



Capítulo 47/94

Tratado de psiquiatría clínica  
Massachusetts General Hospital  
2017 - 2018

# LITIO Y SU FUNCIÓN EN PSIQUIATRÍA

*Trabajamos para su tranquilidad...*

# Litio y su función en psiquiatría

*Roy H. Perlis, MD, MSc*

*Michael J. Ostacher, MD, MPH, MMSc*

## Puntos clave

- El litio sigue siendo un tratamiento de primera línea para todas las fases del trastorno bipolar, incluidas la manía, la depresión y la prevención de las recidivas.
- Aunque no se ha investigado en un estudio controlado, muchas evidencias apoyan una participación del litio en la disminución del riesgo de suicidio.
- El litio tiene una ventana terapéutica estrecha, y requiere una dosificación cuidadosa y un seguimiento cercano de las concentraciones plasmáticas.
- La intoxicación con litio puede causar confusión y ataxia.
- Los fármacos que afectan a las concentraciones de litio comprenden los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los diuréticos.

## Contexto histórico

La historia del uso del litio en psiquiatría es paralela al desarrollo de la psicofarmacología moderna. El uso específico del litio para tratar la manía fue descrito por primera vez en 1949 por John Cade, un australiano que observó que el litio tenía efectos calmantes en los animales y después trató a una serie de 10 pacientes maníacos inquietos. Sin embargo, las descripciones del tratamiento con litio en realidad se remontan por lo menos a la guerra civil de EE. UU. En un libro de texto de 1883, el general William Hammond, cirujano del Ejército de la Unión, recomendó el uso del bromuro de litio para tratar a pacientes maníacos o inquietos, aunque más tarde minimizó su importancia. A principios del siglo XX un médico danés, Lange, publicó una serie de casos sobre el tratamiento de pacientes maníacos con carbonato de litio. Hay pocas evidencias de que el litio se investigara más hasta que Garrod propuso que el urato de litio podría utilizarse para tratar la gota, abriendo la puerta a su aplicación terapéutica más extendida.

Lamentablemente, a pesar de los primeros estudios realizados por Mogen Schou y otros, el uso del litio en EE. UU. se vio obstaculizado por las dudas sobre su toxicidad. El cloruro de litio se había utilizado como sustituto del sodio en los años cuarenta, hasta que se produjeron varias muertes por intoxicación en pacientes con hiponatremia. Por tanto, al principio se consideró que el litio era demasiado peligroso para su aplicación clínica, y la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense no aprobó su uso para el tratamiento de la manía hasta 1970.<sup>1</sup>

## Mecanismo de acción del litio

No se conocen bien los mecanismos por los que el litio ejerce sus efectos terapéuticos, pero cada vez se entienden mejor las rutas de señalización con las que interactúa. El litio afecta a dos rutas principales. En la primera, inhibe el reciclado del inositol, que afecta a la señalización dependiente de inositol 1,4,5-trifosfato (InsP<sub>3</sub>).<sup>2-4</sup> La señalización InsP<sub>3</sub> actúa

en parte mediante la regulación de la liberación del calcio intracelular y la activación de la proteína cinasa, con efectos generales. Se ha demostrado que a nivel neuronal el litio, como el valproato, aumenta la proliferación de los conos de crecimiento, que son necesarios para la formación de sinapsis. Este efecto se invierte añadiendo mioinositol, lo que apoya en cierta medida la importancia del  $\text{InsP}_3$  en el efecto del litio.

En la segunda, el litio inhibe la glucógeno sintasa cinasa  $3\beta$  (GSK3B),<sup>4-7</sup> una enzima importante en rutas que comprenden la cascada de señalización Wnt.<sup>8</sup> En particular, los ratones que expresan niveles más bajos de GSK3B muestran conductas similares a los ratones tratados con litio de forma crónica.<sup>9</sup> La señalización a través de la ruta GSK3B también puede ser crucial para los efectos neuroprotectores del litio que se han observado.<sup>10</sup> Por supuesto, las rutas  $\text{InsP}_3$  y GSK3b tienen efectos convergentes (p. ej., ambas influyen en la serina/treonina cinasa Akt-1,4). En estudios únicos se ha observado que la administración de litio afecta a la expresión de otros genes (por lo general en los linfocitos), aunque no se conoce la importancia de estos efectos sobre el estado de ánimo u otros fenotipos.

## Farmacocinética y farmacodinámica

El litio se absorbe en el intestino y se distribuye rápidamente a través del agua corporal, logrando concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 2 h después de una sola dosis. (Con las formas de liberación lenta pueden pasar de 4 a 5 h hasta que se alcanza la concentración máxima debido a la duración del tránsito a través del intestino.) Al ser un catión monovalente como el sodio, el aclaramiento del litio depende enteramente de la función renal. No se metaboliza en el hígado ni circula unido a proteínas de forma significativa. En general, la semivida hasta la excreción renal es de aproximadamente 24 h, por lo que normalmente las concentraciones séricas en estado estacionario se alcanzan después de 5 días. Por esta razón, las concentraciones de litio se comprueban alrededor de 5 días después del inicio o el cambio de dosis. Debido a que el litio se distribuye por todo el organismo, está influenciado por la masa corporal magra –por ejemplo, las concentraciones de litio para una dosis determinada tienden a ser más altas en los pacientes geriátricos que en los jóvenes con más masa corporal magra (que incluye la masa muscular)–. Los estudios de espectroscopia con resonancia magnética indican que las concentraciones cerebrales de litio están muy relacionadas con las concentraciones plasmáticas, aunque menos en los pacientes en los extremos de la edad –es decir, es posible que las concentraciones sean supratherapéuticas en el sistema nervioso central (SNC) mientras se mantiene una concentración plasmática de litio normal–.

Los fármacos que afectan a la función renal, en particular a la reabsorción, pueden tener efectos profundos sobre el aclaramiento del litio. Desde una perspectiva clínica quizás lo más destacable es que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) u otros inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) pueden disminuir el flujo sanguíneo renal y aumentar así las concentraciones de litio hasta en un 25%. Los diuréticos también afectan a los valores del litio, aunque la naturaleza de su efecto depende de su sitio de acción. En el riñón, el litio se reabsorbe principalmente en los túbulos renales proximales, y también se produce alguna absorción posterior en el asa de Henle. Es importante destacar que, al contrario de lo que ocurre con el sodio, no se produce una absorción significativa en los túbulos distales. Por tanto, los diuréticos tiacídicos, que actúan distalmente, tienden a aumentar la concentración de litio hasta un 50%, mientras que los que actúan más proximalmente por lo general tienen menos efecto sobre el litio.

En términos más generales, el estado de hidratación puede afectar a las concentraciones de litio: en las personas que se vuelven ávidas de sal (p. ej., debido a hipovolemia o hiponatremia, quizás en el contexto de los vómitos y la diarrea o por lesiones autoinducidas, o como los corredores de larga distancia) las concentraciones de litio aumentan.

## Evidencias de la eficacia del litio

### Litio en la manía aguda

Desde el estudio de Schou en el que comparó el litio para la manía aguda con placebo, se ha demostrado repetidamente su eficacia para el tratamiento de la manía,<sup>11</sup> y en el primer estudio grande aleatorizado del tratamiento con litio para la manía aguda se demostró que su eficacia era comparable a la del antipsicótico clorpromacina.<sup>12</sup> Desde entonces, en varios estudios se ha demostrado que el litio es superior a placebo y comparable o superior a otros fármacos en el tratamiento agudo de la manía bipolar, mientras que en pocos estudios se ha observado que otros fármacos sean superiores al litio. En una revisión sistemática se encontraron 12 estudios sobre la manía aguda en los que se comparaba el litio con placebo u otro fármaco que cumplían los criterios para la agrupación de datos. En esta revisión de los estudios del litio en la manía aguda se demostró la superioridad del litio sobre placebo y la clorpromacina, y su equivalencia con el valproato y la carbamacepina.<sup>13</sup>

Sin embargo, como señaló Grunze,<sup>14</sup> pocos estudios sobre el litio en la manía aguda se realizaron con el rigor metodológico que hoy se requiere para la aprobación reglamentaria del uso de un fármaco. Casualmente, el primer estudio diseñado rigurosamente en el que se demostró la eficacia del litio para la manía aguda fue el estudio seminal realizado por Bowden en 1994 para investigar el valproato semisódico para el tratamiento de este trastorno con el fin de que la FDA aprobara este fármaco; al incluir el litio como un comparador activo, también se demostró su eficacia.<sup>15</sup> Este estudio tuvo la potencia adecuada (es decir, la muestra de pacientes era lo bastante grande para que la probabilidad de encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos fuera alta, con una baja probabilidad de error), se comparó un fármaco con otro que se sabía que era eficaz (litio) y se incluyó un grupo placebo. Además, no estaba sesgado por la inclusión basada en la respuesta previa al litio. En este estudio, que duró 3 semanas, la eficacia del litio fue superior a la de placebo y equivalente a la del valproato semisódico, con unas tasas de respuesta del 50% (definida como una disminución del 50% en las puntuaciones de la escala de manía) para el litio y del 26% para placebo.<sup>15</sup> Desde este estudio, los datos agrupados de los estudios del topiramato en la manía no han demostrado un beneficio de ese fármaco, pero han confirmado la eficacia del litio en los pacientes maníacos agudos.<sup>16</sup> El porcentaje de pacientes con una disminución del 50% o más en la Young Mania Rating Scale (YMRS) en el día 21 fue del 28% con placebo (n = 427), del 27% con el topiramato (n = 433) y del 46% con el litio (n = 227). El litio fue estadísticamente mejor que placebo y el topiramato en todas las medidas psicométricas distintas de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

Sin embargo, el tratamiento con un solo fármaco en cualquiera de las fases del trastorno bipolar es cada vez más infrecuente, especialmente en la manía aguda.<sup>17</sup> Parece que los resultados en la manía, en términos del tiempo transcurrido hasta la respuesta y de la proporción de pacientes en los que remite el trastorno, pueden mejorar si se añaden

antipsicóticos al litio.<sup>18</sup> Se ha observado que el uso de antipsicóticos complementarios típicos (incluido el haloperidol) y atípicos (p. ej., aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina y risperidona) con carbonato de litio mejora los resultados en comparación con el litio solo. Sin embargo, el antipsicótico atípico ciprasidona no mejoró significativamente los resultados en comparación con placebo cuando se añadió al litio.

## **Litio en la depresión bipolar aguda**

Las opciones para el tratamiento farmacológico de los episodios de depresión mayor en el trastorno bipolar, a diferencia de las de la manía, siguen siendo pocas. A pesar de que en las últimas directrices sobre el manejo del trastorno bipolar se recomienda el litio como tratamiento de primera línea, existen pocos datos que apoyen su uso como un antidepresivo agudo en este trastorno. En una revisión exhaustiva, Bauer y Mitchner<sup>19</sup> identificaron solo tres estudios controlados con placebo del litio para la depresión bipolar (con un total de 62 sujetos). Aunque en estos estudios se demostró un efecto positivo del litio, ninguno era de grupos paralelos aleatorizado, sino que se había utilizado un diseño centrado en el sujeto en el que cada paciente empezó tomando litio o placebo y luego se cambió a la otra opción. Desafortunadamente, es improbable que se realice ningún estudio grande y bien diseñado del litio para responder a esta pregunta, sobre todo porque no hay una empresa farmacéutica que comercialice litio que tenga algún incentivo económico para emprender tal investigación.

El litio utilizado como monoterapia parece ser tan eficaz para el tratamiento de la depresión bipolar como la combinación de litio y un antidepresivo. En un estudio en el que se compararon la imipramina, la paroxetina y placebo añadidos al carbonato de litio para el tratamiento de un episodio de depresión mayor en el trastorno bipolar, ninguno de los antidepresivos aumentó los beneficios del litio solo.<sup>20</sup> Las tasas de respuesta (definida como una puntuación de 7 o inferior en la Hamilton Depression Rating Scale [HAM-D]) fueron del 35% en el grupo de solo litio, en comparación con el 39% en el grupo de imipramina y el 46% en el grupo de paroxetina. En un análisis secundario, los sujetos con concentraciones más bajas de litio (menos de 0,8 mEq/l) tuvieron una tasa de respuesta menor en comparación con el grupo de antidepresivo complementario, lo que quizás indica que las concentraciones de litio más altas son tan eficaces como el litio más un antidepresivo en el tratamiento de la depresión bipolar.

## **Litio para el tratamiento de mantenimiento y para la prevención de las recaídas en el trastorno bipolar**

El litio es el tratamiento de mantenimiento arquetípico para el trastorno bipolar. Desde el primer estudio de Prien de mantenimiento del litio (comparándolo con la clorpromacina) hasta los estudios más recientes en los que se ha usado el litio como un comparador para los estudios de mantenimiento de otros fármacos, se ha observado que el litio tiene efectos positivos claros sobre el mantenimiento de la respuesta y la prevención de las recaídas en el trastorno bipolar.<sup>12,21</sup> El beneficio más evidente del uso del litio a largo plazo es la prevención de las recaídas de la manía, aunque las recaídas de la depresión son más frecuentes en los pacientes con trastorno bipolar. Como en la manía aguda, la eficacia del litio en comparación con placebo solo se confirmó en estudios posteriores destinados a conseguir la aprobación regulatoria de nuevos fármacos, como el valproato semisódico y la lamotrigina. Los estudios

anteriores se vieron afectados por problemas metodológicos, como los diseños de activación-desactivación en lugar de en grupos paralelos, la falta de claridad diagnóstica (p. ej., inclusión de pacientes unipolares) y la interrupción rápida o brusca del litio en pacientes estables. Los problemas de la interrupción brusca del litio son reales, ya que existe una alta tasa de recidivas de la manía en estos pacientes; la inclusión de pacientes de estos estudios podría aumentar artificialmente la diferencia entre el litio y placebo en el tratamiento de mantenimiento.<sup>22,23</sup>

Geddes et al.<sup>24</sup> han terminado la revisión sistemática definitiva del litio para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. Después de revisar 300 estudios solo incluyeron cinco en su metaanálisis, limitándose a estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Observaron que el litio es más eficaz que placebo en la prevención de recidivas de episodios de cualquier estado de ánimo (riesgo relativo de efectos aleatorios = 0,65, intervalo de confianza [IC] al 95% = 0,5-0,84) y de la manía (riesgo relativo = 0,62, IC al 95% = 0,4-0,95), y que no tiene un efecto significativo sobre las recidivas de la depresión (riesgo relativo = 0,72, IC al 95% = 0,49-1,07).<sup>24</sup> El riesgo promedio de recidiva de cualquier tipo a los 1-2 años de seguimiento fue del 60% para placebo y del 40% para el litio, lo que puede expresarse como que el litio evita una recidiva por cada cinco pacientes tratados en comparación con placebo. Las tasas de recidiva de la manía fueron del 14% para el litio y del 24% para placebo, mientras que las tasas de recidiva de la depresión fueron del 25% para placebo y del 32% para el litio. Sin embargo, este estudio tuvo algunas limitaciones y críticas. Los resultados no se habían definido de forma uniforme entre los estudios, en un estudio incluido en el análisis participaron exclusivamente sujetos bipolares tipo II y el período de seguimiento de 1 a 2 años es demasiado corto para evaluar adecuadamente el beneficio del litio (ya que algunos han argumentado que el beneficio del litio en el mantenimiento solo es evidente después de 2 años de tratamiento).<sup>23,25</sup>

En un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego, se comparó el litio con la olanzapina para la prevención de las recidivas en el trastorno bipolar tipo I.<sup>26</sup> Los pacientes bipolares tipo I se estabilizaron con una combinación de litio y olanzapina, después se asignaron de forma aleatoria a uno u otro fármaco y se hizo un seguimiento durante 12 meses. No hubo diferencias entre los fármacos en el criterio principal de valoración o en el tiempo transcurrido hasta la recidiva sintomática (puntuaciones de la YMRS o la HAM-D de 15 o más), aunque hubo menos recidivas de episodios de manía/mixtos (pero no depresivos) en el grupo de olanzapina.

En varios estudios se han analizado los resultados en sujetos estabilizados con un antipsicótico más litio o valproato y después asignados al azar para continuar el tratamiento con litio o valproato y el antipsicótico o con litio o valproato más placebo. En particular, estos estudios comprenden el aripiprazol, la quetiapina y la ciprasidona; son diseños enriquecidos destinados principalmente a estudiar el efecto del antipsicótico, pero indican que los pacientes que se estabilizan con litio o valproato más uno de esos antipsicóticos permanecen con ambos fármacos.

Se realizó un estudio para analizar específicamente si el tratamiento combinado con litio y valproato es más eficaz que cualquiera de estos dos fármacos como monoterapia para prevenir las recidivas en el trastorno bipolar tipo I. BALANCE es un estudio aleatorizado, abierto, del litio, el valproato semisódico y la combinación de ambos para el tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar. Los participantes se estabilizaron con ambos fármacos durante una fase de inicio abierta de 4 a 8 semanas de duración (para detectar la tolerabilidad), luego se asignaron al azar para continuar con litio (titulado a 0,4-1 mmol/l), valproato

semisódico (750 mg, 1.250 mg o una concentración sérica de ácido valproico de al menos 50 µg/ml) o una combinación de ambos, y el criterio principal de valoración fue el tiempo transcurrido desde la intervención hasta un episodio del estado de ánimo. El tratamiento combinado fue superior al valproato semisódico (cociente de riesgo [CR] = 0,59, IC al 95% = 0,42-0,83) y el litio también fue superior al valproato semisódico (CR = 0,71, IC al 95% = 0,71-1), pero el tratamiento combinado no fue superior al litio (CR = 0,82, IC al 95% = 0,58-1,17). Esto indica que la función de la monoterapia con valproato (es decir, no combinado con litio) es limitada, y que el litio solo o en combinación con valproato es el mejor tratamiento.

Sigue habiendo cierta controversia sobre qué concentraciones de litio de mantenimiento son adecuadas. Con el fin de reducir al mínimo los efectos adversos y aumentar la aceptación del paciente del tratamiento con litio, el objetivo debe ser la dosis eficaz más baja. En un estudio aleatorizado, doble ciego, realizado por Gelenberg et al.,<sup>27</sup> los pacientes se estabilizaron con una concentración sérica estándar de litio (0,8-1 mmol/l) y después se asignaron aleatoriamente para seguir con esa concentración o para mantenerse con una concentración más baja (0,4-0,6 mmol/l). Los pacientes del grupo de la concentración más alta tuvieron menos recidivas que los del grupo de concentraciones más bajas de litio.<sup>27</sup> Sin embargo, cuando volvieron a analizarse los datos controlando la tasa a la que se redujo la dosis de litio, no se encontraron diferencias entre los grupos, lo que indica que las concentraciones más bajas de litio pueden ser adecuadas para el mantenimiento en algunos pacientes.<sup>28</sup>

### **Litio en el trastorno bipolar con ciclos rápidos**

Los ciclos rápidos ya no se incluyen como un especificador del curso en el DSM-5, pero se siguen utilizando conceptualmente por los médicos. El ciclo rápido se define en el DSM-IV-TR como cuatro o más episodios del estado de ánimo distintos (cualquiera de los polos opuestos, o del mismo polo después de al menos 8 semanas de recuperación parcial o completa) dentro de un período de 12 meses; es muy difícil tratar y estabilizar a los pacientes con este curso. Algunos han llegado a la conclusión de que el litio es menos eficaz que otros fármacos (p. ej., valproato semisódico) para este curso específico del trastorno bipolar, pero un estudio clínico ambicioso y una gran cantidad de datos naturalistas indican que no es así.<sup>29-32</sup> Calabrese et al.<sup>31</sup> compararon el litio con el valproato semisódico en pacientes con ciclos rápidos estabilizados con ambos fármacos y no encontraron diferencias en el tiempo transcurrido hasta la recidiva de los episodios. Como prueba de la dificultad para tratar el ciclo rápido, solo se consiguió la estabilización en 60 de los 254 sujetos originales que fueron asignados al azar a las dos condiciones del estudio. En una cohorte de 360 pacientes tratados para el trastorno bipolar en Cerdeña, el tiempo hasta la recidiva no fue diferente en los pacientes con o sin un curso de ciclos rápidos.<sup>32</sup>

### **Litio en la prevención del suicidio**

El litio puede tener efectos antisuicidio en pacientes con trastornos del estado de ánimo. Aunque no existen estudios prospectivos, aleatorizados, diseñados para analizar el potencial del litio para reducir el suicidio y los intentos de suicidio, una serie de metaanálisis, estudios independientes más pequeños y un estudio de dos bases de datos grandes de seguros

sanitarios apoyan de forma general el valor del litio como un profiláctico contra la conducta suicida en el trastorno bipolar.

La evidencia más sólida de la disminución del suicidio en los pacientes tratados con litio proviene de un metaanálisis de Cipriani et al.<sup>33</sup> de todos los estudios aleatorizados sobre el litio (ya sea frente a placebo u otro fármaco) en los trastornos del estado de ánimo (entre ellos el trastorno bipolar y el trastorno de depresión mayor [TDM]).<sup>33</sup>

Observaron que entre los pacientes tratados con litio se producían significativamente menos suicidios y muertes por cualquier causa. En un análisis de 32 estudios, 1.389 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir litio, y 2.069, otros fármacos. En siete estudios se registraron todas las muertes por suicidio; los sujetos tratados con litio eran menos propensos a suicidarse (2 frente a 11 suicidios; cociente de posibilidades = 0,26; IC al 95% = 0,09-0,77). Cuando se analizaron los suicidios más la conducta suicida (es decir, la autolesión deliberada), los resultados también favorecieron al grupo de litio (cociente de posibilidades = 0,21; IC al 95% = 0,08-0,5). En los 11 estudios en los que se registraron todas las muertes, la mortalidad por todas las causas fue inferior en el grupo de litio (datos de 11 estudios; 9 frente a 22 muertes; cociente de posibilidades = 0,42, IC al 95% = 0,21-0,87).

En un análisis de las bases de datos de dos grandes organizaciones de mantenimiento de la salud de EE. UU., Goodwin y Goldstein<sup>34</sup> encontraron un sólido efecto del litio en comparación con el valproato semisódico u otros anticonvulsivos. La incidencia de ingresos en los servicios de urgencias por intentos de suicidio (31,3 frente a 10,8 por 1.000 años-persona;  $P < 0,001$ ), las hospitalizaciones por intento de suicidio (10,5 frente a 4,2 por 1.000 años-persona;  $P < 0,001$ ) y las muertes por suicidio (1,7 frente a 0,7 por 1.000 años-persona;  $P = 0,04$ ) fueron menores en el grupo que recibió al menos una prescripción de litio. Cuando se ajustó según una serie de factores demográficos (entre ellos, la edad y las enfermedades concomitantes médicas y psiquiátricas), se observó que el riesgo de muerte por suicidio era 2,7 veces superior en los pacientes en que se había prescrito valproato semisódico por un diagnóstico de trastorno bipolar en comparación con los paciente en los que se había prescrito litio (IC al 95% = 1,1-6,3;  $P = 0,04$ ).<sup>34</sup> Sin embargo, la naturaleza no aleatoria de la muestra deja abierta la cuestión de que los grupos eran clínicamente diferentes y los resultados confusos por la indicación.<sup>35</sup> Por ejemplo, no se sabe cuántos pacientes del grupo de valproato semisódico no habían respondido previamente al litio y, por tanto, eran resistentes al tratamiento, y si los sujetos no tratados con litio tenían más enfermedades concomitantes (como trastornos de ansiedad, de personalidad o por consumo de drogas y otras sustancias). En cualquier caso, los resultados estaban claramente a favor del litio y son consistentes con otros análisis del efecto del litio sobre el suicidio.

En otro metaanálisis de 33 estudios en los que se investigó el tratamiento a largo plazo con litio entre los años 1970 y 2000 se obtuvieron resultados a favor del litio como una forma posible de prevenir el suicidio.<sup>36</sup> De los 19 estudios en los que se compararon grupos con y sin tratamiento con litio, en 18 se observó un menor riesgo de suicidio en el grupo de tratamiento y en uno no se produjeron suicidios en ninguno de los grupos.<sup>36</sup> En general, el metaanálisis demostró una disminución de 13 veces de las tendencias suicidas en los pacientes con una enfermedad afectiva, lo que lleva a un riesgo de suicidio muy reducido (que, sin embargo, sigue siendo mayor que el estimado en la población general). La tasa de suicidio asociada al tratamiento con litio (del 0,109 al 0,224% al año) es 10 veces superior a la tasa base internacional (0,017%).<sup>36</sup>

La interrupción del litio en sí puede aumentar el riesgo de suicidio. La interrupción rápida o acelerada del litio (como puede ocurrir en personas que no están conformes y deciden



simplemente dejar de tomar sus medicamentos) puede aumentar el riesgo de conducta suicida. En una muestra de 165 pacientes que decidieron dejar el litio por diversas razones (por elección o por motivos médicos), se produjo un aumento de 14 veces de todos los actos suicidas después de dejar el litio.<sup>37</sup> No está claro si el riesgo de suicidio después de la interrupción del litio es superior al de la enfermedad afectiva sin tratamiento. La interrupción del litio puede aumentar la conducta suicida debido a tasas de recidiva más altas, incluso más altas de lo que se esperaría si los sujetos hubieran sido tratados con placebo o no hubieran tomado ningún fármaco.<sup>23</sup> En última instancia, aunque los efectos del litio son prometedores en el campo de la prevención del suicidio, todavía no se han determinado de forma definitiva (y es probable que nunca se haga).

## **Litio en niños y adolescentes**

### **Trastorno bipolar pediátrico**

No se han realizado estudios aleatorizados, controlados, en grupos paralelos, del tratamiento con litio para la manía aguda en niños o adolescentes. Esto es lamentable porque el uso de litio en los niños sin un beneficio claro puede ser inapropiado debido a sus efectos secundarios conocidos. Los datos abiertos indican un efecto antimaniaco, pero sin aleatorización o un grupo de control es difícil interpretar estos resultados.<sup>38</sup> Kafantaris et al.<sup>39</sup> publicaron un estudio de interrupción en adolescentes con manía aguda que fueron estabilizados durante 4 semanas con litio y después se asignaron aleatoriamente, doble ciego, a la interrupción durante 2 semanas. No encontraron diferencias en las tasas de empeoramiento de los síntomas entre el grupo que continuó con el litio (10 de 19, 52,6%) y el grupo que cambió a placebo (13 de 21, 61,9%), pero el período de seguimiento pudo haber sido demasiado corto para detectar una diferencia significativa.<sup>39</sup>

En un estudio pequeño, aleatorizado, controlado con placebo, de 6 semanas, del litio en adolescentes (n = 25, edad promedio: 16,3 años) con trastorno bipolar y trastorno de dependencia de drogas y otras sustancias (incluidos alcohol, cannabis, estimulantes y sedantes/hipnóticos) se observó que el litio (concentración sérica media de 0,9 mEq/l) parecía mejorar ambos trastornos.<sup>40</sup> El cribado en la orina y las medidas de la psicopatología mejoraron en este grupo, aunque los resultados fueron preliminares y aún no se han reproducido en una muestra más grande utilizando una metodología más rigurosa.

### **Trastorno del comportamiento**

El uso del litio ha tenido algún interés en el tratamiento de los síntomas de agresividad asociados a trastornos del comportamiento en los niños. En el estudio más grande realizado sobre esto, 40 niños (33 niños y 7 niñas, con una edad promedio de 12,5 años) fueron asignados al azar al grupo de litio o al grupo placebo durante 4 semanas.<sup>41</sup> Se consideró que 16 de los 20 sujetos del grupo de litio respondieron según los criterios de valoración consensuados, en comparación con 6 de los 20 en el grupo placebo (P = 0,04), mientras que las puntuaciones de la Overt Aggression Scale disminuyeron significativamente en el grupo de litio en comparación con el grupo placebo (P = 0,04). Sin embargo, se produjeron efectos secundarios importantes que podrían limitar la utilidad del tratamiento, y el período de seguimiento fue corto.

## Otros usos del litio

Aunque el uso del litio en el tratamiento del trastorno bipolar está bien validado, también se ha investigado, con mayor o menor éxito, en el tratamiento de otras enfermedades psiquiátricas, como el TDM unipolar, la esquizofrenia y la dependencia del alcohol, en estudios aleatorizados.

### Potenciación de los antidepresivos en el tratamiento del trastorno de depresión mayor resistente

El uso de litio como un fármaco para prevenir las recaídas en el TDM ha sido algo controvertido, aunque la acumulación de pruebas indica que puede ser eficaz en un pequeño número de casos resistentes, difíciles de tratar. Aunque en algunos de los estudios controlados con placebo anteriores se observó que la potenciación con litio no tenía utilidad, en otros estudios más grandes con una metodología mejorada se señaló un beneficio del litio sobre placebo; en un metaanálisis que incluyó nueve estudios controlados con placebo, doble ciego, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de respuesta con la potenciación con litio en comparación con placebo en los estudios en los que se utilizó una dosis mínima de carbonato de litio de 800 mg/día o una concentración sérica de 0,5 mEq/l o mayor.<sup>42</sup> Sin embargo, más recientemente, en un pequeño estudio controlado con placebo, doble ciego, de la potenciación con litio no se observó ningún beneficio del litio, y en una comparación cara a cara, reciente, grande, entre el carbonato de litio y la triyodotironina (T<sub>3</sub>) se observó que solo una pequeña proporción de los pacientes mejoró con el litio.<sup>43,44</sup>

Nierenberg et al.<sup>43</sup> no encontraron beneficios del litio en un estudio controlado con placebo. Treinta y cinco sujetos que no habían respondido después de 6 semanas de tratamiento con nortriptilina se trataron con carbonato de litio o placebo; solo el 12,5% de los sujetos tratados con litio mejoraron, en comparación con el 20% del grupo placebo. Como parte del estudio Sequential Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D), se comparó el carbonato de litio con la T<sub>3</sub> como estrategia de potenciación en un estudio aleatorizado, abierto, de 14 semanas, en 142 pacientes que no habían mejorado con citalopram seguido de un segundo tratamiento (cambiando a otro antidepresivo o potenciándolo con otro fármaco), y se observaron tasas de respuesta similarmente bajas para el litio.<sup>44</sup>

Las tasas de remisión fueron del 15,9% con la potenciación con litio (dosis media = 859,8 mg, desviación estándar [DE] = 373,1) y del 24,7% con la potenciación con T<sub>3</sub> (dosis media = 45,2 µg, DE = 11,4) después de una media de 9,6 semanas de tratamiento, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, el litio se asoció con más frecuencia que la T<sub>3</sub> a efectos secundarios (P = 0,045), y más participantes del grupo de litio abandonaron el tratamiento debido a estos efectos (23,2 frente al 9,6%; P = 0,027).

### Prevención de las recaídas en el trastorno de depresión mayor

Se han hecho varios esfuerzos para analizar el beneficio potencial del litio en la prevención de las recaídas en el TDM. En un estudio inicial, Prien et al.<sup>45</sup> no encontraron un beneficio adicional de la combinación de litio e imipramina sobre la monoterapia con imipramina. La monoterapia con litio tuvo menos éxito que la imipramina o el tratamiento combinado en este estudio.

En una pequeña cohorte (n = 29) de pacientes que respondieron a la potenciación con litio en una fase de 6 semanas de tratamiento abierto y permanecieron bien durante un período de estabilización de 2 a 4 semanas, los que se asignaron al azar para continuar con el litio tuvieron tasas de recidiva menores a los 4 meses de seguimiento (0 de 14) en comparación con los del grupo placebo (7 de 15, incluido un suicidio).<sup>42</sup> Las concentraciones séricas de litio fueron moderadas, con un promedio de entre 0,65 y 0,72 mmol/l. Una limitación metodológica del estudio fue que el litio se suspendió durante un período de lavado de 1 semana, lo que aumenta la posibilidad de que la interrupción rápida del litio pueda haber contribuido a la alta tasa de recidivas (y tal vez al suicidio en el grupo placebo).

### **Litio y trastornos psicóticos**

El litio no es eficaz en el tratamiento de la psicosis, pero se ha estudiado como un complemento de los antipsicóticos en los pacientes con esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos. En el último estudio aleatorizado publicado del litio en la esquizofrenia, con un diseño cruzado, controlado con placebo, doble ciego, en el que participaron 21 pacientes con esquizofrenia, se observó poco beneficio del litio en comparación con placebo en la mayoría de las medidas de la gravedad de la enfermedad.<sup>46</sup> Los beneficios del litio en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo solo se han estudiado en muestras de un tamaño similar, y no hay resultados definitivos a favor de su uso.<sup>47-50</sup>

### **Litio y dependencia del alcohol**

En un estudio de la Veterans Administration del litio en alcohólicos con y sin depresión no se encontraron beneficios del fármaco.<sup>51</sup>

En un estudio de 1 año de duración en 286 alcohólicos sin depresión y 171 alcohólicos con depresión, no se encontraron diferencias significativas entre los alcohólicos que tomaron litio y los que tomaron placebo en ningún criterio de valoración del estudio (que comprendieron el número de alcohólicos que se convirtieron en abstinentes, el número de días que habían bebido, el número de hospitalizaciones relacionadas con el alcohol, los cambios en la calificación de la gravedad del alcoholismo y los cambios en la gravedad de la depresión). No se encontraron diferencias significativas cuando se revisaron los datos de sujetos que cumplían con la medicación.

## **Principios del tratamiento con litio**

### **Factores predictivos de la respuesta al litio**

Se han identificado pocos factores predictivos de la respuesta al litio, o ninguno. De hecho, al analizar más de cerca muchos de estos posibles factores se ha demostrado que son falsos. Por tanto, la mayor parte de la evidencia indica que los pacientes con trastorno bipolar de ciclos rápidos responden bien al litio. Del mismo modo, hay poca evidencia convincente de que la interrupción del litio disminuya la probabilidad de la respuesta posterior al mismo. No hay evidencia de que las mujeres o los hombres respondan de forma diferente al litio.

Parece que las personas con antecedentes familiares positivos de trastorno bipolar (más que de esquizofrenia) responden mejor al litio. Suele interpretarse, de forma incorrecta, que esto significa que la respuesta al litio es familiar, pero no se ha demostrado.

## Pruebas analíticas de seguimiento

La evaluación habitual (es decir, evaluación de la función renal, la función tiroidea y el ritmo cardíaco) que se realiza en los pacientes que empiezan a tomar litio deriva de sus efectos tóxicos potenciales principales. Específicamente, las directrices estándar recomiendan comprobar los electrólitos, el nitrógeno ureico en sangre (BUN), la creatinina y la hormona estimulante de la tiroides (TSH), y hacer un electrocardiograma (ECG) en los pacientes de 40 años o más.

Las concentraciones de litio deben comprobarse al menos 5 días después de cada cambio de dosis, o cada vez que un paciente informe de la aparición de un nuevo síntoma que podría indicar intoxicación por litio.

Las directrices también recomiendan hacer el seguimiento de los electrólitos, el BUN y la creatinina cada 2 meses durante los primeros 6 meses, y la concentración de litio, el BUN, la creatinina y pruebas de la función tiroidea cada 6 meses hasta 1 año después.

## Dosificación del litio

El carbonato de litio está disponible en cápsulas o comprimidos de 300 mg, y en formas de liberación lenta de 300 y 450 mg. También existe una forma líquida de citrato de litio, de 300 mg/5 ml. La mayoría de los pacientes comienzan con carbonato de litio de liberación inmediata, y solo se cambia a otra forma para maximizar la tolerabilidad si es necesario.

La estrecha ventana terapéutica del tratamiento con litio (v. «Farmacocinética y farmacodinámica», anteriormente en este capítulo) complica su dosificación. De hecho, al principio se recomendaron concentraciones de litio de 0,8 a 1,2 mEq/l y ahora se recomiendan concentraciones de 0,6 a 0,8 –e incluso más bajas en algunos casos–. La dosis óptima no solo se basa en consideraciones sobre la eficacia, sino también en la tolerancia, es decir, la «mejor» dosis para prevenir las recidivas puede ser demasiado alta para que algunos pacientes la toleren. Hay que considerar las interacciones entre los fármacos (en la [tabla 47-1](#) se proporciona una lista de interacciones seleccionadas).

Tabla 47-1

Fármacos que suelen interactuar con el litio

Fármaco	Efecto
FRECUENTES	
Diuréticos: tiacídicos, del asa (p. ej., furosemida)	↑
Inhibidores de la ECA	↑
AINE	↑
Metronidazol	↑

Fármaco	Efecto
Tetraciclina	↑
Diuréticos: osmóticos, ahorradores de potasio, acetazolamida	↓
Teofilina/aminofilina	↓
Fármacos alcalinizantes de la orina	↓
Cafeína	↓
<b>INFRECIENTES PERO NOTABLES</b>	
Antipsicóticos	Riesgo de neurotoxicidad
Bupropión	Aumento del riesgo de convulsiones
ISRS	Síndrome serotoninérgico
Sales de yoduro	Hipotiroidismo

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ECA, enzima convertidora de angiotensina; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Generalmente, el médico prescribe 600 mg una vez al día a la hora de acostarse y después lo aumenta hasta 900 mg a la misma hora. Después de 5 días se comprueba la concentración de litio y la dosis se aumenta o se disminuye según sea necesario para alcanzar una concentración de entre 0,6 y 0,8 mEq/l. Aunque existen nomogramas para calcular la dosis necesaria de litio basada en una dosis de prueba inicial, debido a los problemas de toxicidad del litio los autores generalmente prefieren conocer la concentración que resulta de la administración de 900 mg antes de pautar más dosis.

Algunos datos indican que el litio puede ser mejor tolerado por los pacientes cuando se administra una vez al día, y que posiblemente cause menos complicaciones renales. Si la tolerabilidad de una dosis única se convierte en un problema –por ejemplo, debido a la sedación o a molestias digestivas–, puede utilizarse la dosificación dividida. No es necesario que sea por la mañana y por la noche, algunos pacientes prefieren la hora de la cena y la hora de acostarse.

### **Efectos adversos y su manejo**

Se ha observado que el hipotiroidismo es frecuente en los pacientes tratados con litio, y en algunos estudios se describe una prevalencia de hasta el 35%. Sin embargo, estudios más recientes indican que es mucho menos frecuente y es más habitual en las mujeres que en los hombres. Cuando se produce hipotiroidismo, generalmente se maneja añadiendo tratamiento tiroideo (T<sub>4</sub>).

El litio tiene una serie de efectos renales, que van desde molestos hasta potencialmente mortales. Quizás el más frecuente, la poliuria (incluida la nicturia) y la polidipsia

consecuente, se produce cuando el litio impide la reabsorción de agua libre en los túbulos distales, antagonizando las acciones de la hormona antidiurética. Cuando sea necesario, puede tratarse añadiendo con cuidado un diurético. Suele utilizarse primero amilorida porque tiene poco efecto sobre la concentración de litio. También pueden usarse diuréticos tiacídicos si es necesario, aunque aumentan las concentraciones de litio y suele ser necesario reducir la dosis a la mitad y vigilar estrechamente los valores del litio. Cuando se produce edema (especialmente frecuente en las extremidades inferiores) en un paciente con la función renal normal, puede utilizarse el diurético espironolactona, aunque también deben vigilarse estrechamente las concentraciones de litio y la función renal.

Más importante, el tratamiento a largo plazo con litio se asocia a la disminución del aclaramiento de creatinina en aproximadamente el 10% de los pacientes, lo que indica una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). En pequeños estudios se han observado glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial en algunos pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con litio. Cuando llega a cierto punto, este deterioro puede acelerar y aumentar de forma espectacular el riesgo de intoxicación por litio, pues las pequeñas alteraciones de la TFG pueden tener un gran efecto sobre las concentraciones de litio. Cuando la creatinina aumenta un 25% o más por encima del valor de referencia, la consulta con un nefrólogo puede ser útil para descartar otros factores que contribuyan a la disminución de la TFG (p. ej., complicaciones renales de la diabetes mellitus [DM]), y suele ser necesario suspender el litio una vez que la TFG disminuye por debajo de un valor determinado.

Aunque es infrecuente, el litio puede causar una depresión de los impulsos en el nódulo sinoauricular, que contribuye a las arritmias sinusales. También puede causar anomalías benignas en el ECG, generalmente con un aspecto similar a la hipopotasemia, que comprenden ensanchamiento del complejo QRS y aumento del intervalo PR.

La ganancia de peso es frecuente entre los pacientes tratados con litio y, aunque el mecanismo no se conoce, no es simplemente un resultado del edema inducido por el litio. Algunos estudios indican que hasta la mitad de estos pacientes experimentarán un aumento del 5 al 10% del peso. Al igual que en cualquier ganancia de peso provocada por fármacos, está justificada la intervención temprana e intensiva centrada tanto en la dieta como en el ejercicio. Una cuestión específica entre los pacientes tratados con litio con polidipsia es el consumo de refrescos o zumos con alto contenido de azúcar.

Las molestias cognitivas son frecuentes entre los pacientes tratados con litio, a veces descritas como una sensación de «niebla» o «nublado». En ocasiones se utiliza la hormona tiroidea complementaria en un intento de mejorar estos síntomas, pero no hay medios bien establecidos para el tratamiento de estas molestias, aparte de disminuir la dosis de litio.

## **Otros efectos adversos molestos**

Los efectos adversos digestivos son frecuentes entre los pacientes tratados con litio y pueden consistir en síntomas digestivos superiores (náuseas, vómitos y dispepsia) e inferiores (diarrea y calambres). Debido a que las formulaciones de liberación lenta se absorben en la parte inferior del intestino, suelen asociarse más a los últimos síntomas, mientras que las formulaciones de liberación inmediata se asocian más a menudo a los primeros síntomas. En muchos casos, dividir la dosis o tomar el fármaco junto con alimentos puede minimizar o eliminar estos síntomas. Si este no es el caso, un cambio a citrato de litio (en forma líquida) puede ser útil, aunque algunos pacientes se oponen debido al sabor de esta preparación.

Los temblores son frecuentes en el tratamiento con litio, incluso a niveles terapéuticos, y especialmente después de cada dosis cuando se alcanzan las concentraciones máximas. Estos temblores, que se asemejan al temblor fisiológico benigno, pueden empeorar por la cafeína y por la ansiedad. Normalmente se manejan cambiando el momento de tomar la dosis de litio (para asegurar que las concentraciones máximas se alcanzan durante el sueño) y puede añadirse un  $\beta$ -bloqueante (de forma permanente o según sea necesario, dependiendo de las preferencias del paciente). Suele empezarse con propranolol primero para establecer una dosis eficaz y después se cambia a atenolol por la comodidad de su administración una vez al día.

El tratamiento con litio se ha asociado al agravamiento de la psoriasis y del acné. Normalmente, no es necesario suspender el litio porque pueden controlarse con tratamientos dermatológicos.

Se produce intoxicación por litio cuando las concentraciones aumentan por encima de 1 mEq/l, y, en particular, cuando son superiores a 1,2 mEq/l. Los síntomas iniciales pueden consistir en alteraciones del habla, ataxia/marcha inestable, confusión y agitación. En el [cuadro 47-1](#) se presentan los signos y síntomas de la intoxicación por litio, y en el [cuadro 47-2](#) se muestra el tratamiento de la intoxicación aguda.

#### Cuadro 47-1 Signos de intoxicación por litio

Concentraciones superiores a 1,5 mEq/l\*

Letargo/fatiga  
Temblor intenso  
Náuseas/vómitos  
Diarrea  
Cambios visuales (visión borrosa)  
Vértigo  
Hiperreflexia  
Disartria  
Ataxia  
Confusión

Concentraciones superiores a 2,5-3 mEq/l

Convulsiones  
Coma  
Arritmia

---

\* La ausencia de síntomas significativos no descarta la intoxicación. Por otra parte, algunos síntomas pueden ser evidentes con concentraciones de solo 1 mEq/l.

#### Cuadro 47-2 Tratamiento de la intoxicación por litio

Si el paciente está comatoso/obnubilado, proteja las vías respiratorias

En casos de sospecha de sobredosis, considere el lavado gástrico. Si las concentraciones de litio son superiores a 4 mEq/l,<sup>\*</sup> o superiores a 3 mEq/l con síntomas graves, o en otros casos donde la carga de volumen no será tolerada, inicie la diálisis

No administre más dosis de litio

Comience a administrar suero salino normal i.v., 150-200 ml/h (mientras pueda tolerarse la carga de volumen)

Trate otras anomalías electrolíticas

Compruebe las concentraciones de litio aproximadamente cada 2-3 h. Inicie el proceso para determinar la causa de la intoxicación

---

<sup>\*</sup> Las recomendaciones sobre cuándo iniciar la diálisis varían, aunque la mayoría de las fuentes coinciden en que debe comenzarse de inmediato si las concentraciones son superiores a 4 mEq/l.

### **Litio en el embarazo y la lactancia materna**

El uso de litio durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado a una anomalía cardíaca potencialmente mortal conocida como anomalía de Ebstein, un espectro de cambios que generalmente comprenden insuficiencia de la válvula tricúspide e hipoplasia del ventrículo derecho. El riesgo parece ser alrededor de 10 veces mayor en los hijos de las pacientes tratadas con litio que en los de la población general, aunque el riesgo absoluto sigue siendo bastante bajo (del orden de 1:2.000). Este riesgo debe sopesarse con los peligros sustanciales para el feto de una madre con trastorno bipolar no controlado durante el embarazo.

Los cambios de la volemia materna durante el embarazo suelen causar un mayor volumen de distribución del litio que puede conducir a una disminución de sus concentraciones, por lo que el litio debe vigilarse más estrechamente y en algunos casos es necesario aumentar la dosis. En el momento de su administración, los intercambios de líquidos también pueden causar un aumento de las concentraciones de litio. Sin embargo, ya no se recomienda de forma habitual suspender el litio en el período periparto porque ha quedado claro que el riesgo de recidiva del trastorno bipolar es extremadamente alto en este período.

Las concentraciones de litio en la leche materna son sustanciales, acercándose al 50% de las concentraciones plasmáticas maternas. Por esta razón, las madres tratadas con litio no deben amamantar a sus hijos porque sus efectos sobre el desarrollo del recién nacido no están bien estudiados y el riesgo de toxicidad es alto.

### **Cumplimiento terapéutico del litio**

En estudios recientes se han documentados tasas muy bajas de cumplimiento terapéutico del litio en el trastorno bipolar, en particular en una cohorte de pacientes pertenecientes a una organización de mantenimiento de la salud.<sup>52</sup> Estos estudios ponen de relieve la importancia de la dosificación cuidadosa del litio y el manejo intensivo de los efectos adversos.

## **Controversias actuales y orientaciones futuras**



En varias revisiones recientes ha surgido la cuestión de si el litio está siendo subutilizado con respecto a otros tratamientos potencialmente menos eficaces. Esto se ha atribuido a que el litio recibe menos atención en la educación médica y, de forma más general, a los esfuerzos para la comercialización de las alternativas más nuevas, con patente, para el tratamiento del trastorno bipolar.

Si se conociera mejor el mecanismo de acción del litio sería más fácil identificar los objetivos para la farmacoterapia en el trastorno bipolar –es decir, las proteínas que pueden ser el objetivo de fármacos que podrían ejercer efectos similares a los del litio, sin su toxicidad–. Además, podría ser posible explicar por qué algunos pacientes no responden al litio y «sensibilizarlos» combinando el litio con otros fármacos. Otros estudios de la mecánica y la farmacogenética del litio serán cruciales a este respecto.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

## Bibliografía

1. Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B, eds. *Lithium in neuropsychiatry: the comprehensive guide*. London: Taylor & Francis; 2006.
2. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell*. 1989;59(3):411–419.
3. Williams RS, Eames M, Ryves WJ, et al. Loss of a prolyl oligopeptidase confers resistance to lithium by elevation of inositol (1,4,5) trisphosphate. *EMBO J*. 1999;18(10):2734–2745.
4. Chalecka-Franaszek E, Chuang DM. Lithium activates the serine/ threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(15):8745–8750.
5. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(16):8455–8459.
6. Stambolic V, Ruel L, Woodgett JR. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signaling in intact cells. *Curr Biol*. 1996;6(12):1664–1668.
7. Lucas FR, Salinas PC. WNT-7a induces axonal remodeling and increases synapsin I levels in cerebellar neurons. *Dev Biol*. 1997;192(1):31–44.
8. Phiel CJ, Klein PS. Molecular targets of lithium action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:789–813.
9. O'Brien WT, Harper AD, Jove F, et al. Glycogen synthase kinase-3 beta haploinsufficiency mimics the behavioral and molecular effects of lithium. *J Neurosci*. 2004;24(30):6791–6798.

10. Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, et al. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J Neurochem*. 2002;80(4):589–597.
11. Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, et al. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1954;17(4):250–260.
12. Prien RF, Caey Jr EM, Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;26:146–153.
13. Poolsup N, Li Wan PA, De Oliveira IR. Systematic overview of lithium treatment in acute mania. *J Clin Pharm Ther*. 2000;25:139–156.
14. Grunze H. Lithium in the acute treatment of bipolar disorders: a stock-taking. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253(3):115–119.
15. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA*. 1994;271(12):918–924.
16. Kushner SF, Khan A, Lane R, et al. Topiramate monotherapy in the management of acute mania: results of four double-blind placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*. 2006;8(1):15–27.
17. Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, et al. The increasing use of polypharmacy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(1):9–15.
18. Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):509–516.
19. Bauer MS, Mitchner L. What is a “mood stabilizer”? An evidence-based response. *Am J Psychiatry*. 2004;161:3–18.
20. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(6):906–912.
21. Prien RF, Caffey EM, Klett CJ. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness: report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 1973;28:337–341.
22. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, et al. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:1082–1088.

23. Goodwin GM. Recurrence of mania after lithium withdrawal: implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*. 1994;164:149–152.
24. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004;161:217–222.
25. Young AH, Newham JI. Lithium for maintenance therapy in bipolar disorder. *J Psychopharmacol*. 2006;20:17–22.
26. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2005;162(7):1281–1290.
27. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med*. 1989;321:1489–1493.
28. Perlis RH, Sachs GS, Lafer B, et al. Effect of abrupt change from standard to low serum levels of lithium: a reanalysis of double-blind lithium maintenance data. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1155–1159.
29. McElroy SL, Keck Jr PE, Pope Jr HG, et al. Valproate in the treatment of bipolar disorder: literature review and clinical guide-lines. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(1 Suppl.):42S–52S.
30. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:481–489.
31. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1013–1024.
32. Baldessarini RJ, Tondo L, Floris G, et al. Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients. *J Affect Disord*. 2006;61:13–22.
33. Cipriani A, Wilder H, Hawton K, et al. Lithium in the prevention of suicidal behaviour and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1805–1819.
34. Goodwin FK, Goldstein MA. Optimizing lithium treatment in bipolar disorder: a review of the literature and clinical recommendations. *J Psychiatr Pract*. 2003;9(5):333–343.
35. Walker AM. Confounding by indication. *Epidemiology*. 1996;7:335–336.

36. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treating the suicidal patient with bipolar disorder. Reducing suicide risk with lithium. *Ann NY Acad Sci.* 2001;932:24–38.
37. Tondo L, Baldessarini RJ. Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(Suppl. 9):97–104.
38. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39(6):713–720.
39. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, et al. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43(8):984–993.
40. Geller B, Cooper TB, Sun K, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1998;37(2):171–178.
41. Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, et al. A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(7):649–654.
42. Bauer M, Döpfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19:427–434.
43. Nierenberg A, Papakostas GI, Petersen T, et al. Lithium augmentation of nortriptyline for subjects resistant to multiple antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(1):92–95.
44. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163(9):1519–1530.
45. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry.* 1984;41(11):1096–1104.
46. Terao T, Oga T, Nozaki S, et al. Lithium addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Acta Psychiatr Scand.* 1995;92(3):220–224.
47. Biederman J, Lerner Y, Belmaker RH. Combination of lithium carbonate and haloperidol in schizo-affective disorder: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* 1979;36(3):327–333.

48. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, et al. Lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic and schizoaffective patients. *J Clin Psychiatry*. 1981;42(3):124–128.
49. Lerner Y, Mintzer Y, Schestatzky M. Lithium combined with halo-peridol in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*. 1988;153:359–362.
50. Collins PJ, Larkin EP, Shubsachs AP. Lithium carbonate in chronic schizophrenia—a brief trial of lithium carbonate added to neuroleptics for treatment of resistant schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;84(2):150–154.
51. Dorus W, Ostrow DG, Anton R, et al. Lithium treatment of depressed and nondepressed alcoholics. *JAMA*. 1989;262(12):1646–1652.
52. Johnson RE, McFarland BH. Lithium use and discontinuation in a health maintenance organization. *Am J Psychiatry*. 1996;153(8):993–1000.

(Stern, 20171024, pp. 524.e2-531.e2)

Stern, T. A. (20171024). *Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica, 2nd Edition* [VitalSource Bookshelf version]. Retrieved from <https://bookshelf.vitalsource.com/books/9788491132301>

La cita indicada es una instrucción. Compruebe cada cita antes del uso para obtener una mayor precisión.