



La utilización del litio en adultos mayores con trastorno bipolar: consideraciones especiales

► Introducción

Los adultos mayores (≥ 60 años) con trastorno bipolar (TBP) representan un 25% de los pacientes con TBP a nivel mundial, incluyendo a aquellos con inicio temprano (< 50 años) así como a quienes tuvieron inicio tardío; se estima que dicho porcentaje seguirá aumentando de forma importante.

Esta población requiere gran cantidad de cuidados. Al compararlos con pacientes que padecen otros trastornos psiquiátricos, los adultos mayores con TBP presentan un riesgo de hospitalización tres a cuatro veces mayor; asimismo, al compararlos con la población general, presentan menor esperanza de vida (15 a 20 años menos) y dos veces más riesgo de presentar enfermedades físicas como síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, infartos, trastornos endócrinos, enfermedad renal y deterioro cognitivo. Estas comorbilidades pueden asociarse a una baja efectividad y una mayor tolerancia a los medicamentos.

A pesar de que existen limitaciones en cuanto a los estudios farmacológicos relacionados al tratamiento del TBP en adultos mayores, algunos fármacos han sido identificados como efectivos en las guías internacionales. La lurasidona, la lamotrigina, la quetiapina, la asenapina y el litio, han sido efectivos en adultos mayores con episodios depresivos; mientras que el litio, el valproato, la asenapina, la quetiapina y la risperidona, muestran efectividad en episodios de manía/hipomanía. Además, el litio ha demostrado que reduce el riesgo de suicidio en pacientes con TBP. Según estudios de menor calidad la combinación de carbamazepina y gabapentina es otra opción de tratamiento para los episodios de manía/hipomanía en adultos mayores; la clozapina y la terapia electroconvulsiva son también opciones para depresión/manía resistente a tratamiento en esta población (tabla 1).

Debido a su efectividad en ambas fases de la enfermedad, el litio ha sido considerado el tratamiento de primera línea en el mantenimiento de pacientes adultos mayores con TBP.

Esta revisión describe los estudios más relevantes acerca del uso de litios en población geriátrica; su eficacia y tolerabilidad.

Tabla 1. Evidencia farmacológica en pacientes mayores de 60 años con TBP

Nivel de evidencia	Fármacos en adultos mayores con TBP
Nivel 1 Dos ECA* /metaanálisis	Lurasidona (depresión)
Nivel 2 Un ECA*	Litio (manía y mantenimiento), valproato (manía), olanzapina, lamotrigina (mantenimiento), quetiapina (depresión y manía)
Nivel 3 Un ensayo prospectivo abierto (> 10 participantes)	Lamotrigina (depresión, $n = 57$), valproato (mantenimiento), asenapina (síntomas maníacos y depresivos), aripiprazol (síntomas maníacos y depresivos)
Nivel 4 Serie de casos/consenso	Carbamazepina, clozapina, risperidona, gabapentina

*ECA = Ensayo controlado aleatorizado.

Eficacia y tolerabilidad

Eficacia de litio en adultos mayores

De acuerdo a las guías clínicas, el litio continúa siendo el estándar de oro para el tratamiento del TBP. Datos recientes sugieren que el uso de litio muestra mayor eficacia que otros tratamientos para el mantenimiento y la prevención de las recaídas; más aún, entre 30 y 40% de los pacientes con dicho trastorno son respondedores.

Al igual que otros fármacos utilizados para el tratamiento de TBP en adultos mayores, la efectividad del litio es similar a la de los adultos jóvenes; aunque la mayoría de los pacientes dentro de la población geriátrica suelen tolerar mejor dosis menores, algunos de estos requieren dosis similares a las utilizadas en adultos jóvenes para obtener la remisión.

Existen a la fecha ocho estudios geriátricos que concluyen que el litio es eficaz para el tratamiento de síntomas maníacos; otros estudios concluyen en su eficacia para disminuir la sintomatología depresiva.

Tolerabilidad del litio en adultos mayores

A pesar de ser bien tolerado en la mayoría de los pacientes, la prescripción de litio se ha limitado en las últimas décadas debido a sus efectos adversos. Aunque esto es controversial, el uso prolongado de litio se ha relacionado con mayor riesgo de padecer enfermedad renal crónica (ERC); este riesgo es aún mayor en caso de que exista diabetes insípida nefrogénica, así como alguna lesión renal aguda. Para prevenir la ERC, deben mantenerse niveles de litio de 0.4 a 0.8mmol/L, y controlar o minimizar factores de riesgo relacionados.

Asimismo, las elevaciones agudas de los niveles de litio han sido asociadas con toxicidad neurológica aguda; estas

elevaciones se presentan con mayor frecuencia en caso de deshidratación, sobredosis del medicamento, lesión renal aguda e interacciones medicamentosas. En caso de uso concomitante de medicamentos que elevan los niveles de litio (diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: IECA, bloqueadores del receptor de angiotensina: BRA y antiinflamatorios no esteroideos: AINES), se deben evaluar la función renal y los niveles de litio a los 5-7 días después del inicio del mismo.

En pacientes mayores de 65 años los niveles de litio y la función renal deben ser monitoreados cada tres meses. Se recomienda una valoración por un especialista en caso de tasa de filtración glomerular basal < 60ml/min/1.73m² o disminución de la función renal clínicamente importante y sostenida.

El uso de litio ha sido también asociado con hiperparatiroidismo (los adultos mayores tienen dos veces más riesgo que la población general, con una prevalencia 32-40%), hipercalemia y aumento de peso. Por otro lado, estudios epidemiológicos recientes sugieren que el litio presenta efectos positivos en la salud. Al compararse con otros pacientes con TBP, los usuarios de litio presentan tasas más bajas de demencia, diabetes, EVC y cáncer.

En caso de combinar el litio con anti psicóticos para el tratamiento del TBP, deben tomarse en cuenta las interacciones farmacodinámicas: aumenta el riesgo de aumento de peso, sedación y lesión renal aguda. Por otro lado, en la combinación de litio con lamotrigina, esta última no ha mostrado alterar la farmacocinética del primero.

Efectos terapéuticos del litio en adultos mayores (GERI-BD Trial)

En 2017 se llevó a cabo el primer estudio controlado aleatorizado doble ciego en adultos mayores con TBP, para evaluar la eficacia y tolerabilidad de dos tratamientos de primera línea: litio y ácido valproico.

Un grupo de 224 pacientes mayores de 60 años con síntomas de manía fue aleatorizado para recibir carbonato de litio o ácido valproico durante nueve semanas, con el objetivo de obtener concentraciones séricas de 0.08-0.99mEq/L y 80-99µm/l, respectivamente. En caso de respuesta inadecuada al tratamiento después de tres semanas del inicio del mismo, se agregó risperidona. Ambos medicamentos generaron una reducción en la puntuación en la Escala de Manía de Young a las tres semanas de seguimiento, sin embargo, el litio mostró ser superior al valproato en el seguimiento a las nueve semanas. Más aún, ambos medicamentos mostraron ser igualmente tolerados por la población de adultos mayores, considerándose como opciones seguras y con efectos adversos mínimos para este grupo de edad.

Consideraciones especiales

La mayor parte de los problemas de salud física observados en adultos mayores con TBP no se relacionan con la expo-

sición a litio. Asimismo, la mayoría de los trastornos agudos y crónicos relacionados al uso de litio pueden prevenirse mediante la prescripción de dosis seguras, la prevención de interacciones medicamentosas y de enfermedad cardiovascular y el monitoreo de los niveles del medicamento.

Aunque las recomendaciones generales para el tratamiento de adultos mayores con TBP son similares a las del grupo de adultos jóvenes, deben tomarse en cuenta consideraciones especiales; la polifarmacia y las comorbilidades son responsables del 63% y 73.3% de la toxicidad por litio en este grupo de edad respectivamente.

El litio es el tratamiento de elección para la terapia de mantenimiento en adultos mayores con TBP; se recomienda realizar monitoreos de niveles de litio (.4-.8 mmol/L para depresión, manía y mantenimiento), función tiroidea y renal a los seis meses, y posteriormente cada 12 meses. En caso de modificar las dosis del medicamento, se recomienda medir los niveles del mismo a los cinco o siete días y posteriormente a los tres o seis meses y/o cuando sea clínicamente necesario. Además, deben medirse niveles de calcio y paratohormona, así como descartar anualmente síndrome metabólico.

En cuanto a las dosis se recomienda iniciar el tratamiento con 150mg/día y monitorear niveles 12 horas después de la última toma a los cinco o siete días (0.4mml/L en depresión y mantenimiento, y 0.6mml/L en manía); posteriormente puede aumentarse la dosis según sea necesario tomando en cuenta la eficacia y la tolerabilidad. Se prefiere la ingesta nocturna del medicamento con la finalidad de evitar somnolencia diurna; y puede aplicarse en días alternos.

Puede haber interacciones medicamentosas del litio con IECA, diuréticos, AINES e inhibidores de la COX2, que han llegado a aumentar los niveles de litio hasta en un 50%; en caso de utilizarlos o modificar las dosis de los mismos, se recomienda medir los niveles de litio a los cinco o siete días después del inicio.

Conclusiones

Aunque es pequeña, existe alguna evidencia de que el litio es efectivo en todas las fases del TBP en la población de adultos mayores. Aunque pueden existir efectos adversos, el medicamento es por lo general bien tolerado. Existen consideraciones especiales para minimizar el riesgo de efectos adversos; más aún, existen datos que sugieren beneficios potenciales del uso de litio en adultos mayores. Debido a los datos y experiencia clínica con el uso de litio en la población de adultos mayores con TBP, éste continúa siendo el tratamiento de elección en este grupo de pacientes.

Sofía Vidal de la Fuente

Bibliografía

Fotso SJ, Klil-Drori S, Rej S. Using Lithium in Older Age Bipolar Disorder: Special Considerations. *Drugs Aging*, 2019 Feb;36(2):147-154. doi: 10.1007/s40266-018-0628-1