

Litio: Un tratamiento eficaz para el trastorno bipolar

Jonathan González Santos

Resumen— Podría definirse el término «estabilizador del ánimo» como aquel fármaco empleado para el tratamiento de los trastornos psicológicos que se caracterizan por fluctuaciones del estado anímico. En este artículo se pretende introducir la importancia del litio en la historia de este grupo de fármacos, a la vez que se hace un breve repaso de algunas de sus propiedades físico-químicas y farmacológicas.

Palabras Claves— Litio, Trastorno bipolar, Manía, Estabilizador del ánimo.

1. INTRODUCCIÓN

Hoy en día debido a la fuerte repercusión que la industria cinematográfica y demás medios de comunicación tienen en nuestra sociedad nos resultaría raro pensar que alguien no tenga al menos una idea aproximada de los síntomas que acompañan al trastorno bipolar. No obstante, la visión descafeinada que nos aportan algunos de los más conocidos productos de Hollywood equidista mucho de la realidad a la que se enfrentan las personas que sufren esta enfermedad, y es que, desgraciadamente este trastorno -o trastornos, ya que realmente existen varios tipos que pertenecen al mismo espectro- se trata de una enfermedad mental grave que puede limitar dramáticamente la calidad de vida de aquellos que la padecen [1].

Tal y como se acaba de anticipar, cabe señalar que existen diferentes tipos de trastorno bipolar, los cuales se caracterizan por la presencia de diferentes fases con unas implicaciones cognitivas y conductuales determinadas. Sin embargo, a modo de resumen podríamos decir que esta enfermedad se compone de episodios maníacos o hipomaníacos (menos graves, que no interfieren de una forma señalada con la vida cotidiana del paciente) caracterizados por síntomas como euforia, agitación, aceleración del pensamiento, psicosis, etc., añadidos a episodios de depresión mayor. Dichos episodios puede aparecer de manera aislada o al mismo tiempo (episodios mixtos) [1], [2], [3].

A pesar de que tanto la psicoeducación como la terapia cognitivo-conductual se han mostrado eficaces en el tratamiento de los trastornos bipolares es importante aclarar que deben considerarse como terapia aditiva, nunca como sustituta de la farmacológica, siendo recomendado al personal psicológico encargado del tratamiento no admitir a pacientes no medicados [1]. Para el tratamiento farmacológico se emplean estabilizadores del ánimo como los anticonvulsivos o el litio [4].

El litio es el elemento que posee el átomo más pequeño de los metales alcalinos y la más alta energía de ionización. Algunas de sus propiedades aparecen en la tabla 1:

TABLA 1
ALGUNAS PROPIEDADES DEL LITIO [5].

	Li
Número atómico	3
Configuración electrónica de la capa de valencia	2s ¹
Radio atómico, pm	152
Radio iónico (Li ⁺), pm	59
Electronegatividad	1,0
Primera energía de ionización, kJ/mol	520,2
Potencial de electrodo E ⁰ , V (a)	-3,040
Punto de fusión, °C	180,54
Punto de ebullición, °C	1347
Densidad, g/cm ³ a 20°C	0,534
Dureza (b)	0,6
Conductividad eléctrica (c)	17,1
Color de la llama	Carmín
Líneas de emisión visibles principales, nm	610 671

(a) Para la reducción $\text{Li}^+(\text{aq}) + e^- \rightarrow \text{Li}(\text{s})$.

(b) En la escala de Mohs, que varía desde talco (0) a diamante (10).

(c) En una escala relativa en la que la plata tiene valor 100.

Al igual que el resto de los elementos del grupo 1 de la tabla periódica es uno de los metales más activos. Tiene el mayor radio atómico de su periodo y una relación de masa por unidad de volumen baja (es decir, una densidad baja) que le confiere la propiedad de flotar en el agua. Además, su potencial de electrodo es grande y negativo. Esto que implica que los iones $\text{Li}^+(\text{aq})$ difícilmente se reducen a $\text{Li}(\text{s})$ y, a su vez, los metales se oxidan a $\text{Li}^+(\text{aq})$ con facilidad. Lo que favorece su transporte en medio acuoso [5].

El tamaño de su radio junto con el hecho de tener un solo electrón en su capa de valencia hace su enlace metálico bastante débil, confiriéndole un carácter blando y un punto de fusión bajo. Su solubilidad en agua permite obtener compuestos como cloruros, sulfatos o carbonatos. Es este último compuesto, el carbonato de litio, el que se comercializa actualmente como fármaco [5].

Su primera aplicación como tal fue en 1949, cuando Cade descubrió sus propiedades sedantes en animales, pero no fue hasta 1970 cuando la Food and Drug Administration (FDA) lo aprobó para la manía aguda y para la profilaxis del trastorno bipolar. Aun así, no pudo ser comercializado fácilmente, ya que las compañías farmacéuticas rechazaban su producción debido a que no podían patentarlo. No obstante, su eficacia y buena relación coste-efectividad le ha valido para mantenerse hasta la actualidad como uno de los tratamientos de primera línea para el trastorno bipolar [6].

2. PERFIL FARMACOLÓGICO

El litio no sufre biotransformación, apenas se une a proteínas y se elimina por vía renal [6]. Posee un índice terapéutico estrecho, por lo que se requiere un control cuidadoso de sus concentraciones plasmáticas [6]. Para ello es necesario realizar controles hemáticos de litemia cada 3 meses una vez que se ha estabilizado, así como una revisión anual del funcionamiento renal, tiroideo y cardíaco. Además, las mujeres que deseen quedarse embarazadas deben comunicarlo, ya que este tratamiento puede relacionarse con malformaciones en el feto. [7]

3. FARMACOCINÉTICA

En la Tabla 2 se resume la farmacocinética del litio.

TABLA 2
FARMACOCINÉTICA DEL LITIO [7], [8].

	Li+
Absorción	Casi completa en 6 - 8 horas. Concentraciones plasmáticas máximas en 30 - 120 minutos [8].
Dilución	En el agua corporal total; entrada lenta en el compartimento celular. El volumen inicial de distribución aumenta desde 0,5 hasta 0,7 - 0,9 L/kg. Se produce un cierto secuestro en los huesos [8].
Metabolismo	No se metaboliza [8].
Excreción	Casi totalmente en la orina [8].
Dosis	400 - 1600 mg [7].
Niveles plasmáticos	0,6 - 1,0 mmol/l [7].
Vida media plasmática	20 horas aproximadamente [8].
Formas de administración	Oral (2 - 3 tomas/día) [7].

4. MECANISMO DE REACCIÓN

A pesar de que el litio se ha utilizado para el tratamiento del trastorno bipolar durante más de 50 años, el mecanismo por el que actúa aún no ha podido ser definido [3], [4], [6], [8]. Resultados de investigaciones clínicas han confirmado que este ion altera el transporte de sodio en las células musculares y nerviosas al reducir sus concen-

traciones intracelulares. También se sabe que inhibe la inositolmonofosfatasa, perturba el metabolismo intraneuronal de catecolaminas, disminuye la actividad de la proteína quinasa C y modifica la actividad de las proteínas G, mediadoras de la señalización intracelular. A su vez, el litio también puede inhibir la liberación de noradrenalina y dopamina en las terminaciones nerviosas, pero no la de serotonina, la cual puede llegar a acumularse parcialmente en el hipocampo. Sin embargo aún se desconoce cuál o cuáles de estos mecanismos, u otros, pueden estar implicados en la acción del litio como estabilizador del ánimo [3]. La hipótesis principal en la actualidad para esto supone que los efectos en el recambio de fosfoinositol son parte del inicio de alteraciones intracelulares. Entre ellas, la modificación de la señalización mediada por la proteína quinasa C, que alteraría la expresión de genes y la producción de proteínas implicadas en eventos neuroplásticos a largo plazo [8].

5. EFICACIA

El tratamiento con litio es muy eficaz en el control de las fases maníacas y en la profilaxis secundaria del trastorno bipolar. Esto, junto con su amplia experiencia hace que se valore como el fármaco de primera elección. El inicio de sus efectos suele apreciarse entre las primeras dos semanas del tratamiento. Con respecto a la duración del tratamiento profiláctico, debe ser indefinida en aquellos que padecen trastorno bipolar con una historia de más de dos episodios maníacos [3].

Aunque la eficacia del litio está más que demostrada, el cumplimiento terapéutico es por lo general malo y la tasa de fracasos es del 20-40%, en particular entre los cicladores rápidos (trastornos bipolares que presentan al menos cuatro episodios, tanto depresivos como maníacos o hipomaníacos, en un período de 12 meses [2]) en los que falla el 72-82%. La retirada del tratamiento implica un mayor riesgo de recurrencia que el reconocido en la evolución natural del trastorno bipolar, el cual puede persistir hasta varios meses después. En los casos en los que la retirada es brusca, puede producirse una descompensación en aproximadamente el 50% de los pacientes. Este porcentaje disminuye con la reducción gradual de la dosis. Por ello, en pacientes no cumplidores, cicladores rápidos o aquellos que presentan fases mixtas se suele considerar otros fármacos como el valproato de primera línea de elección [3].

6. EFECTOS ADVERSOS E INTOXICACIÓN

El litio se asocia a menudo con efectos adversos entre los que se encuentran síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómitos, además de ganancia de peso, acné, caída de cabello, sedación, temblor, reducción de la función cognitiva y descoordinación [4].

Los síntomas asociados con la intoxicación por litio incluyen algunos de los anteriores como diarrea y vómitos, además de convulsiones, coma y, en ocasiones, muerte. La diálisis se ha mostrado eficaz como método de desintoxicación [3].

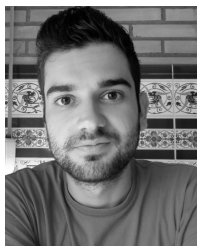
7. CONCLUSIONES

El descubrimiento de las propiedades farmacológicas del litio como antimaníaco y estabilizador del ánimo supuso un hito importante en la historia de la psicofarmacología clínica. Su eficacia y la posibilidad de adquirirlo en forma de genérico hacen que actualmente se siga considerando como tratamiento de primera línea para el trastorno bipolar, a pesar del aumento cada vez mayor de las opciones farmacológicas disponibles. No obstante, la necesidad de un seguimiento médico riguroso sumado a una serie de efectos adversos, dificultan considerablemente su efectividad.

Aunque ya se conocen algunas de las dianas terapéuticas del tratamiento con litio, su complejidad nos lleva a pensar que aún queda bastante camino por recorrer hasta que se consiga comprender de manera precisa cuál es su mecanismo de acción. Tarea que se presenta ardua debido a la falta de apoyo por la investigación privada. No obstante, quizás la investigación con litio también podría resultar de interés en el futuro para la industria farmacéutica, ya que en esta podría estar la clave para esclarecer la etiología del trastorno bipolar. Esto podría facilitar la síntesis y producción de nuevos fármacos que sean igualmente eficaces, pero no conlleven la aparición de los efectos adversos característicos del tratamiento con litio, y dado que dichos efectos son precisamente los causantes, en su mayoría, de su tasa de fracaso, se podría llegar a establecer un tratamiento con buena adherencia. Lo que sin duda mejoraría la calidad de vida de las personas que sufren esta grave enfermedad.

REFERENCIAS

- [1] V.E. Caballo, I.C. Salazar & J.A. Carrobes, *Manual de psicopatología y trastornos psicológicos*. Madrid: España, pp. 338-354, 2011.
- [2] A. Belloch, B. Sandín & F. Ramos, *Manual de psicopatología vol. II*. Madrid: España, pp. 234-265, 2009.
- [3] P. Lorenzo, A. Moreno, I. Lizasoain, J.C. Leza, M.A. Moro & A. Portolés, *Farmacología básica y clínica*. Madrid: España, pp. 318-320, 2009.
- [4] S.M. Stalh, *Psicofarmacología esencial de Stalh. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas*. Madrid: España, pp. 370-387, 2014.
- [5] R.H. Petrucci, W.S. Harwood & F.G. Herring, *Química general*. Madrid: España, pp. 872-876, 2003.
- [6] A.F. Schatzberg & C.B. Nemeroff, *Tratado de psicofarmacología*. Barcelona: España, pp. 597-610, 2006.
- [7] M.F. Bravo, *Psicofarmacología para psicólogos*. Madrid: España, pp. 77-86, 2002.
- [8] B. G. Katzung, *Farmacología básica y clínica*. México, pp. 473-477, 2005.



Jonathan González Santos estudiante de primer curso del grado en Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.