



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LITIO

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos.

Código ATC: N05AN.01

3.1. Farmacodinamia

El litio es catión monovalente con propiedades estabilizadoras del estado de ánimo, empleado para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar.

Su mecanismo de acción sobre el sistema nervioso central es complejo, multifactorial y, hasta la fecha, no bien comprendido. La evidencia clínica y experimental disponible sugiere que el litio altera el transporte de sodio en las células nerviosas y musculares, modifica la síntesis, almacenamiento, liberación y recaptación de algunos neurotransmisores (como serotonina y catecolaminas) e interfiere diversos sistemas de segundo mensajero que modulan procesos de neurotransmisión.

El litio parece preservar o incrementar el volumen de las estructuras cerebrales involucradas en la regulación emocional como la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala, lo cual permite suponer un efecto neuroprotector. Se han descrito acciones en tal sentido que incluyen: aumento del aclaramiento del glutamato, aumento de la defensa anti-oxidante, inhibición de la actividad de la enzima glucógeno sintasa quinasa 3 apoptósica, incremento de los niveles de la proteína antiapoptósica Bcl-2 y aumento de la expresión de factores neurotrópicos (como el factor neurotrópico derivado del cerebro). Se ha observado también generación de nuevas neuronas, lo que sugiere un efecto neuroproliferativo.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración por vía oral como sal carbonato, el litio se absorbe en el tracto gastrointestinal en un 95-100% y produce niveles séricos pío en 0.5-3 horas. Genera un inicio de acción antimaníaco apreciable en 5-7 días con el uso continuo y un efecto terapéutico máximo a los 10-21 días. Los alimentos no afectan su biodisponibilidad.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales (Vd: 0.7-0.9 L/kg) alcanzando concentraciones elevadas en tejido cerebral, huesos, tiroides y glóbulos rojos. Atraviesa la placenta y difunde a la leche materna. No se une a proteínas plasmáticas.

No sufre metabolismo y se excreta intacto por vía renal (>95%) y en escasa magnitud por las heces, el sudor y la saliva. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 24 horas y aumenta a 36 horas en ancianos y a 40-50 horas en pacientes con insuficiencia renal.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No existe información disponible sobre el potencial carcinogénico y mutagénico del litio, ni de sus efectos sobre la fertilidad. Los estudios de reproducción mostraron embrioletalidad y hendidura palatina en ratones y trastornos de implantación en ratas.

4. INDICACIONES

Tratamiento de los episodios maníacos del trastorno bipolar.

5. POSOLOGIA

Se formula como sal carbonato en presentaciones sólidas de administración oral y las dosis se expresan en términos de carbonato de litio.

5.1. Dosis

Las dosis deben individualizarse con base en los niveles séricos de litio (litemia) y la respuesta clínica del paciente.

Adultos: Dosis inicial de 600 mg cada 8 horas, que genera niveles séricos de litio entre 1 y 1.5 mEq/L. Mantener la dosis hasta lograr la estabilización de la litemia y de la condición clínica. A continuación, reducir gradualmente la dosis hasta obtener niveles séricos estables de litio en un rango de 0.6-1.2 mEq/L, lo cual ocurre por lo general con dosis de 300 mg cada 8 horas (dosis de mantenimiento).

Durante la fase inicial del tratamiento se debe determinar la litemia 2 veces por semana y durante la fase de mantenimiento (posterior a la estabilización), cada 2 meses.

5.2. Dosis máxima diaria

2.4 g/día.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: En pacientes con disfunción renal leve a moderada (depuración de creatinina entre 30 y 69 mL/min) iniciar con dosis inferiores a las recomendadas para pacientes con función renal normal y ajustar lentamente con base en la litemia y la respuesta clínica. En pacientes con insuficiencia grave (depuración de creatinina menor de 30 mL/min) el uso está contraindicado.

Insuficiencia hepática: No se requieren ajustes de dosificación.

Ancianos: Dado que por su edad estos pacientes son más propensos a los efectos adversos de los medicamentos y, por lo general, tienen mayor probabilidad de presentar limitaciones funcionales y depurativas que podrían complicar el tratamiento e incrementar los riesgos, se recomienda en ellos iniciar el tratamiento con la dosis más baja del rango posológico y ajustarla gradualmente según necesidad y tolerancia.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Capsulas liberación convencional. Administrar por vía oral con agua, preferiblemente con las comidas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado con porcentajes de incidencia y severidad variables:

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: Leucocitosis.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómito, disgeusia, diarrea, boca seca, sialorrea, dolor abdominal, gastritis, incontinencia fecal.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Anorexia, hiperglicemia, hipercalcemia, aumento o pérdida de peso, deshidratación.

Trastornos endocrinos: Bocio eutiroideo y/o hipotiroidismo, hiperparatiroidismo.

Trastornos renales y urinarios: Síntomas de diabetes insípida nefrogénica (sed y/o poliuria), albuminuria, oliguria, glicosuria, depuración de creatinina disminuida, incontinencia urinaria, cambios morfológicos renales (asociados al uso crónico).

Trastornos cardiovasculares: Arritmias cardíacas, bradicardia, hipotensión, edema periférico, alteraciones electrocardiográficas (aplanamiento o inversión de la onda T y prolongación del intervalo QT), disfunción del nodo sinusal, colapso circulatorio periférico, bloqueo AV, frialdad de las extremidades.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema nervioso: Ataxia, mareo, confusión, somnolencia, dolor de cabeza, reacciones extrapiramidales, distonía, hipertonía, fatiga, cansancio, letargia, disartria, movimientos coreoatetoides, trastornos de memoria, pérdida de la consciencia, hiperreflexia, irritabilidad muscular (fasciculaciones y contracción clónica de las extremidades), retardo psicomotor, temblor fino en las manos, pseudotumor cerebral, estupor, coma, convulsiones, miastenia gravis.

Trastornos músculo-esqueléticos: Debilidad muscular.

Trastornos del oído y laberinto: Vértigo.

Trastornos oculares: Visión borrosa, nistagmo, escotoma, exoftalmos.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Disfunción sexual.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia, folliculitis, sequedad y fragilidad capilar, acné o erupción acneiforme, anestesia cutánea, aparición o exacerbación de psoriasis, úlceras cutáneas, xerosis, prurito generalizado con o sin erupción.

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina II, diuréticos tiazidas, tetraciclinas y el metronidazol pueden aumentar los niveles séricos del litio y conducir a toxicidad.

Diuréticos (como Acetazolamida, Amilorida, Furosemida y Espironolactona), xantinas (como Teofilina y cafeína), bicarbonato de sodio, cloruro de sodio y Verapamilo pueden reducir las concentraciones plasmáticas del litio y comprometer su eficacia terapéutica.

En pacientes tratados simultáneamente con litio y Haloperidol se ha descrito la aparición de un síndrome encefalopático (caracterizado por debilidad, letargia, fiebre, temblor, confusión, síntomas extrapiramidales, leucocitosis, aumento de enzimas hepáticas y de nitrógeno uréico sanguíneo) seguido por lesión cerebral irreversible.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El litio en combinación con bloqueantes de los canales de calcio puede dar lugar a efectos adversos neurológicos, gastrointestinales y cardíacos (bradicardia).

El uso simultáneo de litio y anticonvulsivantes (como Carbamazepina y Fenitoína), antipsicóticos (como Tioridazina, Clorpromazina y Clozapina) y metildopa podría provocar neurotoxicidad.

El uso combinado de litio y agentes con actividad serotoninérgica (como: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, inhibidores de monoamino-oxidasa, agonistas de los receptores 5-HT (triptanos), antidepresivos tricíclicos, Tramadol, Fentanilo, Bupiriona y la hierba de San Juan, entre otros), puede conducir al desarrollo de un síndrome serotoninérgico.

La co-administración de litio con medicamentos que producen prolongación del intervalo QT podría incrementar el riesgo en tal sentido. Algunos fármacos con este potencial incluyen: antiarrítmicos clase IA (como Quinidina, Disopiramida y Procainamida) o clase III (como Amiodarona y Sotalol), antidepresivos (como Citalopram, Fluoxetina y los tricíclicos), fluoroquinolonas (como Ciprofloxacino y Moxifloxacino), macrólidos (como Eritromicina y Claritromicina), antimicóticos (como Ketoconazol y Fluconazol), antipsicóticos (como Haloperidol, Pimozida y Clorpromazina), Domperidona y Ondansetron, entre otros.

El litio puede prolongar el efecto de bloqueantes neuromusculares como Succinilcolina y Pancuronio.

El uso concurrente de litio y yoduros puede resultar en un efecto hipotiroideo aditivo o sinérgico.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El litio es un agente de rango posológico estrecho y riesgo elevado de toxicidad con dosis cercanas a las consideradas como terapéuticas. Por lo tanto, se debe procurar siempre el uso de la dosis efectiva más baja posible. La toxicidad se manifiesta por lo general con valores de litemia superiores a 1.5 mEq/L.

El litio disminuye la re-absorción de sodio en los túbulos renales y puede dar lugar a depleción de dicho catión. Por ello, durante el tratamiento los pacientes deben





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

mantener una dieta normal que incluya la ingesta adecuada de sal y líquidos (2.5-3 L/día), al menos durante la fase inicial de estabilización. Las circunstancias asociadas a reducción o pérdidas de sodio y fluidos, como diarrea, vómitos, sudoración excesiva, infecciones que cursan con temperaturas elevadas o el uso concomitante de diuréticos, favorecen la toxicidad. En algunos casos podría resultar necesario reducir o suspender temporalmente la dosificación del producto.

Los pacientes y sus familiares o cuidadores deben ser informados de los síntomas precoces de la toxicidad por litio (somnia, ataxia, náuseas, vómito, diarrea, debilidad muscular, temblor y visión borrosa) y advertidos de la importancia de suspender el tratamiento y notificar al médico si estos se presentan.

Dado que el litio se excreta mayoritariamente por la orina, en pacientes con disfunción renal podría ocurrir acumulación con el uso crónico y dar lugar a toxicidad. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia leve a moderada se recomienda usar con precaución y determinar periódicamente sus niveles séricos. En presencia de disfunción severa el uso está contraindicado.

Sumado a lo anterior, se debe tener presente que el uso prolongado de litio se ha asociado a reducción de la actividad concentradora del riñón que se manifiesta en ocasiones con síntomas que asemejan una diabetes insípida nefrogénica, como polidipsia y/o poliuria. En tales casos, los pacientes deben ser adecuadamente manejados a objeto de evitar una deshidratación y la consecuente toxicidad por litio. Se han notificado también cambios morfológicos con fibrosis glomerular e intersticial y atrofia de nefronas. Por ello, y adicional al control periódico de la litemia, se debe evaluar con frecuencia la función renal; y si aparecen alteraciones funcionales repentinas y/o progresivas, se deberá reconsiderar el tratamiento.

Debido al riesgo elevado de toxicidad por litio, en pacientes con enfermedad cardiovascular grave o severamente debilitados, con deshidratación severa, depleción de sodio o terapia concomitante con diuréticos, se debe evitar el uso del producto.

Los pacientes de edad avanzada resultan particularmente sensibles a la toxicidad del litio y podrían presentar reacciones adversas con niveles séricos del catión usualmente tolerados por pacientes de menor edad. En consecuencia, se recomienda en ellos usar el producto con precaución extrema y controlar con mayor frecuencia la litemia.

Debido al riesgo de hipotiroidismo asociado al uso prolongado del producto, en pacientes que previo al tratamiento ya presentan dicha condición se recomienda





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

usar con cautela, evaluar con frecuencia de la función tiroidea y utilizar tratamiento tiroideo suplementario en caso necesario.

El uso del producto puede provocar mareo, somnolencia y confusión mental, lo cual podría comprometer la capacidad y/o habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto.

La eficacia y seguridad del litio en niños menores de 18 años no ha sido bien establecida.

Adminístrese con precaución en pacientes con trastornos hidroelectrolíticos, cardiovasculares, renales, epilepsia, diabetes mellitus, parkinsonismo, hiperparatiroidismo, hiper e hipotiroidismo, daño orgánico cerebral y esquizofrenia.

Debe realizarse control periódico estricto de los niveles séricos a fin de evitar intoxicaciones.

8.2. Embarazo

En ensayos experimentales se han observado daños fetales inducidos por litio y existe evidencia epidemiológica que asocia su uso durante el embarazo a un riesgo elevado de malformaciones cardíacas congénitas (incluyendo anomalía de Ebstein), polihidramnios, trastornos de la función tiroidea, hipoglicemia, diabetes insípida y (si se usa cercano al parto) signos neonatales de toxicidad por litio, como letargia e hipotonía muscular severa acompañada con dificultad respiratoria. Debido a ello, se recomienda evitar su uso durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que el litio se excreta en la leche materna y no se conoce la seguridad de su administración durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Enfermedad cardiovascular o renal severas.

Pacientes severamente debilitados o con deshidratación severa, depleción de sodio o tratamiento concomitante con diuréticos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La intoxicación por litio puede ocurrir por el uso crónico o tras la ingestión aguda de una dosis elevada. En ambos casos la gravedad del cuadro dependerá de los niveles séricos que se generen. Niveles séricos de litio entre 1.5 y 2.5 mEq/L por lo general se asocian a una intoxicación leve a moderada; niveles entre 2.5 y 3.5 mEq/L corresponden a una intoxicación grave y concentraciones superiores a 3.5 mEq/L son indicativas de una intoxicación potencialmente letal.

Los síntomas más comunes de la intoxicación incluyen:

Leves: Náuseas, diarrea, visión borrosa, poliuria, aturdimiento, debilidad y somnolencia.

Moderados: Confusión, fasciculaciones, reflejos tendinosos profundos aumentados, contracciones mioclónicas, movimientos coreoatetoides, incontinencia urinaria o fecal, inquietud, cansancio y estupor.

Severos: Coma, convulsiones, síndrome cerebelar, arritmias cardíacas, alteraciones electrocardiográficas, hipotensión, colapso circulatorio, trastornos electrolíticos, deshidratación, falla renal y muerte.

10.2. Tratamiento

Si la intoxicación se asocia al uso crónico se debe suspender temporalmente la medicación, monitorizar los niveles séricos de litio e iniciar tratamiento sintomático y de soporte, con corrección del balance hidro-electrolítico (si fuese necesario) y mantenimiento de la función renal y respiratoria. Se debe vigilar la función cardíaca y tiroidea. En situaciones graves la hemodiálisis es efectiva para remover el litio.

Si la intoxicación ocurre por la ingesta aguda de una dosis elevada y es reciente (menos de 60 minutos) se deben practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente), seguidas por el manejo sintomático y de soporte conforme a lo señalado anteriormente. El carbón activado no adsorbe el litio.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No se administre en el embarazo o cuando se sospeche su existencia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Si durante el uso de este medicamento se presenta algún síntoma inusual o reacción adversa, suspenda el tratamiento e informe inmediatamente al médico.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como conducir vehículos u operar maquinarias.

No exceda la dosis recomendada.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Embarazo.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

