.

En algunos casos aislados puede presentarse vértigo y trastornos de acomodación visual. Se han descrito casos raros de pseudotumor cerebral caracterizado por aumento de la presión intracraniana y edema papilar, requiriendo suspensión de la terapia.

Alrededor de un 20% de los pacientes en tratamiento con litio presenta un AUMENTO DE PESO, por lo cual se le debe recomendar al paciente una dieta balanceada, ejercicio físico y evitar el consumo de bebidas con un alto contenido calórico. Se piensa que el sobrepeso puede deberse en parte al exceso de ingesta de bebidas dulces por la necesidad de compensar la poliuria.

Un 1-4% de los pacientes tratados con litio desarrollan HIPOTIROIDISMO clínico además de un 5% de BOCIO EUTIROIDEO, habitualmente pequeño. En los pacientes tratados con litio, la captación tiroidea de I 131 está aumentada, el yodo plasmático ligado a proteína y la tiroxina libre tienden a estar levemente bajos y la secreción de TSH puede estar moderadamente elevada. Estos efectos parecen ser el resultado de una interferencia con la yodación de tirosina y por lo tanto con la síntesis de tiroxina. Sin embargo los pacientes se mantienen generalmente eutiroideos y un hipotiroidismo evidente es infrecuente.

En los pacientes que desarrollan bocio la suspensión de litio o el tratamiento con hormona tiroidea produce una reducción del tamaño de la glándula. Es importante aclarar que la presencia de hipotiroidismo inducido por el litio NO ES UNA CONTRAINDICACION para continuar con este fármaco, pero que es necesario asociar levotiroxina.

Las reacciones adversas gastrointestinales son habitualmente leves y reversibles y se observan frecuentemente al inicio de la terapia. Se presentan principalmente como náusea, vómitos y diarrea. Si el paciente presenta NAUSEA O DOLOR ABDOMINAL se le debe indicar que tome litio junto con las comidas. Alrededor del 9% de los pacientes presenta DIARREA. En general los efectos a nivel gastrointestinal tienden a disminuir después de algunas semanas de tratamiento.

Durante el uso crónico de litio ocurre un AUMENTO SOSTENIDO, BENIGNO, DE LOS LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES CIRCULANTES que revierte dentro de una semana de suspendido el tratamiento. Algunos especialistas recomiendan solicitar un

hemograma como parte de la batería de exámenes de sangre que debe hacerse en todo paciente antes de comenzar el tratamiento.

El uso prolongado de litio provoca una **DEPRESION DE LA ONDA T DEL ECG QUE ES BENIGNA Y REVERSIBLE**, y no está relacionada con disminución de sodio ni de potasio. No se han observado efectos sobre el segmento S.T. Se han observado anormalidades en la conducción cardiaca como bloqueo atrio-ventricular hasta en un 40% de los pacientes. Estos cambios son benignos, no necesitan tratamiento y tampoco requieren suspensión de la terapia con litio.

Hay escasos reportes de exacerbación de arritmias existentes previo uso de litio. Ocasionalmente se evidencia EDEMA durante la terapia con litio, pero este desaparece al reducir la dosis o discontinuar el medicamento.

El litio puede usarse en forma segura en la mayoría de los pacientes con enfermedad cardiovascular teniendo la precaución de ajustar la dosis a la velocidad de excreción y con vigilancia de la litemia.

Es recomendable hacer un electrocardiograma en los pacientes mayores de 40 años antes de comenzar el tratamiento con litio y realizar un seguimiento electrocardiográfico en aquellos con enfermedad cardiovascular.

Crisis convulsivas generalizadas se han observado ocasionalmente con dosis terapéuticas de litio, habitualmente en personas con antecedentes convulsivos previos. El litio debe administrarse con precaución en pacientes con riesgo convulsivo previo.

Es conveniente controlar periódicamente la glicemia en pacientes con antecedentes de trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, ya que se han descrito algunos casos de hiperglicemia.

SINTOMAS TRATAMIENTO EN SOBREDOSIS:

Signos y síntomas de intoxicación leve (litemia sobre 1.5 mEq/l):

- ◆ Temblor grueso
- ◆ Náusea, vómitos y diarrea
- ◆ Visión borrosa
- ◆ Disartria
- ◆ Vértigo
- ◆ Confusión
- ◆ Sedación y somnolencia
- ◆ Aumento de los reflejos tendíneos profundos
- ◆ Debilidad muscular

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Signos y síntomas de intoxicación moderada a severa (litemia sobre 2.5 mEq/l):

- ◆ Hiperreflexia
- ◆ Hiperextensión de las extremidades
- ◆ Falla circulatoria periférica
- ◆ Necrosis tubular aguda (falla renal)
- ◆ Ataxia
- ◆ Convulsiones
- ◆ Coma
- ◆ Arritmia cardíaca
- ◆ Hipotensión

Tratamiento de la intoxicación por litio:

Los familiares cercanos de pacientes ambulatorios, deben ser advertidos para reconocer los signos y hacer que el paciente suspenda el tratamiento y se contacte con el médico. Cuando hay sobredosis suele presentarse temblor grueso, diarrea, vómitos, somnolencia, debilidad muscular, disartria, pérdida de la coordinación, y confusión, pudiendo ser estos los primeros signos de intoxicación por Litio y pueden ocurrir a concentraciones séricas por debajo de los 2.0 mEq/L. A más altos niveles puede producirse ataxia, tinitus, visión borrosa, hiperreflexia, aturdimiento y un alto rendimiento de orina diluida. Cuando los niveles séricos están sobre los 3.0 mEq/L, pueden producir un complejo cuadro clínico que involucra múltiples órganos y sistemas, incluyendo colapso cardiovascular, insuficiencia renal aguda y convulsiones.

Por lo tanto los niveles séricos de Litio no deberían exceder los 2.0 mEq/L durante la fase aguda del tratamiento

El tratamiento es de mantención ya que no existe un antídoto específico para la intoxicación por litio. Se debe suspender las terapias con Litio, pudiendo retomarlo con dosis más baja después de 24 - 48 horas.

El paciente debe concurrir a un Servicio asistencial.

Se deben medir los electrolitos plasmáticos, evaluar la función renal y litemia. Para corregir la deshidratación se debe usar hidratación parenteral. Si la función renal es adecuada la excreción puede acelerarse levemente con diuresis osmótica y bicarbonato de sodio endovenoso.

Se debe hacer un monitoreo cardíaco para detectar la presencia de arritmias.

En caso de hipotensión puede usarse un inótropo como la dopamina. Las convulsiones pueden controlarse con anticonvulsivantes.

En las intoxicaciones severas debe considerarse la diálisis. Incluso con la diálisis la recuperación es lenta, ya que al parecer, el factor más importante en la aparición de intoxicación clínica es la concentración de litio intracelular.

La intoxicación accidental puede evitarse:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

- ◆ Siguiendo las pautas del tratamiento
- ◆ Instruyendo a los pacientes acerca del riesgo de aumentar la dosis por su cuenta
- ◆ Ayudando a los pacientes que presenten algún tipo de incapacidad que no les permita hacerse responsables de su tratamiento.

Efectos idiosincrásicos:

Se ha descrito un número pequeño de casos de exacerbación de soriasis asociado al tratamiento con litio. Algunos de estos pacientes responden bien al tratamiento dermatológico adecuado y/o a la reducción en la dosis de litio.

Ocasionalmente algún paciente puede presentar un acné severo pustular que no responde al tratamiento dermatológico debiendo suspender el tratamiento con litio.

INTERACCIONES DEL LITIO CON OTROS MEDICAMENTOS

DIURETICOS

Los DIURETICOS tipo tiazida elevan los niveles plasmáticos de litio de entre un 30 a 50%. Este tipo de diurético actúa a nivel del túbulo distal produciendo depleción del sodio, lo que reduce la eliminación de litio. La furosemina, diurético de asa, tiene un efecto variable sobre el nivel de litio. La amilorida, diurético ahorrador de potasio, no interactúa con el litio de manera importante. Siempre se debe vigilar la litemia cuando se

comienza el tratamiento con un diurético, por el potencial cambio en el líquido corporal total.

FENOTIAZINAS

Aumentan el clearance renal y la concentración de Litio en los eritrocitos. Además los signos de intoxicación por Litio como náuseas y vómitos, pueden ser enmascarados por la acción antiemética de las fenotiazinas.

En algunos pacientes al emplear Litio simultáneamente con agentes antipsicóticos como haloperidol y fenotiazinas se produjo un síndrome de encefalopatía aguda, caracterizado por letargia fiebre, flojera, confusión, síntomas extrapiramidales, leucocitosis y elevación de las enzimas del suero. En algunos pacientes este síndrome ha progresado hacia daño cerebral irreversible. Por ello al emplear este tipo de terapia combinada se recomienda un monitoreo cuidadoso de los pacientes para así detectar tempranamente evidencia de toxicidad neurológica y discontinuar el tratamiento a la primera aparición de síntomas.

ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES:

Los ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES tales como indometacina, ácido mefenámico, fenilbutazón, piroxicam e ibuprofeno disminuyen el clearance renal de litio y pueden elevar su concentración en 30 a 60%. No se ha estudiado la interacción con dipirona, pero pudiera esperarse un efecto similar por lo que exige las mismas precauciones: monitorización clínica y control de la Litemia.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA:

Los INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA como el enalapril pueden elevar la litemia hasta en 3 veces. Es prudente evitar esta asociación especialmente en pacientes añosos, insuficientes cardíacos, insuficientes renales y en depleción de volumen. Debe disminuirse la dosis de Litio y vigilarse cuidadosamente la litemia.

ANTIBIOTICOS:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Antibióticos como son la AMPICILINA, METRONIDAZOL, TETRACICLINA y ESPECTINOMICINA pueden elevar la litemia. Debe vigilarse la litemia y observar signos de toxicidad.

AMINOFILINA Y TEOFILINA:

La AMINOFILINA Y TEOFILINA disminuyen la litemia ya que aumentan la excreción de litio.

CLOZAPINA:

Al asociar litio con CLOZAPINA habrá un probable aumento en el riesgo de agranulocitosis.

METILDOPA:

Se han descrito casos aislados de toxicidad al asociar metildopa a la terapia con litio. Esto podría deberse a la reabsorción de sodio inducida por la metildopa.

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO:

La asociación de BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO como Verapamilo y el Diltiazem con litio puede disminuir la litemia a niveles subterapéuticos. A la vez puede aumentar la neurotoxicidad asociada con litio, es decir, temblor, ataxia, debilidad muscular, coreoatetosis, tinnitus y los efectos gastrointestinales como náuseas y vómitos. La neurotoxicidad pudiera tener relación con el efecto calcioantagonista que poseen ambas drogas.

ANTIDEPRESIVOS:

En cuanto a la combinación de ANTIDEPRESIVOS con litio, se ha visto que se produce un efecto antidepressivo sinérgico muy útil en el caso de pacientes con depresión resistente al tratamiento habitual. Además de este efecto, en el caso de los inhibidores de la recaptación de la serotonina como la fluoxetina, sertralina y fluvoxamina, se ha visto un aumento de la litemia con posible neurotoxicidad y síndrome serotoninérgico. En el caso de usar esta asociación debe vigilarse la litemia.

CARBAMAZEPINA Y ACIDO VALPROICO:

La asociación de litio con CARBAMAZEPINA O ACIDO VALPROICO, produce un efecto sinérgico en la estabilización del ánimo.

UREA, ACETAZOLAMIDA, PREPARACIONES DE XANTINA _ BICARBONATO DE SODIO:

Pueden disminuir las concentraciones de Litio del suero por aumento de la excreción urinaria de Litio.

NEUROLEPTICOS:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

A pesar de que en el pasado ha habido reportes en que la asociación del litio con NEUROLEPTICOS, en especial el haloperidol, produciría un aumento de la neurotoxicidad incluyendo el síndrome neuroléptico maligno, síntomas piramidales y disquinesias, la mayoría de los investigadores han concluido que es una asociación segura, usando dosis habituales. Y de hecho, esta es una combinación usada en forma frecuente por la mayoría de los clínicos, sin observarse efectos adversos severos.

La administración concomitante de yodo o yoduros junto con Litio, puede resultar en un efecto aditivo o potenciación del efecto hipotiroideo. No se recomienda usar concomitantemente sales de Litio y Yoduro de Potasio. Si se emplean juntos, se debe controlar cuidadosamente las concentraciones plasmáticas de Litio.

Se ha informado de la ocurrencia de diskinesia tardía y movimientos hipekinéticos cuando es usado el Litio simultáneamente con baclofeno o inhibidores de monoaminooxidasa, respectivamente.

El uso concomitante con anfetaminas puede antagonizar el efecto estimulante de estas últimas.

COMBINACION DE LIQUIDOS Y ALIMENTOS:

CAFEINA:

Las xantinas tienen un discreto efecto sobre la excreción de litio por lo que la suspensión brusca, por ejemplo en la ingesta de café de los bebedores exagerados puede aumentar la litemia.

ALCOHOL:

La ingesta concomitante de alcohol y litio produce una discreta elevación de la litemia. No está contraindicado.

ALIMENTOS:

EL LITIO DEBE ADMINISTRARSE DESPUES DE LAS COMIDAS. El litio se absorbe completamente después de una comida, en cambio su administración con el estómago vacío puede producir diarrea, lo que disminuye su absorción.

La modificación en la ingesta de sodio de pacientes sometidos a tratamiento con Litio puede alterar la eliminación renal de éste. Es así como el aumento o disminución de la ingesta de sodio, puede modificar de 30 a 50% el Clearance de Litio. Se debe advertir a los pacientes para que eviten modificar su ingesta de Sodio.

BIBLIOGRAFÍA

- Handbook Of. Lithium Therapy
Edited by F. Neil Johnson
University Park Press, Baltimore, USA 1980

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

- Foster T.S., et al.
Evaluation of two Lithium Carbonate Formulations
Am J.Hosp. Pharm 1980;37 1528-31

- Caldwell, H, et.al.
Steady-State Lithium Blood Level fluctuations in Man following administration of a Lithium Carbonate Conventional and Controlled-Release Dosage Form.
J. clin. Pharmacol 1981; 21: 106-109.

- Banarier, M., et al.
Absolute and relative Bioavailability of Lithium dosage forms in the beagle dog.
Arzneim Forsch / Drug Res 32 (I), 4, 383-388 (1982)

- Trucco M, Et al.,
Farmacología Clínica del ión Litio y sus aplicaciones en medicina.
Rev Med de Chile 111:931-939, 1983

- Arancibia, A, et. Al
Absorption and Disposition kinetics of lithium carbonate following.
Administration of conventional and controlled-releases formulations.
Clinical pharmacology therapy and toxicology, 1985 (In Press).