

ARTÍCULO ORIGINAL

## Perfil de utilización del carbonato de litio en pacientes con trastorno afectivo bipolar en 25 ciudades de Colombia

Manuel Enrique Machado-Duque, Catalina Alzate-Carvajal, Kevin Zapata-Castañeda,  
Jorge Enrique Machado-Alba

Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia,  
Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma, S. A., Pereira, Colombia

**Introducción.** El litio es el medicamento de elección para el tratamiento del trastorno afectivo bipolar.

**Objetivo.** Determinar el perfil de uso y las reacciones secundarias del litio en pacientes con trastorno afectivo bipolar en Colombia.

**Materiales y métodos.** Se hizo un estudio observacional de cohorte retrospectiva entre el 1° de enero y el 31 de diciembre de 2013, en pacientes con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar tratados con carbonato de litio en 25 ciudades colombianas. Se evaluaron las variables sociodemográficas, las dosis del litio, la medicación simultánea con otros fármacos, las interacciones medicamentosas y las reacciones adversas. Se hizo un análisis multivariado utilizando el programa SPSS 22.0®.

**Resultados.** La edad promedio de los 331 pacientes fue de  $44,5 \pm 13,9$  años, 59,2 % de ellos eran mujeres, la dosis promedio de litio fue de  $898 \pm 294$  mg/día, y 22 % recibía dosis inferiores a las recomendadas; los participantes habían recibido el medicamento durante  $38,0 \pm 39,5$  meses en promedio (rango: 12-159 meses), y solo a 13,5 % de ellos se les había hecho el análisis de litio en sangre. El 71,3 % recibía otros medicamentos como tratamiento coadyuvante para el trastorno afectivo bipolar, especialmente clozapina (16,6 %) y ácido valproico (16,6 %). Las principales enfermedades concomitantes fueron el hipotiroidismo (18,1 %) y la hipertensión arterial (12,7 %). Se encontraron 390 interacciones medicamentosas potencialmente tóxicas y se reportaron reacciones secundarias en 1,2 % de los casos. Se encontró una asociación estadísticamente significativa con un menor riesgo de recibir tratamiento combinado en pacientes tratados en las ciudades de Bogotá (*odds ratio*, OR=0,4; p=0,025), Cartagena (OR=0,3; p=0,015) e Ibagué (OR=0,3; p=0,025).

**Conclusiones.** El litio se administraba en las dosis e intervalos recomendados, pero un porcentaje significativo recibía dosis inferiores a las recomendadas y no fue posible contrastar el efecto con los niveles de litio en suero. Se debe mejorar el reporte de reacciones adversas y la medición de los niveles de litio en suero en los pacientes con trastorno afectivo bipolar en Colombia.

**Palabras clave:** trastorno bipolar/terapia; carbonato de litio; farmacoepidemiología; interacciones de drogas; Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.2815>

### Profile of lithium carbonate use in patients with bipolar disorder in Colombia

**Introduction:** Lithium is the drug of choice for the treatment of bipolar affective disorder.

**Objective:** To define lithium therapeutic profile and adverse reactions to its use in patients with bipolar affective disorder in Colombia.

**Materials and methods:** We conducted an observational retrospective cohort study between January 1 and December 31, 2013, which included patients with a diagnosis of bipolar disorder treated with lithium carbonate in 25 Colombian cities; we evaluated socio-demographic variables, lithium dose, co-medication, drug interactions and adverse reactions. A multivariate analysis was done using SPSS 22.0.

**Results:** The 331 patients had an average age of  $44.5 \pm 13.9$  years; 59.2% were women. The mean dose of lithium was  $898 \pm 294$  mg/day; 22% received doses lower than recommended, and patients had received lithium for  $38.0 \pm 39.5$  months (range: 12-159 months). Lithium levels in blood had been measured only in 13.5% of patients; 71.3% of them had received adjuvant therapy for bipolar disorder with other drugs, especially clozapine (16.6%) and valproic acid (16.6%). The main comorbidities

#### Contribución de los autores:

Manuel Enrique Machado-Duque, Catalina Alzate-Carvajal, Kevin Zapata-Castañeda: recolección de la información de las historias clínicas

Todos los autores participaron en el diseño del protocolo de investigación, la solicitud del aval bioético, el análisis de resultados, la discusión y la escritura del manuscrito.

were hypothyroidism (18.1%) and hypertension (12.7%); 390 potentially toxic drug interactions were found, and adverse reactions were reported in 1.2% of patients. A statistically significant association was found between a lower risk of combination therapy and receiving treatment in the cities of Bogotá (OR=0.4, p=0.025), Cartagena (OR=0.3, p=0.015) and Ibagué (OR=0.3, p=0.025).

**Conclusion:** Lithium was generally used at recommended doses and intervals, but a significant percentage of patients received lower doses than those recommended, and it was not possible to compare with lithium levels in blood. Adverse reactions and blood lithium levels reporting should be improved in patients with bipolar disorder in Colombia.

**Key words:** Bipolar disorder/therapy; lithium carbonate; pharmacoepidemiology; drug interactions; Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.2815>

El trastorno afectivo bipolar es una enfermedad que tiene graves efectos de discapacidad y riesgo de suicidio, y que se caracteriza por fluctuaciones del ánimo que van de la manía a la depresión, las cuales pueden ser tratadas y controladas por separado (1). Sin embargo, las recaídas son muy comunes y discapacitantes, por lo cual su prevención es la clave para el manejo de la enfermedad (1,2). La prevalencia de esta enfermedad en Colombia y el mundo oscila entre el 1 y el 2 % de la población (3,4).

El litio es el medicamento de elección para el tratamiento de este trastorno, pero ha caído en desuso por sus potenciales efectos indeseables, la necesidad de medir los niveles en sangre, y por la aparición de anticonvulsivos y antipsicóticos que han demostrado ser también efectivos en el control de la enfermedad, aunque ninguno con mayor efectividad que el litio en el control a largo plazo (5).

Siempre ha habido preocupación por la seguridad del uso del litio, el cual es uno de los medicamentos psiquiátricos de estrecho margen terapéutico que requiere un control estricto de los niveles séricos (entre 0,6 y 1,4 mEq/L), para lo cual se deben utilizar dosis diarias entre 900 y 2.400 mg en adultos, y en el caso de adultos mayores de 65 años, entre 300 y 600 mg (6,7). Aunque los efectos secundarios más temidos, como la neurotoxicidad, se presentan frecuentemente cuando se alcanzan niveles tóxicos, se han descrito casos de reacciones graves incluso cuando las dosis son las adecuadas (8). Entre tales efectos se encuentran múltiples

alteraciones, especialmente del sistema nervioso central. En Colombia son pocos los reportes sobre la utilización del litio y sus efectos (9-14).

Dado que el litio requiere un seguimiento y control rigurosos, es importante detectar las posibles interacciones con otros medicamentos que puedan favorecer su toxicidad, tales como los diuréticos tiazídicos, ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II, los cuales disminuyen la excreción del litio y aumentan los niveles tóxicos, así como los antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos, antipsicóticos y medicamentos contra la enfermedad de Parkinson (9,15-20). Además, hay ciertas condiciones clínicas en los pacientes que favorecen la intoxicación, entre ellas la edad avanzada, las enfermedades en las cuales se disminuye la filtración glomerular, las lesiones cerebrales y las enfermedades neurológicas concomitantes (5,9,15).

En este contexto es necesario conocer y vigilar el uso del litio en la población colombiana, y aportar información sobre el perfil sociodemográfico de los pacientes con trastorno afectivo bipolar que lo reciben, así como sobre las reacciones secundarias más comúnmente reportadas, la dosis y la pauta de dosificación, los niveles séricos de litio (litemia), las interacciones medicamentosas, la medicación simultánea con otros fármacos y los factores de riesgo de intoxicación, lo cual contribuiría a la adopción de medidas que garanticen una utilización más adecuada de este tratamiento en los pacientes.

## Materiales y métodos

Se hizo un estudio observacional de corte transversal y de carácter retrospectivo, en el cual se incluyeron los datos de individuos con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar tratados con carbonato de litio, mayores de 16 años, de cualquier sexo, afiliados al régimen contributivo en el Sistema

Correspondencia:

Jorge Enrique Machado-Alba, Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira, Calle 105 N° 14-140, Pereira, Colombia  
Teléfono: (576) 313 7800; fax: (576) 313 7822  
[machado@utp.edu.co](mailto:machado@utp.edu.co)

Recibido: 27/04/15; aceptado: 18/05/16

General de Seguridad Social en Salud de Colombia (SGSSS), y atendidos en consulta médica durante un periodo no menor de 12 meses entre el 1° enero y el 31 diciembre de 2013 en 25 ciudades colombianas, entre ellas, las de mayor número de pacientes: Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali, Cartagena, Ibagué, Manizales, Medellín, Pereira y Santa Marta. Los pacientes estaban todos afiliados a una de las empresas promotoras de salud del país, la cual atiende a más de 1,6 millones de personas. Los participantes se seleccionaron por conveniencia, ya que en dicha institución se disponía de bases de datos confiables del universo de pacientes tratados con este medicamento.

Se diseñó un formato para registrar toda la información y dos estudiantes de Medicina entrenados revisaron las historias clínicas de cada paciente, previo consentimiento informado, en tanto que los investigadores validaron la calidad y confiabilidad de los datos recolectados. En la encuesta se consignaron los siguientes grupos de variables: 1) las variables sociodemográficas de edad, sexo, escolaridad (baja: analfabeta o primaria; alta: secundaria, y universitaria) y ciudad de residencia; 2) enfermedades concomitantes y factores de riesgo, como edad avanzada (65 años), enfermedades que producen disminución de la filtración glomerular, lesiones cerebrales y enfermedades neurológicas concomitantes; 3) uso del litio, es decir, las dosis diarias recibidas y la dosis diaria definida, la pauta de dosificación, el tiempo de uso, y la litemia reportada en el último control; 4) medicamentos administrados simultáneamente e interacciones con dichos medicamentos, sus dosis, y las interacciones potenciales con antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina; antiinflamatorios no esteroideos; antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y tricíclicos), antipsicóticos y medicamentos contra la enfermedad de Parkinson, y 5) las reacciones secundarias al litio reportadas en las consultas de seguimiento del paciente.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS Statistics®, versión 22.0 para Windows (IBM, EE.UU). Se utilizaron la prueba t de Student o ANOVA para la comparación de las variables cuantitativas y la de ji al cuadrado para las categóricas. Se aplicaron modelos de regresión logística binaria usando como variables dependientes el tratamiento exclusivo con litio o en combinación con otros medicamentos y la administración o ausencia de

tratamiento para enfermedades concomitantes. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

### **Consideraciones éticas**

El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, en la categoría de “investigación sin riesgo”, según la Resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; se observaron los principios de confidencialidad y de beneficencia de los pacientes según lo establecido en la Declaración de Helsinki.

### **Resultados**

En una población de 1'672.547 que se encontraba afiliada en el 2013 en 25 ciudades colombianas, se encontraron 331 pacientes con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar tratados de forma continua con carbonato de litio.

En el cuadro 1 se presentan las características sociodemográficas, los patrones de uso del litio y los otros medicamentos prescritos a estos pacientes. Se halló un predominio de personas de sexo femenino ( $n=196$ ; 59,2 %), y la edad promedio fue de  $44,5 \pm 13,9$  años. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la dosis promedio utilizada por los mayores de 65 años ( $675 \pm 333$  mg) y la de los menores de esta edad ( $915 \pm 285$  mg) ( $p < 0,001$ ). Además, se encontró que 73 pacientes adultos (22,0 %) estaban recibiendo dosis diarias menores de las recomendadas, de 900 mg, y solo en un porcentaje muy bajo de sujetos se habían medido los niveles séricos de litio en sangre durante el año de estudio.

Las principales enfermedades concomitantes detectadas fueron el hipotiroidismo ( $n=60$ ; 18,1 %), la hipertensión arterial ( $n=42$ ; 12,7 %) y la diabetes mellitus de tipo 2 ( $n=10$ ; 3,0 %).

### **Tratamiento exclusivamente con litio comparado con el tratamiento combinado**

Del total de pacientes del estudio, 28,7 % ( $n=95$ ) recibía tratamiento solo con carbonato de litio, mientras que 71,3 % ( $n=236$ ) recibía tratamiento combinado con otros medicamentos estabilizadores del ánimo. El más frecuentemente empleado fue el ácido valproico, seguido de otros psicofármacos como la clozapina y la sertralina (cuadro 1).

Mediante regresión logística, se encontró que no hubo diferencias en cuanto al sexo y la edad, pero se halló que ser tratado en Bogotá, Cartagena o

**Cuadro 1.** Características sociodemográficas, patrones de uso del litio y medicamentos recibidos concomitantemente por pacientes con trastorno afectivo bipolar en tratamiento con litio, afiliados al régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia, 2013

| Características   | Frecuencia (n=331) | Porcentaje |
|---|--------------------|------------|
| <b>Sociodemográficas</b>  |                    |            |
| Edad (promedio $\pm$ DE <sup>a</sup> , años)  | 44,5 $\pm$ 13,9    |            |
| Sexo (mujer/hombre, %)  | 196/135            | 59,2/40,8  |
| Escolaridad (alta/baja, %)  | 251/80             | 75,8/24,2  |
| Edad >65 años   | 24                 | 7,3        |
| <b>Utilización de litio</b>   |                    |            |
| Dosis prescrita (mg/día) promedio $\pm$ DE  | 898 $\pm$ 294      |            |
| Dosis prescrita para ancianos (mg/día) promedio $\pm$ DE                                    | 675 $\pm$ 333      |            |
| <b>Pauta de dosificación (veces al día, %)</b>  |                    |            |
| Una vez   | 31                 | 9,4        |
| Dos veces   | 164                | 49,5       |
| Tres veces  | 136                | 41,1       |
| Tiempo de uso del litio (meses), promedio $\pm$ DE  | 38,0 $\pm$ 39,5    |            |
| Prueba de litemia en el último año (n, %)   | 38                 | 13,5       |
| Última litemia (mEq/L) promedio $\pm$ DE  | 0,59 $\pm$ 0,25    |            |
| Tratamiento combinado: carbonato de litio + antipsicóticos, antiepilépticos, antidepresivos | 236                | 71,3       |
| <b>Medicación concomitante para sistema nervioso</b>  |                    |            |
| <b>Antipsicóticos</b>   |                    |            |
| Clozapina   | 55                 | 16,6       |
| Levomepromazina   | 39                 | 11,8       |
| Haloperidol   | 25                 | 7,6        |
| Quetiapina  | 25                 | 7,6        |
| <b>Antiepilépticos</b>  |                    |            |
| Ácido valproico   | 55                 | 16,6       |
| Carbamazepina   | 16                 | 4,8        |
| Lamotrigina   | 4                  | 1,2        |
| <b>Antidepresivos</b>   |                    |            |
| Sertralina  | 30                 | 9,1        |
| Fluoxetina  | 28                 | 8,5        |
| Trazodona   | 16                 | 4,8        |
| Imipramina  | 10                 | 3,0        |
| <b>Ansiolíticos</b>   |                    |            |
| Clonazepam  | 33                 | 10,0       |
| Lorazepam   | 20                 | 6,0        |
| Alprazolam  | 10                 | 3,0        |
| Midazolam   | 10                 | 3,0        |
| <b>Medicamentos para la enfermedad de Parkinson</b>   |                    |            |
| Biperideno  | 16                 | 4,8        |

<sup>a</sup> Desviación estándar

lbugué se asociaba de manera estadísticamente significativa con un menor riesgo de recibir tratamientos con múltiples medicamentos. Ninguna variable se asoció con un incremento del riesgo (cuadro 2).

### Medicación concomitante

Entre los pacientes incluidos en este estudio, 167 (50,5 %) recibían concomitantemente uno o varios de los siguientes grupos de medicamentos para el tratamiento de otras enfermedades, con potenciales interacciones con el litio: levotiroxina (n=60; 18,1 %), antihipertensivos, sobre todo

enalapril (n=18; 5,4 %), seguido por losartán (n=17; 5,1 %), hidroclorotiazida (n=7; 2,1 %) y metoprolol (n=7; 2,1 %). Otros medicamentos fueron el ácido acetilsalicílico (n=16; 4,8 %), la metformina (n=9; 2,7 %) y las insulinas (n=2; 0,6 %).

Al analizar la relación entre el empleo o la ausencia de medicación concomitante y otras variables mediante regresión logística, se encontró que no hubo diferencias según el sexo, la escolaridad y la dosis de litio. Se halló una asociación estadísticamente significativa con un menor riesgo de recibir medicación simultánea con otros medicamentos,

ser tratado en Bogotá y Manizales y ser menor de 35 años de edad. No se encontraron variables que se relacionaran con un mayor riesgo de recibir medicamentos para otras condiciones (cuadro 3).

Las potenciales interacciones farmacológicas con acción sobre los niveles séricos de litio, aumento del riesgo de intoxicación y posibles reacciones secundarias se presentan en el cuadro 4.

#### Reporte de reacciones secundarias del litio

Solo se reportaron cuatro reacciones secundarias durante el año de seguimiento en las historias clínicas de los 331 pacientes (1,2 %). Las reacciones secundarias reportadas fueron daño renal en dos pacientes (0,6 %), hipotiroidismo secundario al litio (0,3 %) y dermatitis con descamación (0,3 %). En la revisión de la base de datos de la notificación de reacciones secundarias, errores de medicación y problemas relacionados con medicamentos de la empresa encargada de su dispensación, no se encontraron reportes asociados con el uso del litio.

#### Comparación entre ciudades

La prescripción de litio en las diferentes ciudades se concentró en las ocho con mayor número de pacientes (90,3 %), y se presenta mediante indicadores de sexo, edad, porcentaje de dosis diaria definida, tratamiento combinado y medicación concomitante (cuadro 5).

## Discusión

Se establecieron los perfiles de utilización del carbonato de litio en una población de pacientes tratados para trastorno afectivo bipolar afiliados al SGSSS. Se halló que más de la mitad de la población pertenecía al sexo femenino, condición diferente a lo reportado por otros autores que no han encontrado tal diferencia en Europa, Latinoamérica e, incluso, en Colombia, donde la mayor prevalencia se da en los hombres, lo cual puede estar relacionado con el tipo de trastorno bipolar y amerita explorar las causas de tal diferencia (3,21-24).

El trastorno afectivo bipolar se manifiesta principalmente en la juventud; en este caso, 43 % de los pacientes pertenecía al grupo de adultos jóvenes, entre los 20 y los 40 años de edad, en tanto que los restantes casos correspondían a adultos medios y adultos mayores, lo que puede ser un indicador de que el diagnóstico y el inicio del tratamiento en el país podrían ser tardíos (25).

Con respecto a las enfermedades concomitantes más comunes en los pacientes con trastorno afectivo bipolar, los estudios muestran una importante relación con el síndrome metabólico, la ansiedad y el alcoholismo (12,26-28). En este estudio, se encontró que los problemas más comunes eran el hipotiroidismo y la hipertensión arterial sistémica, pero en proporciones similares a las que se presentan en la población general,

**Cuadro 2.** Variables asociadas al tratamiento del trastorno afectivo bipolar con litio y tratamiento combinado estabilizante del ánimo en los modelos de regresión logística, Colombia, 2013

|                          | B <sup>a</sup> | EE <sup>b</sup> | Wald  | GL <sup>c</sup> | Sig <sup>d</sup> | OR <sup>e</sup> | IC <sub>95%</sub> <sup>f</sup><br>Inferior | Superior |
|--------------------------|----------------|-----------------|-------|-----------------|------------------|-----------------|--|----------|
| Ser tratado en Bogotá    | -0,885         | 0,395           | 5,021 | 1               | 0,025            | 0,413           | 0,190                                      | 0,895    |
| Ser tratado en Manizales | 0,435          | 0,370           | 1,384 | 1               | 0,239            | 1,545           | 0,749                                      | 3,188    |
| Ser tratado en Cartagena | -1,185         | 0,487           | 5,924 | 1               | 0,015            | 0,306           | 0,118                                      | 0,794    |
| Ser tratado en Ibagué    | -1,213         | 0,542           | 5,009 | 1               | 0,025            | 0,297           | 0,103                                      | 0,860    |

A: coeficiente de regresión; B: error estándar; C: grado de libertad; D: nivel de significación; e: *odds ratio*; f: intervalo de confianza de 95 %

**Cuadro 3.** Variables asociadas al uso de medicación concomitante en pacientes con trastorno afectivo bipolar tratados con litio en los modelos de regresión logística, Colombia, 2013

|                          | B <sup>a</sup> | EE <sup>b</sup> | Wald   | GL <sup>c</sup> | Sig <sup>d</sup> | OR <sup>e</sup> | IC <sub>95%</sub> <sup>f</sup><br>Inferior | Superior |
|--------------------------|----------------|-----------------|--------|-----------------|------------------|-----------------|--|----------|
| Ser tratado en Bogotá    | -1,273         | 0,446           | 8,149  | 1               | 0,004            | 0,280           | 0,117                                      | 0,671    |
| Ser tratado en Manizales | -0,756         | 0,313           | 5,836  | 1               | 0,016            | 0,469           | 0,254                                      | 0,867    |
| Ser tratado en Pereira   | 1,981          | 1,081           | 3,355  | 1               | 0,067            | 7,249           | 0,870                                      | 60,365   |
| Escolaridad baja         | 0,128          | 0,296           | 0,186  | 1               | 0,666            | 1,136           | 0,636                                      | 2,031    |
| Edad menor de 35 años    | -2,096         | 0,595           | 12,421 | 1               | <0,001           | 0,123           | 0,038                                      | 0,394    |
| Edad entre 35 y 65 años  | -0,839         | 0,513           | 2,671  | 1               | 0,102            | 0,432           | 0,158                                      | 1,182    |

A: coeficiente de regresión; b: error estándar; c: grado de libertad; d: nivel de significación; e: *odds ratio*; f: intervalo de confianza de 95 %

por lo que se consideró que no había asociaciones importantes, pese a las diferencias encontradas entre algunas ciudades, lo cual probablemente se relacione más con los hábitos de prescripción de los médicos tratantes, hallazgo relativamente común en los estudios farmacoepidemiológicos que muestran las condiciones de formulación de los medicamentos en la práctica diaria (29).

Se ha demostrado que el tratamiento de la manía y la depresión debe incluir un estabilizador del ánimo, como el litio, el ácido valproico o la carbamazepina, o un antipsicótico atípico. En este estudio se determinó que dos terceras partes de los pacientes recibían litio simultáneamente con otro medicamento, lo cual se relacionaría con un menor control de la morbilidad o con formas más graves de esta condición (30,31).

En 16,6 % de los pacientes, en el tratamiento se combinaba el litio y el ácido valproico, lo cual tiene un

amplio respaldo científico y ha demostrado mayor efectividad en el manejo del trastorno afectivo bipolar que otras combinaciones. La eficacia de las combinaciones de litio con clozapina, levomepromazina y haloperidol tienen menor respaldo. Los pacientes que las reciben probablemente se verían beneficiados con tratamientos que combinen el ácido valproico u otros medicamentos, como quetiapina, olanzapina, lamotrigina o carbamazepina, pues hay más evidencia sobre su mayor eficacia (30,31).

Las diferencias estadísticas halladas entre el tratamiento combinado y algunas ciudades son características de los estudios farmacoepidemiológicos y pueden estar asociadas a hábitos, diferencias en la formación y actualización de los médicos, así como a la no observancia de las guías de práctica clínica (29,31).

En cuanto a las dosis empleadas en adultos, se encontró que las recibidas por esta población colombiana son, en la mayoría de los casos, las mismas que recomienda la literatura científica para mantener los niveles de litio en sangre en un rango adecuado y seguro (7,30). Las diferencias halladas en Cartagena y Valledupar, donde se emplean dosis menores que en las demás, seguramente tienen que ver con hábitos de prescripción o, incluso, con problemas en la formación y actualización de los médicos, situación que ya ha sido reportada en estudios farmacoepidemiológicos (29).

En los pacientes mayores de 65 años, se encontró que la dosis era, en promedio, 12,5 % veces más alta que la recomendada; debe señalarse que tales pacientes deben recibir dosis menores debido a que en ellos se presentan cambios en la farmacodinamia y la farmacocinética del litio y, además, sufren más enfermedades concomitantes

**Cuadro 4.** Frecuencia de interacciones medicamentosas con potencial efecto sobre los niveles séricos de litio y aumento del riesgo de intoxicación en pacientes con trastorno afectivo bipolar tratados con litio, Colombia, 2013

| Medicamentos con potenciales interacciones            | Frecuencia (n=331) | %    |
|---|--------------------|------|
| Antipsicóticos  | 143                | 43,2 |
| Antidepresivos  | 99                 | 29,9 |
| Antiepilépticos                                       | 74                 | 22,4 |
| Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina | 18                 | 5,4  |
| Antagonistas de los receptores de la angiotensina II  | 17                 | 5,1  |
| Antiinflamatorios no esteroideos                      | 16                 | 4,8  |
| Medicamentos contra la enfermedad de Parkinson        | 16                 | 4,8  |
| Diuréticos tiazídicos                                 | 7                  | 2,1  |

**Cuadro 5.** Comparación entre ocho ciudades colombianas de algunas variables demográficas, indicadores de prescripción del litio, proporción de tratamiento combinado con estabilizadores del ánimo y medicación concomitante de pacientes con trastorno afectivo bipolar, 2013

|   | Medellín<br>n=64 | Manizales<br>n=61 | Bogotá<br>n=31 | Bucaramanga<br>n=25 | Cali<br>n=21  | Barranquilla<br>n=20 | Cartagena<br>n=19 | Valledupar<br>n=11 |
|---|------------------|-------------------|----------------|---------------------|---------------|----------------------|-------------------|--------------------|
| Edad (promedio ± DE <sup>a</sup> , años)                | 48,1 ± 14,4      | 40,3 ± 13,3       | 45,2 ± 13,8    | 44,3 ± 13,2         | 42,8 ± 16,7   | 45,7 ± 9,2           | 40,0 ± 15,1       | 45,1 ± 17,1        |
| Mujeres (%)   | 48,4             | 80,3              | 51,6           | 64,0                | 57,1          | 60,0                 | 52,6              | 54,5               |
| Dosis (mg/día) promedio ± DE                            | 944,5 ± 292,3    | 831,1 ± 296,9     | 981,2 ± 352,7  | 1056,0 ± 378,6      | 885,7 ± 149,2 | 945,0 ± 146,8        | 757,8 ± 252,3     | 709,9 ± 277,3      |
| Relación entre dosis media y DDD <sup>b</sup>           | 1,0              | 0,9               | 1,1            | 1,2                 | 1,0           | 1,1                  | 0,8               | 0,8                |
| Tratamiento combinado con estabilizadores del ánimo (%) | 79,7             | 82,0              | 54,8           | 80,0                | 71,4          | 65,0                 | 47,4              | 72,7               |
| Medicación concomitante (%)                             | 59,4             | 34,4              | 25,8           | 64,0                | 61,9          | 60,0                 | 36,8              | 54,5               |

<sup>a</sup>: desviación estándar; <sup>b</sup> DDD: dosis diarias definidas: 900 mg de carbonato de litio

tratadas con medicamentos que pueden interferir con el metabolismo y la excreción del estabilizador del ánimo (7,18,32,33). En esta población, la situación es más crítica dada la poca frecuencia con que los médicos se apoyan en la medición de la litemia para establecer las concentraciones y ajustar las dosis, lo cual contrasta con lo que se recomienda internacionalmente sobre la medición de los niveles séricos y su comparación con la respuesta terapéutica para ajustar la dosis siempre que sea necesario (31).

Con respecto a los medicamentos concomitantes, el más frecuente fue la levotiroxina (18,1 %), lo cual puede ser un indicador del efecto del litio en la actividad de la tiroides, ya que puede hacer manifiesto el hipotiroidismo o acentuarlo. Se tiene claro que, en esta condición, el tratamiento con litio no es una contraindicación, pero sí debe haber un mayor control y seguimiento del uso de la hormona tiroidea para garantizar la efectividad de la terapia (28,34). Además, en este trabajo se detectó una potencial interacción con la hidroclorotiazida, prescrita en 2,1 % de los pacientes en Colombia, la cual puede elevar las concentraciones y el efecto del litio y, por ende, su toxicidad (7).

Uno de los mayores problemas hallados fue la falta de registro de las reacciones secundarias asociadas al uso del litio, pues este es un medicamento de estrecho margen terapéutico que con frecuencia causa toxicidad relacionada con las altas concentraciones en sangre, de allí la importancia de su medición periódica, la cual no se hace rutinariamente entre los pacientes colombianos, pero que varios autores consideran como una prueba esencial para el buen control de los pacientes (30,31).

Una dificultad hallada en la práctica clínica es que la prueba de litemia no está cubierta por el plan de beneficios de los afiliados al SGSSS, lo que obliga a los pacientes a asumir su costo, lo cual está fuera del alcance de muchos de ellos. Las autoridades sanitarias de Colombia deberían incluir las mediciones de litio en sangre como una prueba de control periódico de los pacientes para garantizar su seguridad y la efectividad del tratamiento (31).

Las limitaciones del estudio se relacionan con la poca información sobre los exámenes de laboratorio de algunos pacientes, en especial, la medición de los niveles de litemia y si se encontraban dentro del margen terapéutico o no, para así establecer su relación con la aparición de reacciones secundarias al medicamento, especialmente las relacionadas

con la función tiroidea. Por otro lado, no se encontró un adecuado reporte de las reacciones secundarias al litio, lo cual imposibilita establecer cuál es su incidencia en nuestro medio y determinar las condiciones que llevaron a su aparición, así como la dosis o el tiempo de uso. Teniendo en cuenta que este estudio se hizo en pacientes afiliados a una sola entidad de aseguramiento en salud del país, los resultados son extrapolables solamente a poblaciones con similares características.

Se puede concluir que en los pacientes afiliados al SGSSS con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar, se está empleando el litio combinado, principalmente, con ácido valproico o clozapina en las dosis recomendadas, aunque superiores en la población de mayores de 65 años, quienes, además, frecuentemente presentan también hipotiroidismo e hipertensión arterial sistémica, lo cual puede resultar en problemas para el control tanto del trastorno neuropsiquiátrico como de las otras enfermedades debido a las potenciales interacciones entre los fármacos.

Es necesario hacer más estudios con una población más grande, ya que en el país no hay muchas publicaciones en este campo, a pesar de que el trastorno afectivo bipolar es una enfermedad que limita la vida social y laboral de los pacientes, y altera la calidad de vida del sujeto y de las personas que lo rodean. Además, es necesario desarrollar programas de educación médica continua que garanticen la actualización de las guías de práctica clínica para el trastorno afectivo bipolar.

### Financiación

Universidad Tecnológica de Pereira y Audifarma, S. A.

### Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de intereses.

### Referencias

1. **Ferrari AJ, Saha S, McGrath JJ, Norman R, Baxter AJ, Vos T, et al.** Health states for schizophrenia and bipolar disorder within the Global Burden of Disease 2010 Study. *Popul Health Metr.* 2012;10:16. <http://dx.doi.org/10.1186/1478-7954-10-16>
2. **Malhi GS, Tanius M, Das P, Berk M.** The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry.* 2012;46:192-211. <http://dx.doi.org/10.1177/0004867412437346>
3. **Posada-Villa JA, Aguilar-Gaxiol, SA, Magaña CG, Gómez LC.** Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del Estudio Nacional de Salud Mental, Colombia. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2003;33:241-62.

4. **Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A, Morana B, Dell'Osso MC, et al.** Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;148:161-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.02.001>
5. **Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM.** Long-term lithium therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry.* 2004;161:217-22. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.217>
6. **Shetty SJ, Desai PB, Patil NM, Nayak RB.** Relationship between serum lithium, salivary lithium, and urinary lithium in patients on lithium therapy. *Biol Trace Elem Res.* 2012;147:59-62. <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-011-9295-3>
7. **Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL.** *Drug Information Handbook.* 20th ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.; 2011. p. 1143-7.
8. **Habermeyer B, Hess M, Kozomara-Hocke P, Mager R, Kawohl W.** Lithium intoxications at normal serum levels. *Psychiatr Prax.* 2008;35:198-200. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-986226>
9. **Mondragón-Valeria J, Oviedo-Lugo GF.** Neurotoxicidad por litio. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2008;37:418-27.
10. **Young W.** Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplant.* 2009;18:951-75. <http://dx.doi.org/10.3727/096368909X471251>
11. **Bocchetta A, Ardu R, Carta P, Ligas F, Sardu C, Pani A, et al.** Duration of lithium treatment is a risk factor for reduced glomerular function: A cross-sectional study. *BMC Med.* 2013;11:33. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-33>
12. **Swartz HA, Fagiolini A.** Cardiovascular disease and bipolar disorder: Risk and clinical implications. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:1563-5. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.12ac08227>
13. **Grandjean EM, Aubry JM.** Lithium: Updated human knowledge using an evidence-based approach: Part III: Clinical safety. *CNS Drugs.* 2009;23:397-418. <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200923050-00004>
14. **Shen HC, Li JY, Lo YK.** Lithium intoxication-induced acute parkinsonism complicated with hyperparathyroidism and nephrogenic diabetes insipidus: Report of a case. *Acta Neurol Taiwan.* 2007;16:231-3.
15. **Rej S, Herrmann N, Shulman K.** The effects of lithium on renal function in older adults--a systematic review. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2012;25:51-61. <http://dx.doi.org/10.1177/0891988712436690>
16. **Rätz-Bravo AE, Egger SS, Crespo S, Probst WL, Krähenbühl S.** Lithium intoxication as a result of an interaction with rofecoxib. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1189-93. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1E034>
17. **Miodownik C, Alkatnany A, Frolova K, Lerner V.** Delirium associated with lithium-quetiapine combination. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31:176-9. <http://dx.doi.org/10.1097/WNF.0b013e31814a619d>
18. **Blanche P, Raynaud E, Kerob D, Galezowski N.** Lithium intoxication in an elderly patient after combined treatment with losartan. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52:501.
19. **Ma CC, Shiah IS, Chang SW, Kao YC, Lee WK.** Telmisartan-induced lithium intoxication in a patient with schizoaffective disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66:165-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02305.x>
20. **Spinewine A, Schoevaerdt D, Mwenge GB, Swine C, Dive A.** Drug-induced lithium intoxication: A case report. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:360-1. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53126\\_10.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53126_10.x)
21. **Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al.** Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:425-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.011>
22. **Difflorio A, Jones I.** Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22:437-52. <http://dx.doi.org/10.3109/09540261.2010.514601>
23. **Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C.** Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry.* 2000;61:393-6.
24. **Kohn R, Levav I, Caldas-de Almeida JM, Vicente B, Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, et al.** Los trastornos mentales en América Latina y el Caribe: asunto prioritario para la salud pública. *Rev Panam Salud Pública.* 2005;18:229-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892005000900002>
25. **Kessing LV, Hansen HV, Christensen EM, Dam H, Gluud C, Wetterslev J.** Early Intervention Affective Disorders (EIA) Trial Group. Do young adults with bipolar disorder benefit from early intervention? *J Affect Disord.* 2014;152:154:403-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.001>
26. **Czepielewski L, Daruy Filho L, Brietzke E, Grassi-Oliveira R.** Bipolar disorder and metabolic syndrome: A systematic review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35:88-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbp.2012.00.000>
27. **Latalova K, Prasko J, Grambal A, Havlikova P, Jelenova D, Mainerova B, et al.** Bipolar disorder and anxiety disorders. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34:738-44.
28. **Chakrabarti S.** Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res.* 2011;2011:306367. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/306367>
29. **Machado-Alba JE, Plaza CD, Solarte-Gómez MJ.** Patrones de prescripción de antidepresivos en pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 2011;30:461-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892011001100009>
30. **Geddes JR, Miklowitz DJ.** Treatment of bipolar disorder. *Lancet.* 2013;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)
31. **Pfennig A, Bschor T, Falkai P, Bauer M.** The diagnosis and treatment of bipolar disorder: Recommendations from the current S3 guideline. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110:92-100. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2013.0092>
32. **Sajatovic M, Chen P.** Geriatric bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2011;34:319-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2011.02.007>
33. **D'Souza R, Rajji TK, Mulsant BH, Pollock BG.** Use of lithium in the treatment of bipolar disorder in late-life. *Curr Psychiatry Rep.* 2011;13:488-92. <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-011-0228-9>
34. **Bocchetta A, Loviselli A.** Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2006;12:2-23. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-0179-2-23>