



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

ACTUALIZACIÓN SOBRE USO DE CARBONATO DE LITIO EN PERSONAS
PORTADORAS DE TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR Y ALTERACION DE
LA FUNCIÓN RENAL

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR
EL GRADO Y TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

INVESTIGADORA:
DRA. OSCARLINA RODRÍGUEZ MONTIEL

TUTORA:
DRA. MYLEEN MADRIGAL SOLANO


Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2018

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS
POSGRADO EN PSIQUIATRÍA

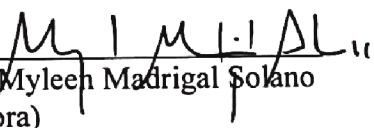
TRABAJO DE GRADUACIÓN

El Posgrado en Psiquiatría y este Tribunal que lo representa, hace constar que la Dra. Oscarlina Rodríguez Montiel, cédula 4-0183-0834, estudiante de este Posgrado ha cumplido con la realización y presentación del Trabajo Final de Graduación: “Actualización del uso de carbonato de litio y alteración de la función renal en personas portadoras de trastorno afectivo bipolar”, el cual se da por aprobado.

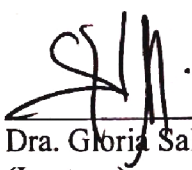
Se extiende la presente a los 30 días del mes de Noviembre del año 2018, en la Ciudad de San José, Costa Rica.



Dra. Carolina Montoya Brenes
Presidente del Tribunal



Dra. Myleen Madrigal Solano
(Tutora)



Dra. Gloria Salazar Monge
(Lectora)



Dra. Carla Subiros Castresana-Isla
(Lectora)



Dra. Oscarlina Rodríguez Montiel
(Investigadora)

Dedicatoria

A mi madre

Tabla de contenidos

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. MARCO METODOLÓGICO	11
2.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES	11
2.2 ANTECEDENTES LOCALES	15
2.3 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA.....	16
2.4. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	19
2.4.1 <i>Delimitación y planteamiento del problema de investigación</i>	19
2.4.2 <i>Definición del problema de investigación.</i>	19
2.5. TIPO DE ESTUDIO	20
2.6. OBJETIVO GENERAL.....	20
2.7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3. MARCO TEÓRICO	22
3.1 FISIOLÓGÍA RENAL	22
3.1.1. <i>Anatomía.</i>	22
3.1.2 <i>Procesos básicos</i>	24
3.1.3 <i>Filtración Glomerular</i>	24
3.1.3.1. Membrana de filtración.....	25
3.1.3.2. Reabsorción Tubular.....	27
3.1.3.2. Regulación Hormonal	29
3.1.3.3.1. <i>Angiotensina II</i>	30
3.1.3.3.2. <i>Aldosterona</i>	30
3.1.3.3.3. <i>Vasopresina</i>	30
3.1.3.3.4. <i>Péptido natriurético auricular</i>	31
3.2. FISIOPATOLOGÍA RENAL	31
3.2.1 <i>Insuficiencia Renal Aguda</i>	32
3.2.1.1. Clasificación según fisiopatología.....	33
3.2.1.2. Fisiopatología de la necrosis tubular aguda	34
3.2.1.3. Injuria directa (nefrotóxicos) como factor etiológico de necrosis tubular aguda. 35	
3.2.1.4. Injuria renal indirecta (hipoperfusión renal) como factor etiológico de necrosis tubular aguda.....	37
3.2.1.5. Formas clínicas de Insuficiencia Renal Intrínseca	38
3.2.1.6. Clasificaciones que se utilizan para el diagnóstico de IRA	40
3.2.1.7. Síntomas y signos de la IRA Intrínseca.	43
3.2.1.8. Diagnóstico diferencial.	43
3.2.1.9. Tratamiento.	44
3.2.1.10. Pronóstico y mortalidad	47
3.2.2. <i>Insuficiencia Renal Crónica</i>	48
3.2.2.1. Etiología	49
3.2.2.2. Prevención.....	51
3.2.2.3. Intervenciones para retardar la progresión de la IRC	53
3.2.2.4. Complicaciones de la enfermedad renal crónica	56
3.2.2.5. Mantenimiento de la salud	59

3.3. TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR	60
3.3.1. <i>Definición</i>	61
3.3.2. <i>Etiología</i>	62
3.3.3. <i>Epidemiología</i>	71
3.3.4. <i>Comorbilidad</i>	73
3.3.5. <i>Curso y Desarrollo</i>	75
3.3.6. <i>Diagnóstico</i>	77
3.3.6.1. Criterios diagnósticos DSM-5.....	78
3.3.6.2. Criterios Diagnósticos CIE 10.....	90
3.3.7. <i>Diagnóstico Diferencial</i>	95
3.3.8. <i>Tratamiento Farmacológico y su relación con carbonato de Litio</i>	97
3.3.8.1. Tratamiento Agudo.....	99
3.3.8.2. Tratamiento de Mantenimiento.....	108
3.4. CARBONATO DE LITIO.....	111
3.4.1. <i>Mecanismos de acción del litio</i>	111
3.4.1.1. Litio y estructura cerebral.....	112
3.4.1.2. El litio como modulador de la neurotransmisión de monoaminas.....	113
3.4.1.3. Inhibición del sistema fosfatidil inositol.....	116
3.4.1.4. Inhibición de la señalización mediada por el receptor NMDA.....	117
3.4.1.5. Inhibición de glicógeno sintasa cinasa 3 β	117
3.4.1.6. Estabilizador de β -catenina.....	119
3.4.1.7. Regulación negativa de la transcripción dependiente de Smad3 / 4.....	119
3.4.1.8. Actividad de unión al ADN de AP-1 alterada.....	120
3.4.1.9. Inducción de Autofagia.....	121
3.4.1.10. Acciones neuroprotectoras.....	121
3.4.1.11. Inducción de moléculas y vías de supervivencia.....	122
3.4.1.12. Acciones apoptóticas e inducción de neurogénesis.....	125
3.4.1.13. Pruebas antes de iniciar el tratamiento.....	128
3.4.2. <i>Monitoreo</i>	129
3.4.3. <i>Dosificación</i>	133
3.4.4. <i>Interacciones</i>	135
3.4.5. <i>Eventos adversos</i>	137
3.4.6. <i>Advertencias y precauciones</i>	140
3.4.7. <i>Descontinuación</i>	140
3.4.8. <i>Toxicidad y manejo</i>	141
3.4.8.1. La intoxicación aguda.....	142
3.4.8.2. La intoxicación aguda sobre crónica.....	142
3.4.8.3. La intoxicación crónica.....	143
3.4.8.4. Manejo.....	145
4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	149
5. BIBLIOGRAFÍA.....	154

TABLA #1: CANTIDAD DE PACIENTES QUE SE LES DESPACHÓ CARBONATO DE LITIO	16
TABLA #2. PRESIÓN NETA DE FILTRACIÓN.....	26
TABLA #3: CRITERIOS RIFLE	40
TABLA #4: FÓRMULA DE COCKCROFT-GAULT	41
TABLA #5: CLASIFICACIÓN AKIN (RIFLE MODIFICADA), 2007	41
TABLA #6: CLASIFICACIÓN KDIGO AKI.....	42
TABLA #7: FRACCIÓN EXCRETADA DE SODIO.....	44
TABLA #8: CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	48
TABLA #9: DIFERENCIAS ENTRE GÉNERO EN TAB.....	73
TABLA #10: CAUSAS FRECUENTES EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR.....	96
TABLA #11: GUÍAS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO AGUDO - EPISODIO DE TIPO MANIACO O MIXTO.....	102
TABLA #12: GUÍAS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO AGUDO - EPISODIO DE TIPO DEPRESIVO	105
TABLA #13: GUÍAS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE MANTENIMIENTO.....	109
TABLA #14: RELACIÓN ENTRE GRAVEDAD DE TOXICIDAD CRÓNICA DE LITIO Y CONCENTRACIONES DE PLASMA.....	144

Lista de abreviaturas

ADH: Hormona antidiurética.
AMPc: Monofosfato de adenosina cíclico.
APA: Asociación Americana de Psiquiatría.
AP-1: Proteína activadora 1.
ANK3: gen ankyrin G.
AST: Aspartato amino transferasa.
ATP: Adenosina trifosfato.
BAP: British Association of Pharmacology.
BDNF: Factor Neurotrófico derivado del cerebro.
Bcl-2: Linfoma de células B 2.
BMAL1: Receptor nuclear translocador de aril hidrocarburos en cerebro y músculo.
BUN: Nitrógeno ureico.
CACNA1C: Subunidad del canal controlado por voltaje de calcio Alpha1 C.
CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments.
CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.
CLOCK: Proteínas salidas locomotoras de ciclo kaput.
CPK: Creatinin fosfoquinasa.
DA: Dopamina.
DIN: Diabétes insípida nefrogénica.
DM: Diabetes Mellitus.
DSM: Manual de diagnóstico y estadística para los trastornos mentales de la Academia Americana de Psiquiatría.
ECG: Electrocardiograma.
ECTR: tratamiento extracorpóreo.
EEG: Electroencefalograma.
EGO: Examen general de orina.
ERK: Quinasa regulada por señal extracelular.
FA: Fosfatasa alcalina.
FKBP51: FK506 proteína de unión 51.
FNT- α : Factor de necrosis tumoral α .
FSH: Hormona folículo estimulante.
GABA: Ácido gamma-aminobutírico.
GLP1R: Receptor péptido-1 similar al glucagón.
GMPc: Monofosfato de guanosina cíclico.
GPCR: Receptores acoplados a la proteína G.
GSK-3 β : Glicógeno sintasa quinasa 3 β .
GWAS: Estudio de asociación del genoma completo.
HCG: Gonadotropina coriónica humana.
HAM-D: Escala de Hamilton para la depresión.
HD: hemodiálisis.
HNP: Hospital Nacional Psiquiátrico.
HPA: Hipotalámico pituitaria supradrenal.

IDO: Indolamina 2-3-dioxigenasa.
IMC: índice de masa corporal.
IRA: Insuficiencia renal aguda.
IRC: Insuficiencia Renal Crónica.
IL: Interleucina.
IL-6R: Receptor de IL-6.
LEC: Líquido extracelular.
NMDA: N-metil-D-aspartato.
MADRS: Escala de depresión de Montgomery-Asberg.
MARS: Sistema de recirculación adsorbente molecular.
MEK: MAP quinasa.
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
NO: Oxido nítrico.
NSQ: Núcleo supraquiasmático.
NTA: Necrosis tubular aguda.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PCR: Proteína C reactiva.
PCS: Presión coloidosmótica sanguínea.
PHC: Presión hidrostática capsular.
PHSG: Presión hidrostática sanguínea glomerular.
PFH: Pruebas de función hepáticas.
PFR: Pruebas de función renal.
PFT: Pruebas de función tiroideas.
PHC: La presión hidrostática capsular.
PKA: Proteína quinasa A.
ROS: Especies reactivas del oxígeno.
SNPs: Polimorfismos de un solo nucleótido
TAB: Trastorno afectivo bipolar.
YEC: Terapia electroconvulsiva.
TDO: Triptófano 2,3-dioxigenasa.
TCDE: Técnicas continuas de depuración extracorpórea.
TDEC: Técnicas de depuración extracorpórea continuas.
TFG: Tasa de filtración glomerular.
TGF- β : Factor de crecimiento transformante β .
TrkB: Receptor tirosina quinasa B.
KYN: Triptófano en la vía de la Kynurenina.
YMRS: Escala de Young para evaluación de la manía.
WFSPB: World Federation of Societies of Biological Psychiatry.
5HT: Serotonina.

1. Introducción

La historia clínica y propiedades del litio se describen desde hace casi dos siglos, por más de 50 años se ha utilizado en el tratamiento del trastorno bipolar y a la fecha continúa siendo la primera línea de tratamiento para su mantenimiento, este trabajo resume evidencia actualizada acerca de su uso seguro incluso en personas con alteraciones renales.

Desde su aprobación por La Food and Drug Administration (FDA) como un eutimizante, los efectos adversos del litio parecen pesar mucho en la decisión de las y los médicos prescriptores y sus pacientes, pues suele suspenderse a partir de cualquier evento adverso incluso ante alteración de la función renal, por lo que no es ampliamente utilizado para la prevención de recaídas.

La aceptación más generalizada del litio, especialmente en los Estados Unidos, tuvo lugar en la década de 1970 con una disminución gradual en el uso a finales de la década de 1980 con la aparición de anticonvulsivos y antipsicóticos atípicos. Sin embargo, después de más de 60 años de litio sigue siendo el tratamiento de primera línea para la prevención de episodios maníacos y depresivos de trastorno bipolar (Alda M, 2015).

La presente revisión bibliográfica se refiere al uso del carbonato de litio en personas portadoras de trastorno afectivo bipolar y alteración de función renal, de las cuales no hay un registro exacto en nuestro país, pero que comúnmente observamos en la práctica clínica diaria de nuestra profesión médica.

Una particularidad importante es que la alteración de la función renal se presenta la mayoría de las veces por causas que no sólo son transitorias y se pueden revertir, sino que se pueden evitar al tener un mayor conocimiento sobre su uso y los factores que pueden desencadenar un daño irreversible; es por eso que para analizar esta problemática es necesario un énfasis en la fisiología y fisiopatología renal, debido a que la alteración renal es en la actualidad es una de las principales causas por las que se decide el retiro de la farmacoterapia.

La característica principal de este trabajo es una revisión bibliográfica actualizada sobre el diagnóstico y condición del trastorno afectivo bipolar y los esquemas actuales de tratamiento farmacológico agudo y de mantenimiento según guías a nivel internacional, los mecanismos de acción del carbonato de litio y las pautas para su uso seguro, detección temprana y manejo en el caso de una intoxicación.

La evidencia que se presenta disminuye la incertidumbre clínica acerca del tratamiento de largo plazo a utilizar como primera elección, al considerar que si bien el litio no es siempre efectivo, y su tolerabilidad, aceptabilidad, efectos secundarios y adversos, son un problema en personas con alteraciones renales, existen formas seguras para utilizarse, sobretodo, frente al riesgo de recidiva del trastorno bipolar.

2. Marco Metodológico

2.1 Antecedentes internacionales

El litio, nombre derivado del término griego *lito* que quiere decir piedra, es un elemento natural que puede encontrarse en rocas y minerales y es disuelto por el agua lentamente. Los efectos terapéuticos atribuidos a ciertos manantiales podrían explicarse por el contenido de litio que posean (D'Souza et al. 2011).

Se trata de un elemento químico simple, un metal alcalino similar al sodio vecino en su posición en la Tabla Periódica de los Elementos, presente también en los alimentos como lácteos, huevos, azúcar, papas, limones y agua mineral entre otros, puede explicar la concentración de litio basal en sangre como proveniente de la dieta (Arreguín et al, 1999).

Moncrieff (1998) describe como el litio fue utilizado con fines medicinales desde mediados del siglo XIX cuando en 1847 el médico londinense Alfred Baring Garrod, descubrió que suministrar carbonato de litio a personas enfermas de gota mejoraba la inflamación y calmaba el dolor, debido a que el litio forma una sal de ácido úrico que es muy soluble en agua y de esta forma disuelve los depósitos sólidos de esta sustancia que son los causantes de la inflamación. Para 1870 empezó a usarse para tratar trastornos psiquiátricos, a partir de Silas W. Mitchell, un neurólogo de Philadelphia, que utilizó bromuro de litio como anticonvulsivante, y más tarde para “calmar los nervios” en algunas personas; su colega. William Hammond, del hospital de Bellevue en Nueva York comenzó a recetarlos como tratamiento para el trastorno bipolar, para entonces llamado “manía”.

Siguiendo con el autor, describe como a finales del s. XIX se empieza a emplear como tratamiento psiquiátrico en Europa cuando los hermanos daneses Carl y Friedrich Lange lo dieron a más de 35 pacientes para la profilaxis y el tratamiento de la depresión. En el pasado se dio otros usos a las sales de litio, tal el caso del cloruro de litio en Estados Unidos para sustituir la sal en las dietas, sin embargo, después de fallecimientos y envenenamientos no letales por los efectos en personas con enfermedades cardíacas y renales, la *Food and Drug Administration* (FDA) proscribió su uso alimentario. El litio cayó entonces en el olvido hasta el final de la Segunda Guerra Mundial, cuando en 1949 J. F. Cade investigó en Australia el efecto del ácido úrico sobre la toxicidad de la urea en los animales. Utilizando el urato de litio más soluble observó que a las dos horas la toxicidad era menor que la esperada, posteriormente inyectó intraperitonealmente carbonato de litio en cobayos y encontró que, aunque conscientes quedaban temporalmente aletargados en la respuesta a estímulos; Cade también comprobó el efecto de administrar litio a personas psicóticas en el hospital de veteranos de Melbourne con decenas de soldados venidos del campo de batalla, les dio carbonato de litio y citrato de litio a 10 de ellos, produciéndose en la mayoría una clara mejoría, sin embargo, sus resultados no se publicaron en revista de renombre sino en una publicación médica australiana con poco alcance. En 1951 dos estudios independientes, uno en Australia (con 100 pacientes) y otro en Francia (con 10 pacientes), confirmaron los resultados de Cade; En los años 50 y 60 los investigadores usaron las sales de litio en particular el carbonato, como sedante eficaz en pacientes con excitación psicótica aguda (Moncrieff, 1998).

A los pocos años nuevamente cayó en desuso, pues hasta mediados de los 60 no se usó de manera general en Europa y en Estados Unidos la FDA no lo aprobó hasta 1970. Ello pudo ser

resultado de que la industria farmacéutica de entonces investigaba sobre derivados heterocíclicos como fenotiazinas y dibenzoazepinas, e hidroxycarbamatos para el tratamiento del trastorno bipolar, compuestos que se fabricaban pagando patentes lo cual representaba un gran beneficio a los laboratorios (Geddes et al, 2003).

El litio, por el contrario, al ser un elemento natural no se podía patentar, por lo que nadie podía obtener grandes beneficios con él pues podía fabricarse y venderse sin pagar patentes. De modo que la presión para evitar que se comercializara el litio era tan grande, que durante la década de los 60 se publicaron numerosos artículos criticando la calidad de los estudios hechos con litio y hablando de la peligrosidad de su uso, al tiempo en que se publicaban estudios demostrando que el litio era mucho mejor que el placebo (Geddes et al, 2003).

A mediados y finales de los 60 comenzó a administrarse de forma regular en Reino Unido (carbonato de litio, 1966) Alemania (acetato de litio, 1967), Italia (glutamato de litio, 1970). Los Estados Unidos de Norteamérica fue el quincuagésimo país en aprobar finalmente el litio como tratamiento apto para el trastorno bipolar. Aunque se han desarrollado compuestos con varias sales de litio con fines terapéuticos, el carbonato es la forma más frecuentemente empleada (Moncrieff, 1998).

Estudios posteriores especialmente durante la década de 1990 mostraron que, si bien neurolépticos y benzodiazepinas también eran bastante efectivos, lo que hacía al litio superior a sus rivales era prevenir las recaídas en el trastorno bipolar (Waltham, 2011).

Markku et al (2018) encontraron que las personas con trastorno bipolar en tratamiento con litio son las que presentan un menor riesgo de reingreso hospitalario según un estudio publicado en *JAMA Psychiatry* del Instituto Karolinska en Estocolmo en Suecia. Con el objetivo de poder determinar qué tratamiento farmacológico es más efectivo en el trastorno bipolar, los investigadores compararon el riesgo de reingreso hospitalario en una cohorte de más de 18.000 pacientes en Finlandia que habían sido hospitalizados previamente por un trastorno bipolar. La principal conclusión de este estudio, el cual recabó información de los pacientes durante más de 7 años, fue que el tratamiento con litio se asoció con el riesgo más bajo de reingreso hospitalario tanto por enfermedad mental como por patología física, con una reducción del riesgo de aproximadamente el 30% en comparación con no tomar ningún tratamiento.

En el 2004, Geddes et al describen como los estudios plantean que el tratamiento profiláctico con el litio es igualmente efectivo en hombres, mujeres, jóvenes y personas adultas mayores, que su efecto no decrece con el tiempo y no produce adicción. Desde entonces y hasta nuestros días la terapia del litio se ha investigado y analizado, aunque gradualmente se desarrolla conocimiento sobre su modo de actuar y el fundamento de su efecto específico sobre las personas con un tipo particular de desorden mental.

Sus inconvenientes prácticos y el reconocimiento reciente de que otros fármacos como algunos anticonvulsivantes o antipsicóticos atípicos pueden también ser útiles para el manejo de esa condición, han contribuido a que en la actualidad se use en un número menor de pacientes con trastorno bipolar en comparación con los años previos, sobretodo, a nivel de medicina privada (Waltham, 2011).

Según Bendz et al (2010) han sido bien descritos los efectos colaterales del litio, pese a conocerse su efecto tóxico en personas cardiopatas y personas nefrópatas entre otras poblaciones, pero no está prescrito como tampoco proscrito el uso de litio en todos los casos de enfermedad renal. La insuficiencia renal durante el tratamiento crónico con litio, aunque existe es poco común, la prevalencia de enfermedad renal crónica en esa población estudiada fue de 1.2% para personas en tratamiento con litio, el tiempo bajo tratamiento con litio fue el principal factor de riesgo por lo que el monitoreo resulta mandatorio.

2.2 Antecedentes locales

Al referirse a la práctica de utilización del litio en el Hospital Nacional Psiquiátrico (HNP), el único estudio llevado a cabo en nuestro medio sobre tratamiento con litio lo constituye el trabajo de graduación, *“Caracterización del uso de litio en el Hospital Nacional Psiquiátrico en el primer semestre del año 2008”* realizado por Gamboa, en el que caracteriza la práctica de utilización del litio en el HNP a lo largo de un semestre a partir de variables medidas en pacientes y del personal médico tratante; en el que partiendo de una muestra de 101 personas en tratamiento con carbonato de litio, se recabaron indicaciones, contraindicaciones, tolerancia, enfermedades concomitantes, tratamiento farmacológico adjunto, estudios de laboratorio y gabinete, así como la opinión de las y los psiquiatras prescriptores.

Si bien este estudio señala que la enfermedad renal constituyó en un 95% la razón para la suspensión del litio, en él no se clarifica el tipo de afección pudiendo ser cualquiera y de cualquier grado, si se considera que la función renal a partir de la medición de nitrógeno ureico y

creatinina se realizó solo al 67% de las personas que iban a iniciar el tratamiento con litio, y solo al 57% a lo largo del tratamiento durante alguna hospitalización.

En el Hospital Nacional Psiquiátrico de Costa Rica en el año 2017, según los primeros 10 diagnósticos de egreso hospitalario anual, el Trastorno afectivo bipolar fue la tercera patología diagnosticada con un total de 353 pacientes que estuvieron ingresaron y se egresaron en ese año (Área de REDES, 2017).

En relación a la cantidad de pacientes a los que se les prescribe carbonato de litio de 300 mg en el Hospital Nacional Psiquiátrico de Costa Rica durante el año 2017 a julio del año 2018.

Tabla #1: Cantidad de pacientes que se les despachó carbonato de litio

Nombre del medicamento	Cantidad de pacientes a los que se les despachó el medicamento según año		
	2017	2018	Total, de pacientes sin repetir despacho entre los dos años.
Carbonato de Litio Tableta de 300 mg	531	362	672

Fuente: Sistema Integrado de Farmacia. Hospital Nacional Psiquiátrico.

2.3 Justificación e importancia

El tratamiento con litio reviste especial relevancia en nuestro medio dada su disponibilidad dentro de la Seguridad Social, la experiencia en su uso, y el hecho de ser según la evidencia médica disponible la primera línea de tratamiento para la prevención de recaídas del trastorno afectivo bipolar (TAB).

Si bien, el litio no puede administrarse indiscriminadamente por los efectos secundarios y adversos ampliamente descritos en la literatura, se aprecia dentro del Hospital Nacional Psiquiátrico (HNP) más bien la práctica en extremo contraria, a saber, su suspensión abrupta ante la menor sospecha de alteración renal del tipo que se trate, incluso frente a cuadros de deshidratación de diferente grado y alteraciones electrolíticas menores.

El trastorno afectivo bipolar (TAB) continúa siendo de las condiciones con más incidencia y prevalencia en el HNP, acarrea graves efectos en discapacidad y riesgo autolítico, según, Sadock et al (2015) a lo largo de la vida se han reportado tasas del 1% para este trastorno. y hay literatura (Harrison P, et al 2016) que reporta una incidencia de hasta 4%; siendo la prevención de recaídas clave para el manejo y pronóstico de la enfermedad.

En la actualidad el litio sigue siendo el agente más eficaz para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad bipolar, y junto a otros fármacos puede usarse para la depresión resistente y la psicosis, además de ser la única sustancia con claro beneficio en el tratamiento de la ideación suicida. Aparte de prevenir recaídas reduce las frecuencias intensidad y duración de los episodios maníaco y depresivo, si bien su efecto más notable es en el tratamiento de la manía.

La presente revisión bibliográfica ofrece la posibilidad de cuestionarse la práctica en nuestro medio de suspender el fármaco frente a cualquier indicador directo o indirecto de alteración en la función renal pues, aunque el litio tiene un margen terapéutico estrecho, su toxicidad y uso seguro han sido descritos tan ampliamente como los peligros de su suspensión repentina.

Usualmente tras la interrupción del fármaco se produce una recaída aparatosa de la condición psiquiátrica con muy costosa recuperación y secuelas en la salud mental basal de las personas, por lo cual la discontinuación abrupta resulta tan temeraria como su utilización no segura.

La necesidad de mejora en el uso terapéutico del Litio, responde tanto a la preocupación del costo económico como a la prevención del deterioro de la calidad de vida de los usuarios, de modo que las primeras beneficiarias de este trabajo serán las personas tributarias a tratamiento con litio, si se parte de algunas estadísticas que pueden sufrir quienes padecen TAB: “la alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización” (DSM-5, 2013).

Las primeras beneficiarias de este trabajo son las personas tributarias a tratamiento con litio, solamente partir de algunas estadísticas Sadock et al (2015) mencionan que las personas con esta patología se separan de sus parejas dos veces más que el resto de la gente, tienen 20 veces más riesgo de suicidarse que la población general y el 40 por ciento de ellas son desempleadas y pasan hasta diez años deambulando por diferentes consultorios médicos, puesto que en promedio las personas pasan por 4,4 especialistas antes de recibir un diagnóstico definitivo.

Como complemento, el personal de salud tratante y el Sistema de Salud podrán ser beneficiarios de esta revisión, pues la mejor práctica clínica debe ser basada en evidencia, y la

prevención de recaídas traduce ahorro de recursos económicos por evitar hospitalizaciones prolongadas, los esquemas de tratamiento simplificados son más baratos, y el menor deterioro basal de las personas representa efectos para la sociedad en general.

Esta investigación bibliográfica apoya la decisión sobre un problema práctico: como debe utilizarse de un modo seguro el medicamento, si debe suspenderse o no el litio, de qué manera, y frente a qué tipo de adversidad. Se trata de aportar cimientos teóricos que sustenten una práctica clínica más segura para pacientes y psiquiatras, basada en el análisis riesgo-beneficio del uso de litio en esta población.

2.4. Formulación del problema de investigación

2.4.1 Delimitación y planteamiento del problema de investigación.

La investigación surgió del interés por una observación más cercana de la población portadora de trastorno afectivo bipolar (TAB) que se encontraban con tratamiento crónico farmacológico con carbonato de litio y sufrían de forma concomitante alteración de su función renal por diferentes causas. El interés por el problema se fundamenta en la necesidad de hacer una revisión actualizada sobre el uso seguro del litio, cuándo es óptima una discontinuación y el manejo de las complicaciones que pueda ocasionar el uso como la retirada del mismo.

2.4.2 Definición del problema de investigación.

¿Qué elementos deben considerarse para el tratamiento seguro con Carbonato de litio de las personas con trastorno afectivo bipolar y una alteración renal concomitante?

Formulación de la pregunta en cuatro partes: paciente, intervención, comparación y resultado cuyo acrónimo es PICO (patient/intervention/comparison/outcome).

P: personas con alteración de la función renal portadoras de trastorno afectivo bipolar.

I: uso de carbonato de litio (factor de riesgo).

C: uso seguro y uso inseguro (implícita).

O: complicaciones por toxicidad y enfermedad renal grave.

2.5. Tipo de estudio

Se trata de una revisión bibliográfica, dirigida a la exploración de la literatura sobre elementos a considerar para una práctica clínica segura de uso de carbonato de litio en personas portadoras de trastorno afectivo bipolar y con alteración renal. Se parte de una pregunta de investigación de tipo pronóstico, pues se dirige hacia conocer prácticas de manejo farmacológico que impacten el posible curso de la función renal y el trastorno psiquiátrico en las personas bajo tratamiento; y de tipo preventivo, pues señala intervenciones sobre factores que podrían prevenir una intoxicación y deterioro en la función renal y el trastorno psiquiátrico.

2.6. Objetivo general

-Identificar en la literatura actualizada elementos a considerar para el tratamiento seguro con carbonato de litio en personas portadoras de alteración renal y trastorno afectivo bipolar.

2.7. Objetivos específicos

- Repasar la anatomía, fisiología y fisiopatología renal.
- Analizar literatura sobre el diagnóstico y condición del trastorno afectivo bipolar.
- Comparar los esquemas actuales de manejo farmacológico agudo y de mantenimiento según las guías internacionales en pacientes con diagnóstico de Trastorno Afectivo Bipolar.
- Actualizar el mecanismo de acción del carbonato de litio.
- Examinar prácticas seguras de monitoreo, pautas de dosificación, interacciones farmacológicas en el tratamiento y manejo con litio.
- Reconocer las variables implicadas en su toxicidad y manejo, con énfasis en los mecanismos neurotóxicos y las nefropatías secundarias al uso de carbonato litio.

3. Marco teórico

3.1 Fisiología renal

3.1.1. Anatomía.

Ulate (2007) describe que la función fundamental del riñón es la regulación del líquido extracelular (LEC) compuesto por plasma y líquido intersticial a través de la formación de la orina, que es un ultrafiltrado del plasma compuesto por productos metabólicos de desecho y exceso de sodio y agua de la sangre, mediante la producción de orina los riñones regulan:

- Composición iónica de la sangre.
- Regulación del pH sanguíneo.
- Regulación del volumen plasmático.
- Regulación de la presión arterial.
- Mantenimiento de los niveles de agua y solutos (osmolaridad).
- Producción de hormonas.
- Regulación de la concentración de glucosa.
- Excreción de desechos y sustancias extrañas.
- Producción de glóbulos rojos.

Cada riñón contiene alrededor de un millón nefronas que son las unidades encargadas de la filtración. Sus partes principales son el glomérulo, la cápsula glomerular o cápsula de Bowman que lo rodea, el túbulo contorneado proximal, el asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el túbulo colector.

De manera general puede decirse que la circulación sistémica lleva la sangre al riñón entrando al glomérulo a través de la arteriola aferente y saliendo a través de la arteriola eferente. Mientras está en el glomérulo, la fracción líquida de la sangre se filtra a través de pequeños poros situados en las paredes de los vasos sanguíneos del glomérulo, pasando a la cápsula de Bowman. El líquido filtrado sigue su curso hacia el túbulo proximal donde células sanguíneas y moléculas más grandes como las proteínas, no se filtran. Desde el túbulo proximal, el líquido pasa al asa de Henle, que penetra profundamente en el riñón, y de ahí va al túbulo distal. Varios túbulos distales se unen para formar el túbulo colector, y los colectores se van uniendo para formar unidades cada vez más grandes que finalmente saldrán de la nefrona y luego del riñón desembocando en los uréteres (Helmut, 2014).

Conforme el líquido filtrado glomerular avanza por los túbulos, se reabsorbe hasta un 99% de agua y cantidades variables de otras sustancias como sodio y glucosa. El agua restante y las sustancias disueltas en ella que no han sido reabsorbidas constituyen la orina. El riñón utiliza energía para: transportar selectivamente unas cuantas moléculas de gran tamaño (incluyendo fármacos como la penicilina, pero no las proteínas), para llevarlas hacia el interior del túbulo. Estas moléculas se excretan en la orina pues son demasiado grandes para pasar a través de los poros del filtro glomerular (Ulate, 2007). Mediante las hormonas que influyen en la función renal, el organismo controla la concentración de orina según sus necesidades de agua. La orina formada en los riñones fluye por los uréteres o ureteros que son tubos musculares que conducen cada pequeña cantidad de orina mediante ondas de contracción hacia el interior de la vejiga. En la vejiga, cada uréter pasa a través de un esfínter, una estructura muscular de forma circular que se abre para dejar paso a la orina y luego se va estrechando hasta cerrarse herméticamente.

3.1.2 Procesos básicos

Según Tortora et al. en una publicación realizada en el 2006, de manera más específica puede decirse que las nefronas y los túbulos colectores desarrollan:

1. **Filtración Glomerular:** El agua y la mayor parte de los solutos en el plasma sanguíneo se movilizan a través de la pared de los capilares glomerulares hacia la cápsula glomerular.
2. **Reabsorción Tubular:** A medida que el líquido filtrado fluye a través del túbulo renal y el túbulo colector, el 99% del agua y los solutos útiles se reabsorben.
3. **Secreción Tubular:** A medida que el líquido filtrado fluye a través del túbulo renal y túbulo colector, se secretan sustancias de desecho, fármacos e iones en exceso.

3.1.3 Filtración Glomerular

Las células endoteliales de los capilares glomerulares y los podocitos que las rodean poseen fenestras (poros) que las hacen muy permeables al agua del plasma sanguíneo y a los solutos disueltos en ella. Estos poros se consideran grandes respecto a los capilares comunes, pero no permiten paso a glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas desde la sangre (Ulate 2007). El filtrado glomerular es el líquido que entra a la cápsula glomerular, se modifica al pasar por los diferentes túbulos de la nefrona y se convierte en orina al final del proceso. Al pasar por la

cápsula glomerular el líquido debe atravesar la membrana de filtración que está formada por tres capas: las células endoteliales glomerulares, la lámina basal y los podocitos localizados en la capa visceral de la cápsula glomerular. Los podocitos tienen prolongaciones citoplasmáticas parecidas a brazos gruesos llamadas pedicelos. Las moléculas deben atravesar las hendiduras de filtración entre los pedicelos para poder ingresar al filtrado glomerular.

3.1.3.1. Membrana de filtración.

Continuando con el mismo autor, el líquido que abandona el glomérulo y entra al túbulo proximal se conoce como orina primitiva y está constituida por agua y pequeños solutos en concentraciones similares al plasma, pero no contiene células sanguíneas, proteínas ni otras sustancias de peso molecular elevado (Ulate 2007; Helmut, 2014). El principio de filtración es el mismo en los capilares glomerulares que en el resto de los capilares del cuerpo. Mediante presión pasa el líquido y los solutos a través de una membrana. Sin embargo, el volumen filtrado en el corpúsculo renal es mayor por las siguientes razones:

- Los capilares glomerulares tienen una superficie larga y extensa.
- La membrana de filtración es delgada y porosa.
- La presión sanguínea del capilar glomerular es más alta.

En promedio la filtración glomerular (FG) en adultos es de 125 ml/min en los hombres y 105 ml/min en las mujeres, mientras que el volumen diario ronda por los 150L a 180L. Más del 99% de este líquido retorna al plasma por reabsorción en los túbulos, por lo que solo 1 o 2 litros son excretados en la orina. Esto significa también que toda la sangre pasa por la filtración

glomerular en menos de una hora. El proceso se llama ultrafiltrado por el pequeño tamaño de los solutos que son capaces de atravesar la membrana de filtración.

Tabla #2. Presión neta de filtración.

La presión neta de filtración (PNF) depende de tres factores principales	
La presión hidrostática sanguínea glomerular, que promueve la filtración.	PHSG
La presión hidrostática capsular	PHC
La presión coloidosmótica sanguínea, que se oponen a la filtración	PCS
$PNF = PHSG - (PHC + PCS)$	

Fuente: Ulate 2007.

La presión hidrostática sanguínea glomerular (PHSG) o presión hidrostática capilar es la presión sanguínea en los capilares glomerulares y que fuerza la salida del plasma y los solutos a través de la membrana de filtración. Su valor suele ser 45 a 55 mm Hg.

La presión hidrostática capsular (PHC) o presión hidrostática del espacio urinario es la presión que ejerce el líquido que ya está en el espacio capsular. Se opone a la PHSG con una fuerza cercana a los 15 mm Hg.

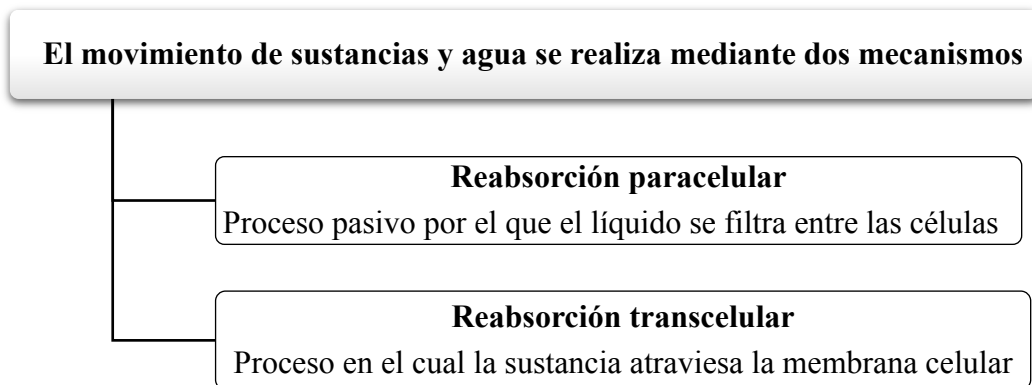
La presión coloidosmótica sanguínea (PCS) o presión oncótica capilar es la presión dada por la presencia de proteínas como la albúmina, la globulina y el fibrinógeno en el plasma sanguíneo. Tiene un valor promedio de 30 mmHg.

Si tomamos los valores promedio de PHSG=5d5 mmHg, PHC=15 mmHg y PCS=30mmHg, se tiene que la presión neta de filtración es aproximadamente:

$$\text{PNF} = 55 \text{ mm Hg} - (15 \text{ mm Hg} + 30 \text{ mm Hg}) = 10 \text{ mm Hg}$$

3.1.3.2. Reabsorción Tubular.

La mayor parte del agua filtrada y de los solutos que son filtrados en el glomérulo regresan al torrente sanguíneo durante la reabsorción tubular. Cerca del 99% del agua se reabsorbe al igual que la mayoría de los azúcares, aminoácidos, cuerpos cetónicos, iones y urea. (Ulate 2007)



Fuente: Ulate 2007.

La reabsorción transcelular puede ser activa o pasiva dependiendo de si utiliza o no la energía derivada de la hidrólisis del ATP. Si es transporte activo primario, el ATP se utiliza para bombear la sustancia a través de la membrana (por ejemplo la bomba Na⁺/K⁺). Si es transporte

activo secundario, un ión se mueve a favor de su gradiente de concentración junto con otra sustancia que se acopla para ser movida en contra de su gradiente de concentración. De hecho, la reabsorción de Sodio, Cloruro y Glucosa “obliga” la reabsorción de agua gracias a estos mecanismos (Ulate 2007; Tortora et al. 2006; Helmut, 2014). Las células que revisten el túbulo contorneado proximal y la porción descendente del asa de Henle son especialmente permeables al agua debido a la existencia de una proteína integral llamada acuaporina I. La mayor parte de la reabsorción se lleva a cabo en los túbulos proximales. En este primer segmento retornan al torrente sanguíneo toda glucosa y los aminoácidos que fueron ultrafiltrados. El ácido láctico, las vitaminas hidrosolubles y otros nutrientes también se absorben en su mayoría mientras circulan por los túbulos proximales.

Un mecanismo de contratransporte mueve el sodio hacia el líquido intersticial mientras los iones de hidrógeno son transportados hacia el túbulo proximal. Cuando el líquido entra en el asa de Henle su composición química ha cambiado respecto al filtrado glomerular. No hay glucosa, ni aminoácidos y otras sustancias ya han sido reabsorbidas. La osmolaridad (concentración de sustancias) del líquido todavía es similar a la de la sangre (Ulate 2007). En asa de Henle se reabsorbe entre el 20 y el 30% del sodio, potasio y calcio, así como el 35% del cloruro y el 15% del agua, pero la reabsorción de agua por ósmosis no está relacionada con el movimiento de solutos, de hecho, la porción ascendente del asa de Henle es totalmente impermeable no absorbe nada de agua. Solamente los solutos presentes en el líquido tubular retornan al plasma sanguíneo. En la porción gruesa ascendente del asa de Henle existen cotransportadores de Sodio, Potasio y Cloruro, sin embargo, el potasio regresa al líquido tubular a favor de su gradiente de concentración. Luego que el líquido tubular deja el asa de Henle, se

dice que es hipoosmótico respecto al plasma pues contiene una concentración menor de solutos. Cuando el líquido entra a los túbulos contorneados distales, el 80% del agua ya ha regresado al plasma sanguíneo. Aquí se reabsorben de 10 al 15% de agua y cierta cantidad de sodio y cloruro. También se secretan iones de hidrógeno y potasio. En el túbulo colector, cuando el 90 a 95% del agua ha sido reabsorbida y los solutos filtrados ya han regresado al torrente sanguíneo, se realiza también reabsorción de sodio y secreción de potasio. Este proceso se realiza mediante canales en vez de cotransportadores como en las secciones anteriores. Las bombas de sodio-potasio en las células del túbulo colector se encargan de mover sodio hacia el líquido intersticial (y luego al plasma sanguíneo) mientras que mueven potasio desde el líquido intersticial hacia el túbulo colector.

3.1.2.2. Regulación Hormonal.

Helmut, 2014 refiere que la regulación de la cantidad de sodio, cloruro y agua, así como la secreción de potasio está controlada por cuatro hormonas:

- Angiotensina II
- Aldosterona
- Antidiurética o Vasopresina (ADH)
- Péptido Natriurético Auricular

Las primeras dos hormonas son del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. En este sistema, cuando el volumen y la presión sanguínea disminuyen, las paredes de las arteriolas aferentes se distienden menos y las células yuxtaglomerulares secretan la enzima renina. La

enzima cataliza la síntesis de Angiotensina I que luego se convierte en Angiotensina II que es la forma activa de la hormona y se explican a continuación (Helmut, 2014).

3.1.3.3.1. Angiotensina II.

La angiotensina II afecta la fisiología renal de tres formas principales:

- Disminuye la filtración glomerular mediante la vasoconstricción de las arteriolas aferentes
- Aumenta la reabsorción de sodio, cloruro y agua
- Estimula la corteza suprarrenal para que libere aldosterona

3.1.3.3.2. Aldosterona.

La aldosterona también estimula los túbulos colectores para que reabsorban sodio y cloruro a la vez que secretan más potasio. La consecuencia osmótica de este proceso es la disminución de la secreción de agua lo cual incrementa el volumen sanguíneo y la presión arterial.

3.1.3.3.3. Vasopresina.

Liberada por la neurohipófisis, regula la reabsorción del agua aumentando la permeabilidad de las células en el túbulo contorneado distal y a lo largo del túbulo colector. Si se aumenta la permeabilidad al agua, más retorna al plasma sanguíneo y por lo tanto su volumen aumenta. Cuando la hormona no ha sido secretada, las paredes se vuelven prácticamente impermeables al agua y la reabsorción es mínima. Si la reabsorción es baja, se secreta más líquido hacia el exterior en forma de orina y el volumen sanguíneo disminuye.

3.1.3.3.4. Péptido natriurético auricular.

Es una hormona potente vasodilatadora e inhibe la reabsorción de sodio y agua en el túbulo contorneado proximal y en el túbulo colector. También suprime la secreción de aldosterona y vasopresina, además de aumentar la secreción de sodio en la orina. Todos estos procesos disminuyen el volumen sanguíneo y por lo tanto la presión arterial.

3.2. Fisiopatología renal

El uso crónico de litio en pacientes con enfermedad bipolar (maníaco depresivo) se ha asociado con diferentes formas de lesión renal como la insuficiencia renal aguda y crónica, la diabetes insípida nefrótica (DIN) es uno de los efectos secundarios a nivel renal más común de la terapia con litio y la forma predominante de enfermedad renal crónica, la nefropatía tubulointersticial. Las manifestaciones renales adicionales de la exposición al litio incluyen acidosis tubular renal e hipercalcemia (Lerma V, 2012).

La insuficiencia renal (IR) es un síndrome clínico que implica una disminución en la función renal con la consecuente acumulación de metabolitos y electrolitos en el organismo, así como otras sustancias que se excretan renalmente. La IR puede dividirse según el tiempo de desarrollo de la condición en: Insuficiencia Renal Aguda (IRA) e Insuficiencia Renal Crónica (IRC) (Duaine et al. 2010).

Díaz de León et al (2014) define la IRA como la pérdida abrupta de filtración glomerular de los riñones con la consecuente alteración en el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base en el

organismo. Ese desequilibrio produce acumulación de sustancias en sangre como urea y creatinina.

La IRC se define como la caída en la TFG $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ o la presencia de daño renal durante por lo menos 3 meses. Identificar la IR en etapas iniciales puede retardar la evolución de la enfermedad, siendo posible la recuperación renal dependiendo de la prontitud con que se actúe y de las causas que la originaron (Needham, 2006).

Personas portadoras de diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, con historia familiar de insuficiencia renal, portadores de otras enfermedades renales, personas de raza negra, y que toman fármacos nefrotóxicos se cuentan entre el grupo de riesgo para el desarrollo de la IR. Desde nuestra práctica clínica hacemos extensivo el riesgo de IR a personas con períodos prolongados de agitación, catatonia, y depresión profunda, porque tales condiciones pueden favorecer deshidratación severa y alteración hidroelectrolítica, adicionalmente, el uso del tratamiento indicado en estos casos puede tener potencial nefrotóxico (Arnau et al. 2009; Baldessarini, 2000).

3.2.1 Insuficiencia Renal Aguda.

Como antes mencionado, la insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome clínico caracterizado por la disminución brusca (horas a semanas) de la función renal y como consecuencia de ello la retención nitrogenada. De etiología múltiple y asociada a morbilidad y

mortalidad elevadas, se considera que la incidencia en personas ingresadas en hospitales generales es aproximadamente 5%, y hasta 30% en Unidades de Cuidados Intensivos (Needham, 2006). La característica fundamental de la IRA es la elevación brusca de sustancias nitrogenadas en la sangre (azotemia) pudiendo acompañarse o no de oliguria y siendo esta última el indicador del inicio de alteración en la Tasa de Filtración Glomerular (TFG), si bien los tipos no oligúricas (volumen urinario >400 cc/24h) son más frecuentes, alrededor del 60% y generalmente poco sintomáticos pudiendo pasar desapercibidos.

3.2.1.1. Clasificación según fisiopatología.

La IRA es un síndrome de etiología múltiple, desde el punto de vista fisiopatológico se divide en: prerenal, post-renal e IRA intrínseca. Díaz de León et al. (2014) afirman:

-La forma *prerenal o azotemia prerenal* produce retención de sustancias nitrogenadas tras disminución de la función renal fisiológica secundaria a una disminución de la perfusión renal. Puede ser consecuencia de deshidratación, hipotensión arterial, hemorragia aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, e hipoalbuminemia severa entre otros. Como no hay necrosis del tejido renal, la retención nitrogenada revierte antes de 24 horas de haberse logrado una adecuada perfusión renal.

-La *insuficiencia renal aguda postrenal* usualmente es un problema de tipo obstructivo que puede ocurrir a diferentes niveles, uretral, vesical o ureteral. Si la obstrucción persiste por periodos prolongados el paciente desarrollará insuficiencia renal aguda intrínseca.

-La *insuficiencia renal intrínseca* en donde hay daño tisular agudo del parénquima renal de localización que puede ser glomerular, vascular, tubular o intersticial. La forma más

frecuente de insuficiencia renal aguda intrínseca es la necrosis tubular aguda (NTA), siendo su causa más frecuente la hipoperfusión renal prolongada.

3.2.1.2. Fisiopatología de la necrosis tubular aguda.

La fisiopatología de la necrosis tubular aguda no es del todo clara, Needham (2006) describe tres hipótesis principales, que se describen a continuación:

-La disminución de la perfusión glomerular produce cambios en el glomérulo, por ejemplo, redistribución sanguínea desde la corteza a la médula, la vasoconstricción de la arteriola aferente o la vasodilatación de la arteriola eferente disminuyen la presión de filtración, la constricción del mesangio que disminuye la superficie glomerular y finalmente la disminución de la permeabilidad capilar glomerular, traducen disminución de la TFG. Los mecanismos responsables de la vasoconstricción intrarenal y de la hipoperfusión de la médula externa se dice que no han sido bien definidos, y entre los factores participantes se encuentran: endotelina un importante mediador de la vasoconstricción tanto en la injuria tubular como en la IR en el periodo de reperfusión, óxido nítrico (NO) que la isquemia reduce su liberación de las células epiteliales en el riñón y la deficiencia de NO produce vasoconstricción, pues el NO juega un rol importante en la regulación del tono vascular renal y sistémico, manteniendo una vasodilatación basal de la arteria renal.

-Obstrucción tubular, producida por detritus celulares y otros de células tubulares dañadas y por la precipitación de proteínas.

-*Daño tubular*, que causa disfunción tubular y retorno del ultrafiltrado urinario hacia la circulación renal (back-leakage). Anormalidades en la función de la célula epitelial tubular producen obstrucción y back-leakage de ultrafiltrado. La caída de los niveles celulares de ATP como evento temprano después de la disminución de oxígeno como consecuencia de isquemia, hipoperfusión o hipoxia, inicia una cascada de eventos bioquímicos que llevan a la disfunción celular, injuria y eventualmente muerte celular.

La disminución celular de ATP genera entre otras la inhibición de bombas de transporte dependientes de ATP con pérdida de los gradientes iónicas que normalmente se mantienen a través de la membrana celular e incremento del calcio citosólico libre, la activación no regulada de sistemas enzimáticos perjudiciales como las fosfolipasas y proteasas, la generación de especies oxígeno reactivas (radicales superóxidos) y alteración del citoesqueleto (Needham, 2006).

3.2.1.3. Injuria directa (nefrotóxicos) como factor etiológico de necrosis tubular aguda.

Dentro de las causas de injuria directa, entre las más frecuentes está el uso de antibióticos nefrotóxicos o potencialmente nefrotóxicos, solos o combinados con otros fármacos nefrotóxicos. Entre los principales se encuentran los aminoglicósidos usados solos o en combinación con cefalosporinas o furosemida y anfotericina B. Son factores de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad por aminoglicósidos, sus niveles séricos, el sexo femenino y la presencia de enfermedad hepática e hipotensión arterial (Needham, 2006; Duaine, 2010). Medios de contraste utilizados para estudios radiológicos también pueden producir IRA principalmente

en personas con IRC de base, personas diabéticas y con mieloma múltiple. La fisiopatología no es muy clara pero probablemente esté relacionado a la toxicidad directa de la sustancia de contraste sobre los túbulos renales o a isquemia renal. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) pueden tener efecto tóxico directo como también indirecto por inhibición de prostaglandinas, pues las prostaglandinas antagonizan angiotensina en la arteriola aferente, pudiendo producir IRA en pacientes que tienen estimulado el eje renina-angiotensina-aldosterona como ocurre en personas con lupus eritematoso sistémico, con hipoalbuminemia crónica o con insuficiencia renal pre-existente.

Hemoglobinuria y mioglobinuria no parecen ser tóxicos directos, pero la presencia de hipotensión arterial y el pH de la orina ácido, contribuyen al desarrollo de necrosis tubular aguda en estos casos (Needham, 2006). Las personas con hiperbilirrubinemia severa -bilirrubina total mayor de 10 mg/dl de predominio directo- tienen riesgo de desarrollar IRA en el transoperatorio, pues la hiperbilirrubinemia produciría un estado de inestabilidad vascular renal y la IRA se desarrollaría por hipoperfusión renal.

El litio como se verá en el capítulo 3 con detalle, en el campo de la psiquiatría es el principal psicofármaco al que se imputa nefrotoxicidad. Poliuria, nicturia y polidipsia son frecuentes aun con concentraciones dentro del rango terapéutico. Se dice que en un 20% de las personas usuarias puede reducirse la TFG, y es posible que aparezcan edemas. Su uso crónico se ha asociado a diabetes insípida nefrogénica que no responde a vasopresina, pero sí a amiloride, síndrome nefrótico y nefritis intersticial, en algunos casos con deterioro progresivo de la función renal (Arnau et al. 2009).

3.2.1.4. Injuria renal indirecta (hipoperfusión renal) como factor etiológico de necrosis tubular aguda.

La hipoperfusión renal prolongada es la causa más frecuente de NTA, y puede observarse en personas sometidas a cirugía mayor, trauma, hipovolemia severa, sepsis y quemados, y como ya se señaló, en personas con estados psiquiátricos prolongados graves, como episodio psicótico agitado, catatonía, depresión profunda, generalmente debida a hipovolemia por deshidratación, mioglobina e incluso rabdomiolisis, posibilidad que aumenta con la presencia de medicamentos con potencial nefrotóxico que se usan como tratamiento a las condiciones psiquiátricas (Díaz de León et al. 2014).

Los síndromes Neuroléptico Maligno y Serotonérgico que derivan del uso de psicofármacos, cursan con hipertermia, inestabilidad cardiovascular, y elevación de la CPK entre otros signos. La NTA que ocurre en trauma también es debida a la suma de hipovolemia y mioglobinuria u otras toxinas liberadas por daño tisular. En personas con quemaduras de más del 15% de su superficie corporal, la NTA se produce por hipovolemia, rabdomiolisis, sepsis y antibióticos nefrotóxicos. En casos de intoxicación por metanfetamina se ha descrito IRA siendo la causa probable la asociación de rabdomiolisis con hipotensión arterial. La metanfetamina produce hipertermia, trastornos cardiovasculares, hipertensión arterial e isquemia cardiaca, renal, cerebral y de otros órganos (Boyer 2005; Carroff, 2003; Iqbal et al. 2012).

3.2.1.5. Formas clínicas de Insuficiencia Renal Intrínseca.

Las formas clínicas son resultado de la severidad de la injuria renal y tienen relación con el pronóstico y grado de reversibilidad de la IRA (Díaz de León et al. 2014), en orden de severidad son:

-IRA prerenal, síndrome intermedio.

-IRA no oligúrica.

-IRA oligúrica.

-Necrosis cortical.

La IRA prerenal o azotemia prerenal, resulta de la adaptación fisiológica del riñón a la hipoperfusión renal. Generalmente hay oliguria y retención nitrogenada leve que como ya se dijo revierte antes de las 24 horas de haber restablecido una adecuada perfusión renal. Las pruebas de función renal muestran disminución de la filtración glomerular y una función tubular normal. La histopatología muestra un tejido renal totalmente normal, sin evidencia de destrucción tisular o celular (Díaz de León et al. 2014). El síndrome intermedio es una condición en la cual no hay necrosis tubular y tampoco es resultado solo de la adaptación fisiológica. Los hallazgos histológicos muestran destrucción del borde en cepillo de las células del túbulo proximal. Clínicamente es indistinguible de la IRA prerenal o de la IRA no oligúrica ya que puede presentarse con o sin oliguria, además de la retención nitrogenada. Las pruebas de función renal muestran disminución de la TFG y algunas funciones tubulares anormales. La evolución es la que marca la diferencia, ya que en estos casos la situación revierte después de 24 horas de haber restablecido adecuadamente la perfusión renal, pero en menos de 3 días. IRA oligúrica se

caracteriza clínicamente por oliguria y retención nitrogenada progresiva. Clásicamente se describen 3 fases: inicial u oligúrica, mantenimiento y recuperación.

Continuando con el autor, se detalla en la fase inicial la presencia de oliguria y retención nitrogenada progresiva; en la fase de mantenimiento la retención nitrogenada alcanza una meseta y el paciente inicia la diuresis (por esta razón también se denomina fase diurética) y finalmente, en la fase de recuperación ocurre un incremento progresivo de la TFG y por consiguiente disminución de la retención nitrogenada. Por lo general la fase oligúrica tiene una duración entre 7 a 10 días, dependiendo de la magnitud de la injuria. Si la oliguria persiste por más de 14 días, se debe sospechar necrosis cortical. Por su parte, la IRA no oligúrica, incluye a los casos de IRA con volumen urinario mayor de 400 cc/24h y los casos de IRA con fase oligúrica inicial corto (pocas horas). Clínicamente hay retención nitrogenada leve a moderada y pueden presentar las mismas complicaciones que la forma oligúrica; a diferencia de la necrosis cortical, que se produce cuando la injuria es muy severa. El periodo de oliguria es prolongado y mayor de 2 semanas. Un grupo de personas recupera parcialmente la TFG, se produce una Necrosis cortical parcial, pero quedan con IRC de grado variable; otros nunca recuperan la TFG -Necrosis cortical total, es decir quedan con IRC terminal requiriendo ingresar a un programa de diálisis crónica o trasplante renal. En la necrosis cortical se encuentra básicamente infarto de la corteza renal con trombosis intravascular (Díaz de León et al. 2014).

3.2.1.6. Clasificaciones que se utilizan para el diagnóstico de IRA.

La *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) desarrolló en el año de 2002 el acrónimo RIFLE para clasificar la IRA de acuerdo con el grado de la lesión, siendo los primeros criterios internacionales de consenso internacional para el diagnóstico.

La utilidad clínica permite identificar que los pacientes en clase R están en alto riesgo de progresar a clase I o F, mientras que los pacientes que ya están en clase I o F tienen un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria (o duración de la estancia) en comparación con los pacientes que no progresan más allá de la clase R (Bellomo R et al, 2004).

Tabla #3: Criterios RIFLE

Estadio	Criterios de Filtrado Glomerular	Excreción Urinaria
R (riesgo)	Creatinina aumentada x 1.5 ó TFG disminuida > 25%.	<0.5 ml/kg/h por 6 hs
I (lesión)	Creatinina aumentada x 2 ó TFG disminuida > 50%.	<0.5 ml/kg/h por 12 hs
F (falla)	Creatinina aumentada x 3 ó TFG disminuida > 75%. ó Creatinina ≥ 4mg/dl Aumento agudo ≥ 0,5 mg/dl.	<0.5 ml/kg/h por 24 hs o anuria por 12 hs
L (pérdida)	Falla renal persistente aguda = pérdida complete de la función renal > 4 semanas.	
E (Estadio final)	Estadio final de insuficiencia Renal (>3 meses)	

Fuente: Bellomo et al, 2004.

El puntaje de RIFLE considera la filtración glomerular mediante la depuración o aclaramiento estimado de creatinina que puede ser obtenida a través de ecuaciones como la fórmula de Cockcroft-Gault:

Tabla #4: Fórmula de Cockcroft-Gault

Fórmula de Cockcroft-Gault	
Fórmula varón	Cl: $1.23 \times \text{peso} \times (140 - \text{edad}) / \text{creat}$
Fórmula mujer	Cl: $1.04 \times \text{peso} \times (140 - \text{edad}) / \text{creat}$.
Cl (aclaramiento): [ml/min]. Creat (creatinina) [$\mu\text{mol/L}$]. Peso: [kg]. Edad: [años]	

Fuente: Cockcroft D, 1976.

Su utilidad clínica permite que sea aplicable para edades desde 20 a 100 años, siendo un resultado no patológico: 95 (mujer) o 120 (hombre) \pm 20 [mL/min] (Cockcroft D, 1976)

Tabla #5: Clasificación AKIN (RIFLE modificada), 2007

Estadio	↑ Creatinina sérica*	↓ Volumen urinario*
1 (risk)	$\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ó $\geq 1.5\text{-}2$ veces el valor basal	$<0.5 \text{ ml/kg/h}$ por $\geq 6 \text{ hs}$
2 (injury)	$> 2\text{-}3$ veces el valor basal	$<0.5 \text{ ml/kg/h}$ por $\geq 12 \text{ hs}$
3 (failure)	> 3 veces el valor basal ó Cr $\geq 4 \text{ mg/dl}$ y ↑ aguda $\geq 0.5 \text{ mg/dl}$ (ó TRS [^])	$<0.5 \text{ ml/kg/h}$ por $\geq 24 \text{ hs}$ o anuria por $\geq 12 \text{ hs}$
* Basta un criterio (Cr sérica o volumen urinario) para calificar en un estadio. ^ TRS: Terapia renal sustitutiva.		

Fuente: Crit. Care, 2006.

Por su parte la Clasificación KDIGO AKI, (KDIGO por Kidney Disease Improving Global Outcomes), conlleva una utilidad clínica importante al fusionar la clasificación RIFLE y AKIN otorgando una única definición de la insuficiencia renal aguda y se puede utilizar en menores de 18 años.

Tabla #6: Clasificación KDIGO AKI

Etapas	Creatinina sérica	Salida de Orina
1	1,5 – 1,9 mg/dl x lineabase ó $\geq 0,3$ mg/dL aumento	< 0.5 ml/kg/h por 6 - 12 hs
2 (injury)	2-2,9 mg/dl por lineabase	< 0.5 ml/kg/h por 12 – 24 hs
3 (failure)	3 veces el valor basal ó aumento Cr ≥ 4 mg/dl ó Inicio de la terapia de remplazo renal ó En pacientes < 18 años, con disminución a < 35 mL/min per 1.73 m ² .	< 0.3 ml/kg/h por 24 hs o anuria por 12 hs

Fuente: Kidney International Supplements, 2012.

La clasificación se basa en los estadios de la falla renal aguda recomendando las siguientes acciones; si hay riesgo: discontinuar todos los nefrotóxicos si es posible, asegurar la presión de perfusión y el estado de volumen, considerar monitoreo hemodinámico funcional, evitar hiperglicemia y considerar alternativas a procedimientos radiocontrastados. Si se encuentra en etapa 1, además de lo anterior, recomienda: un estudio diagnóstico no invasivo y considerar estudio diagnóstico invasivo. Si se encuentra en etapa 2, además de lo anterior, recomienda: revisar por ajuste en dosis de medicamentos, considerar terapia de remplazo renal, considerar ingreso a unidad de cuidados intensivos. Si se encuentra en la etapa 3, además de lo

anterior, recomienda evitar catéteres subclavios de ser posible (Kidney International Supplements, 2012).

3.2.1.7. Síntomas y signos de la IRA Intrínseca.

Los síntomas y signos van a depender de la forma clínica y severidad de la IRA intrínseca. Puede haber anuria, oliguria o mantener un volumen urinario normal. Dependiendo de ello puede presentarse edema o signos de sobrehidratación. Otros síntomas y signos dependientes del compromiso de otros sistemas incluyen hiporexia, náuseas, emesis, signos neurológicos como mioclonías, debilidad muscular, somnolencia o coma dependiendo del grado de uremia (Needham, 2006). Infecciones pueden presentarse complicaciones asociadas a IRA intrínseca, que es la causa más frecuente de mortalidad en insuficiencia renal aguda, otras complicaciones importantes que se asocian a mayor mortalidad son las cardiopulmonares y neurológicas.

3.2.1.8. Diagnóstico diferencial.

Es fundamental el diagnóstico diferencial entre la IRA prerenal y la IRA intrínseca o establecida, particularmente cuando hay oliguria.

Partiendo de que en la IRA prerenal no existe daño tubular se usan varios parámetros para poder diferenciarla de la IRA intrínseca en la que sí existe daño tubular (Díaz de León et al. 2014); sin embargo, para que estos parámetros sean útiles es necesario que la persona no haya

recibido solución salina al 0.9%, diuréticos ni dopamina. El mejor parámetro es la fracción excretada de sodio, la que se calcula: $EFNa = U_{Na}/P_{Na} / U_{Creat}/P_{Creat}$

Tabla #7: Fracción excretada de Sodio

UNa	Concentración urinaria de sodio
PNa	Concentración plasmática de sodio
UCreat	Concentración urinaria de creatinina
PCreat	Concentración sérica de creatinina
$EFNa = U_{Na}/P_{Na} / U_{Creat}/P_{Creat}$	

Fuente: Díaz de León et al. 2014

3.2.1.9. Tratamiento.

El mejor tratamiento de la IRA, es la prevención. Las medidas más importantes son: mantener una adecuada perfusión renal, evitar el uso de drogas nefrotóxicas y si es imprescindible el uso, utilizar las dosis corregidas, usar racionalmente los estudios con medios de contraste.

El tratamiento de la IRA tiene 2 componentes: el tratamiento conservador y la diálisis (García, 2012), a saber:

Conservador

En general el tratamiento en la IRA tiene por finalidad evitar o reducir las complicaciones. El manejo del fracaso renal agudo (FRA) comienza con la normalización de la

situación hemodinámica, una vez repuesta la volemia, si no se consigue una adecuada presión de perfusión tisular ($PAM < 65$ o $PAS > 80$ mmHg), se precisará el uso de farmacoterapias vasoactivas, las cuales requieren manejo en unidades de críticos: de elección, la noradrenalina. Si hay exceso de volumen, diuréticos de asa en dosis altas (furosemida 60-250 mg/día, mejor en perfusión continua que en bolos); también están recomendados en casos de normovolemia con necesidad de cantidad alta de sueros (por ejemplo, nutrición parenteral); fuera de estas dos situaciones no deben usarse ni diuréticos ni dopamina.

En cualquier caso, se recomienda que el manejo de la IRA requiere:

- Corregir o eliminar situaciones que favorecen el FRA: cardiopatías, infecciones, fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, resto de hipotensores, aminoglucósidos y vancomicina).
- Tratar la hiperpotasemia grave.
- Desobstruir la vía urinaria, si hay obstrucción, y la circulación sanguínea renal, si hay obstrucción arterial.
- En caso de nefritis intersticial aguda, retirar el fármaco causal y administrar precozmente prednisona en dosis de 250-500 mg/día tres días y luego 1 mg/kg/día, y suspenderla en 8-12 semanas. (García G, 2012).

Siendo las infecciones una de las causas más frecuentes después de la enfermedad de fondo, es fundamental el cuidado de vías venosas, sonda vesical, etc, asimismo evitar la

atelectasia y la aspiración pulmonar. La antibioticoterapia profiláctica no ha demostrado reducir la incidencia de infecciones en estas personas (Needham, 2006).

Diálisis

La diálisis es un tratamiento de soporte basado en dos principios físicos: la difusión de solutos y el transporte o filtración (Needham, 2006). La posibilidad de que un fármaco pueda aclararse del torrente sanguíneo es determinada por una serie de requisitos como es en el caso del carbonato de litio, requisitos que serán ampliamente descritos en capítulos posteriores (García G, 2012). Existen situaciones en que la depuración extracorpórea está claramente indicada, como son el manejo de los líquidos (oliguria/anuria, necesidad de aporte elevado u otras situaciones de sobrecarga con o sin edema de pulmón), los problemas del medio interno (hiperpotasemia, alteraciones del sodio y acidosis metabólica grave) y la aparición de alteraciones clínicas secundarias a la uremia (miopatía, encefalopatía o pericarditis).

No ha sido confirmado que la diálisis temprana mejore el pronóstico de los pacientes con IRA. Tampoco es claro si la intensidad de la diálisis afecta favorablemente el pronóstico, y la hemodiálisis puede exacerbar la hipoperfusión renal, debido a que una complicación frecuente es la hipotensión transitoria y la activación de leucocitos producida por exposición a ciertas membranas de los dializadores, lo que puede potencialmente agravar la injuria isquémica renal. Una opción es ofrecer diálisis solo para el tratamiento de la uremia sintomática, sobrehidratación con edema pulmonar, hiperkalemia, acidosis metabólica refractaria al tratamiento médico y otras complicaciones de la uremia (Needham, 2006).

Por otro lado, García G (2012) describe que aun cuando es evidente que los problemas mencionados requieren por su gravedad una actuación decidida para su corrección, existen varios estudios retrospectivos y no aleatorizados que apuntan a la posibilidad de que un inicio precoz del tratamiento pudiera tener un efecto positivo sobre la evolución de la insuficiencia renal aguda, lo que nos lleva a plantear la depuración no como mantenimiento del paciente sino como tratamiento que puede acortar su duración y mejorar el pronóstico del paciente; por lo que la prescripción de la diálisis debe ser individual para cada persona de acuerdo a la condición clínica y la viabilidad de realizar el procedimiento.

3.2.1.10. Pronóstico y mortalidad.

La mortalidad varía entre 20 y 80%, dependiendo de la causa de la IRA, la forma clínica y la severidad. De las sobrevivientes, la mitad de las personas recupera completamente la función renal y la otra mitad tiene recuperación incompleta de la función renal o progresa a enfermedad renal terminal, 5% de las personas no recuperan la función renal (Needham, 2006). El pronóstico y mortalidad en IRA se asocian con una serie de factores, entre ellos: mayores de 60 años de edad, forma de presentación oligúrica o anúrica, presencia de complicaciones pulmonar y cardiovascular e infección. En cambio, la severidad de la IRA indica la necesidad de diálisis que es como ya se dijo, una variable asociada con mayor mortalidad, por ello es necesario considerar todas las medidas preventivas posibles para reducir su incidencia.

3.2.2. Insuficiencia Renal Crónica.

La IRC es la disminución de la función renal, expresada por una tasa de filtración glomerular menor de 60 mL/min/1.73 m² durante más de tres meses, manifestada por alteraciones histológicas en la biopsia renal o marcadores de daño renal, como albuminuria o proteinuria mayor de 30 mg/dL, alteraciones en el sedimento urinario o en pruebas de imagen (Duaine et al. 2010).

La *National Kidney Foundation* define a la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) como una caída en la TFG <60 mL/min/1.73m² o la presencia de daño renal durante por lo menos 3 meses. El signo por excelencia de daño renal es la proteinuria, pero otros marcadores de daño son la glomerulonefritis persistente o daños estructurales causados por poliquistosis renal. La IRC ha sido subdividida en 5 fases de gravedad creciente:

Tabla #8: Clasificación de la enfermedad renal crónica

Estadio	Asociado a TFG (mL/minuto/1.73 m ²)
1	> 90 con daño renal persistente [^]
2	60–89 con daño renal persistente*
3	30–59
4	15–29
5	15
* El daño renal incluye tanto el daño funcional (proteinuria, glomerulonefritis) como estructural (riñón poliquístico).	

Fuente: Duaine et al. 2010.

Los mismos autores afirman que las complicaciones de la IRC están asociadas a las diferentes etapas y las recomendaciones para su detección varían según el estadio. La recolección de orina de 24 horas para la determinación del aclaramiento de creatinina ya no es necesaria

debido a la precisión y la facilidad del cálculo del TFG basado en valores séricos de laboratorio. Sin embargo, la creatinina sérica no es suficiente para determinar la IRC debido a que es necesario que se pierda aproximadamente la mitad de la función renal para que se eleve la creatinina por encima del límite superior normal.

La Nacional Kidney Foundation recomienda el cálculo de la TFG mediante el calculador propuesto por la *Modification of Diet in Renal Disease* disponible online. La ecuación Cockcroft-Gault es útil para los medicamentos que requieren una adecuación de la dosis a la función renal, ya que se utiliza para calcular el *clearance* (aclaramiento) de creatinina.

3.2.2.1. Etiología.

La IRC puede ser manifestación de otras enfermedades crónicas que están causando un daño orgánico renal terminal, también puede ser una enfermedad renal intrínseca, como la poliquistosis renal, por lo tanto al momento del diagnóstico de IRC debe determinarse la etiología subyacente para adecuar el tratamiento; La diabetes es la causa más frecuente de IRC, afectando al 33% de las personas adultas con enfermedad renal, mientras del 20-40% de los diabéticos desarrollan nefropatía diabética en el curso de su enfermedad. La presentación inicial de la enfermedad renal diabética es la microalbuminuria seguida por el aumento de la gravedad de la proteinuria ya que la membrana de filtración glomerular también está dañada (Duaine et al. 2010). Posteriormente aparece la hipertensión, seguida de una disminución del TFG. Tanto la diabetes I como la diabetes II pueden causar enfermedad renal, pero, debido a que la diabetes tipo II es cada vez más frecuente, se asocia más comúnmente al daño renal que la diabetes tipo I.

La aparición de la nefropatía diabética se correlaciona estrechamente con la aparición de la retinopatía diabética, porque ambas son manifestaciones de enfermedad microvascular, por lo tanto, si en un paciente con IRC no está presente la retinopatía hay que pensar que la nefropatía no está causada por la diabetes y debe buscarse más cuidadosamente otra etiología. La enfermedad cardiovascular principalmente la hipertensión es la segunda causa más común de IRC causante del 21% de los cuadros de IRC del adulto, se asocia con nefroesclerosis hipertensiva acompañada de signos de daño de los órganos blanco ocurrido durante los períodos de mal control de la hipertensión. Se sospecha enfermedad renovascular aterosclerótica ante un repentino empeoramiento de la hipertensión, con signos de aterosclerosis en otras zonas extrarrenales.

El mismo autor detalla como en el ultrasonido renal puede verse asimetría en el tamaño de los riñones, siendo que el riñón más pequeño recibe menos sangre a causa de su enfermedad renovascular. Existen múltiples estudios por imágenes que pueden ser utilizados para confirmar la sospecha de estenosis de la arteria renal. Para confirmar o descartar la estenosis de la arteria renal en un paciente con IRC, como primera prueba de detección es útil el ultrasonido Doppler Dúplex porque no requiere la administración intravenosa de medio de contraste. La realización de la angiografía por resonancia magnética con gadolinio debe ser utilizada con precaución en los pacientes con TFG >60 mL/min/1.73 m² debido al riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica y la angiografía por tomografía computarizada (TAC) y el uso del medio de contraste para su realización también pueden empeorar la función renal y se debe utilizar con precaución.

La angiografía renal es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico y es útil para las intervenciones terapéuticas. Sin embargo, también conlleva el riesgo de empeorar la función renal. En las mujeres jóvenes con estenosis de la arteria renal sin signos de aterosclerosis es válido sospechar como etiología una displasia fibromuscular (Duaine et al. 2010); y en todos los casos frente a alteración de la función renal se buscará presencia de causas tratables, siendo para ello necesario una detallada historia clínica y examen físico y los exámenes para diferenciar las causas de IRC, si no es posible clarificar la etiología, deberá referirse el caso al nefrólogo el que considerará la necesidad de biopsia renal ((Duaine et al. 2010; Kidney International Supplements, 2012).

3.2.2.2. Prevención

Según Duaine (2010) el reconocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de la IRC es fundamental para la prevención del proceso patológico. Los factores de riesgo de enfermedad renal crónica pueden clasificarse en Factores de susceptibilidad y de estadio final.

-Factores de susceptibilidad: son los que aumentan la posibilidad de padecer IRC, yales como la edad, factor hereditario, raza, enfermedades crónico-degenerativas y la obesidad.

-Factores iniciadores: son los que pueden iniciar directamente el daño renal, como enfermedades autoinmunes, infecciosas, obstructivas y fármacos.

-Factores de progresión: proteinuria, mal control de enfermedades crónicas y dislipidemia.

-Factores de estadio final: incrementan la morbilidad y la mortalidad en los estadios finales de la enfermedad: anemia, derivación tardía a nefrología, inadecuado control dialítico y alteraciones hidroelectrolíticas.

La diabetes mellitus y la hipertensión son las principales causas de IRC y, por lo tanto, estos factores de riesgo deben estar bien controlados en todas las personas. La National Kidney Foundation ha identificado los siguientes factores de riesgo adicionales de IRC: >60 años de edad, minorías raciales o étnicas, exposición a nefrotoxinas conocidas, ingresos o nivel de educación bajos, enfermedades autoinmunes, infecciones sistémicas, infecciones del tracto urinario, nefrolitiasis, neoplasia, antecedentes familiares de enfermedad renal, recuperación de la insuficiencia renal aguda, reducción de la masa renal, y bajo peso al nacer. Para estas personas con mayor riesgo de IRC, como estudios de detección se recomienda incluir la evaluación de daño renal mediante la TFG y la proteinuria. El Séptimo Informe de la Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (Comité de la Junta Nacional para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la hipertensión arterial) recomienda hacer un análisis de orina anual para evaluar la proteinuria. Sin embargo, la National Kidney Foundation y la European Society of Cardiology/European Society of Hypertension lo que recomiendan es analizar la microalbuminuria. Cuando está dañada la membrana glomerular la primera proteína que se pierde por orina es la albúmina debido a su tamaño molecular y su carga negativa, por lo cual la detección de la microalbuminuria es la prueba más sensible para la detección temprana del daño renal (Duaine, 2010). La American Diabetic Association recomienda se haga a todos los diabéticos un estudio de detección anual de microalbuminuria. La microalbuminuria es anormal cuando supera los 30 mg/g, sin embargo, son valores específicos

por género >17 mg/g en los hombres y >25 mg/g en las mujeres. El control de los factores puede evitar el inicio de daño renal, incluso puede favorecer la regresión de la enfermedad en fases muy iniciales y enlentecer su progresión cuando ya está establecida. Aunque la edad no es un factor determinante, con los años la función renal puede deteriorarse lenta y progresivamente, y se añaden también otros factores vasculares inherentes al proceso de envejecimiento.

3.2.2.3. Intervenciones para retardar la progresión de la IRC.

El estudio Modification of Diet in Renal Disease hizo un seguimiento durante 2 años de los pacientes con IRC en todos los estadios y concluyó que el 85% de ellos tenía un promedio de disminución anual del TFG de 4 mL/min, independientemente de la TFG basal. Muy importante es el hecho de que la disminución de la TFG está influenciada por factores modificables y no modificables, dichos factores son importantes e independientes de la etiología de la IRC.

En general, los factores de riesgo no modificables que se asocian con una declinación más rápida de la enfermedad renal son: edad avanzada, raza afroamericana y sexo masculino, entre los factores de riesgo modificables de progresión de la enfermedad están: hiperproteinuria, hipoalbuminemia, hipertensión arterial, mal control glucémico y tabaquismo. En la actualidad existen datos contradictorios con respecto al papel de la dislipidemia y la anemia en la progresión de la IRC (Duaine et al. 2010).

-Proteinuria: Es muy importante su detección y cuantificación porque la proteinuria aumenta el daño renal, para calcular la relación proteína/creatinina se puede cuantificar la

proteinuria en una muestra de orina al azar, la que elimina la necesidad de utilizar la orina de 24 horas. Una vez identificada la proteinuria, su control es de alta prioridad. El objetivo terapéutico es disminuir el grado de proteinuria porque aun los niveles bajos se asocian con progresión de la IRC y enfermedad vascular. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son considerados medicamentos de primera línea para la proteinuria, independientemente de la causa o el estadio de la IRC (Duaine et al. 2010). Con la iniciación de los IECA puede producirse hiperpotasemia y un leve empeoramiento de la función renal por lo que se debe estar atento a estos factores, pero no debe suspenderse los medicamentos sin justificación apropiada, la hiperpotasemia leve ($<5,6$ mEq/L) puede ser controlada mediante la modificación de la dieta, la suspensión de los AINE y de los diuréticos ahorradores de potasio, puede favorecerse la excreción de potasio por el agregado de diuréticos de asa, y solo cuando la hiperpotasemia es $>5,6$ mEq/L se deben suspender inmediatamente los IECA y adecuar nuevamente al tratamiento.

Continuando con el autor, con respecto al problema de la insuficiencia renal aguda relacionada con la iniciación de los IECA, una creatininemia poco elevada (aumento $>30\%$) durante la primera o segunda semana posterior a su indicación es aceptable, frente a un aumento adicional se debería suspender la medicación y hacer una nueva evaluación. La estenosis de la arteria renal, la hipovolemia o la insuficiencia cardíaca pueden estar relacionadas con un aumento de la creatinina superior al 30% , una vez corregidas las causas se pueden reiniciar los IECA. En personas con intolerancia a los IECA se pueden indicar bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA). En la nefropatía diabética, los BRA son una alternativa de primera línea de los IECA. Agregar bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridina, como el diltiazem o el verapamilo puede disminuir la proteinuria, al igual que agregar diuréticos tiazídicos o de asa,

pero el bloqueo del sistema renina-angiotensina es la medida fundamental para el tratamiento de la proteinuria.

-Control de la presión arterial: En la persona con IRC es muy importante el control estricto de la presión arterial, los medicamentos antihipertensivos más usados al comienzo de la hipertensión son los IECA o los BRA, pero suele ser necesario un régimen multimedicamentoso, normalmente las personas con IRC necesitan diuréticos por sobrecarga de volumen que acompaña a la hipertensión (Duaine et al. 2010). De acuerdo con la guía del Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, en los pacientes con IRC la presión no debe superar los 130/80 mm Hg, sin embargo, para personas con IRC y proteinuria importante, la National Kidney Foundation aconseja un objetivo más riguroso (<125/75 mm Hg). El manteniendo la presión deseada puede evitar la progresión del daño renal y demorar la IRC.

-Control glicémico: Independientemente de la causa de la IRC, es muy importante el control estricto de la glucemia para todas las personas diabéticos. La American Diabetic Association recomienda tener una hemoglobina glicosilada <7.0% para todos tengan o no enfermedad renal. El tratamiento de la diabetes en los pacientes con enfermedad renal puede ser complicado, pues se requiere ajuste de dosis de acuerdo al clearance de creatinina en los casos de biguanidas y metformina. Deben evitarse cuando hay deterioro renal algunas sulfonilureas. La metformina está contraindicada en presencia de creatininemia >1,5 en los hombres y 1,4 en las mujeres por acidosis láctica.

-Abuso de tabaco: El cigarrillo se asocia con una declinación más rápida de la función renal, independientemente de la causa de la IRC. Medicamentos para dejar de fumar requieren el ajuste de la dosis.

3.2.2.4. Complicaciones de la enfermedad renal crónica.

La prevalencia de las complicaciones de la IRC aumenta con cada estadio de la enfermedad. De acuerdo con la base de datos de la encuesta National Health and Nutrition Examination Survey III, la prevalencia de las complicaciones en un paciente con IRC en estadio 1 es 0,28 y asciende a un promedio de 1,71 en el estadio 4, por lo cual si la TFG es <60 mL/min/1.73 m² se recomienda comprobar la presencia de anemia, de anormalidades del metabolismo óseo y de acidosis metabólica (estadio 3). El intervalo de cada evaluación varía según el estadio de la IRC, si se diagnostica alguna complicación, el intervalo debe ser más corto para adaptar el tratamiento.

-Anemia en IRC: La National Kidney Foundation recomienda hacer hemograma anual para detectar la anemia, el cual debe ser más frecuente en personas con alto riesgo o que han tenido una disminución de la hemoglobina, aunque se halle en un rango normal. La presencia de anemia en una persona con IRC requiere otros estudios para hallar la causa. La eritropoyetina producida por el riñón y estimula la producción de reticulocitos en la médula ósea, cuando la función renal disminuye, también declina la producción de eritropoyetina dando como resultado la anemia, además puesto que la IRC es una afección proinflamatoria puede dar lugar a la anemia de las enfermedades crónicas, también puede haber deficiencias nutricionales siendo necesario

medir folato, hierro y vitamina B12 (Duaine et al. 2010). Los estudios básicos para evaluar a un paciente con anemia son los índices hemáticos, el recuento de reticulocitos, la ferritina sérica y la saturación de transferrina. El recuento de reticulocitos se puede usar para calcular el índice de reticulocitos, el cual brinda información importante sobre la capacidad de la médula ósea para compensar la anemia, clásicamente, la anemia asociada a la IRC es normocítica y normocrómica con valores de ferritina y Saturación de transferina normales. La hemoglobina deseada para los pacientes con anemia por IRC es 11,0 a 12,0 g/L. La Nacional Kidney Foundation recomienda que la hemoglobina no supere los 13,0 g/L porque se ha demostrado que se asocia con mayor incidencia de mortalidad cardiovascular.

-Anormalidades del metabolismo óseo: La National Kidney Foundation recomienda la detección de las anormalidades del metabolismo óseo en los pacientes con IRC mediante evaluación de la hormona paratiroidea (PTH) intacta y la relación fósforo/calcio a intervalos regulares, según el estadio de la enfermedad renal. La misma fundación recomienda evaluar la densidad ósea mediante la densitometría solo en IRC con fracturas o factores de riesgo de osteoporosis. Inicialmente, las anormalidades del metabolismo óseo están causadas por la hiperfosfatemia, ya que su excreción renal está retardada por la declinación de la TFG, para compensarla, las glándulas paratiroideas aumentan la liberación de PTH, esta hormona tiene varios efectos sobre el riñón, aumenta la absorción de calcio en la rama ascendente de Henle, aumenta la excreción renal de fósforo bloqueando la reabsorción en el túbulo proximal y, activa la 1-hidroxilasa, que convierte la vitamina D en su forma activa, la 1,25 hidroxilvitamina D; la PTH también actúa sobre el hueso junto con la vitamina D aumentando la liberación de calcio e iniciando la activación y la proliferación de los osteoclastos. Como efecto adicional, la vitamina

D aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo; también posee un efecto inhibitor leve sobre la liberación de la PTH por las glándulas paratiroides. El hiperparatiroidismo secundario resulta del aumento compensador de la producción de PTH, en respuesta a la hipocalcemia y a la hiperfosfatemia causada por la disminución de la función renal. Cuando la PTH elevada es incapaz de estimular suficientemente la hidroxilación de la 25-OH vitamina D para su transformación en la forma activa sobreviene la deficiencia de vitamina D, entonces un nivel elevado de PTH puede significar hiperparatiroidismo secundario deficiencia de vitamina D, o ambos (Duaine et al. 2010). El nivel sérico elevado de fósforo por encima de los valores recomendados para cada estadio de la IRC es un indicador para la iniciación del tratamiento. Lo primero en el tratamiento es la restricción del fósforo de la dieta a 800-1.000 mg/día, con mediciones mensuales para confirmar el tratamiento exitoso. Si el ajuste de la dieta no es suficiente se debe iniciar quelante.

-Acidosis metabólica: En IRC la National Kidney Foundation recomienda sospechar acidosis metabólica mediante el análisis del CO₂ total a diferentes intervalos según el estadio de la enfermedad renal.

-Enfermedad cardiovascular: La IRC es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, entonces es muy importante controlar los factores de riesgo modificables de hiperlipidemia, ya que los pacientes con ERC tienen muchas anomalías de los lípidos, pero el objetivo primordial es controlar las lipoproteínas de baja densidad y especialmente si los triglicéridos superan los 200.

La National Kidney Foundation y el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP III) difieren en sus recomendaciones en la IRC. La ATP III considera que la IRC equivale a la enfermedad coronaria poniendo a las personas en alto riesgo. No obstante, la ATP III no incluye a la IRC en su cálculo de las metas de la hiperlipidemia. Por lo tanto, es prudente tener como objetivo una LDL <100 mg/dL para todos los pacientes con IRC y una meta opcional <70 mg/dL, dependiendo de los otros factores de riesgo cardiovascular que tenga el paciente.

3.2.2.5. Mantenimiento de la salud.

-Inmunizaciones, se recomienda la vacunación contra la influenza y el neumococo. Los pacientes en estadio 4 deben recibir la vacuna contra la hepatitis B por su mayor riesgo al entrar en hemodiálisis.

-Cesación de fumar.

-Modificaciones del estilo de vida.

-Ejercicios.

-Educación del paciente.

-Aunque la referencia a nefrólogo es una opción, las y los especialistas en Psiquiatría deben estar preparadas para hacer el diagnóstico de la IRC e iniciar el tratamiento (Duaine et al. 2010; Kidney International Supplements, 2012).

3.3. Trastorno Afectivo Bipolar

El trastorno bipolar, antes llamada enfermedad maniaco depresiva es uno de los síndromes más discutidos en psiquiatría y se ha descrito en numerosas culturas a lo largo de la historia. Aproximadamente en el año 400 A.C., Hipócrates ya usaba los términos *manía* y *melancolía* para describir los trastornos mentales. (Kaplan & Sadock, 2015)

En las épocas de Alejandría, en el periodo 50 A.C. se describía síntomas depresivos y maniacos, sin embargo, Jean Falret en el año 1851, es quien por primera vez describe el trastorno afectivo bipolar de forma independiente como una enfermedad maniaco depresiva en la que la manía, la melancolía e intervalos asintomáticos se manifiestan como una continuidad, a lo que llamó “folie circulaire” o “insania circular” y enfatiza que ambos episodios son fases distintas, pero de un mismo acceso. Años después, en 1854 Baillarger presentó la teoría de “folie a doublé” forme, en el que la manía y la melancolía cambiaban de un estado a otro (Gelder et al, 2003).

Años después estos conceptos fueron caracterizados y asociada la manía con la psicosis por Emil Kraepelin, quien fue el primero en argumentar que los factores ambientales como el social o psicológico influían en las recaídas; pero es hasta la década de los años 50 cuando la Asociación Americana de Psiquiatría lo describe como un trastorno y lo sub-clasifica en su manual diagnóstico (Marneros y Goodwin, 2007).

3.3.1. Definición.

El DSM-5 conceptualizó el TAB I como la representación moderna del clásico trastorno maniaco depresivo o psicosis afectiva que se describió en el siglo XIX, diferenciándose de la descripción clásica en que sólo en que ni la psicosis, ni la experiencia de un episodio depresivo mayor a lo largo de la vida son requisitos; el TAB II requiere la presencia a lo largo de la vida de, al menos, un episodio de depresión mayor y, al menos, un episodio hipomaniaco, dejando de considerarse una afección “mas leve”, en gran parte por la cantidad del tiempo que los individuos pasan con depresión e inestabilidad del humor acompañada de un importante deterioro del funcionamiento laboral y social.

“Los trastornos bipolares (p. ej., trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado) implican la presencia (o historia) de episodios maníacos, episodios mixtos o episodios hipomaníacos, normalmente acompañados por la presencia (o historia) de episodios depresivos mayores” (DSM-IV-TR, 2002).

Los trastornos del estado de ánimo a menudo se llaman trastornos afectivos, ya que el afecto es la manifestación externa del estado de ánimo, una emoción que se siente internamente. La depresión y la manía se ven a menudo como extremos opuestos de un espectro afectivo o de ánimo. Clásicamente, la manía y la depresión son "polos" aparte, generando así los términos depresión unipolar (es decir, pacientes que acaban de experimentar el polo deprimido o deprimido) y bipolar (es decir, pacientes que en diferentes momentos experimentan el polo superior [es decir, maníaco] o el polo inferior [es decir, deprimido]). La depresión y la manía

pueden incluso ocurrir simultáneamente, lo que se conoce como estado de ánimo mixto. La manía también puede ocurrir en grados menores, conocida como hipomanía, o cambiar tan rápido entre la manía y la depresión que se llama ciclismo rápido (Stahl S, 2013).

El CIE-10, en 1999 lo define como un “Trastorno caracterizado por la presencia de episodios reiterados (es decir, al menos dos) en los que el estado de ánimo y los niveles de actividad del enfermo están profundamente alterados, de forma que en ocasiones la alteración consiste en una exaltación del estado de ánimo y un aumento de la vitalidad y del nivel de actividad (manía o hipomanía) y en otras, en una disminución del estado de ánimo y un descenso de la vitalidad y de la actividad (depresión). Lo característico es que se produzca una recuperación completa entre los episodios aislados.”

3.3.2. Etiología.

Debido al incremento de su heterogeneidad clínica y condición médica compleja, su etiología envuelve diversas teorías que van desde factores biológicos como la genética y epigenética hasta factores como el estrés ambiental, que hacen más susceptible la expresión clínica del trastorno.

-Factores psicológicos: desempeñan un importante papel tanto en la psicopatología del trastorno como en los factores psicoterapéuticos, cuyo objetivo es la reducción de los principales síntomas, el reconocimiento de factores desencadenantes de los episodios, la reducción de emociones expresadas negativamente en las relaciones, el reconocimiento de los síntomas

prodrómicos antes de una recurrencia declarada y la práctica de aquellos factores que conducen a la continuidad en la remisión. Los individuos con trastorno bipolar tienden a experimentar desencadenantes de episodio que suponen acontecimientos interpersonales o relacionados con logros personales (Subirós 2010; Kaplan & Sadock, 2015).

-Teorías Neuroquímicas: Por más de 35 años la hipótesis monoaminérgica nos ha propuesto que un desbalance en los sistemas de neurotransmisión que involucra la serotonina, noradrenalina y dopamina, están involucrados directamente con las regiones cerebrales involucradas en el TAB (región límbica, estriado u corteza orbitofrontal). Sin embargo, no hay una clara y convincente evidencia de que las anomalías en los receptores de monoaminas expliquen el TAB. Para efectos de esta revisión es importante recordar que el estudio de alteración en la actividad serotoninérgica central (aumento en la densidad de los receptores 2 de serotonina en las plaquetas, disminución en los receptores 1A en SNC), estudios de metabolitos en el LCR (líquido cefalorraquídeo), las alteraciones en la transducción de señal de los neurotransmisores y su postsinapsis y el mecanismo de acción del litio nos ha llevado a una mayor comprensión de la fisiopatología y aporta evidencias fundamentales para la comprensión del TAB (Stahl S, 2013).

Por otro lado, las deficiencias de ácido gamma-aminobutírico (GABA) o el exceso de glutamato han demostrado efectos sobre la actividad dopaminérgica y noradrenérgica que pueden conducir a síntomas del TAB. Los beneficios de los estabilizadores del humor o benzodiazepinas, agentes que modulan el GABA y el glutamato, respaldan esta teoría (Ott, 2018).

-Sistemas de mensajería secundaria, cascadas de señalización y neuroplasticidad: Ott, (2018) describe que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), es una proteína asociada con la promoción del crecimiento neuronal y la plasticidad sináptica. Su acción principal se describe en la regulación del Glutamato, GABA, DA Y 5-HT; y es por esto que alteraciones en el gen del BDNF se asocia a la etiología del TAB. Linfoma de células B 2 (Bcl-2): una proteína neuroprotectora y antiapoptótica, hay evidencia de que polimorfismos producen disminución de su concentración, aumentando la toxicidad neural del glutamato. Glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3): es un péptido proapoptótico que se opone a los mecanismos responsables de la plasticidad neuronal, la diferenciación y el ensamblaje del citoesqueleto. Alteraciones en la actividad de GSK-3 causa aumento de Bcl-2 y mayor resistencia celular que se asocia a los síntomas psicóticos del TAB.

Monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) / proteína quinasa A (PKA): En pacientes con TAB la concentración de unidades reguladoras de proteincinasa A (PKA) en el citoplasma es significativamente menor en las células de la corteza frontal, temporal, occipital y parietal, del cerebelo y del tálamo. Las proteínas de unión a nucleótidos (proteínas G), se conectan con enzimas intracelulares como la adenilato-ciclasa, la fosfolipasa C y la fosfodiesterasa, que regulan la formación de nucleótidos cíclicos como AMPC, el monofosfato de guanosina cíclico (GMPC), los fosfatidilinositoles y la calcio-calmodulina. Las vías de transducción de señales acopladas a proteínas G regulan los circuitos neuronales que modulan el estado de ánimo, el apetito y la vigilia. Aumento de la concentración de la Proteína G (estimulante de la cascada de

señalización) se ha encontrado en cerebros postmortem de pacientes portadores de TAB (Ott, 2018; Kaplan & Sadock, 2015; Muneer A, 2016).

Proteína quinasa C (CPK): una enzima involucrada con las vías de señalización que regulan la excitabilidad neuronal, la liberación de neurotransmisores y los eventos sinápticos a largo plazo, la actividad excesiva de CPK puede provocar síntomas excitatorios como alteración del juicio o impulsividad (Ott, 2018).

-Alteraciones iónicas de Membrana: En el TAB se han demostrado alteraciones de Sodio intracelular, Magnesio y Calcio. El calcio es muy importante en la mayoría de las vías intracelulares de señalización, actúa en la regulación de la síntesis, la excitación neuronal, la liberación y modulación de neurotransmisores, cambios de neuroplasticidad a largo plazo y es además un segundo mensajero en el ciclo del fosfoinositol (sitio de acción del litio). Rap1 (ras-relación proteína 1) es una pequeña proteína citosólica que actúa como interruptor celular y es vital para la transducción de señales efectivas, presente en las plaquetas y estimulada por AMPc; se ha demostrado que en pacientes portadores de TAB hay una mayor concentración de fosforilación de Rap1, fosforilación que se relaciona con las vías de señalización intracelulares del calcio. El calcio se muestra en una alta concentración intracelular en las plaquetas, los linfocitos y neutrófilos de pacientes con TAB. Por la acción relacionada a proteína G y segundos mensajeros es que fármacos eutimizantes son utilizados en el TAB, el carbonato de litio inhibe la entrada de calcio a la célula, lo que lleva a la señalización del neurotransmisor corregida. La eficacia de fármacos bloqueadores de los canales de calcio para su uso en manía se encuentra en estudio (Kaplan & Sadock, 2015; Muneer A, 2016).

-Disfunción del eje hipotalámico pituitaria supradrenal (HPA): Pacientes con TAB tienen una disfunción neuroendocrina del eje HPA. La insuficiente supresión del cortisol y los altos niveles de cortisol sistémico pueden llevar a una exposición crónica de concentraciones elevadas de este último, lo que reduce el tamaño del hipocampo y promueve la vulnerabilidad neuronal (p. Ej., neurotoxicidad del glutamato). Las neuronas del área del hipocampo y la amígdala normalmente suprimen el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA), con pérdida de su entrada inhibitoria al hipotálamo, produciendo una hiperactividad del eje HPA (Stahl, 2013).

El receptor glucocorticoide es el factor más importante en la respuesta al cortisol, la acción de este receptor es dependiente de varias proteínas chaperonas y cofactores, que se incluye la FK506 proteína de unión 51 (FKBP51). En experimentos in vitro se ha observado que la sobreexpresión de FKBP51 reduce la afinidad de la unión y la translocación nuclear del receptor de glucocorticoide, lo que provoca una insensibilidad en los receptores glucocorticoides, que eleva los niveles de cortisol periféricos (Muneer, 2016).

-Estrés Oxidativo: A concentraciones bajas los ROS (especies reactivas del oxígeno) cumplen una función importante en el SNC, regulan el destino de las neuronas hacia un crecimiento o una muerte celular programada estimulada por las vías del factor de transcripción AP-1 y los factores de crecimiento nervioso. El aumento de ROS incrementa la vulnerabilidad del cerebro al daño tisular, causan neurotoxicidad del glutamato y alteran la función mitocondrial, ésta disfunción causa una retroalimentación negativa en el receptor NMDA e incrementa el estrés oxidativo, que resulta en un agravamiento de los procesos celulares. Los

productos del estrés oxidativo como el peróxido y radicales hidroxilos inducen a una resistencia por alteración del receptor de glucocorticoide, lo que ocasiona una respuesta proinflamatoria. En el TAB se puede observar acortamiento de telómeros como causa de la oxidación incrementada, produciendo una retroalimentación negativa de los receptores NMDA, falla en la inhibición GABA interneuronal y reducción del volumen hipocampal (Muneer A, 2016).

-Factores Genéticos: En estudios genéticos no se ha encontrado un gen individual que cause la condición, esto apoya la teoría de un condición poligénica. Los genes interactúan con los estresores ambientales que causa una disrupción en los mecanismos biológicos y homeostáticos, lo que produce mayor propensión a presentar episodios afectivos. El riesgo de sufrir TAB en los parientes de primer grado de consanguinidad de un paciente con TB es del 40%, los gemelos monocigotos han representado una concordancia del 70% (4 veces mayor que los dicigotos), lo anterior es explicado por factores ambientales e interacciones epigenéticas, principalmente alteraciones en el Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y variantes alélicas (Kaplan & Sadock, 2015).

El TAB no se puede explicar por la mutación de un solo gen, se han encontrado mutaciones de varios genes candidatos principalmente asociados con aminas biógenas y sus receptores asociados a proteínas G, el Sistema GABAérgico y alteraciones en factores de resiliencia como el BDNF, en donde la disminución de este último provoca disminución en la resistencia al estrés oxidativo. Se ha reportado asociación con polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) de los genes que traducen la triptófano hidroxilasa 2, con el transportador de

DA (dopamina), transportador de 5HT (serotonina) y con el receptor D1 de DA (Francis et al, 2010).

Uno de los genes más robustamente identificados por la GWAS (estudio de asociación del genoma completo) es el CACNA1C (Subunidad del canal controlado por voltaje de calcio Alpha1 C), importante para no solo para entender la fisiopatología de TAB, sino también el enfoque en el tratamiento. Como antes se mencionó, el antagonismo de los canales de calcio juega un rol importante en el tratamiento del TAB. El gen ankyrin G (ANK3) que está envuelto en los canales de sodio dependientes de voltaje en el citoesqueleto axonal también sugiere un papel importante en la regulación de la excitabilidad neuronal (Harrison P, et al, 2016).

Estudios de ligamento genético se han utilizado para seguir la segregación de regiones cromosómicas específicas dentro de las familias afectadas por un trastorno, en el caso del TAB, los cromosomas 21q, 22q y 18q, estas últimas son las dos regiones que cuentan con mayor evidencia, y se ha encontrado indicios de la implicación de genes específicos en los subtipos clínicos, como por ejemplo en la región 18q, principalmente en pares de hermanos portadores de TAB II (Kaplan & Sadock, 2015).

Dirigidos por Francis McMahon, investigadores de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos, luego de realizar un metaanálisis con cerca de 7.000 individuos con trastorno mayor del estado de ánimo, descubrieron que las variantes genéticas en el cromosoma 3p21.1 se asociaban a un mayor riesgo de desarrollar estos trastornos, incluido el trastorno afectivo bipolar, publicado en la edición digital de "Nature Genetics" en el 2010.

Una investigación de vinculación y asociación de regiones genómicas resume y describe una serie de genes potenciales o candidatos posicionales (genes que se expresan a nivel cerebral en relación con el TAB) en subgrupos de familias, un fenómeno de anticipación genética, con un comienzo más temprano o más grave en generaciones posteriores, en donde varias regiones cromosómicas han sido implicadas, incluyendo, 13q13, 15q11-qter, 11p15, Xp27, Xq24-q27, la región pericentromérica del cromosoma 18, 21q y 22q11; el mismo estudio realizó junto con revisión de literatura en estudios de casos y controles de asociación basada en familia y se encontraron varios genes asociados a TAB como SLC6A4, TPH2, DRD4, SLC6A3, DAOA, DTNBP1, NRG1, DISC1 y BDNF. Otros genes son particularmente prometedores, como DRD1, HTR1A, HTR2A, HTR2C, COMT, MAOA, GABRA1, GABRA5 y otros. Lo anterior con el fin de continuar investigaciones futuras y cubrir en lo posible todas las variaciones que puedan afectar la expresión del gen y sus variaciones, siempre teniendo en cuenta y siendo conscientes del alto riesgo de falsos positivos por la gran cantidad de polimorfismos (Serretti A & Mandelli, 2008).

-Factores Inmunológicos: La literatura indica una alteración en el balance inmuno-inflamatorio y la señalización de IL (interleucinas). En el TAB se ha descrito una proinflamación con marcadores inflamatorios periféricos elevados en comparación con controles sanos, demostrándose aumento en los niveles de citocinas proinflamatorias como la IL4, IL-1 β , IL-6, el factor de necrosis tumoral α (FNT- α) y la proteína C reactiva (PCR) en sangre. Estas Citoquinas inflamatorias están implicados en la producción excesiva de glutamato, la supresión de la síntesis de BDNF, la interrupción de la neurotransmisión de monoaminas, y la creación de mayor inflamación y activación del eje HPA. El complejo IL-6R (receptor de IL-6) se une a una

segunda glicoproteína llamada gp 130. A diferencia de IL-6R, la gp 130 es expresada en las células de todos los sistemas, sin embargo, individualmente (sin IL-6R) no puede activar la cascada. Se ha descubierto una forma soluble de IL-6R (sIL-6R) que consiste en una porción extracelular del receptor, que es generado por la proteólisis parcial del receptor unido a la membrana por “la desintegrina y metaloproteasa” (ADAM17). La sIL-6R interactúa de forma similar con IL-6, como lo hace IL-6R con IL-6. Así gp 130 puede activar la cascada en ausencia de IL-6R, ya que puede ser estimulada con el complejo IL-6 y sIL-6R, afectando diferentes órganos, así como el sistema nervioso central (SNC) (Muneer A, 2016).

-Disfunción circadiana: Las interrupciones en los ciclos del sueño-vigilia que se producen durante los episodios maníacos y depresivos, provocan una alteración del ritmo circadiano que puede precipitar a mayor alteración de los episodios. El núcleo supraquiasmático (NSQ), ubicado en el hipotálamo, es el responsable de los ritmos circadianos y está controlado por la expresión de varios genes, incluidas las proteínas salidas locomotoras de ciclo kaput (CLOCK) y la proteína BMAL1 (receptor nuclear translocador de aril hidrocarburos en cerebro y músculo), ambas codifican las proteínas implicadas en la regulación de los ritmos circadianos y están relacionadas con el trastorno bipolar. El trabajo por turnos, los viajes a través de zonas horarias o las sustancias exógenas que interrumpen el ciclo sueño-vigilia pueden contribuir al desarrollo de un episodio del estado de ánimo. Se sugiere que el litio mejora el sueño al prolongar los ritmos circadianos mediante la alteración de la expresión de CLOCK, BMAL1 y otros genes relevantes (Ott, 2018).

-Inflamación y Kynureninas: Las citocinas proinflamatorias estimulan la indolamina 2-3-dioxigenasa (IDO) que metaboliza el triptófano en la vía de la Kynurenina (KYN). El 1% de la serotonina se produce del triptófano disponible en el cuerpo y el 99% es metabolizado en el hígado por la triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO). En condiciones de estrés oxidativo e inflamación, se disminuye el metabolismo del triptófano del hígado hacia la activación extrahepática con IDO, el KYN formado por la IDO es metabolizado en componentes que tienen propiedades neuroactivas. En estas circunstancias de estrés, la KYN se acumula mayormente en el cerebro ya que no puede cruzar la barrera hematoencefálica del SNC a la periferia pero sí viceversa. Dentro de los productos de la KYN tenemos el ácido kinurénico y el 3-hidroxi kinurenina. La primera tiene un efecto neuroprotector debido a que actúa como antagonista del receptor NMDA y disminuye los niveles de glutamato, en cambio el 3-hidroxi kinurenina es un ácido quinolínico y es un agonista del receptor NMDA, se incrementa el glutamato y crea atrofia a nivel del hipocampo y amígdala (Muneer A, 2016).

3.3.3. Epidemiología.

Con respecto a la epidemiología del Trastorno Afectivo Bipolar, el DSM-IV publica una estimación de prevalencia durante 12 meses, en los Estados Unidos para el TAB I de 0,6%. La prevalencia durante 12 meses del TAB I en 11 países fue del 0 al 0,6%. La tasa de prevalencia a lo largo de la vida de los hombres respecto a las mujeres es de aproximadamente 1,1:1; las mujeres con más probabilidad de presentar estados mixtos y ciclados rápidos, estos últimos se presenta más tardíamente en la enfermedad (80%) y se inicia más frecuentemente con un episodio depresivo.

En su última edición del 2015, Kaplan & Sadock afirman que las tasas de prevalencia a lo largo de la vida son para el TAB tipo I de 0 a 2,4%, tipo II de 0,3 a 4,8% y Ciclotimia de un 2,6 a 7,8%; con respecto al sexo reportan una prevalencia igual para ambos en el TAB I, siendo los episodios de manía mas frecuentes en varones y los mixtos en mujeres; con una edad de inicio que oscila entre los 5 a los 50 años, con una media a los 30 años y en su mayoría una población con un estado civil, solteros y divorciados.

Yatham et al. (2006) mencionan que la edad de inicio promedio se presenta entre los 17 y los 21 años, dándose un deterioro a nivel funcional en aquellos individuos que son diagnosticados antes de los 19 años, ya que esta entidad se asocia con alteraciones académicas, sociales y laborales.

Por otro lado, Francis et al. (2013) determinaron que el riesgo de sufrir TAB en los parientes de primer grado de consanguinidad de un paciente con TB es del 40% y para el resto de parientes de primer grado 5-10%, con una prevalencia es de 15% para episodios depresivos.

Hay gran cantidad de diferencias entre los varones y las mujeres en el TAB, las cuales se resumen a continuación.

Tabla #9: Diferencias entre género en TAB

Mujeres	Hombres
La aparición es a menudo más tardía.	La aparición por lo general es más temprana.
Mayor frecuencia de episodios depresivos, pueden experimentar más episodios mixtos y ciclajes rápidos.	Los episodios maníacos son más comunes.
Se asocian más comorbilidades como enfermedades tiroideas, tienden a tener trastornos alimenticios y de ansiedad.	Hay mayor abuso de sustancias y se asocia a una menor adherencia al tratamiento.
En el tratamiento hay que considerar que interactúan con ACOS y el embarazo.	Varios factores de riesgo asociado con abuso de sustancias en TB: edad temprana de inicio, el sexo masculino, antecedentes familiares de trastornos por uso de sustancias y la presencia de manía mixta
El género femenino se asocia con una mejor adherencia a la medicación en TB.	Los hombres al ser menos adherentes al tratamiento presentan más reídas y hospitalizaciones.

Fuente: Vega, 2011.

-Riesgo de Suicidio.

Los trastornos asociados de abuso y ansiedad empeoran el pronóstico de la enfermedad e incrementan gravemente el riesgo de suicidio. Se estima que el riesgo de suicidio a lo largo de la vida de los pacientes portadores de TAB es de 15 veces superior al de la población general, el cual supone un cuarto de todos los suicidios consumados; más de la mitad de los pacientes que reúnen criterios para TAB tienen un trastorno por consumo de alcohol, y los que presentan ambos trastornos tienen mayor riesgo de realizar intentos de suicidio (DSM-5, 2014).

3.3.4. Comorbilidad.

Los estudios en nuestro país demuestran que el Trastorno Afectivo Bipolar sus características heterogéneas, la convierten en una clínica con alta comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos. En nuestro país se realizó un estudio con 167 pacientes portadores de

trastorno afectivo bipolar I, los cuales provenían de diferentes familias de Costa Rica, de donde concluyen que el trastorno por uso de sustancias seguido por los trastornos de ansiedad, constituyen las condiciones comórbidas más frecuentes y encontraron que los pacientes con un inicio más temprano del TAB, se asocia a un mayor número de afectados en familiares de primer grado (Contreras y Raventós, 2014)

La concurrencia de los trastornos mentales más frecuentes son los de ansiedad (ansiedad generalizada, ataques de pánico, fobia social y específica), aproximadamente más de la mitad de los pacientes con TAB I, presentan TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad), trastorno de conducta disruptiva o impulsiva, trastornos de conducta o cualquiera de los trastornos por abusos de sustancias. Las mujeres tienen patrones de comorbilidad que difieren de los de los hombres: por ejemplo, tienen mayores tasas de trastornos de la conducta alimentaria a lo largo de la vida, mayor probabilidad de presentar síntomas depresivos y mayor riesgo de presentar un trastorno por consumo de alcohol; mientras que los varones tienen mayor riesgo de presentar consumo de otras sustancias (DSM-5, 2014).

Cerca de un 50% de los pacientes portadores de TAB cumplen criterios de al menos un trastorno de ansiedad en el curso de su enfermedad. Estudios epidemiológicos recientes han demostrado que la ansiedad se encuentra en el 86.7% de los pacientes portadores de TAB I y en el 89.2% de los pacientes portadores de TAB II. En particular, se observa una mayor prevalencia de trastorno obsesivo compulsivo en TAB I, mientras que en TAB II es más frecuente observar fobia social y trastorno de pánico (Rosso et al, 2011).

Según Vásquez et al. (2014) la comorbilidad entre TOC y TAB es muy variable y ronda entre 2.6 a 35%. Un estudio reciente el cual evaluaba la correlación entre trastornos afectos y TOC, reportó que el 19.2% de los pacientes con diagnóstico de TOC presentan un temperamento ciclotímico dominante, el cual se considera por una mayoría de autores, como una manifestación premórbida del TAB.

Los estudios de prevalencia de trastornos de personalidad (Brieger et al, 2003; Rossi et al, 2001) apuntan a tasas elevadas, siendo los mas frecuentes en portadores de bipolaridad, el trastorno antisocial, obsesivo compulsivo, el límite, el histriónico, narcisista y evitativo.

3.3.5. Curso y Desarrollo

Una de las mayores inquietudes con respecto a los trastornos del estado de ánimo, especialmente TAB es su historia natural y progresión, como se ha mencionado antes, podría estar influenciado por el hecho de que en las últimas décadas se han propuesto nuevos criterios diagnósticos; en la clínica se puede observar el aumento creciente del número de diagnósticos del espectro bipolar; esto nos hace preguntarnos si el tratamiento que estamos utilizando es el más óptimo, ya que también se observa un aumento de la mano de la creación de nuevos medicamentos y de nuevas líneas de tratamiento para el TAB. Es posible que la dificultad en la recuperación de los episodios, la inestabilidad, las recaídas y recidivas, la persistencia de síntomas residuales y la progresión hasta la resistencia del tratamiento tenga relación con que muchos de estos pacientes requieran mas tratamiento con reguladores del estado de ánimo que con antidepresivos. Hasta el momento no hay estudios que puedan comprobar lo anterior, pero

nos hace reflexionar sobre la importancia de escoger la medicación más segura desde el inicio del trastorno y para su uso crónico.

Cascadas de señalización intracelular, regulación génica, modificaciones de sinapsis y los cambios en la arquitectura axonal y dendrítica son mecanismos de neuroplasticidad que han demostrado que tratamientos indicados en el TAB alteran los estímulos extracelulares que tienen efectos directos en las cascadas de señalización intracelular que regulan la plasticidad celular, demostrando su influencia en el curso a largo plazo y la respuesta a la medicación. Los polimorfismos del BDNF se asocian al aumento de gravedad del TAB, un inicio más temprano, ciclajes más rápidos y mayor deterioro cognitivo (Ott, 2018).

En el DSM-5 se describe que en el TAB I, la edad media de inicio del primer episodio maníaco, hipomaníaco o depresivo mayor es aproximadamente 18 años. Más del 90% de las personas que tienen un solo episodio maníaco pasan a tener episodios de ánimo recurrentes. Un inicio de síntomas maníacos (p. Ej., Desinhibición sexual o social) en la madurez tardía nos lleva a considerar y descartar afecciones médicas (p. Ej., El trastorno neurocognitivo frontotemporal), la ingestión de sustancias o un síndrome de abstinencia. En el TAB II lo usual es un comienzo en la adolescencia tardía o durante la edad adulta, con una media de 20 años, e inicia con mayor frecuencia por un episodio depresivo, por lo que su diagnóstico suele realizarse hasta que ocurre un episodio hipomaniaco, aproximadamente en el 12% de los pacientes. El número de episodios (hipomaniacos o depresivos) suelen ser más que en el TAB I y el intervalo entre episodios tiende a disminuir conforme aumenta la edad, sin embargo, de un 5 a un 15% desarrollarán un episodio maníaco, desarrollándose un TAB I. Con respecto al trastorno ciclotímico generalmente tiene un

inicio insidioso y un curso persistente. Existe un riesgo del 15% al 50% de que una persona con un trastorno ciclotímico desarrolle posteriormente un trastorno bipolar I o un trastorno bipolar II.

El pronóstico para la depresión con hipomanía por debajo del umbral coexistente (estados depresivos mixtos) es mucho peor que para la depresión unipolar pura o la depresión bipolar sin características mixtas. (Sthal et al, 2017)

3.3.6. Diagnóstico.

Los criterios actuales del trastorno bipolar representan la conceptualización moderna del clásico trastorno maniaco depresivo o psicosis afectiva descrita en el siglo XIX. En las últimas décadas, los avances en el desarrollo de sistemas de clasificación y en la nosología de los trastornos mentales han sido importantes. Dichos avances están plasmados en la Undécima Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) y en la cuarta versión del Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM-5 por sus siglas en inglés). La primera es la herramienta diagnóstica utilizada por la Organización Mundial de la Salud y la segunda es el instrumento utilizado por la Asociación Americana de Psiquiatría.

La reciente adición del especificador de funciones mixtas en la última edición del Manual de diagnóstico y estadística (DSM-5) codifica una nueva entidad nosológica caracterizada por síntomas maníacos o hipomaníacos por debajo del umbral. (Stahl et al, 2017)

3.3.6.1. Criterios diagnósticos DSM-5.

Según DSM-5, el espectro bipolar incluye los diagnósticos de trastorno bipolar, más la ciclotimia, clasificándose de la siguiente manera:

- Trastorno Bipolar I, episodio maníaco único.
- Trastorno Bipolar I, episodio más reciente hipomaníaco.
- Trastorno Bipolar I, episodio más reciente maníaco.
- Trastorno Bipolar I, episodio más reciente mixto.
- Trastorno Bipolar I, episodio más reciente depresivo.
- Trastorno Bipolar I, episodio más reciente no especificado.
- Trastorno Bipolar II.
- Trastorno Ciclotímico.
- Trastorno Bipolar no especificado.

Trastorno Afectivo Bipolar Tipo I:

Para un diagnóstico de trastorno bipolar I, es necesario que se cumplan los criterios siguientes para un episodio maníaco. Antes o después del episodio maníaco pueden haber existido episodios hipomaníacos o episodios de depresión mayor; Sin embargo, los Criterios A y D constituyen un episodio maníaco. Se necesita al menos un episodio maníaco a lo largo de la vida para el diagnóstico de trastorno bipolar I. (DSM-5, 2014).

-Episodio maníaco:

- A. Un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía dirigida a un objetivo, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si se necesita hospitalización).
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía o actividad, existen tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:
1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
 2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).
 3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
 4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
 5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.
 6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo).

7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).
- C. La alteración del estado del ánimo es suficientemente grave para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o porque existen características psicóticas.
 - D. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica.

-Episodio hipomaniaco:

- A. Un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía, que dura como mínimo cuatro días consecutivos y está presente la mayor parte del día, casi todos los días.
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía y actividad, han persistido tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable), representan un cambio notorio del comportamiento habitual y han estado presentes en un grado significativo:
 1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.

2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).
 3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
 4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
 5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.
 6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora.
 7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).
- C. El episodio se asocia a un cambio inequívoco del funcionamiento que no es característico del individuo cuando no presenta síntomas.
- D. La alteración del estado de ánimo y el cambio en el funcionamiento son observables por parte de otras personas.
- E. El episodio no es suficientemente grave para causar una alteración importante del funcionamiento social o laboral, o necesitar hospitalización. Si existen características psicóticas, el episodio es, por definición, maniaco.
- F. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento).

-Episodio de depresión mayor:

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo periodo de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer:

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío o sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (Nota: En los niños, considerar el fracaso en el aumento del peso esperado.)
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento).
6. Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días (a partir del relato subjetivo o de la observación por parte de otras personas).
 9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.
- B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Especificar si episodio actual o más reciente: con ansiedad, con características mixtas, con ciclos rápidos, con características melancólicas, con características atípicas, con características psicóticas congruentes con el estado de ánimo, con características psicóticas no congruentes con el estado de ánimo, con catatonia, con inicio en el periparto, con patrón estacional.

En general, para un episodio bipolar tipo 1:

1. Se han cumplido los criterios al menos para un episodio maníaco (Criterios A–D en “Episodio maníaco” antes citados).
2. La aparición del episodio(s) maníaco(s) y de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante u otro trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos especificados o no especificados.

Trastorno Afectivo Bipolar tipo II

-Episodio hipomaniaco:

- A. Un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía, que dura como mínimo cuatro días consecutivos y está presente la mayor parte del día, casi todos los días.
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía y la actividad, han persistido tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable), representan un cambio notorio del comportamiento habitual y han estado presentes en un grado significativo:
1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
 2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo tres horas de sueño).
 3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
 4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
 5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.
 6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora.

7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).
- C. El episodio se asocia a un cambio inequívoco del funcionamiento que no es característico del individuo cuando no presenta síntomas.
 - D. La alteración del estado de ánimo y el cambio en el funcionamiento son observables por parte de otras personas.
 - E. El episodio no es suficientemente grave para causar una alteración importante del funcionamiento social o laboral o necesitar hospitalización. Si existen características psicóticas, el episodio es, por definición, maníaco.
 - F. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento).

En general, para un episodio bipolar tipo II:

1. Se han cumplido los criterios al menos para un episodio maníaco (Criterios A–F en “Episodio maníaco”) al menos para un episodio de depresión mayor (Criterios A–C en “Episodio de depresión mayor” antes citados).
2. Nunca ha habido un episodio maníaco.
3. La aparición del episodio(s) hipomaníaco(s) y de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno de ideas delirantes, u otro trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos especificados o no especificados.
4. Los síntomas de depresión o de incertidumbre causados por la alternancia frecuente de períodos de depresión e hipomanía provocan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

Especificar si episodio actual o más reciente: con ansiedad, con características mixtas, con ciclos rápidos, con características melancólicas, con características atípicas, con características psicóticas congruentes con el estado de ánimo, con características psicóticas no congruentes con el estado de ánimo, con catatonía, con inicio en el periparto, con patrón estacional.

-Episodio Ciclotímico:

- A. Durante dos años como mínimo (al menos un año en niños y adolescentes) han existido numerosos períodos con síntomas hipomaniacos que no cumplen los criterios para un episodio hipomaniaco y numerosos períodos con síntomas depresivos que no cumplen los criterios para un episodio de depresión mayor.
- B. Durante el período de dos años citado anteriormente (un año en niños y adolescentes), los períodos hipomaniacos y depresivos han estado presentes al menos la mitad del tiempo y el individuo no ha presentado síntomas durante más de dos meses seguidos.
- C. Nunca se han cumplido los criterios para un episodio de depresión mayor, maníaco o hipomaniaco.
- D. Los síntomas del Criterio A no se explican mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno de ideas delirantes, u otro trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos especificados o no especificados.
- E. Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo).

F. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

-Episodio con Características Mixtas:

El episodio de características mixtas se puede aplicar al episodio maniaco, hipomaniaco o depresivo actual y puede ser parte de la depresión unipolar, bipolar II o bipolar I.

-Episodio de tipo Depresivo, con características Mixtas:

A. Cumple los criterios completos para los síntomas de un episodio depresivo mayor y al menos tres de los siguientes síntomas hipomaniacos o maníacos están presentes durante la mayoría de los días del episodio depresivo actual o más reciente:

1. Estado de ánimo elevado, expansivo.
2. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
5. Aumento de la energía dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual).

6. Participación aumentada o excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).
7. Disminución de la necesidad de sueño (se siente descansado a pesar de dormir menos de lo habitual; en contraste con el insomnio).

B. Los síntomas mixtos son observables por parte de otras personas y representan un cambio del comportamiento habitual del individuo.

C. En individuos cuyos síntomas cumplen simultáneamente todos los criterios de un episodio de manía y depresión, el diagnóstico será de episodio maníaco, con características mixtas.

D. Los síntomas mixtos no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento).

-Episodio de tipo Maníaco o Hipomaniaco, con características Mixtas:

A. Se cumplen todos los criterios para un episodio maníaco o hipomaniaco, y al menos tres de los síntomas siguientes están presentes la mayoría de los días del episodio maníaco o hipomaniaco actual o más reciente:

1. Disforia destacada o estado de ánimo deprimido según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste o vacío) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso).
 2. Disminución del interés o el placer por todas o casi todas las actividades (como se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
 3. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).
 4. Fatiga o pérdida de la energía.
 5. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (no simplemente autorreproche o culpa por estar enfermo).
 6. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.
- B. Los síntomas mixtos son observables por parte de otras personas y representan un cambio del comportamiento habitual del individuo.
- C. En individuos cuyos síntomas cumplen simultáneamente todos los criterios de un episodio de manía y depresión, el diagnóstico será de episodio maníaco, con características mixtas.
- D. Los síntomas mixtos no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento).

3.3.6.2. Criterios Diagnósticos CIE 10.

Los trastornos bipolares y relacionados son trastornos del estado de ánimo episódicos definidos por la aparición de episodios o síntomas maníacos, mixtos o hipomaníacos. Estos episodios generalmente se alternan en el curso de estos trastornos con episodios depresivos o períodos de síntomas depresivos.

Trastorno bipolar tipo I

El trastorno bipolar de tipo I es un trastorno del estado de ánimo episódico definido por la aparición de uno o más episodios maníacos o mixtos. Un episodio maníaco es un estado de ánimo extremo que dura al menos una semana a menos que se acorte por una intervención de tratamiento caracterizada por euforia, irritabilidad o expansión, y por una mayor actividad o una experiencia subjetiva de mayor energía, acompañada de otros síntomas característicos como presión rápida o presión habla, vuelo de ideas, mayor autoestima o grandiosidad, menor necesidad de dormir, distracción, comportamiento impulsivo o imprudente, y cambios rápidos entre diferentes estados de ánimo (es decir, labilidad del estado de ánimo). Un episodio mixto se caracteriza por una mezcla o una alternancia muy rápida entre síntomas maníacos y depresivos prominentes en la mayoría de los días durante un período de al menos 2 semanas. Aunque el diagnóstico se puede hacer en base a la evidencia de un solo episodio maníaco o mixto, típicamente episodios maníacos o mixtos se alternan con episodios depresivos a lo largo del trastorno.

El CIE 10 (1993) clasifica el trastorno bipolar tipo II según sus características clínicas predominantes del episodio actual. Como, por ejemplo: Trastorno bipolar tipo I, episodio maníaco actual, sin síntomas psicóticos. Trastorno bipolar tipo I, episodio depresivo actual, moderado con síntomas psicóticos. Trastorno bipolar tipo I, episodio actual mixto, sin síntomas psicóticos.

Trastorno bipolar tipo II

El trastorno bipolar tipo II es un trastorno del estado de ánimo episódico definido por la aparición de uno o más episodios hipomaníacos y al menos un episodio depresivo. Un episodio hipomaníaco es un estado de ánimo persistente caracterizado por euforia, irritabilidad o expansión, y activación psicomotora excesiva o aumento de la energía, acompañado de otros síntomas característicos como grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, presión del habla, fuga de ideas, distracción e impulsividad o comportamiento imprudente que dura por al menos varios días. Los síntomas representan un cambio en el comportamiento típico del individuo y no son lo suficientemente severos como para causar un marcado deterioro en el funcionamiento. Un episodio depresivo se caracteriza por un período de depresión casi diaria o un interés disminuido en actividades que duran al menos 2 semanas acompañadas de otros síntomas como cambios en el apetito o el sueño, agitación o retraso psicomotor, fatiga, sentimientos de culpabilidad inútil o excesiva o inapropiada, sentimientos o desesperanza, dificultad para concentrarse y tendencias suicidas. No hay historia de episodios maníacos o mixtos.

El CIE 10 (1993) además clasifica el trastorno bipolar tipo II según sus características clínicas predominantes del episodio actual. Como, por ejemplo, se distinguen: Trastorno bipolar tipo II, episodio actual hipomaniaco. Trastorno bipolar tipo II, episodio depresivo actual, severo con síntomas psicóticos. Trastorno bipolar tipo II, actualmente en remisión completa. Trastorno bipolar de tipo II, no especificado.

Otros:

Desde el punto de vista diagnóstico, existen evidencias que ponen de manifiesto que muchos de los pacientes valorados clínicamente, pueden tener un trastorno del ánimo que no esté completamente descrito por las clasificaciones anteriores. Formalmente deberían ser llamados “no especificados”, pero esto crea una categoría única que es desmentida por la riqueza y complejidad de sus síntomas. (Stahl S, 2013). En las Clínicas Psiquiátricas de Norteamérica, Akiskal y Pinto (1999) proponen la siguiente clasificación, la cual no es una clasificación oficial, pero en la práctica clínica resultar útil:

-Bipolar I: Se refiere a aquellos pacientes que generalmente presentan una instauración explosiva de manía con psicosis o un estado mixto de depresión y manía (manía disfórica).

-Bipolar I 1/2: Depresión con transformación hacia hipomanía. No está claramente marcado donde la hipomanía termina y la manía comienza. Estos pacientes están entre estos dos extremos, con períodos de transformación a la hipomanía, que causa algunos problemas al paciente y a los otros, pero sin mostrar el potencial destructivo que se presenta siempre con la extrema agitación de la completa manía con psicosis.

-Bipolar II: Depresión con hipomanía. Presentan depresiones de moderadas a severas, que se intercalan con episodios hipomaniacos de por lo menos 4 días de duración, sin deterioro marcado. Los cambios cíclicos de afecto permiten periodos de funcionamiento normal.

-Bipolar II 1/2: Depresiones ciclotímicas. Son pacientes con periodos cortos de hipomanía (1-3 días) seguidas por “minidepresiones”, que llenan los criterios para trastorno ciclotímico, y sobre esta base se instaura un episodio depresivo mayor. Puede ser difícil el diagnóstico, pues la inestabilidad ciclotímica tiende a confundir hacia un diagnóstico de trastorno de personalidad del grupo B, principalmente con el trastorno límite.

-Bipolar III: Hipomanía asociada a antidepresivos, episodios espontáneos de manía o hipomanía durante el tratamiento antidepresivo. En este caso, está generalmente mediado por tendencias temperamentales ciclotímicas. A diferencia de aquellos pacientes que son clínicamente depresivos y desarrollan la hipomanía sólo durante el tratamiento antidepresivo. Se sugiere que estos pacientes tienen un temperamento depresivo (un trastorno distímico), que se distingue del resto de los distímicos por una historia familiar de trastorno bipolar, generalmente.

-Bipolar III 1/2: bipolaridad enmascarada y desenmascarada por abuso de estimulantes: Son pacientes en los que los períodos de excitación están íntimamente relacionados con el uso o abuso de alcohol y sustancias, en los que no siempre es fácil discernir si estos períodos fueron dados en ausencia del consumo.

-Bipolar IV: Depresión hipertímica. Son pacientes con una depresión clínica tardía en la vida, la cual está sobreimpuesta a un temperamento hipertímico. Estos pacientes son típicamente hombres en la década de los 50 años de edad, los que manejaron una vida de ambición, alta energía, confianza, y patrones interpersonales extrovertidos que le ayudaron a avanzar en la vida, a lograr éxitos en negocios y política.

-Bipolar V: Es la depresión con hipomanía mixta. Los criterios diagnósticos formales para los estados mixtos requieren la expresión completa de la depresión y la manía simultáneamente, pero en el mundo real, muchos pacientes deprimidos pueden tener síntomas adicionales que solo califican como hipomanía o hipomanía subsindrómica, o incluso solo algunos síntomas maníacos o sólo síntomas maníacos leves.

-Bipolar VI: Representa la bipolaridad en el contexto de la demencia, donde puede atribuirse incorrectamente a los síntomas conductuales de la demencia en lugar de reconocerse y tratarse como un estado de ánimo comórbido con estabilizadores del estado de ánimo e incluso con antipsicóticos atípicos.

3.3.7. Diagnóstico Diferencial.

En los últimos años para realizar el diagnóstico de TAB, se han hecho múltiples clasificaciones del mismo, lo que hace aún más complejo el diagnóstico diferencial, no solo con otros trastornos o patologías, también entre los trastornos bipolares o del estado de ánimo, por ejemplo, muchos pacientes diagnosticados con un trastorno depresivo mayor podían tener una forma de trastorno bipolar, especialmente el trastorno bipolar II. El realizar un pronto diagnóstico diferencial y su correcta medicación (por ejemplo, el uso de litio como primera opción en lugar de un antidepresivo) disminuye el riesgo de presentar estados mixtos, viraje a estados de hipomanía o manía, y contribuye a una disminución de la suicidabilidad (Sthal et al, 2017).

No hay una guía clínica exacta para su diagnóstico diferencial, sin embargo en la práctica clínica, cuando ocurre un episodio actual de tipo depresivo, lo primero que se descarta es que sea de tipo unipolar o bipolar. Sthal, en la cuarta edición de su libro de psicofarmacología esencial del año 2013, indica la importancia de hacer énfasis en diagnósticos de TAB en familiares de primer grado y obtener el historial clínico adicional de la persona mas cercana al paciente. En resumen podemos afirmar que la depresión bipolar se diferencia de la unipolar en que presenta más tiempo de sueño, sobrealimentación, ansiedad comórbida, retraso motor, labilidad durante episodio, síntomas psicóticos y pensamientos suicidas.

Tabla #10: Causas frecuentes en el diagnóstico diferencial del Trastorno Afectivo Bipolar

Condiciones médicas	Efectos secundarios a sustancias	Trastornos psicóticos
Condiciones médicas asociadas: -Lesión cerebral traumática. -Disfunción metabólica -Patología Infecciosa (VIH, sífilis) -Esvclerosis Múltiple. -Patología del colágeno -Patología neurológica -Neoplasias -Deficiencias nutricionales	Consumo de medicación con efectos secundarios similares: -Esteroides -Cimetidina -Cicloserina -Vincristina -Interferon - α -metildopa -Estimulantes	Trastornos Psicóticos: -Esquizofrenia -T. Esquizoafectivo -T. Ideas Delirantes
Consumo de sustancias ilícitas: -Anfetaminas -Cocaína -Cannabis	-Abuso de Licor -Uso de cafeína	Otros Trastornos Psiquiátricos: -Trastornos Ansiosos -Trastornos de Personalidad -Trastorno por Déficit Atencional -Trastornos de comportamiento disruptivo.

Fuente: Kaplan & Sadock, 2015.

El episodio depresivo mayor con trastornos por uso de sustancias activas podría inflar las tasas de detección de falsos positivos de los síntomas de hipo / manía y requiere también de una historia longitudinal cuidadosa, descartar condiciones comórbidas que se superponen fenotípicamente con características mixtas y tener en cuenta que el uso de sustancias es más frecuente entre individuos con trastorno bipolar que unipolar (Sthal, 2015).

Con respecto a los estados mixtos, es clave diferenciar una depresión unipolar con criterios de un trastorno de personalidad límite de un trastorno con características mixtas; alrededor del 13-20% de los individuos con características mixtas de tipo unipolar eventualmente cumplirá con los criterios de diagnóstico para el trastorno bipolar I o bipolar II. Por lo que es

imprescindible a la hora de hacer un diagnóstico diferencial recordar que un episodio con características mixtas se ha asociado con: antecedentes familiares de trastornos del espectro bipolar, suicidio, manía inducida por antidepresivos, ciclismo rápido, temprana edad de inicio, larga duración de la enfermedad, mal pronóstico, depresión severa, resistencia a los antidepresivos, sexo femenino, ansiedad comórbida, trastorno por uso de sustancias comórbidas, trastornos del control de impulsos (Sthal et al, 2017).

3.3.8. Tratamiento Farmacológico y su relación con carbonato de Litio.

En la actualidad no hay cura para el TAB, sin embargo, se ha demostrado como el tratamiento farmacológico puede disminuir tanto la morbilidad, como la mortalidad asociadas. El litio continúa siendo el estabilizador clásico y anímico del estado de ánimo, durante los últimos 50 años, se ha demostrado que el litio tiene eficacia antimaniaca, eficacia profiláctica en el trastorno bipolar y en la profilaxis contra la depresión bipolar. (Pies R, 2002)

El carbonato de Litio es comunmente prescrito para tratar: Trastorno depresivo mayor (adyuvante), dolor de cabeza vascular, neutropenia, entre otros, sin embargo; es unicamente aprobado por la FDA para el uso en TAB, principalmente en episodios maniacos, tratamiento de mantenimiento y depresión bipolar. (FDA; Stahl S, 2014).

Pese a la demostración de la eficacia en TAB con otros reguladores del estado de ánimo como el ácido valproico y la carbamacepina, y pese a la gran publicidad y promoción de su uso, el litio todavía controla una gran cuota de mercado en el tratamiento del trastorno bipolar, una

situación que sugiere que el litio puede tener una mayor eficacia en el tratamiento del trastorno bipolar de lo que sugieren los estudios patrocinados comercialmente; aunque algunos han cuestionado la especificidad del litio por reportes de insuficiencia renal progresiva después de décadas de uso. (Blanco C. Et al, 2002).

Siempre se debe recordar que inicialmente, el psiquiatra debe realizar una evaluación diagnóstica, evaluar la seguridad y el nivel de funcionamiento del paciente para llegar a una decisión sobre el tratamiento (APA, 2002).

El año 2002, la APA publicó una segunda edición de, “La guía práctica para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar”. Desde entonces, una serie de estudios de tratamiento controlados sobre aspectos del trastorno bipolar se han completado y publicado, incluidos los estudios de antipsicóticos de segunda generación (atípicos) y tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo más tradicionales para el tratamiento agudo de la manía, de la depresión bipolar, prevención de recaídas, y estudios de intervenciones para el mantenimiento que se resumirán en diferentes tablas (Hirschfeld, 2005).

Con el fin de evitar tratamientos que podrían empeorar los síntomas de hipo / manía en pacientes con características mixtas (p. Ej., Monoterapia con antidepresivos), para prevenir el desarrollo de resistencia a los tratamientos apropiados y para evitar el cambio afectivo emergente de tratamiento, es esencial que el episodio con características mixtas se distinga de la depresión unipolar pura lo antes posible (Sthal et al, 2017).

3.3.8.1. Tratamiento Agudo.

-Episodio de tipo Maniaco o Mixto:

Los episodios de manía aguda son una emergencia médica. Si un paciente maniaco no recibe un tratamiento rápido, es probable que el curso y pronóstico del episodio y su trastorno puedan poner en peligro el matrimonio, el trabajo y posiblemente la vida del paciente; como antes se mencionó, existen numerosos tratamientos efectivos para la manía aguda.

El litio se ha utilizado para el tratamiento de la manía bipolar aguda durante más de 50 años. Cinco estudios han demostrado que el litio es superior al placebo. Los datos combinados de estos estudios revelan que 87 (70%) de 124 pacientes mostraron al menos una reducción parcial de la manía con litio. Sin embargo, el uso de un diseño cruzado en cuatro de estos ensayos, la asignación no aleatoria en dos estudios y las variaciones en los criterios de diagnóstico y la interpretación del límite de duración del ensayo de los resultados de todos menos uno. Sin embargo, en el único ensayo de diseño paralelo controlado con placebo en el que el litio sirvió como un comparador activo de divalproex, el litio y el divalproex tuvieron una eficacia comparable. En ensayos comparadores activos, el litio mostró una eficacia comparable a la de carbamazepina, risperidona, olanzapina y clorpromazina y otros antipsicóticos típicos. Sin embargo, entre los ensayos comparadores activos, solo tres tenían un tamaño suficiente para detectar posibles diferencias en la eficacia entre los tratamientos. Los estudios abiertos y los estudios controlados comparativos aleatorizados indican que es probable que el litio sea eficaz

para el tratamiento de la manía pura o eufórica, pero con menor frecuencia es efectivo en el tratamiento de estados mixtos (APA 2002).

El tratamiento farmacológico de primera línea para los episodios maníacos o mixtos más graves es la iniciación de litio más un antipsicótico o valproato más un antipsicótico. Para pacientes menos enfermos, la monoterapia con litio, valproato o un antipsicótico como la olanzapina puede ser suficiente. El tratamiento adyuvante a corto plazo con una benzodiazepina también puede ser útil (APA, 2005).

Para episodios mixtos, se puede utilizar el valproato o litio. Los antipsicóticos atípicos son preferibles a los típicos debido a su perfil de efectos secundarios, la mayoría de las pruebas respaldan el uso de olanzapina o risperidona. Las alternativas incluyen carbamazepina, litio o valproato. Los antidepresivos deben reducirse y suspenderse si es posible. Para los pacientes que, a pesar de recibir tratamiento de mantenimiento, experimentan un episodio maníaco o mixto, la intervención de primera línea debe ser optimizar la dosis del medicamento; cuando el tratamiento de medicación de primera línea en dosis óptimas no logra controlar los síntomas, las opciones de tratamiento recomendadas incluyen la adición de otro medicamento de primera línea, agregar carbamazepina, agregar un antipsicótico o considerar TEC (terapia electro convulsiva) (APA, 2005).

Los muchos estudios de monoterapia y terapia adyuvante de la manía desde 2002 proporcionan una serie de nuevas opciones para el tratamiento agudo de pacientes con manía. Sin embargo, una preocupación clínica significativa son los efectos metabólicos asociados con

los antipsicóticos de segunda generación. La clozapina y la olanzapina se asocian con un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus y dislipidemia, con un aumento de peso significativamente mayor para la olanzapina que para los otros antipsicóticos estudiados (perfenazina, quetiapina, risperidona y ziprasidona). La risperidona y la quetiapina con un aumento de peso moderado, y la ziprasidona y el aripiprazol con un cambio de peso leve (Hirschfeld, 2005).

Los estudios de investigación han demostrado que el litio, el valproato y la carbamazepina han demostrado eficacia en el tratamiento de la manía aguda y como monoterapia para episodios ocasionales de manía leve en pacientes excepcionalmente compatibles. Sin embargo, estos fármacos funcionan demasiado lentamente en la gran mayoría de los pacientes con manía aguda. En general, en un episodio de manía, el tratamiento debe iniciarse con un fármaco neuroléptico, con la adición de un estabilizador del estado de ánimo como es el caso del litio para su mantenimiento, tan pronto como se asegure el cumplimiento de la terapia oral (Belmaker, 2004).

Como antes se ha mencionado, el litio que continúa siendo el agente farmacológico más eficaz para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad bipolar, diferentes asociaciones médicas internacionales han realizado propuestas internacionales de guías terapéuticas en las que continúan recomendando el Litio como primera elección tanto en episodio maniaco como en episodio depresivo y el manejo de mantenimiento (Subirós, 2010).

En la siguiente tabla, se resume el manejo farmacológico recomendado por diferentes asociaciones médicas internacionales y de psiquiatría, del tratamiento agudo, para episodios maniaco o mixto.

Tabla #11: Guías de Tratamiento Farmacológico Agudo - Episodio de tipo Maniaco o Mixto

	BAP (2016). British Association of Pharmacology	WFSPB (2010). World Federation of Societies of Biological Psychiatry.	CANMAT (2013) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments	NICE (2014/update 2016) National Institute for Health and Care Excellence
Primera Línea	Monoterapia: quetiapina, lurasidona, olanzapina, lamotrigina monoterapia.	Monoterapia: Quetiapina, fluoxetina, lamotrigina, olanzapina, acido valproico, litio, carbamacepina .	TAB I: Litio, lamotrigina, quetiapina, Litio o Valproato o Olanzapina + IRSSS (no paroxetina), Litio + Valproato, Litio + Valproato + Bupropion. TAB II: Quetiapina.	Combinación Olanzapina+Fluoxetin a O monoterapia con quetiapina. Olanzapina o lamotrigina.
Segund a Línea	Medicamento de primera línea. Combinación Olanzapina+Fluoxetina . Bipolar I: antidepresivo con efecto antimaniaco.	Monoterapia con otro agente de primera línea. Terapia combinada con dos agentes de primera línea (dos antipsicóticos atípicos no recomendados) o Combinación Olanzapina +	TAB I: Lurasidona, Valproato, Quetiapina + IRSSS (no paroxetina), Litio o Valproato + Lamotrigina o Lurasidona TAB II: Litio, Lamotrigina, Valproato.	Monoterapia con Litio Litio + combinación de Olanzapina + Fluoxetina o Quetiapina. Litio + olanzapina o lamotrigina.

		Fluoxetina.	Litio o Valproato + Antidepresivo. Litio + Valproato. Antipsicótico atípico + antidepresivo.	
Tercera Línea	Terapia Electroconvulsiva.	Aumento de un agente de primera línea: modafinil, N acetilcisteína, antidepresivo (fluoxetina, sertralina, venlafaxina, imipramina, paroxetina, bupropion)	TAB I: Carbamazepina , olanzapina, TEC, Litio + carbamacepina, litio + pramipexol, litio o valproato + venlafaxina, litio + IMAO, litio o acido valproico o antipsicótico atípico + antidepresivo tricíclico, litio o valproato o carbamacepina + un IRSS (no paroxetina) + lamotrigina, quetiapina + lamotrigina. TAB II: un antidepresivo (como primera opción en aquellos con infrecuentes hipomanías), cambio a un antidepresivo alternativo, quetiapina + lamotrigina, adjuntar TEC,	No abordado

			adjuntar N acetil cisteína, adjuntar T3.	
Cuarta Línea	No abordado.	Terapia combinada con medicamentos de primera línea, y aumento de otros agentes.	TAB I: No recomendado: gabapentina, aripiprazole, ziprasidona, adjuntar ziprasidona, adjuntar levetiracetam.	No abordado.
Quinta Línea	No aplica	TEC	No aplicable.	No abordado.

Fuente: (Carol Ott, 2018; BAP, 2016; WFSPB, 2010; CANMAT, 2013; NICE, 2014)

-Episodio de tipo Depresivo:

Con respecto a la depresión, el tratamiento debe llevarse a cabo con el conocimiento de que los medicamentos antidepresivos pueden inducir un cambio de la depresión a un estado maniaco. Un paciente con un historial de al menos un episodio peligroso de manía que pone en riesgo a la familia o al paciente probablemente no deba tratarse únicamente con antidepresivos. (Belmaker, 2004).

El tratamiento farmacológico de primera línea para la depresión bipolar es el inicio de litio o lamotrigina. La monoterapia antidepresiva no se recomienda. Como alternativa, para los pacientes gravemente enfermos, se recomienda el tratamiento simultáneo con litio y un antidepresivo. En pacientes con inanición, suicidio o psicosis que ponen en peligro la vida, la TEC también representa una alternativa razonable. Para los pacientes que, a pesar de recibir

medicación de mantenimiento, sufren un episodio depresivo, la intervención de primera línea debe ser optimizar la dosis de medicación. Cuando un episodio depresivo agudo de trastorno bipolar no responde al tratamiento farmacológico de primera línea en dosis óptimas, los siguientes pasos incluyen la adición de lamotrigina, bupropión o paroxetina. Los siguientes pasos alternativos incluyen agregar otros antidepresivos más nuevos (p. Ej., Un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina [ISRS] o venlafaxina) o un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO). (APA, 2002)

Dos ensayos clínicos de 18 meses de duración, diseñados prospectivamente, compararon placebo de lamotrigina y mantenimiento con litio para el tratamiento del trastorno bipolar I en pacientes con depresión o manía reciente. Ambos medicamentos fueron superiores al placebo durante el tiempo de intervención para episodios tanto depresivos como maniacos. Los resultados de los análisis adicionales ajustados fueron similares; sin embargo, solo el litio fue superior para la intervención en estado de manía, demostrando la efectividad al retrasar el tiempo para un episodio y con una actividad mas efectiva. (Goodwin et al, 2004)

En las siguientes tablas, se resume el manejo farmacológico recomendado por diferentes asociaciones médicas internacionales y de psiquiatría del tratamiento agudo para el episodio de tipo depresivo.

Tabla #12: Guías de tratamiento Farmacológico Agudo - Episodio de tipo Depresivo

	BAP (2016). British Association of Pharmacology	WFSPB (2010). World Federation of Societies of Biological Psychiatry.	CANMAT (2013) Canadian Network for Mood and Anxiety	NICE (2014/update 2016) National Institute for Health and Care Excellence
--	--	--	--	--

			Treatments	
Primera Línea	<p>Monoterapia: Quetiapina, lurasidona, olanzapina.</p> <p>Monoterapia Lamotrigina</p>	<p>Monoterapia: Quetiapina, fluoxetina, lamotrigina, olanzapina, valproato, litio, carbamacepina.</p>	<p>TAB I: Litio, lamotrigina, quetiapina, Litio o Valproato o Olanzapina + IRSSS (no paroxetina), Litio + Valproato, Litio o Valproato + Bupropion.</p> <p>TAB II: Quetiapina.</p>	<p>Combinación Olanzapina+Fluoxetina o quetiapina.</p> <p>Monoterapia con Olanzapina o lamotrigina.</p>
Segunda Línea	<p>Medicamento de primera línea alternativo.</p> <p>Olanzapina fluoxetina Combinación</p> <p>Bipolar I: antidepresivo con un medicamento, antimaniaco.</p>	<p>Monoterapia con otro agente de primera línea. Combinación con medicamento de primera línea (no se recomienda el uso de dos antipsicóticos atípicos) o fluoxetina + olanzapina.</p>	<p>TAB I: Lurasidona, Valproato, Quetiapina + IRSSS (no paroxetina), adyuvante modafinil, Litio o Valproato + Lamotrigina o Lurasidona</p> <p>TAB II: Litio, Lamotrigina, Valproato. Litio o Valproato + Antidepresivo. Litio + Valproato. Antipsicótico atípico + antidepresivo.</p>	<p>Monoterapia con Litio</p> <p>Litio + Combinación Olanzapina+Fluoxetina o quetiapina.</p> <p>Litio + olanzapina o lamotrigina.</p>
Tercera Línea	TEC	<p>Aumento de medicamento de primera línea: modafinil, antidepresivos: fluoxetina, sertralina, venlafaxina, imipramina,</p>	<p>TAB I: Carbamazepina, olanzapina, TEC, Litio + carbamacepina, litio + pramipexol, litio o valproato + venlafaxina, litio + IMAO, litio o</p>	No abordado.

		paroxetina, bupropion.	acido valproico o antipsicótico atípico + antidepresivo tricíclico, litio o valproato o carbameceptina + un IRSS (no paroxetina) + lamotrigina, quetiapina + lamotrigina. TAB II: un antidepresivo (como primera opción en aquellos con infrecuentes hipomanías), cambio a un antidepresivo alternativo, quetiapina + lamotrigina, adjuntar TEC, adjuntar N acetil cisteína, adjuntar T3.	
Cuarta Línea	No abordado	Terapia combinada: Medicamento de primera línea y aumento de dosis.	No hay recomendaciones específicas, pero los siguientes medicamentos no están recomendados: gabapentina, aripiprazol, ziprazidona, adjuntar levetiracetam.	No abordado.
Quinta Línea	No abordado	Terapia Electroconvulsiva	No aplicable.	No abordado.

Fuente: (Carol Ott, 2018; BAP, 2016; WFSPB, 2010; CANMAT, 2013; NICE, 2014)

3.3.8.2. Tratamiento de Mantenimiento.

Después de la remisión de un episodio agudo, los pacientes pueden permanecer en un riesgo particularmente alto de recaída por un período de hasta 6 meses; fase del tratamiento denominada como tratamiento de continuación o mantenimiento (Sthal et al, 2017).

Los medicamentos con la mejor evidencia empírica para apoyar su uso en el tratamiento de mantenimiento incluyen el litio y valproato; Las posibles alternativas incluyen lamotrigina o carbamazepina. Si uno de estos medicamentos se usó para lograr la remisión del episodio depresivo o maniaco más reciente, generalmente debe continuarse. También se pueden considerar sesiones de mantenimiento de TEC en pacientes cuyo episodio agudo respondió a TEC (APA, 2002)

Los antipsicóticos típicos no se recomiendan para la profilaxis a largo plazo debido al peligro de discinesia tardía. Por su parte los antipsicóticos atípicos (aquellos que tienen menos efectos secundarios extrapiramidales) son efectivos en pacientes que cumplen con los requisitos, pero entre sus efectos secundarios se encuentran el aumento de peso, cambios en los niveles de lípidos y anomalías en la tolerancia a la glucosa, provocando en muchos casos síndrome metabólico, por lo que se recomiendan principalmente cuando se encuentra un episodio de manía aguda o episodios maniacos recurrentes, no como elección para el mantenimiento del TAB. (Lindenmayer et al. 2003).

Para pacientes tratados con medicación antipsicótica durante el episodio agudo precedente, la necesidad de tratamiento antipsicótico en curso debe ser reevaluada al ingresar al tratamiento de mantenimiento; los antipsicóticos deben interrumpirse a menos que sean necesarios para el control de la psicosis persistente. Si bien se puede considerar la terapia de mantenimiento con antipsicóticos atípicos, hasta el momento no existe evidencia definitiva de que su eficacia en el tratamiento de mantenimiento sea comparable a la de agentes como el litio o el valproato. Los pacientes que continúan experimentando síntomas subliminales o episodios de estado de ánimo avanzado pueden requerir la adición de otro medicamento de mantenimiento, un antipsicótico atípico o un antidepresivo. Actualmente no hay datos suficientes para admitir una combinación sobre otra. También se pueden considerar sesiones de mantenimiento de TEC en pacientes cuyo episodio agudo respondió a TEC (APA, 2002).

Tabla #13: Guías de tratamiento Farmacológico de Mantenimiento

	BAP (2016). British Association of Pharmacology	WFSPB (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry.	CANMAT (2013) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments	NICE (2014/update 2016) National Institute for Health and Care Excellence
Primera Línea	TAB I: Litio. TAB II: Litio, lamotrigina, quetiapina.	Aripiprazol, lamotrigina, Litio, quetiapina.	Monoterapia con Litio, lamotrigina, Valproato, Olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol. Coadyuvante: Litio o Valproato + quetiapina o risperidona o aripiprazol o ziprazidona.	Primera línea si es preferencia del paciente: Continuar medicación con la que hubo respuesta en manía o episodio depresivo. Cambiar a Litio.

Segunda Línea	<p>Litio + lamotrigina, quetiapina o lurasidona.</p> <p>Si predomina manía: Litio + valproato, o un antagonista parcial de dopamina o un agonista parcial de dopamina.</p>	Olanzapina, risperidona.	Carbamazepina, paliperidona.	<p>Monoterapia con Litio</p> <p>Si Litio es inefectivo, agregar valproato.</p> <p>Si litio no es tolerable: valproato, olanzapina, monoterapia con quetiapina.</p>
Tercera Línea	<p>Si Litio es poco tolerado o no eficaz: valproato o un antagonista de dopamina o un agonista parcial de dopamina o carbamazepina.</p> <p>Prevención de manía, no adherencia o preferencia: risperidona.</p>	Antidepresivo, paliperidona, ácido valproico, ziprazidona.	Asenapina.	Combinación Olanzapina+Fluoxetina si depresión.
Cuarta Línea	<p>Predominio manía: terapia combinada: Litio y valproato. Litio o Valproato + un antagonista de dopamina o agonista parcial de dopamina. Clozapina. Terapia electroconvulsiva.</p>	Asenapina, carbamazepina, clozapina, gabapentina, oxcarbamazepina, fenitoína, omega 3, terapia de electroshock.	No hay recomendaciones específicas, pero los siguientes medicamentos no están recomendados: gabapentina, topiramato, antidepresivos.	No recomendado: gabapentina, topiramato.

Fuente: (Carol Ott, 2018; BAP, 2016; WFSPB, 2010; CANMAT, 2013; NICE, 2014)

3.4. Carbonato de litio

“El litio ocupa un lugar único entre los tratamientos psiquiátricos. Es el tercer átomo más pequeño; sus efectos fisiológicos son muchos y sin embargo no sabemos cuáles son responsables de sus efectos terapéuticos” (Martin, 2015). Son múltiples los efectos farmacológicos del litio, así como sus vías de señalización y procesos celulares que no son fáciles de categorizar ya que modula desde complejas redes y tiene efectos individuales sobre otras moléculas, razón por la que la mayoría de investigaciones psicofarmacológicas no están exentas de obstáculos, los cambios recientes se examinan y estudian principalmente de forma preclínica y con enfoque en sus efectos como una base para la neurobiología del TAB.

3.4.1. Mecanismos de acción del litio

El mecanismo de acción del Litio sigue siendo complejo, y no se ha podido explicar como el mecanismo de otros fármacos, entre lo que se ha podido comprender. Flavio, 2018 refiere que “su acción involucra múltiples mecanismos que van desde la señalización intracelular, hasta efectos neuroprotectores macroscópicos”. Por eso, el descubrir su funcionamiento sigue siendo uno de los mayores desafíos de la psiquiatría contemporánea con grandes avances que han permitido integrar hallazgos neuroanatómicos, genéticos, fisiológicos y de neuroimágenes.

En esta revisión para tener una mayor comprensión de su mecanismo de acción se divide en los siguientes ítems:

- Litio y estructura cerebral.*
- El litio como modulador de la neurotransmisión de monoaminas.*
- Inhibición del sistema fosfatidil inositol.*
- Inhibición de Glicógeno sintasa cinasa 3 β*
- Inhibición de la señalización mediada por el receptor NMDA.*
- Estabilizador de β -catenina.*
- Regulación negativa de la transcripción dependiente de Smad3 / 4.*
- Actividad de unión al ADN de AP-1 alterada.*
- Inducción de autofagia.*
- Acciones neuroprotectoras.*
- Inducción de moléculas y vías de supervivencia.*
- Acciones apoptóticas e inducción de neurogénesis*

3.4.1.1. Litio y estructura cerebral

Sobre las alteraciones observadas en neuroimágenes de los pacientes con trastorno bipolar y los cambios vinculados al tratamiento con litio se describe que dicho mecanismo es desconocido y las implicaciones clínicas aún no están del todo claras; sin embargo, las alteraciones encontradas en los pacientes son influenciadas por el número de episodios de descompensación y las regiones anatómicas de interés. Se ha demostrado que los cambios involucran principalmente el área fronto-límbica (hipocampo, corteza de asociación paralímbica, amígdala izquierda, cuerpo estriado) y regiones corticales. Se han descrito cambios en regiones

que demuestran mejoría después del tratamiento, por ej. en la corteza cingulada anterior, la corteza ventromedial prefrontal y en la circunvolución temporal superior, demostrando los efectos neuroprotectores y neuroproliferativos, que se evidencian por la preservación y los cambios en el volumen de sustancia gris. (Malhi, Tanious, Das, Coulston, & Berk 2013; Flavio, 2018).

3.4.1.2. El litio como modulador de la neurotransmisión de monoaminas.

Dopamina: La activación dopaminérgica postsináptica está mediada por los receptores acoplados a la proteína G o GPCR. La administración crónica de litio puede alterar la funcionalidad de subunidades GPCR y como consecuencia, se inhibe la neurotransmisión dopaminérgica, esta inhibición se puede explicar por la hipótesis de desregulación cíclica que indica como durante los episodios maniacales aumenta la neurotransmisión de dopamina causando una regulación a la baja de los receptores dopaminérgicos y en consecuencia una reducción de su neurotransmisión (Flavio, 2018; Malhi & Outhred 2016).

El litio puede producir cambios de comportamiento antimanicos y antidepresivos es inhibiendo la síntesis de dopamina disminuyendo la sensibilidad del receptor postsináptico de dopamina 2 (D2) y su vía de señalización de la proteína G asociada a través de la b-arrestina 2 y mediante el receptor péptido-1 similar al glucagón (GLP1R) y regulado por litio a través de la activación de los canales de potasio activados por la proteína G (Stahl, 2014; Malhi & Outhred 2016).

Serotonina y Noradrenalina: potencia las funciones de noradrenalina y serotonina con efectos antidepresivos. Posee un efecto antagonista sobre los auto receptores 5-HT_{1A}, disminuye la recaptación de serotonina y aumenta la sensibilidad de receptores serotoninérgicos post-sinápticos. De esta forma disminuye también la actividad adrenérgica del sistema nervioso central (Stahl, 2014; Ott, 2018).

Glutamato: Se descubrió que la excitotoxicidad por glutamato estaba mediada por los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), y que se redujo con el tratamiento a base de litio en neuronas cultivadas del SNC incluido el hipocampo, esto a través de la inhibición de la influencia del calcio mediado por el receptor NMDA Chiu & Chuang (2010). Esto es un efecto neuroprotector de larga duración que solo se produce en concentraciones de litio terapéuticas y que parece ocurrir de forma independiente de la inhibición de IMPasa.

En estudios anteriores se observó como la administración crónica de litio en ratones aumentaba y estabilizaba la captación de glutamato provocando un efecto inhibitorio con una disminución global de tipo excitatoria (Nemeroff, 2006). De manera más detallada, se demostró que el litio actúa preferentemente sobre las terminales presinápticas de glutamato para inhibir las corrientes postsinápticas excitadoras y a nivel celular potencializa los genes implicados en la neurotransmisión (Malhi & Outhred, 2016; Stahl, 2014). El litio disminuye los niveles de glutamato según sus concentraciones plasmáticas y disminuye la fosforilación a nivel de receptores de NMDA en la corteza prefrontal y estriado ventral (Malhi & Outhred, 2016).

GABA: Con respecto a la neurotransmisión de GABA (neurotransmisor inhibitor que modula dopamina y glutamato) el litio aumenta los niveles de GABA en el líquido cefalorraquídeo; a nivel presináptico facilita la liberación de GABA-A (subtipo de receptor GABA) y a nivel postsináptico regula el alza de los receptores GABA-B (subtipo de receptor GABA) promoviendo la estimulación gabaérgica (Flavio, 2018; Malhi et al. 2013). En los episodios maniacales también se observa una neurotransmisión excitatoria del glutamato que se eleva en episodios maniacales, el litio induce una regulación a la baja de los receptores NMDA (subtipo de receptor del glutamato), estimulando de forma aguda el receptor NMDA y aumentando su disponibilidad en la neurona postsináptica glutamatérgica. Esto sugiere que la inhibición de la excitación neuronal por parte del litio se produce a través de la regulación glutamatérgica excitadora en lugar de la gabaérgica inhibitora.

Actividad colinérgica y muscarínica: La evidencia clínica sugiere que el desequilibrio en la neurotransmisión implicada en las enfermedades afectivas es relacionado a una disminución de la actividad colinérgica. Wang y cols, (1997) muestran que la sensibilidad de los receptores nicotínicos centrales disminuye después de la administración de Litio. De forma más reciente se ha encontrado que el litio tiene efectos sobre la neurotransmisión de acetil colina y glicina, con atenuación del comportamiento depresivo a través de las vías colinérgicas (Malhi & Outhred 2016). Se ha sugerido que los receptores muscarínicos m3 y las actividades de unión al ADN de AP-1 y CREB desempeñan papeles prominentes en la regulación de la viabilidad celular Chiu & Chuang (2010).

3.4.1.3. Inhibición del sistema fosfatidil inositol.

El inositol es un fosfolípido cuya función en la mediación de receptores y vías de transducción incluyen desde la división celular hasta la excitabilidad neuronal; en pacientes con episodios depresivos se ha encontrado disminución de las concentraciones de inositol en el líquido cefalorraquídeo. Su ruta es mediada por la activación de la proteína G de acoplamiento desde el inicio de la transducción que luego se acopla a subtipos de receptores a través de la proteína cinasa C, regulando a su vez los efectos de esta última (Quiroz et al. 2010; Stahl 2014; Flavio, 2018; Stahl & Lukins, 2018).

El litio siendo un inhibidor no competitivo de la enzima inositol monofosfatasa, se produce una depleción de inositol libre y los diversos subtipos de receptores adrenérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos acoplados al inositol son los que a su vez regulan los efectos de la proteína cinasa C, ocasionando efectos sobre la neurotransmisión y segundos mensajeros en la corteza prefrontal y en el hipocampo. Aproximadamente a los 5 días de su utilización se produce una disminución del inositol que se mantiene hasta 4 semanas posterior a la interrupción del tratamiento. La escisión de fosfolípidos de inositol de membrana, particularmente fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂) en diacilglicerol e inositol 1,4,5-trisfosfato (IP₃) es necesaria para los receptores acoplados a proteínas de la superficie celular G, así como para ciertas receptores quinasas de tirosina, para transmitir señales intracelularmente (Chiu & Chuang 2010). Esta acción inhibitoria del litio sobre el metabolismo del fosfato de inositol ha llevado a la hipótesis del agotamiento de inositol de la acción del litio, lo que postula que los efectos terapéuticos del litio pueden resultar de la interferencia con la señalización

celular mediada por IP3 causada por el agotamiento del inositol, ya que a través de este mecanismo se descubre que el litio puede inhibir el colapso de crecimiento sensorial.

3.4.1.4. Inhibición de la señalización mediada por el receptor NMDA

El mecanismo de acción que subyace a la capacidad del litio para inhibir el influjo de calcio mediado por el receptor NMDA resulta de la atenuación de la fosforilación constitutiva en Tyr1472 de la subunidad NR2B del receptor NMDA, que es catalizada por Fyn, un miembro de la familia de quinasas y que el fármaco no afecta la actividad total de la proteína tirosina quinasa ni a la de la tirosina proteína fosfatasa, lo que indica la selectividad de la modulación y su contribución a la neuroprotección (Chiu & Chuang, 2010). Aunado a esto se ha observado que el litio produce una reducción del daño cerebral posterior a eventos de tipo isquémicos relacionado con la excitotoxicidad, lo que ofrece la posibilidad de beneficio en el tratamiento con litio luego de una lesión hipóxica cerebral.

3.4.1.5. Inhibición de glicógeno sintasa cinasa 3 β .

“El litio puede actuar afectando señales de transducción a través de la inhibición de enzimas de segundos mensajeros como inositol monofosfatasa, modulando las proteínas G o mediante la interacción en varios sitios de cascadas de transducción como glicógeno sintetasa cinasa 3” (Stahl 2014).

El glicógeno sintasa cinasa 3β (GSK- 3β) es una fosfoproteína de cascada descendente específica con acciones proapoptóticas que se opone a los mecanismos responsables de la plasticidad neuronal la diferenciación y el ensamblaje del citoesqueleto, participa en la regulación de la inflamación y actúa como mediador en la regulación de las cascadas de transducción de señales. Neurotrofinas, factores de crecimiento y vías de señalización actúan a través de la cinasa sintasa glicógeno para promover la muerte celular. El litio actúa como un inhibidor de GSK-3, y es tal inhibición lleva a factores protectores neuronales que contribuyen a las acciones antimaniacas y estabilizadoras del ánimo. (Flavio, 2018; Malhi & Outhred, 2016; Stahl & Lukins, 2018).

De manera específica la GSK- 3β inhibe factores de transducción como CREB y β -catinín. El litio puede inhibir a la GSK- 3β de dos maneras, directa o indirecta (Stahl & Lukins, 2018; Chiu & Chuang 2010).

La inhibición directa es posible porque el litio compite con el Magnesio en el sitio de unión de la enzima, como el Magnesio es necesario para la función de catálisis de GSK- 3β al estar bloqueado por el litio hay una inhibición directa de GSK- 3β .

La inhibición indirecta se realiza mediante la fosforilación, hay múltiples mecanismos para esto y el litio está involucrado en varios como por ejemplo inhibe indirectamente la actividad de GSK-3 a través de la fosforilación mejorada de GSK- 3α y GSK- 3β , participa en la activación dependiente de adenosinas cíclicas, por medio de la autorregulación resultante de la inhibición de la proteína fosfatasa-1.

En general, el litio eleva los niveles basales, pero suprime los aumentos inducidos por estímulos, en la actividad de cAMP y PKA. Esta acción bimodal se ha propuesto como la base bioquímica que subyace al antidepresivo de litio y la eficacia antimaniaca. (Chiu & Chuang, 2010). Aunado a lo anterior, una proteína de andamiaje, la β -arrestina 2 (β Arr2), asociada con el receptor acoplado a la proteína G es esencial para la cascada de señalización de GSK-3 en la expresión de respuesta a fármacos que actúan sobre la dopamina.

3.4.1.6. Estabilizador de β -catenina.

El factor de transcripción β -catenina es un sustrato de GSK-3, este último regula sus niveles citoplasmáticos, luego de la fosforilación la β -catenina se degrada y su acumulación citoplasmática aumenta la transcripción de genes como los factores de crecimiento y los involucrados con la inhibición de la apoptosis. Como antes se mencionó, los niveles terapéuticos de litio inhibidor de GSK-3 aumenta los niveles de β -catenina y este aumento se sugiere como una nueva estrategia para el tratamiento del TAB (Chiu & Chuang, 2010).

3.4.1.7. Regulación negativa de la transcripción dependiente de Smad3 / 4.

El Smad3/4 es un factor de transcripción mediador posterior de la vía de señalización desencadenada por el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y su principal acción es la regulación de la expresión de proteínas de supervivencia o muerte neuronal, diferenciación y plasticidad. En estudios preclínicos usando mutantes negativos dominantes específicos de las isoformas de GSK-3, se encontró que la inhibición de GSK-3 α incrementa la transactivación

dependiente de Smad3 / 4 y la inhibición de GSK-3 β regula a la baja los mismos procesos (Chiu & Chuang, 2010).

Los efectos del litio en Smad3 / 4 probablemente se deben a la comunicación cruzada entre las vías de señalización dependientes de CRE, cAMP / PKA y PI3K / Akt / GSK-3 β y dependen de una mayor activación de CREB, la supresión de la transactivación por el litio sobre este factor de transcripción se ha asociado con la patogénesis del TAB (Chiu & Chuang, 2010; Liang et al, 2008).

3.4.1.8. Actividad de unión al ADN de AP-1 alterada.

La AP-1 (proteína activadora 1) es un factor de transcripción que está implicada en la regulación de la expresión de genes relacionados con la respuesta a diversos estímulos, como citoquinas, factores de crecimiento, estrés e infecciones virales o bacterianas. AP-1 controla procesos como diferenciación, proliferación y apoptosis; por lo que su activación puede ser neuroprotectora o neurodegenerativa (Chiu & Chuang, 2010). La actividad de unión al ADN del complejo AP-1 puede ser regulada por la vía GSK-3. Por lo tanto, la actividad de unión de AP-1 puede disminuir y/o aumentar debido al tratamiento con litio. El hecho de que la AP-1 puede ser neuroprotectora se asocia con la evidencia de que el litio puede inhibir o aumentar la actividad de la AP-1 inducida por el estímulo.

3.4.1.9. Inducción de Autofagia

La autofagia es un proceso fisiológico necesario para la degradación de las proteínas citoplasmáticas y una de las principales respuestas de supervivencia al estrés celular regulando la supervivencia y función neuronal por medio de la formación de estructuras de doble membrana llamadas autofagosomas que se fusionan con lisosomas para formar autolisosomas y poder realizar la degradación, en otras palabras la autofagia es la responsable del reciclaje de las proteínas citoplasmáticas, siendo uno de los principales mecanismos frente a la acumulación anormal de proteínas. Se ha postulado que la autofagia es protectora en los trastornos neurodegenerativos caracterizados por la acumulación de proteínas. Por medio del litio la inhibición de GSK-3 β regula a la baja la autofagia, esto debido a su capacidad para agotar el inositol libre y posteriormente disminuir los niveles de IP₃; es por lo anterior que se considera la inducción de la autofagia un posible mecanismo neuroprotector del litio que no puede ser imitado por otros inhibidores potentes de la IMPasa o prevenidos por el exceso de inositol. Por el uso que se ha dado al litio en el TAB durante décadas y el reconocimiento de que traspasa la barrera hematoencefálica la capacidad del litio para agotar el inositol libre fue identificado recientemente como una nueva vía para inducir la autofagia (Stahl & Lukins, 2018; Chiu & Chuang 2010).

3.4.1.10. Acciones neuroprotectoras.

La investigación a lo largo de los años ha contribuido a una mayor comprensión y apreciación de los posibles mecanismos con litio para el desarrollo de marcadores de respuestas

terapéuticas en el TAB como modelos predictivos de respuesta al tratamiento y nuevos objetivos de la medicación.

Las hipótesis recientes de sus efectos neuroprotectores y neurotróficos se basaron en las concentraciones del medicamento que aumentan la producción de los segundos mensajeros y la actividad de factores de transcripción como la proteína activadora-1 (AP-1) y la proteína de unión de respuesta AMP cíclico (CREB) Chiu & Chuang (2010). Se documenta que el litio promueve la supervivencia de las neuronas de liberación de ácido gamma aminobutírico (GABA) y protege contra insultos de muerte celular, sugiriendo que es un neuroprotector funcional.

El litio tiene un conjunto de efectos en varias vías neuroprotectoras a través de su inhibición directa de GSK3b, principalmente en la participación de la transcripción de genes y por esto su capacidad de neuroprotección (Malhi & Outhred 2016). Sin embargo, en estudios preclínicos se reveló que la inhibición de GSK3b por sí sola no produce efectos celulares y de comportamiento similares al litio, sino que produce una normalización de estos y del comportamiento de la excitotoxicidad; aunado a que se observó que la inhibición de GSK3b aumentó los niveles de BDNF únicamente con la administración de litio.

3.4.1.11. Inducción de moléculas y vías de supervivencia.

Las vías de supervivencia y su señalización regulan el camino a la muerte neuronal. La estimulación de receptores como el receptor tirosina quinasa B (TrkB), el receptor del factor

neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la insulina, y otros activan vías de supervivencia entre ellas la de la fosfoinositida 3 quinasas (PI3K) / Akt y la ruta MAP quinasa (MEK) / quinasa regulada por señal extracelular (ERK). Akt es una serina / treonina quinasa regulada por la señalización mediada por PI3K, Akt activado afecta a acciones antiapoptóticas, incluido el promotor de muerte asociado a Bcl-2 y media los efectos inhibitorios indirectos del litio en la isoforma α de la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) a través de la fosforilación, los efectos del litio por esta vía al parecer son específicos del tipo de célula y dependientes del tiempo de tratamiento (Chiu & Chuang, 2010).

El litio también afecta la vía MEK/ERK regulando factores que a su vez activan a CREB e inhiben GSK-3, CREB al ser un factor de transcripción involucrado con el aprendizaje y la memoria desempeña un importante papel no solo en la supervivencia celular, también en la protección de células como BDNF y Bcl-2 y mejora la respuesta adaptativa de la sinapsis glutamatérgica. El tratamiento prolongado con litio potencia los aumentos inducidos por el glutamato en la actividad de MEK y suprime la defosforilación de CREB y de esta forma promueve la actividad MEK/ERK en células específicas.

Con respecto a la regulación de Bcl-2, como antes se mencionó, a diferencia de las vías de la proapoptosis, la Bcl-2 es una proteína antiapoptótica que inhibe la liberación del citocromo c inducida por el glutamato mediante la regulación de la permeabilidad de la membrana externa mitocondrial, y al mismo tiempo mantiene la homeostasis del calcio que le confiere una mayor acción citoprotectora. La expresión de Bcl-2 inducida por el tratamiento crónico con litio es una regulación de las moléculas proapoptóticas, por lo que una sobreexpresión de la misma protege

contra las apoptosis inducidas por varias líneas celulares y aumenta la supervivencia neuronal (Chiu & Chuang, 2010).

BDNF es una proteína esencial que gobierna los cambios terapéuticos a las estructuras neuronales, el tratamiento crónico con litio induce BDNF en varias áreas del cerebro, esta es una de las principales neurotrofinas esenciales para el desarrollo cortical, la plasticidad y la supervivencia, por lo que sus niveles aumentados confieren de las mayores neuroprotecciones contra la excitotoxicidad aguda, por lo que el aumento de la síntesis y la expresión del ARNm de BDNF elimina los efectos tóxicos potenciales de cualquier lesión futura. A la inversa, se ha demostrado que los antidepresivos ejercen efectos neuroprotectores al aumentar los niveles de BDNF en sistema, inicialmente, los niveles basales de AC y cAMP aumentan. En consecuencia, cuando se estimula una célula, se minimizan las grandes fluctuaciones de estos. El factor de transcripción CREB es un objetivo importante en el sentido y se activa mediante la inhibición del cAMP a través del litio. A través de la fosforilación y la activación de CREB se provoca un mayor aumento de la expresión de BDNF en donde participan también las vías de supervivencia PI3K / Akt y MEK / ERK como se describió anteriormente (Malhi & Outhred, 2016).

Un estudio preclínico en ratones documentó que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es necesario para los efectos antimaniacos del litio, pero no los efectos antidepresivos. El litio produjo una disminución significativa en las amplitudes de la corriente postsináptica (mEPSC) mediada por el receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) debido a la plasticidad homeostática postsináptica que dependía de BDNF y de su troponosina receptor quinasa B (TrkB), hallazgos que demuestran un requisito

para BDNF en la acción antimaniaca del litio e identifican la endocitosis del receptor AMPAR como un mecanismo potencial subyacente a los efectos terapéuticos del litio que alteran la función sináptica. El estudio demuestra que el tratamiento crónico con litio en roedores causa un aumento sostenido en el ARNm y la proteína BDNF en el hipocampo pero que BDNF no fue necesario para la acción antidepresiva del litio y que la manipulación aguda de la expresión de la proteína BDNF está implicada en los efectos antidepresivos rápidos, mientras que se requiere un aumento más crónico en la expresión de BDNF para los efectos antimaniacos (Gideons et al 2017).

Otro factor molecular muy importante es la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que se expresa en todo el SNC y funciona como angiogénico y neurotrófico incluídos los astrocitos y las células progenitoras neuronales. Se ha demostrado que VEGF promueve la proliferación celular, la diferenciación proneuronal de las células recién nacidas, la migración de neuroblastos inmaduros y la remodelación neurovascular después del accidente cerebrovascular. Con el carbonato de litio este factor aumenta, el efecto más probable es que se produce mediante la inhibición de GSK-3 β y la estabilización de la señalización de β -catenina y optimiza las funciones de los mioblastos esqueléticos evitando las reducciones causadas por el estrés (Chiu & Chuang, 2010), datos que apoyan la idea de que VEGF desempeña también un papel esencial en las acciones neuroprotectoras del litio.

3.4.1.12. Acciones apoptóticas e inducción de neurogénesis

El litio aumenta las proteínas citoprotectoras, activa la cascada de señalización utilizada por los factores de crecimiento endógenos aumentando la materia gris. Contenido de la materia,

posiblemente activando la neurogénesis y mejorando las acciones tróficas que mantienen las sinapsis (Stahl, 2014). Estos sistemas incluyen adenilato ciclasa y el AMP cíclico, IMPasa, IPPasa, la proteína quinasa C, GSK-3, BDNF y Bcl-2, así como una reducción de la actividad de la proteína quinasa C, posiblemente afectando la expresión genómica asociada con la neurotransmisión.

Conocemos que la apoptosis es un proceso de muerte celular causado por la transmisión de las señales como la permeabilidad mitocondrial (mPTP) o la proteína tumoral p53 (p53) la cual actúa posterior al daño en el ADN. Se ha descrito que el litio previene esta muerte celular en el área del hipocampo y la vía principal para realizarlo es por medio de la modulación de la glicógeno sintasa cinasa 3 β (GSK-3 β) regulando de esta manera la transición de permeabilidad mitocondrial y la p53 (Malhi & Outhred, 2016).

Con respecto a la supresión de las vías de las cinasas, por ejemplo la cinasa N-terminal c-Jun (JNK) y la proteína p38 activada por mitógeno (MAP), se activan por fosforilación específica del sitio en respuesta a una variedad de insultos apoptóticos debido a que ambas actúan para mejorar la actividad de unión al AND de AP-1, un factor de transcripción dimérico que consiste en las subunidades Jun, Fos, CREB y ATF. El AP-1 también se activa por una amplia variedad de factores de estrés y otras señales celulares. Estos eventos de señalización inducida y la apoptosis se evitan mediante un tratamiento a largo plazo con concentraciones terapéuticas de litio (0,5–2 mM) (Chiu & Chuang, 2010).

Linfoma de células B 2 (Bcl-2), es una proteína neuroprotectora y antiapoptótica y un regulador clave de la apoptosis, ciertos polimorfismos disminuyen la concentración de Bcl-2 y aumentan la toxicidad neural del glutamato. La expresión del gen Bcl-2 (BCL2L1) parece diferenciar a los respondedores de litio de los no respondedores, y por lo tanto, la respuesta del litio puede definirse por la supervivencia de las neuronas y sus estructuras celulares de soporte. La administración crónica de litio aumenta la concentración de Bcl-2 en regiones clave del cerebro y en los astrocitos, que son críticos para la supervivencia neuronal. El litio atenúa la actividad PKC. Proteína quinasa C (PKC): una enzima involucrada con las vías de señalización que regulan la excitabilidad neuronal, la liberación de neurotransmisores y los eventos sinápticos a largo plazo La actividad excesiva de PKC puede llevar a síntomas como la alteración del juicio o impulsividad) (Stahl, 2014; Malhi & Outhred 2016)

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), es una proteína asociada con la promoción del crecimiento neuronal y la plasticidad sináptica. Su acción principal se describe en la regulación del Glutamato, GABA, DA Y 5-HT jugando un importante papel en la regulación de los mismos. (Stahl, 2014; Ott, 2018). Los polimorfismos del gen BDNF se asocian con una mayor gravedad de la enfermedad, un inicio más temprano, un ciclo rápido y un mayor deterioro cognitivo. Linfoma de células B 2 (Bcl-2): una proteína neuroprotectora y antiapoptótica, ciertos polimorfismos disminuyen la concentración de Bcl-2 y aumentan la toxicidad neural del glutamato. El litio aumenta la concentración de Bcl-2 en regiones clave del cerebro (Stahl, 2014; Flavio, 2018). La base para la hipótesis de la depleción del mioinositol no es todavía clara, sin embargo, se explica porque el litio inhibe la IMPasa e IPPasa (ambas enzimas involucradas en la síntesis del mioinositol), su inhibición sólo se presenta cuando ambas enzimas se encuentran en

exceso. Luego de la activación de un receptor acoplado a proteína G, se involucran la PKC, MARKS y GSK-3. El litio inhibe la PKC y con esto los MARCKS relacionándose con efectos antimaniacales. También inhibe la GSK-3, enzima implicada en transcripción génica y plasticidad sináptica que se activa bajo condiciones de estrés. (Schloesser et al. 2007; Flavio, 2018). Además, facilita la síntesis de factores neuroprotectores como el factor de transcripción CREB, el cual es activado por el litio y este factor de transcripción facilita la producción de BDNF y Bcl-2 (ambos también neuroprotectores).

Como antes se mencionó, el litio es un inhibidor de GSK-3 β . Los polimorfismos en los genes que regulan GSK-3 se asocian con síntomas psicóticos y disminución de la respuesta de litio. La inhibición de la actividad de GSK-3 β causa el aumento de Bcl-2, de la neuroplasticidad y la resistencia celular (Ott, 2018).

3.4.1.13. Pruebas antes de iniciar el tratamiento

Para el uso del Carbonato de Litio, Stahl S (2017), en su última guía de prescripción recomienda antes de iniciar el tratamiento:

- Pruebas de función renal y de función tiroidea.
- Prueba de embarazo.
- Electrocardiograma para pacientes mayores de 50 años.
- Documentar el peso y determinar el índice de masa corporal, se debe pesar a todos los pacientes y determinar si el paciente ya tiene sobrepeso (IMC 25.0 a 29.9) u obesidad (IMC \geq 30).

-Pruebas de Glucosa en plasma, considerar y determinar si el paciente ya tiene prediabetes (glucosa plasmática en ayunas de 100 a 125 mg / dL) ó diabetes (glucosa plasmática en ayunas > 126 mg / dL).

-Determinar si ya hay existencia de una dislipidemia (aumento del colesterol total, Colesterol LDL y triglicéridos; colesterol HDL disminuido).

Ante cualquiera de estas patologías se debe tratar y/o derivar a dichos pacientes para que reciban tratamiento, incluido el control de la nutrición y el peso, el asesoramiento sobre la actividad física, promover (de existir) el abandono del hábito de fumar, el consumo de OH y sustancias y un adecuado asesoramiento sobre tratamiento médico de enfermedades médicas no transmisibles concomitantes (Stahl S, 2014).

3.4.2. Monitoreo

Las pautas de monitoreo del carbonato de litio son útiles para determinar la gravedad de una sobredosis o la necesidad de hemodiálisis y deben obtenerse en cualquier paciente con sospecha de toxicidad (Perrone & Chatterjee, 2016), para un mayor control se pueden dividir en la medición su eficacia y en su seguridad.

Eficacia

Con respecto a la eficacia se pueden utilizar escalas de calificación para un monitoreo de la mejoría clínica del paciente, su respuesta inicial a medicamento, los cambios que pueda tener durante episodios agudos (incluyendo hipomanía, depresión o cambios mixtos) y la aparición de otros síntomas aunados a la continuación y/o mantenimiento de la terapia farmacológica. Para

sintomatología maniaca se recomienda la escala YMRS (escala de Young para evaluación de la manía), en depresión la MADRS (escala de depresión de Montgomery-Asberg) o la HAM-D (escala de Hamilton para la depresión).

Se considera respuesta al tratamiento a un 50% de mejoría en la sintomatología de cualquier episodio agudo. La respuesta temprana a un medicamento es predictiva de remisión; y una remisión completa (más de un período de 8 semanas sin síntomas significativos del episodio anterior) es predictiva de una remisión continua.

Se considera una remisión a la ausencia de síntomas o puntuaciones mínimas. Por ejemplo, en depresión una MADRS menor o igual a 10 puntos, una HAM-D menor o igual a 7 y en manía una YMRS menor o igual a 11 o a 7 puntos reconociendo que los síntomas residuales están asociados con recaída / recurrencia, incluso si son subsindrómicos. (Stahl S, 2014; FDA, 2016; Ott, 2018)

Seguridad

Sabemos que una vez diagnosticado un TAB el tratamiento es de por vida, por lo que se recomienda que al iniciar una terapia con carbonato de litio aún para tratar un episodio agudo, lo favorable es continuar la medicación sin interrupción, a menos que no se tolere, existan eventos adversos graves o se detecte una falta de adherencia. Pese a lo anterior se debe nuevamente evaluar la terapia si el paciente experimenta un empeoramiento del estado de ánimo o una respuesta inadecuada.

Como antes se ha mencionado, hay una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes bipolares, incluso antes de que se inicie el tratamiento con agentes farmacológicos, la mayoría de los tratamientos para el TAB a largo plazo pueden aumentar la carga de la enfermedad física.

El suicidio es la principal preocupación seria de seguridad en esta población, y se necesita un enfoque individualizado según las variables clínicas, el apoyo social y los factores de riesgo de suicidio preexistentes (Stahl S, 2014; FDA, 2016; Ott, 2018).

Litemias:

-Monitoreo inicial: cada 1–2 semanas hasta que se alcance la concentración sérica deseada, luego cada 2–3 meses durante los primeros 6 meses.

-Monitoreo estable: cada 6-12 meses una medición única después del cambio de dosis, otro cambio de medicación, cambio de enfermedad (no antes de 1 semana).

-Niveles plasmáticos (aproximadamente 12 horas después de la última dosis; generalmente deben estar entre 1.0 y 1.5 mEq / L para el tratamiento agudo, 0.6 y 1.2 mEq / L para el tratamiento crónico) (Stahl S, 2014).

Las concentraciones de litio deben interpretarse con consideración del tiempo desde la ingesta (el rango de referencia anterior) y patrón de exposición, dada la farmacocinética; siendo esto necesario para relacionar la concentración inicial de litio en plasma a la concentración probables en el SNC (Baird et al, 2016).

Otros parámetros:

-Electrocardiograma anual luego del basal si el paciente es mayor de 40 años o si tiene alguna patología cardíaca aunada.

-Prueba de embarazo se puede realizar anual y cada vez que se sospeche de un inicio de gestación.

-Pruebas de función tiroideas 1 o 2 veces en los primeros seis meses de inicio de tratamiento y posterior continuar cada 6 a 12 meses.

-Pruebas de función renal cada 2 a 3 meses en los primeros 6 meses desde el inicio del tratamiento y posterior cada 6 meses o anual según clínica y adherencia al tratamiento.

-Electrolitos se deben realizar anualmente o inmediato se sospecha de un trastorno hidroelectrolítico agudo.

-Controlar el peso y el IMC durante el tratamiento. Al administrar un medicamento a un paciente que ha ganado > 5% del peso inicial, considere evaluar la presencia del inicio de un síndrome metabólico (Stahl S, 2014; FDA, 2016; Ott, 2018).

Es importante mencionar que algunos tubos de sangre se tratan con heparina litiada, que puede causar niveles de litio falsamente positivos, por lo que el litio debe medirse en un tubo libre de litio y obtener concentraciones séricas cuando el paciente acude al servicio de emergencias para descartar y/o confirmar una toxicidad en curso (Perrone & Chatterjee, 2016).

Se debe en todo momento tomar en cuenta los mejores procedimientos de protección y mejorar la salud física de los pacientes bajo su cuidado mediante la detección activa y el tratamiento de factores de riesgo o enfermedad declarada (Stahl S, 2014; FDA, 2016; Ott, 2018).

3.4.3. Dosificación

El litio debe ajustarse para alcanzar la concentración sérica objetivo o se debe ajustar para que tenga efecto. (Stahl S, 2014).

Rango de dosificación habitual

- Manía: recomendado 1.0–1.5 mEq / L
- Depresión: se recomienda 0.6–1.0 mEq / L
- Mantenimiento: recomendado 0.7–1.0 mEq / L

Formas de dosificación

- Tableta 300 mg.

Cómo Dosificar

- Comience con 300 mg 2–3 veces / día y ajuste la dosis hacia arriba según lo indicado por los niveles de litio en plasma.

Con respecto a la duración, se sugiere que se prescriba el carbonato de litio como adyuvante durante al menos cuatro semanas antes de decidir si es necesaria su utilidad. La remisión puede verse tan pronto como una semana (Gitlin et al, 2013). En un ensayo, los

pacientes con depresión mayor unipolar fueron tratados con litio adyuvante hasta 14 semanas y una media de nueve semanas. Entre los nueve pacientes que finalmente remitieron:

- Dos remitidos después de 2 semanas de tratamiento.
- Tres después de 3 a 4 semanas
- Una después de 5 a 6 semanas.
- Una después de 7 a 12 semanas.
- Dos después de 13 a 14 semanas.

Consejos de dosificación

Es importante verificar los niveles terapéuticos en la sangre como niveles “mínimos” aproximadamente 12 horas después de la última dosis. Las respuestas en la manía aguda pueden tomar 7–14 días incluso con niveles plasmáticos adecuados de litio (Stahl S, 2014).

En adultos sanos, la concentración en estado estacionario se produce después de aproximadamente 5 días de dosificación estable. La concentración sérica se puede obtener antes para evaluar la trayectoria de una dosis iniciada o cuando existe sospecha de toxicidad, presencia de una interacción farmacológica o desarrollo de electrolitos / anomalías renales. (Stahl S, 2014; FDA, 2016; Ott, 2018). Algunos pacientes aparentemente responden a dosis tan bajas como 300 mg dos veces al día, incluso con niveles de litio en plasma por debajo de 0,5 mEq / L. Después de la estabilización, algunos pacientes pueden mantenerse estables con una única dosis diaria por la noche.

El aclaramiento de litio puede verse afectado por la deshidratación, el agotamiento del sodio y la disfunción cardíaca y renal que resulta en toxicidad por litio. Cuando se tolera, el litio se puede administrar como una dosis única. Los cambios renales estructurales y funcionales son

más prominentes en los pacientes que reciben litio en dosis divididas. Una vez que la dosis diaria reduce la aparición de poliuria y puede mejorar la adherencia (Ott, 2018).

Utilizar la dosis más baja de litio asociada con una respuesta terapéutica adecuada.

Las dosis más bajas y los niveles más bajos de litio en plasma (<0.6 mEq / L) a menudo son adecuados y aconsejables en los ancianos. La interrupción rápida aumenta el riesgo de recaída y posiblemente de suicidio, por lo que es posible que el litio deba reducirse lentamente durante 3 meses si se va a suspender después de un mantenimiento a largo plazo (Stahl S, 2014).

Las propiedades farmacocinéticas del litio se alteran durante el embarazo. Los requisitos de dosis cambiarán durante el embarazo en comparación con las dosis antes del embarazo. a. La tasa de filtración glomerular (GFR) aumenta a principios del embarazo y comienza a volver a la normalidad a finales del tercer trimestre. El volumen de distribución aumenta durante el embarazo. segundo. El litio puede disminuir empíricamente en al menos un 30% con una evaluación cercana de la concentración sérica después del parto (Ott, 2018).

3.4.4. Interacciones

Las interacciones medicamentosas con litio que modifican la función renal, el equilibrio de sal o el equilibrio hídrico pueden alterar la excreción de litio y las concentraciones séricas del mismo. Los medicamentos que interactúan con el litio no están contraindicados, pero a los usuarios que los consumen deben controlarse de cerca (Janicak, Keck & Solomon, 2013). De una forma general estas interacciones medicamentosas pueden clasificarse en las siguientes:

- Aumentan las concentraciones de litio.
- Disminuyen las concentraciones de litio.
- Pueden aumentar o disminuir los niveles de litio.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos, incluidos el ibuprofeno y los inhibidores selectivos de la COX-2 (ciclooxigenasa 2) pueden aumentar las concentraciones de litio en plasma; el mecanismo de esta interacción no es claro, se cree que la inhibición de prostaglandinas conlleva a una disminución de la perfusión renal y una facilitación de la reabsorción de sodio y del mismo litio incrementando de esta manera sus niveles en plasma. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden aumentar los niveles de litio en sangre hasta en un 16-60% dependiendo del agente específico. El ácido acetil salicílico y el sulindaco pueden no tener interacciones con el carbonato de litio (Stahl S, 2014; FDA, 2016; Ott, 2018).

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden aumentar las concentraciones de litio en plasma; es probable que se deba a la disminución de la reabsorción de sodio que conlleva a una mayor pérdida de esta molécula causando depleción de volumen y una disminución de la filtración glomerular, esto conduce al mismo tiempo a un aumento compensatorio de la reabsorción de litio aumentando aún más sus concentraciones séricas. Aumenta la excreción de sodio en la orina y causa una depleción del volumen, lo que lleva a aumentar la reabsorción de Li y aumenta la concentración sérica de Li. Los IECAS pueden aumentar los niveles de litio en un 30-40% y esta interacción se puede retrasar y puede no detectarse durante un periodo de 3 a 5 semanas. Los bloqueadores de los canales de calcio, lo también pueden aumentar la toxicidad del litio. Los diuréticos, especialmente las tiazidas pueden aumentar los niveles de litio en sangre hasta en un 25-40% y deben ser evitados por su

alto riesgo de incrementar la toxicidad del litio. El metronidazol puede provocar toxicidad por litio debido a la disminución del aclaramiento renal. La metildopa, la carbamazepina y la fenitoína pueden interactuar con el litio para aumentar su toxicidad. Por otro lado, las metilxantinas, la acetazolamida, los agentes alcalinizantes, las preparaciones de xantina y la urea pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de litio hasta en un 30%. La teofolina puede reducir la litemia hasta en un 30-60% dosis dependiente (Stahl S, 2014; FDA, 2016; Ott, 2018).

Otros:

Siguiendo con los autores, se describe que el uso de litio con un ISRS puede aumentar el riesgo de mareos, confusión, diarrea, agitación, temblor. Algunos pacientes que toman haloperidol y litio han desarrollado un síndrome encefalopático similar al síndrome neuroléptico maligno. El litio puede prolongar los efectos de los bloqueadores neuromusculares. No hay interacciones farmacocinéticas probables de litio con anticonvulsivos estabilizadores del ánimo o antipsicóticos atípicos.

3.4.5. Eventos adversos

Los eventos adversos del carbonato de litio se consideran complejos y muchos son desconocidos, la mayoría suelen estar relacionados con la dosis, los que son causados por toxicidad se detallan en ese capítulo, como efectos secundarios del SNC en teoría debido acciones excesivas al mismo o debido a que comparten los sitios que median sus acciones terapéuticas y otros relacionados con efectos secundarios renales debido principalmente a las acciones del litio en el transporte de iones (Stahl S, 2014; FDA, 2016; Ott, 2018):

-Neurológicos: generalmente dependen de la concentración de litio en sangre, entre los que se distinguen la Ataxia, disartria, delirio, temblor, problemas de memoria y concentración.

-Genitourinarios: Poliuria, que ocurre en el 30% de los pacientes. Las estrategias iniciales para reducir la frecuencia y el rendimiento urinario incluyen apuntar a una concentración sérica más baja (0.45-0.75 mEq / L) y una dosis diaria. La lesión renal aguda es más común en el contexto de la toxicidad y posiblemente como resultado del daño epitelial tubular directo.

-Endocrinos y metabólicos: El aumento de peso es lo mas frecuente y ocurre en los primeros 2 años del tratamiento en un promedio de 4-6 kg. El hipotiroidismo que ocurre en 8-19% de los pacientes debido a que el litio puede alterar la conversión de T4 en T3, la concentración de yodo o afectar directamente la liberación de hormona tiroidea, sin embargo, el hipotiroidismo preexistente no es una contraindicación para el inicio del tratamiento con litio. El hiperparatiroidismo que ocurre hasta en un 9% de los pacientes y la hipercalcemia hasta en un 24%.

-Gastrointestinales: Las náuseas pueden ocurrir temprano en la terapia por lo que cambiar a una formulación de extensión prolongada reducirlas, otros pueden ser por las concentraciones supratrapéuticas como los vómitos y la diarrea que se detallan en el capítulo de toxicidad y otros menos intensos como sequedad de boca o sed que pueden ocurrir en el 35-75% de los pacientes.

-Dermatológicos: Acné, erupción cutánea, alopecia, psoriasis. El acné ocurre en hasta el 33% de los pacientes, pudiendo inducir a un episodio o al empeoramiento actual. Los pacientes entre las edades de 20 y 30 años son los más afectados y su inicio se produce generalmente a las 2 semanas de inicio del tratamiento y la resolución dentro de 1 mes después de la interrupción del tratamiento. La psoriasis se estima que afecta al 1,8-6% de los pacientes y es más frecuente en pacientes mayores de 50 años. La alopecia ocurre en hasta el 19% de los pacientes y es más común en mujeres. Siempre se debe recordar en este último caso que se debe descartar una alteración de la función tiroidea debido a que un hipotiroidismo inducido por litio puede causar estas alteraciones.

-Cardiovascular: se debe tener precaución en pacientes con cardiopatía comórbida, generalmente se detectan alteraciones de función de bomba como el bloqueo auriculoventricular u otros problemas de conducción que ocurren en aproximadamente el 28-40% de los pacientes. La toxicidad del litio puede provocar cambios en el ECG, arritmias y prolongación del intervalo QT, y en general no se llega a producir efectos severos por excepción del bloqueo cardíaco de tercer grado que puede deberse a una disfunción del nodo sinusal y agravado por la hipercalcemia y el hipotiroidismo. El síndrome de Brugada puede desenmascarse con la terapia con litio, por lo que en estos usuarios su uso esta contraindicado.

Amenaza de vida o efectos secundarios peligrosos: se detallan en capítulo de toxicidad, sin embargo, se pueden mencionar la insuficiencia renal (nefritis intersticial), diabetes insípida nefrogénica, alteraciones cardiovasculares, o del SNC como confusión, convulsiones o coma.

3.4.6. Advertencias y precauciones

Los niveles tóxicos están cerca de los niveles terapéuticos; Los signos de toxicidad incluyen temblor, ataxia, diarrea, vómitos, sedación. Se debe vigilar de cerca a los pacientes con trastornos de la tiroides y recordar que el litio puede causar desenmascaramiento del síndrome de Brugada; se recomienda la consulta con un cardiólogo si los pacientes desarrollan un síncope o palpitaciones inexplicables después de comenzar el tratamiento con litio (Stahl S, 2014; FDA, 2016).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al litio

Si el paciente tiene enfermedad renal grave previa.

Si el paciente tiene enfermedad cardiovascular grave.

Si el paciente tiene síndrome de Brugada.

Si hay una alergia comprobada al litio.

3.4.7. Descontinuación

Se debe de reducir la dosis gradualmente durante 3 meses para evitar recaídas. La rápida interrupción aumenta el riesgo de recaída y, posiblemente, el suicidio. Síntomas de discontinuación poco frecuentes (Stahl S, 2014). Tras la interrupción de los medicamentos, el riesgo de recaída permanece, incluso después de años de remisión sostenida; en consecuencia, si se considera, se debe acompañar de una evaluación informada de los costos y peligros potenciales. La interrupción de cualquier medicamento a largo plazo normalmente debería reducirse gradualmente durante al menos dos semanas y preferiblemente más. La recaída

temprana a la manía en pacientes con trastorno bipolar es un riesgo de interrupción brusca del litio. El monitoreo clínico durante el retiro del tratamiento es deseable.

Cuando un paciente ha aceptado el tratamiento durante varios años y permanece muy bien, se le debe recomendar que continúe indefinidamente, ya que el riesgo de recaída sigue siendo alto (Sthal et al, 2017).

3.4.8. Toxicidad y manejo.

Con respecto a la toxicidad es importante la influencia de exposición al medicamento, las concentraciones de litio en sangre son medidas con el fin de confirmar su exposición y de esta manera la estimación de la carga corporal, pero estas mediciones no son necesariamente útiles para predecir el desarrollo de toxicidad. El tiempo en el curso del envenenamiento es probablemente el determinante más importante del riesgo de toxicidad, reflejando los factores que influyen como la concentración plasma-cerebro y función renal (Baird y Gunning, 2016).

Es por lo anterior, que las manifestaciones clínicas de la intoxicación van a depender no solo de los niveles de concentración del medicamento en sangre, sino también de la duración de la exposición a la concentración terapéutica. Estas manifestaciones son tan variadas que pueden ir desde lo asintomático, hasta síntomas como confusión, ataxia, convulsiones, hipotiroidismo, encefalopatía, disfunción cerebelosa persistente, ataxia, disartria y dismetría y a nivel renal,

nefropatía tubulointersticial y diabetes insípida nefrogénica. (Baird; 2016, Bendz; 2001, Hansen 1978; Lepkifker, 2004; Perrone, 2016)

Baird y Gunning (2016) describen los patrones de envenenamiento por litio como agudo, agudo sobre crónico y crónico:

3.4.8.1. La intoxicación aguda.

Es secundaria a una sobredosis, de manera abrupta, en donde la concentración máxima del litio intracelular excede la concentración máxima de litio en plasma, a menos que se mantenga activa en el espacio intracelular. Por lo general tienen mejor pronóstico, debido al menor tiempo para acumularse en sistema nervioso y otros tejidos, menor tiempo requerido para la distribución y excreción y por ende un menor riesgo de toxicidad.

3.4.8.2. La intoxicación aguda sobre crónica.

Ocurre cuando el usuario que ya se encuentra tomando litio de forma crónica realiza una sobredosis aguda, en cuyo caso el riesgo de neurotoxicidad dependerá del grado estable de concentración antes de la sobredosis, la cantidad sobreagregada y la tasa de eliminación según la función renal. Aquí, el riesgo de toxicidad es más alto que el envenenamiento agudo por la cantidad de litio distribuida previamente en el espacio intracelular del sistema nervioso central antes de la intoxicación.

3.4.8.3. La intoxicación crónica.

Ocurre cuando la ingesta excede la eliminación crónica, previo a un estado basal de concentración plasmática hay una mayor correlación de presentarse la intoxicación en concentraciones cercanas al rango terapéutico. En cuyo caso se maximiza el riesgo de toxicidad por el mayor tiempo de distribución y acumulación en los tejidos, generalmente en semanas; y aunado a esto la vida media del litio se prolonga con mayor redistribución desde el compartimento intracelular al vascular y cambios en la manipulación renal de litio tal como se ve en la diabetes insípida nefrogénica. La máxima concentración ocurre aproximadamente a las 12 horas posterior a ingesta, pero con una eliminación de la vida media diferente.

En intoxicación es importante determinar si el medicamento es de una formulación estandar, como el carbonato de Litio o de una liberación prolongada (por ejemplo, Lithobid y Eskalith); preguntar sobre condiciones que causen deshidratación (cualquier condición como vómitos, diarrea, fiebre, enfermedades relacionadas con el calor, anorexia o infección, puede contribuir a la toxicidad); medicamentos que utilice el usuario que causan deshidratación o insuficiencia renal como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La intoxicación por litio a menudo ocurre en poblaciones vulnerables, como pacientes con enfermedades mentales, polifarmacia y malas condiciones de vida. (Perrone y Chatterjee 2016).

Hansen y Amdisen (1978), realizaron un estudio basado en una pequeña muestra de pacientes con exposición crónica. En estos rangos se basan en litio en estado estacionario en concentraciones plasmáticas de al menos 12 horas después de la ingestión. Se ha informado que las concentraciones plasmáticas de litio inferiores a las enumeradas aquí están asociadas a toxicidad severa en otras series, lo que se relaciona, en parte, con la variabilidad interindividual en la relación de las concentraciones de litio en el cerebro y en el suero.

Tabla #14: Relación entre gravedad de toxicidad crónica de litio y concentraciones de plasma.

Concentración en plasma (mm/L)	Severidad	Síntomas Clínicos
1,5 - 2,5	Grado I (leve)	Nauseas, vómito, tremor, hiperreflexia, agitación, ataxia.
2,5 - 3,5	Grado II (moderado)	Estupor, rigidez, hipertonía, hipotensión.
> 3,5	Grado III (severo)	Coma, convulsiones, miotonías.

Fuente: (Hansen y Amdisen, 1978).

En sobredosis, no debe asumirse que las concentraciones de litio son estables, por lo tanto, en plasma las concentraciones deben analizarse por historia, examen físico, el retraso desde la ingestión, la carga agregada corporal de litio, y una evaluación de la función renal, preferiblemente en forma seriada en lugar de una interpretación basada únicamente en litemias. Existen muchos informes de pacientes con sobredosis aguda y concentraciones de litio mucho más alto que 3.5 mm/L que han completado recuperación sin desarrollar toxicidad. Por lo tanto, dada la amplia gama de factores que influyen en las concentraciones de litio, los intentos de predecir el riesgo de toxicidad en función de las concentraciones plasmáticas de litio en forma aislada son complicados y propensos a errores (Hansen y Amdisen, 1978).

Función renal: el litio se asocia con toxicidad renal crónica pero no aguda. Las concentraciones seriales de creatinina y BUN deben obtenerse diariamente hasta que se hayan resuelto las manifestaciones clínicas de la toxicidad del litio. Los pacientes con terapia crónica con litio corren el riesgo de desarrollar diabetes insípida nefrógica (DIN), en estos pacientes se debe de seguir de cerca la concentración sérica de sodio cada 6 a 12 horas durante las primeras 24 a 48 horas. (Perrone y Chatterjee 2016).

3.4.8.4. Manejo

Desde los años setenta describen que, lo primordial son las medidas generales y cuidados de apoyo, la evaluación y estabilización de la vía aérea y circulación; monitoreo continuo de los signos vitales y la realización de estudios de rutina como electrocardiograma y niveles de beta gonadotropina coriónica en mujeres en edad fértil. (Hansen y Amdisen, 1978)

Ya desde los ochentas se realizaron pruebas para determinar si el carbonato de litio es efectivamente adsorbido por carbón activado, se refiere: “En la descontaminación gastrointestinal, el carbón activado oral no previene la absorción de partículas cargadas como el litio y no tiene ningún papel en el manejo de una ingestión aislada de litio”. (Favin, 1988)

Acerca de la irrigación intestinal con polietilenglicol (PEG), se realizó un estudio para determinar la descontaminación como tratamiento y se determinó que es efectiva solo en grandes cantidades de ingestiones agudas o preparaciones de litio de liberación sostenida, por lo que no hay beneficio en pacientes con toxicidad crónica o Carbonato de Litio. (Smith, Ling y Halstenson, 1991).

Un estudio de cohorte retrospectivo en un periodo de 10 años determinó que el sulfonato de poliestireno sódico (SPS, Kayexalate), un intercambiador de cationes, reduce la absorción y promueve la eliminación de Litio, describiendo reducciones significativas en su vida media en intoxicaciones crónicas. Esto Justifica una prueba que analiza su uso como tratamiento complementario de medida de apoyo y en hemodiálisis; sin embargo su uso continúa siendo muy limitado y poco recomendado por la posibilidad de presentar hipokalemias (Ghannoum et al, 2010).

El tratamiento para la intoxicación se basa en el uso de líquidos por vía intravenosa para mantener la tasa de filtración glomerular y reemplazar las pérdidas, la descontaminación gastrointestinal en circunstancias seleccionadas y la hemodiálisis en casos de toxicidad grave. La restauración del equilibrio de sodio y agua en pacientes hipovolémicos con toxicidad de litio es esencial para maximizar el aclaramiento de litio con solución salina isotónica (0.9 por ciento), la cantidad de líquido dependerá de la volemia, la función renal y la función cardiaca del paciente. En los casos en que el usuario sea portador de una DIN se debe tener cuidado para evitar la hipernatremia, lo que puede exacerbar la neurotoxicidad del envenenamiento por litio; la depleción de volumen puede ocurrir debido a la pérdida excesiva de agua en la orina, los efectos concomitantes de otras drogas, o la hospitalización con la falta de reconocimiento del aumento de los requerimientos de líquidos. (Perrone y Chatterjee 2016)

Con respecto a la hemodiálisis, la posibilidad de que un fármaco pueda aclararse del torrente sanguíneo es determinada por una serie de requisitos como el bajo volumen de distribución, poseer un bajo peso molecular y tener una baja unión a proteínas plasmáticas,

porque solo la parte libre es susceptible a la depuración; requisitos que cumple el carbonato de litio, en cuya intoxicación se ha demostrado eficacia de la depuración, el litio es fácilmente dializable debido a estas propiedades. (Urbizo J, 2012).

Garella S. 1988, Decker et al. 2015, Vodovar 2016 y Clendeninn et al 1982) describen que las recomendaciones para el tratamiento con hemodiálisis, independientemente de la naturaleza de la ingestión (es decir, aguda, aguda sobre crónica o crónica) son:

- La concentración de litio en suero es superior a 5 mEq / L (5 mmol / L).
- La concentración sérica de litio es superior a 5,2 mEq / L (5,2 mmol / L) o en pacientes con insuficiencia renal con creatina > 2,0 mg / dL ($\geq 200 \mu\text{mol/L}$).
- En presencia de un nivel reducido de conciencia, convulsiones o complicaciones potencialmente mortales, independientemente de la concentración sérica de litio.
- La concentración de litio en suero es superior a 2.5 mEq / L (2.5 mmol / L) y el paciente manifiesta signos de toxicidad significativa de litio (por ejemplo, convulsiones, estado mental deprimido), tiene insuficiencia renal u otras condiciones que limitan la excreción de litio, o sufre de una enfermedad que se agravaría por la hidratación agresiva del líquido IV (p. ej., insuficiencia cardíaca descompensada).

Para una disminución de riesgo de secuelas permanentes, se postula una intervención oportuna como la reanimación con líquidos, propiciar una mayor eliminación y en algunos casos el uso de tratamientos extracorpóreos (ECTR); esto con el fin de reducir la duración de exposición a concentraciones tóxicas del medicamento. Por lo tanto, la hemodiálisis es un

tratamiento de elección para la toxicidad grave por litio (Hullin R 1979). En los últimos años se está describiendo el uso de algunas técnicas de depuración más complejas como el MARS (sistema de recirculación adsorbente molecular) (Urbizo J, 2012).

4. Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

Es de suma importancia el conocer la fisiología y fisiopatología renal para poder detectar sus alteraciones de forma temprana, tanto clínicas como de resultados de laboratorio o gabinete.

El uso crónico del carbonato de litio no está asociado con cambios en la tasa de filtración glomerular, pero si se asocia a cambios agudos en la función renal debido principalmente a causas secundarias como deshidratación o alteración electrolítica y el riesgo de cambios crónicos y su riesgo se asocia con la edad, los procesos que forman parte normal del proceso de envejecimiento, y las comorbilidades de enfermedades físicas como mentales.

Son pocos los estudios de investigación que se han realizado sobre el carbonato de litio y enfermedad renal, sin embargo, a pesar de la poca correlación entre ambos, se ha demostrado que las alteraciones en la función renal o efectos adversos con su uso en su mayoría se pueden tratar con prontitud y prevenir con el uso seguro del medicamento y las pautas de monitoreo y dosificación.

Debido a su estrecho índice terapéutico, los efectos secundarios tóxicos del litio se producen en dosis cercanas a sus efectos terapéuticos, por lo que se requiere una vigilancia estricta de los niveles en plasma y de la función renal durante su uso y puede administrarse con precaución en un entorno hospitalario con niveles séricos de litio determinados diariamente, aún en pacientes ya con diagnóstico de enfermedad renal y/o cardíaca.

La decisión de suspender la terapia con litio ante una alteración grave de la función renal es controversial en la literatura, sin embargo, como antes se mencionó se concluye que los efectos adversos son reversibles en las etapas iniciales y la ventaja de discontinuar el litio sobre la función renal en etapas avanzadas sigue siendo incierto.

El uso de una dosis al día de carbonato de litio promueve la adherencia al tratamiento y disminuye efectos secundarios principalmente gástricos y genitourinarios y a pesar del progreso en el conocimiento del mecanismo de acción del litio en los últimos años, aun existen dudas sobre la existencia y la magnitud del riesgo.

Para un mejor control y valoración de la sintomatología y respuesta a la medicación se recomiendan las escalas YMRS, MADRS y la HAM-D.

La existencia de guías basadas en evidencia clínica y farmacológica a nivel internacional, las cuales presentan indicaciones para el tratamiento continúan a lo largo de los años posicionando al carbonato de litio en las primeras líneas de uso terapéutico para el trastorno afectivo bipolar.

El uso crónico del carbonato de litio sigue demostrando ser un agente superior para la profilaxis y recidiva de los episodios del trastorno afectivo bipolar, tanto como monoterapia y/o tratamiento adyuvante.

Entre las ventajas terapéuticas del carbonato de litio se encuentra la disminución de la tendencia suicida.

A nivel de neurotransmisores, el litio modula la dopamina, el glutamato y la neurotransmisión Gabaérgica y a nivel de la señalización intracelular el litio inhibe proteínas como la PKC, MARCKS, GSK-3, IPPasa y IMPasa.

Estudios clínicos y preclínicos apoyan que el litio tiene un mecanismo de acción multidimensional desde lo microscópico, hasta cambios macroscópicos estructurales, además su uso está asociado a efectos neuroprotectores y neurotróficos principalmente debidos a las acciones de GSK-3, BDNF y BCL2.

En las últimas décadas los avances en el conocimiento de los mecanismos de acción del litio, nos indican que es un tratamiento que se va a utilizar para variedad de enfermedades y debemos aprender a optimizar su eficacia y seguridad.

La disminución de la neurodegeneración, la inducción de la neurogénesis, los efectos sobre las funciones cognitivas y las vías de supervivencia demuestran los beneficios del uso a largo plazo del carbonato de litio sobre otros eutimizantes.

Existiendo enfermedades para las que no hay tratamiento eficaz, el beneficio de esta revisión radica en lo que se logre hoy de cara al futuro, específicamente en lo que a tratamiento de TAB concierne, si esta base teórica logra modificar la práctica actual, podrá ser punta de lanza para futuros estudios que permitan rellenar vacíos de información que existen a nivel local e internacional.

Una última acotación es pertinente en términos de los alcances de este trabajo, y es acerca de la disponibilidad futura del litio como tratamiento, pues además de la industria farmacéutica, a medida que el uso de baterías eléctricas, aeronáutica, aleaciones y aplicaciones nucleares del mismo se expanden, la demanda de litio por el mercado se incrementa.

Recomendaciones

A todo paciente que se le inicie tratamiento con carbonato de litio debe de tener las pruebas recomendadas de previo inicio de la terapia.

Es imprescindible mejorar el diagnóstico temprano del trastorno afectivo bipolar para poder realizar una adecuada intervención y prescripción farmacológica para una disminución de las recidivas, curso y pronóstico a lo largo de la vida del paciente.

Es necesaria una adecuada evaluación física que determine la condición basal del paciente antes del inicio de la farmacoterapia.

Es importante en la práctica clínica diaria seguir las normas farmacológicas de monitoreo, dosificación y discontinuación para la prevención de complicaciones en los usuarios que utilizan carbonato de litio.

Es necesaria la unificación de criterios a nivel nacional y creación de un protocolo en cuanto al manejo farmacológico con el carbonato de litio, sus efectos secundarios,

complicaciones y manejo de la intoxicación con el fin de prevenir los riesgos de suspensión y de continuación.

5. Bibliografía

- American Psychiatric Association. (2002) Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder, second edition. *Am J Psychiatry*; 159:1–50
- American Psychiatric Association. (2005) Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*; 159:1–50
- Akiskal H, Pinto O. (1999). The Envolving Bipolar Spectrum: Prototypes I, II, III and IV. *The Psychiatric Clinics of North America, Bipolarity: Beyond Classic Mania*. 22:3.
- Arreguín Espinoza Roberto et al. (1999) La bioquímica del litio y su utilización en pacientes con desórdenes mentales. *Journal of the Mexican Chemical Society*. DF México. 43 (3-4), pp.133-136.
- Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. (2011). *Drug Information Handbook*, 20th ed. Judson, Ohio: Lexi-Comp. Inc; p.1143-7
- Arnau et al (2009). Progressive renal failure and nephrotic syndrome in a patient being treated with Lithium. *Nefrología*; 29: 613-4
- Baldessarini RJ, Tondo L. (2000) Does lithium treatment still work: evidence of stable responses over three decades. *Archives of General Psychiatry*.
- Baird-Gunning, Tom Lea-Henry, Lotte C. G. Hoegberg, Sophie Gosselin, and Darren M. (2016). Lithium Poisoning. *Journal of Intensive Care Medicine* 1-15.
- Bellomo R, et al (2004). Acute renal failure-definition, outcome measure, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*. Epub 2004, 24 Mayo. Aug; 8(4):R204-12.
- Belder M, López-Ibor J, Andreasen N. (2003) *Tratado de Psiquiatría*. Tomo I. Ars Medica. Barcelona, España.
- Belmaker R.H (2004). Bipolar Disorder. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society. 351:476-86.
- Bendz H, Aurell M, Lanke J (2001). A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed. *European Psychiatry* 16(4): 199–206.
- Bendz H et al (2010). Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int*. 2010 Feb; 77(3):219-24.
- Blanco C. Et al (2002). Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. *Am J Psychiatry*; 159:1005-10.

Boyer EW, Shannon M. (2005). The serotonin syndrome. *New England Journal of Medicine*; 352:1112–1120.

Brieger P, Ehrt U, Marneros A. Frequency of comorbidity personality disorders in bipolar and unipolar affectiv. *Compr Psychiatry* 2003; 44: 28-34.

Caroff S. (2003) Síndrome Neuroléptico Maligno. *Current Psychiatry On Line* Vol. 2 No.2

Chiu CT, Chuang DM. (2010) Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacol Ther.* 128(2):281-304.

CIE-10. (1993) Décima revisión de la clasificación Internacional de las enfermedades. Trastornos mentales, conductuales o del neurodesarrollo. Trastornos del Humor (afectivos). Organización Mundial de la Salud. Madrid, España. F30-F39, pag:107-122.

Clendeninn NJ, Pond SM, Kaysen G, Barraza JJ, Farrell T, Becker CE. (1982). Potential pitfalls in the evaluation of the usefulness of hemodialysis for the removal of lithium. *J Toxicol Clin Toxicol*;19(4):341.

Cockcroft DW, Gault MH. (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 16(1):31-41.

Contreras J, Raventós H. (2014). Caracterización clínica de familias costarricenses con trastorno afectivo bipolar. Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica. *Acta méd costarric* Vol 56 (4)

Decker BS et al. (2015). Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol*;10(5):875. Epub 2015 Jan 12.

Díaz de León M.A, Briones Garduño J.C, Aristondo Magaña G. (2014) Clasificaciones de la insuficiencia renal aguda. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y terapia intensiva.* Vol. XXVIII, Núm. 1 / Ene.-Mar. pp 28-31

DSM-IV-TR. (2002). Manual Diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales. Asociación Americana de Psiquiatría. Barcelona, España.

DSM-5. (2014). Manual Diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales. Asociación Americana de Psiquiatría. 5ª Ed. Arlington, VA. 2:123-154

D'Souza R Rajji TK, Mulsant BH, Pollock BG. (2011) Use of lithium in the treatment of bipolar disorder in ate-life. *Curr Psychiatry Rp*; 13: 488-92. <http://dx.di.org/10.1007/s11920-011-0228-9>

Duaine D. Murphree, Sarah M. Thelen. (2010) Enfermedad Renal Crónica *The Journal of the American Board of Family Medicine* 23 (4): 542-550.

Favin FD, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Rose SR. (1988) In vitro study of lithium carbonate adsorption by activated charcoal. Maryland Poison Center, University of Maryland, School of Pharmacy. 26(7):443-50.

FDA. Food and Drug Administration (2016) Center for Drug Evaluation and Research U.S. Obtenido de FDA Drug Safety. Highlights of Prescribing Information. <https://www.accessdata.fda.gov>

Flavio G. (2018) Mecanismos de acción del litio: una revisión ilustrada. Instituto de Psicofarmacología. International Medical Education Academy LTD. Londres, Reino Unido.

Francis J McMahon et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies a risk locus for major mood disorders on 3p21.1. Nature Genetics 2010.

Gamboa Patricia (2008). Caracterización del uso de litio en el Hospital Nacional Psiquiátrico en el primer semestre del año 2008 (trabajo final de graduación). Hospital Nacional Psiquiátrico, Universidad de Costa Rica.

García G. (2012). Algoritmos en Nefrología. Fracaso Renal Agudo. Barcelona, España: Nefrología. Modulo 4. Pag 20.

Garella S. (1988). Extracorporeal techniques in the treatment of exogenous intoxications. Michael Reese Hospital and Medical Center, Chicago, Illinois. Kidney Int. 1988;33(3):735.

Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Gildwin GM. (2004) Long-term lithium therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry; 161:217-22.

Geddes JR, Miklowitz DJ. (2013) Treatment of bipolar disorder. Lancet; 381:1672-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0)

Ghannoum M, Lavergne V, Yue CS, et al. (2010). Successful treatment of lithium toxicity with sodium polystyrene sulfonate: a retrospective cohort study. Clin Toxicol (Phila) 48:34.

Gideons ES, Lin PY, Mahgoub M, Kavalali ET, Monteggia LM. (2017) Chronic lithium treatment elicits its antimanic effects via BDNF-TrkB dependent synaptic downscaling. Elife. 6

Gitlin M et al. (2013). Unipolar depression in adults: Augmentation of antidepressants with thyroid hormone. UpToDate. File: <http://medup.ir/uptodate/contents/UTD.htm?26/34/27175>

Goodwin Charles L et al. (2004). A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. Department of Psychiatry, University of Oxford, Warneford Hospital, Oxford OX3 7JX, England, UK. J Clin Psychiatry. 65(3):432-41.

Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication. (1978) Report of 23 cases and review of 100 cases from the literatura. Q J Med, 47(186):123-144.

Harrison P, et al (2016). Innovative approaches to bipolar disorder and its treatment. Annals of the New York academy of sciences. 1366. 76-89.

Helmut G. Rennke. (2014) Fisiopatología Renal. Fundamentos. Fecha publicación, Editorial: Lippincott Williams & Wilkins Colección: 4ª Edición

Hirschfeld RMA (2005). Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association. Available online at http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm.

Hullin RP, Coley VP, Birch NJ, Thomas TH, Morgan DB. (1979) Renal function after long-term treatment with lithium. Br. Med. J 1: 1457–1459.

Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, Iqbal MT. (2012) Overview of serotonin syndrome. Ann Clin Psychiatry; 24:310–318.

Janicak, Keck & Solomon (2013). Bipolar disorder in adults and lithium: Pharmacology, administration, and side effects. <https://ultra-medica.net/Uptodate21.6>

Jonathan Baird-Gunning, Tom Lea-Henry, Lotte C. G. Hoegberg, Sophie Gosselin, and Darren M. (2016). Lithium Poisoning. Journal of Intensive Care Medicine 1-15.

Kaplan & Sadock. (2015) Sinopsis de Psiquiatría. Undécima edición. Barcelona, España. Wolters Kluwer. Cap 8. Pag: 347-379.

Kidney International Supplements. (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Official Journal of the International Society of Nephrology. Vol 2, Supplement 1, 2: 19–28.

Lepkifker E, Sverdlik A, Lancu I, Ziv R, Segev S, et al. (2004) Renal insufficiency in long-term lithium treatment. The Journal of Clinical Psychiatry 65(6): 850–6.

Lerma E. V (2012) Renal toxicity of lithium. UpToDate, last updated: Jun 28, 2018. <https://www.uptodate.com/contents/renal-toxicity-of-lithium>

Liang, M. H., Wendland, J. R., & Chuang, D. M. (2008). Lithium inhibits Smad3/4 transactivation via increased CREB activity induced by enhanced PKA and AKT signaling. Mol Cell Neurosci 37, 440–453.

Lindenmayer JP et al. (2003). Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. Am J Psychiatry; 160:290-6.

Malhi, G. S., Tanius, M., Das, P., Coulston, C. M., & Berk, M. (2013). Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. CNS drugs, 27(2), 135-153.

Malhi GS, Outhred T. (2016) Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding. *CNS Drugs*. 30(10):931-49.

Markku Lähteenvuo, Antti Tanskanen, Heidi Taipale. (2018) Real-world Effectiveness of Pharmacologic Treatments for the Prevention of Rehospitalization in a Finnish Nationwide Cohort of Patients With Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry*; 75(4):347-355.

Marneros A, Goodwin F. (2008) Bipolar disorders beyond major depression and euphoricmania. <http://www.assets.cambridge.org.excerpt.pdf>

Martindale S. (2009) Lítio, citrato. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. (Consultado a través de <http://www.imedicinas.com> el 10/08/2018)

Martin A. (2015) Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol Psychiatry*; 20(6): 661-670.

McIntyre RS, Muzina DJ, Kemp DE, et al. (2008). Bipolar Disorder and Suicide: Research Synthesis and Clinical Translation. *Current Psychiatry Reports*,10: 66-72.

Muneer A (2016). The neurobiology of Bipolar Disorder: An Integrated Approach. *Chonnam Medical Journal*. 52. 18-37.

Needham E. (2006). Management of Acute Renal Failure. *American Family Physician*. 72(9)

Nemeroff C, Schatzberg. Tratado de psicofarmacología, Masson 2006, cap 35 pag 598-600
Moncrieff Joanna. (1998). Forty Years of Lithium Treatment. *Arch Gen Psychiatry*; 55(1):92-93.

National Institute for Health and Clinical Excellence. (2006) Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. Clinical guideline 38. Texto Completo; Consulta: 06/08/2018.

National Institute for Health and Clinical Excellence. (2008) Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. (Clinical guideline 73.) Texto Completo; Consulta: 06/08/2018.

Okusa MD, Crystal LJ.(2004). Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med*. Department of Medicine, University of Virginia. 97(4):383.

Organización Mundial de la Salud. Trastornos mentales, conductuales o del neurodesarrollo. Trastornos bipolares y relacionados (Bloque L2e-6A6), Capítulo 6:23-31.

Ott C (2018 – 2019) Psychiatric Pharmacotherapy Review Course. Bipolar Disorder. College of Psychiatric and Neurologic of Pharmacists. Prep Series. Recuperado de <https://online.vitalsource.com>

Pasquali L, Busceti CL, Fulceri F, Paparelli A, Fornai F. (2010) Intracellular pathways underlying the effects of lithium. *Behav Pharmacol*; ;21(5-6):473-92.

Perrone, J. & Chatterjee, P. (2016). Lithium Poisoning. In Up to Date. Stephen J. Traub. Montero, F. & Jiménez Murillo, L. Intoxicación aguda por Litio (1st ed.).

Pies R. (2002) Have we undersold lithium for bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacology*; 22:445-9.

Quiroz, Machado-Vieira, Zarate, Husseini, Manji c. (2010) Novel Insights into Lithium's Mechanism of Action: Neurotrophic and Neuroprotective Effects. *Neuropsychobiology* 2010;62:50–60

Rossi A, Marinangeli MG, Butti G, et al. Personality disorders in bipolar and depressive disorders. *J Affect Disord* 2001; 65: 3-8.

Rosso Maina G. et al. (2011). Anxiety and bipolar disorder: epidemiological and clinical aspects. *Giorn Ital Psicopat*, pag. 365-375.

Sadock, B et al (2015). Kaplan and Sadocks Synopsis of Psychiatry, 11th Edition. Philadelphia, United States of America. Wolters Kluwer.

Serretti A & Mandelli L. (2008) The genetics of bipolar disorder: Genome 'hot regions,' genes, new potential candidates and future directions. *Molecular psychiatry*. Institute of Psychiatry, University of Bologna, Italy. DOI: 10.1038/mp.2008.29. Source: PubMed.

Schloesser, R. J et al (2007). Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 110-133

Smith SW, Ling LJ, Halstenson CE. (1991). Whole-bowel irrigation as a treatment for acute lithium overdose. *Ann Emerg Med*. Hennepin County Medical Center, Minneapolis, Minnesota. 20(5):536.

Stahl S (2013). Stahl's Essential Psychopharmacology. Mood Disorders. Fourth Edition. New York, United States of America. Cambridge. Chapter 6. Page: 237-282.

Stahl S. Et al. (2017). Pautas para el reconocimiento y manejo de la depresión mixta. *CNS Spectrums* 2017, 22, 203–219. doi:10.1017/S1092852917000165

Stahl & Lukins (2018). Lithium's Mechanism of Action: What We Know. Master psychopharmacology program. Neuroscience Education Institute. <http://www.neiglobal.com>

Sistema Integrado de Farmacia (2018). Hospital Nacional Psiquiátrico. Costa Rica. CCSS.

Subirós (2010). Caracterización de la población de pacientes bipolares reingresados en el Hospital Nacional Psiquiátrico. Trabajo de Graduación. Universidad de Costa Rica. Hospital Nacional Psiquiátrico. 2010; 16-39.

Tortora G, Derrickson B. (2006) Principios de Anatomía y Fisiología 11ª ED, Editorial: PANAMERICANA – UNAM.

Ulate Montero Guido. Fisiología Renal. Segunda Edición. Editorial UCR. 2007.

Urbizo J (2012). Algoritmos en Nefrología. Fracaso Renal Agudo. Barcelona, España: Nefrología. Modulo 4. Pag 30.

Vasquez GH et al, Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview. Wiley Periodicals Inc. 2014, pag. 196-206.

Vega P, et al (2011) Bipolar disorder differences between genders: special considerations for women, Women's Health 7(6), 663–676.

Vodovar D, El Balkhi S, Curis E, Deye N, Mégarbane B. (2016). Lithium poisoning in the intensive care unit: predictive factors of severity and indications for extracorporeal toxin removal to improve outcome. Clin Toxicol (Phila);54(8):615. Epub 2016 Jun 2.

Waltham, MA. (2011) Lithium: Drug information. Lexicomp, Inc. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate 2011, Accesible desde Dynamed, consultado en: www.uptodate.com el 10/08/2018.

Won E, Kim YK. (2017). An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. Int J Mol Sci;18(12).

Yatham L, Kennedy SH, O'Donovan C et al. (2006) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. Bipolar Disord;8: 721-739.

Zarate CA, Manji HK. (2009). Protein kinase C inhibitors: rationale for use and potential in the treatment of bipolar disorder. CNS Drugs; 23(7):569-82.

